

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03820498.3

C07D215/46

A61K 31/4709

A61K 31/4706

A61P 31/18

C07D215/48

C07D401/12

C07D403/12

[43] 公开日 2005 年 10 月 5 日

[11] 公开号 CN 1678586A

[22] 申请日 2003.6.24 [21] 申请号 03820498.3

[30] 优先权

[32] 2002. 6. 27 [33] US [31] 60/451,687

[86] 国际申请 PCT/US2003/020950 2003. 6. 24

[87] 国际公布 WO2004/002960 英 2004. 1. 8

[85] 进入国家阶段日期 2005. 2. 28

[71] 申请人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 劳拉·邓宁 斯特凡·雅罗赫

莫妮卡·J·科恰妮 李卫松

练雄东 梁美娜 卢寿福

詹姆斯·奥努弗尔 加里·菲利普斯

魏国平 叶 斌

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

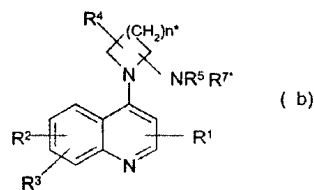
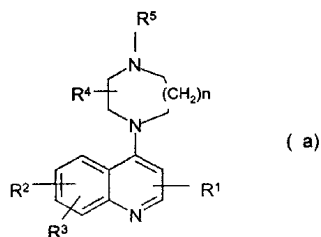
C07D417/12 C07D405/12 C07D401/14

权利要求书 22 页 说明书 230 页

[54] 发明名称 取代的喹啉 CCR5 受体拮抗剂

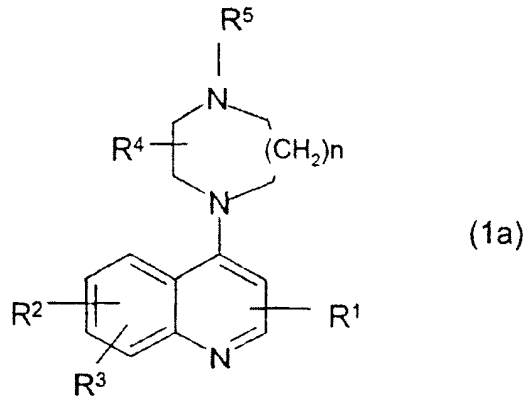
[57] 摘要

本发明涉及式 (1a) 或 (1b) 的 CCR5 受体拮抗剂、其其对映体、非对映异构体、盐和溶剂化物，其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 如说明书中所定义。本发明还涉及使用这些化合物来治疗 CCR5 介导的疾病的方法。

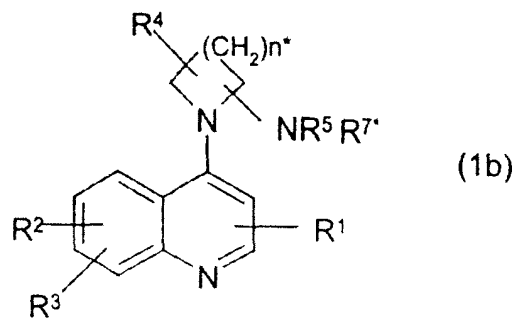


ISSN 1008-4274

1、一种治疗炎性或者免疫调节性疾病的方法，其包括向需要此治疗的患者给药有效量的至少一种式(1a)或(1b)的化合物、其对映体、非对映异构体、盐和溶剂化物，



或



其中：

$R^1$  和  $R^{1*}$  独立地是氢、取代或未取代的氨基、烷基、卤烷基、羟基、烷氧基或  $-C(O)OR^{9a}$ ；

$R^2$ 、 $R^{2*}$ 、 $R^3$  和  $R^{3*}$  独立地是氢、烷基、卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、硝基、氰基或烷氧基；

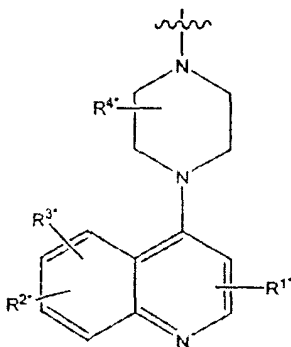
$R^4$  和  $R^{4*}$  独立地是氢或者一个或多个烷基；

$R^5$  是 (1) 氢，或

(2)  $R^9$ 、 $R^9$ -氨基环烷基、 $R^9$ -氨基环烯基、(烷氧基)羰基、(芳基氧基)羰基、 $-SO_2-R^9$ 、 $-C(=O)-NR^7R^9$ 、 $-C(=O)-NR^7-SO_2R^9$ 、 $-C(=$

O)-R<sup>6</sup>、-C(=O)-R<sup>9</sup>、-C(=NR<sup>10</sup>)-R<sup>9</sup>、-C(=S)-R<sup>9</sup>、-C(=NR<sup>10</sup>)-NHR<sup>9</sup>、-C(=S)-NHR<sup>9</sup>、或-C(=S)-NR<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>，它们中的任意一个都可以是取代或未取代的；

R<sup>6</sup> 是以下式的基团：



R<sup>7</sup> 和 R<sup>7\*</sup> 独立地是氢、取代或未取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、或取代或未取代的芳基；  
R<sup>9</sup> 是芳基烷基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、烷基、杂环基烷基、芳基或杂环基，它们中的任意一个都可以是取代或未取代的；

R<sup>9a</sup> 是 (1) 氢，或

(2) 芳基烷基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、烷基、杂环基烷基、芳基或杂环基，它们中的任意一个都可以是取代或未取代的；

R<sup>10</sup> 是 (1) 氢或氰基；

(2) 烷基或烷氧基，它们中任意一个任选是取代的；

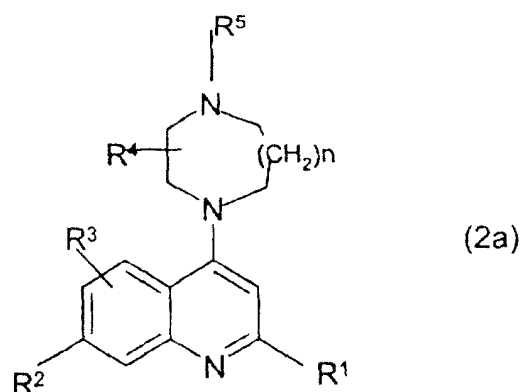
n 是 0、1、2 或 3；以及

n\* 是 1、2 或 3。

2、如权利要求 1 所述的方法，其中所述炎性或免疫调节性疾病选自于多发性硬化、关节炎或牛皮癣。

3、如权利要求 2 所述的方法，其中所述化合物是式 (1a) 的化合物。

4、如权利要求 3 所述的方法，其中所述化合物是式 (2a) 的化合物、其对映体、非对映异构体、盐和溶剂化物，



其中：

$R^1$  是氢、氨基或取代的氨基；

$R^2$  是卤素；

$R^3$  是氢、烷基、卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、硝基、氰基或烷氧基；

$R^4$  是氢或者一个或多个烷基；

$R^5$  是烷氧基羰基、 $-C(=O)NHR^9$ 、 $-C(=O)-NR^7-SO_2R^9$ 、 $-C(=S)NHR^9$  或  $-C(=S)-NR^7-SO_2R^9$ ；

$R^9$  是环烷基、环烯基、杂环基、杂环基烷基、芳基或芳基烷基，它们中的任意一个可以是任选取代的。

5、如权利要求 4 所述的方法，其中：

$R^1$  是氢或氨基；

$R^5$  是  $-C(=O)NHR^9$ 、或  $-C(=S)NHR^9$ ；

$R^9$  是杂环，其任选被 1—3 个羟基、氧代或硫代基团取代，并且进一步任选被一个或者多个以下基团取代：

(i)  $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)R^{15}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)OR^{15}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-SO_2R^{15a}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=S)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)NR^{16}-SO_2R^{15b}$ ；

(ii) 芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、环烷基或环烷基烷基，它们中的任意一个可任选独立地被一个或者多个卤素、烷氧基、羟

基、或卤烷基取代;

(iii) 氰基;

$R^{15}$  是氢、烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基;

$R^{15a}$  是氢、烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基, 条件是: 当  $m$  为 0 时,  $R^{15a}$  不是氢;

$R^{15b}$  是烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基;

$R^{16}$  和  $R^{17}$  独立地是氢、烷基、烯基、环烷基、卤烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基氧基烷基、烯基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基;

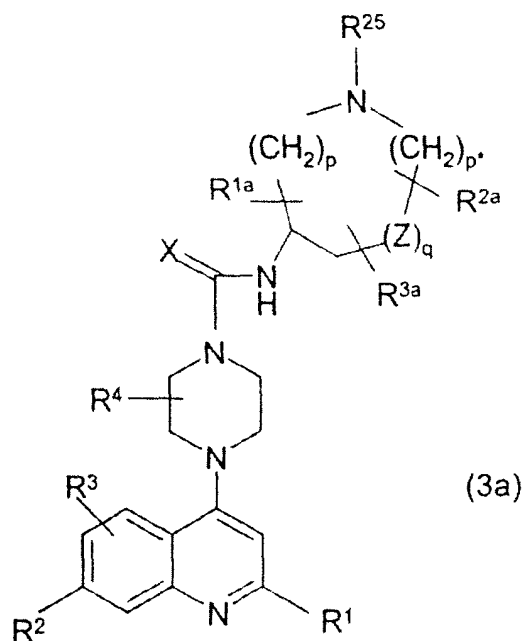
或  $R^{16}$  和  $R^{17}$  与它们所连接的氮原子组合形成杂环基;

$R^{20}$  和  $R^{21}$  分别是相同或不同的, 而且独立地选自于氢或烷基;

$M$  是 0、1、2 或 3; 以及

$n$  是 0。

6、如权利要求 5 所述的方法, 其中所述化合物是式(3a)的化合物,



其中：

$R^1$  是氢或氨基；

$R^2$  是卤素；

$R^3$  是氢、烷基、卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、硝基、氰基或烷氧基；

$R^4$  是氢或者一个或多个烷基；

$R^{1a}$ 、 $R^{2a}$  和  $R^{3a}$  独立地选自于氢、氧代、硫代，或者在键合至相邻环碳原子时， $R^{2a}$  和  $R^{3a}$  可组合形成稠合芳基或杂环；

$R^{25}$  是

(i) 氢或氰基

(ii) 烷基、环烷基、卤烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基氧基烷基、烯基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基或芳基烷基，它们中的任意一个可独立地任选被 1—3 个卤素、烷氧基、羟基、烷基或卤烷基取代；或

(iii)  $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)R^{15}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)OR^{15}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-SO_2R^{15a}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=S)NR^{16}R^{17}$ ；  
或  $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)NR^{16}-SO_2R^{15b}$ ；

$R^{15}$  是氢、烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基；

$R^{15a}$  是氢、烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基，条件是：当  $m$  为 0 时， $R^{15a}$  不是氢；

$R^{15b}$  是烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基；

$R^{16}$  和  $R^{17}$  独立地是氢、烷基、环烷基、卤烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基氧基烷基、烯基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基或芳基烷基；  
或  $R^{16}$  和  $R^{17}$  与它们所连接的氮原子组合形成杂环基；

$R^{20}$  和  $R^{21}$  分别相同或不同并独立地选自于氢或烷基；

Z 是-S-、-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-;

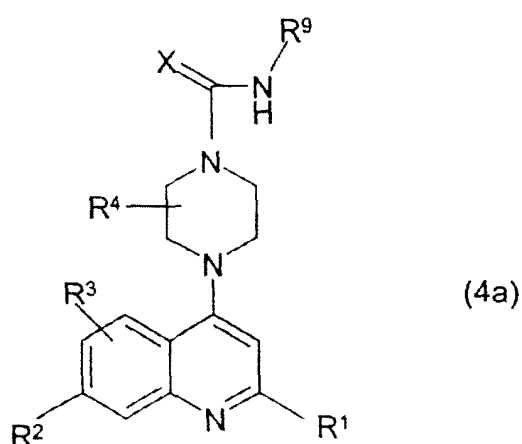
p 是 1 或 2;

p\*是 0、1、2、3 或 4;

q 是 0 或 1;

m 是 0、1 或 2。

7、如权利要求 3 所述的方法，其中所述化合物是式(4a) 的化合物:



其中

R<sup>1</sup> 是氢或氨基;

R<sup>2</sup> 是卤素;

R<sup>3</sup> 是氢、烷基、卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、硝基、氰基或烷氧基;

R<sup>4</sup> 是氢或者一个或多个烷基;

R<sup>9</sup> 是

(a) 烷基、卤烷基、烷氧基羰基烷基、-CH<sub>2</sub>-C(=O)OR<sup>15</sup>、-CH<sub>2</sub>-C(=O)R<sup>15</sup> 或-CH<sub>2</sub>-C(=O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>;

(b) 环烷基，其任选被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代：  
烷基、卤烷基、烷氧基、芳基氧基、芳基烷基氧基、杂芳基氧基、  
卤素、羟基、氧代、硫代、=N-OR<sup>15</sup>、-(CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)OR<sup>15</sup>、  
-(CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)R<sup>15</sup>、-(CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>;

(c) 芳基, 其任选被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代: 烷基、烷氧基、杂芳基氧基、卤素、羟基、氧代、硫代、 $=N-OR^{15}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)OR^{15}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)R^{15}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)NR^{16}R^{17}$ ;或

(d) 杂芳基, 其任选被 1-3 个独立地选自于以下组中的基团取代: 烷基、烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、卤素、羟基、氧代、硫代、 $=N-OR^{15}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)OR^{15}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)R^{15}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)NR^{16}R^{17}$ ,

$R^{15}$  是氢、烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基;

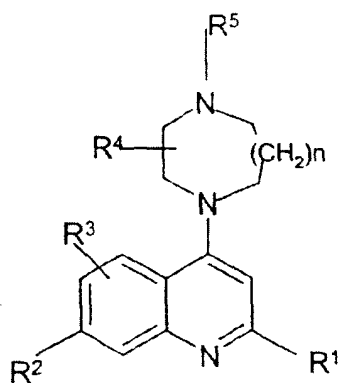
$R^{16}$  和  $R^{17}$  独立地是氢、烷基、环烷基、卤烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基氧基烷基、烯基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基或芳基烷基;

或  $R^{16}$  和  $R^{17}$  与它们所连接的氮原子组合形成杂环基;

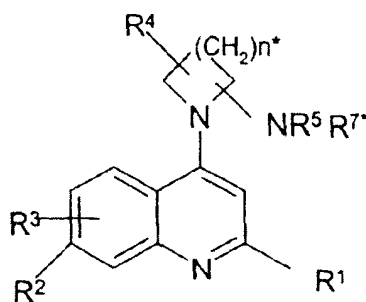
$R^{20}$  和  $R^{21}$  分别相同或不同并独立地选自于氢或烷基;

$m$  是 0、1 或 2。

8、式(2a)或(2b)的化合物、其对映体、非对映异构体、盐和溶剂化物,



(2a)



(2b)

其中:

$R^1$  是氢、氨基或取代的氨基;

$R^2$  是卤素;



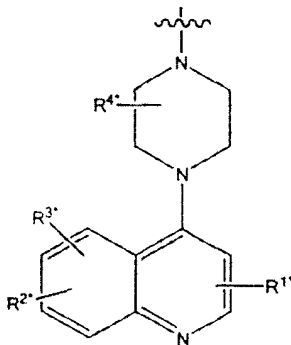
$R^3$  是氢、烷基、卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、硝基、氰基或烷氧基;

$R^4$  是氢或者一个或多个烷基;

$R^5$  是 (1) 氢, 或

(2)  $R^9$ 、 $R^9$ -氨基环烷基、 $R^9$ -氨基环烯基、(烷氧基)羰基、(芳基氧基)羰基、 $-\text{SO}_2\text{-R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-NR}^7\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-NR}^7\text{-SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{-R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{-R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{-NHR}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{-NHR}^9$ 、或 $-\text{C}(=\text{S})\text{-NR}^7\text{-SO}_2\text{R}^9$ , 它们中的任意一个都可以是取代或未取代的;

$R^6$  是以下式的基团:



$R^7$  和  $R^{7*}$  独立地是氢、取代或未取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基、或取代或未取代的芳基;

$R^9$  是芳基烷基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、烷基、杂环基烷基、芳基或杂环基, 它们中的任意一个都可以是取代或未取代的;

$R^{10}$  是 (1) 氢或氰基;

(2) 烷基或烷氧基, 它们中任意一个任选是取代的;

$n$  是 0、1、2 或 3; 以及

$n^*$  是 1、2 或 3。

9、如权利要求 8 所述的化合物, 其中:

$R^5$  是烷氧基羰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-NHR}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-NR}^7\text{-SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{-NHR}^9$ 、或 $-\text{C}(=\text{S})\text{-NR}^7\text{-SO}_2\text{R}^9$ , 以及

$R^9$  是环烷基、环烯基、杂环基、杂环基烷基、芳基或芳基烷基, 它们中

的任意一个都可以是取代或未取代的

10、如权利要求 9 所述的化合物，其中：

$R^1$  是氢或氨基；

$R^3$  是氢；

$R^4$  是氢；

$R^5$  是  $-C(=O)NHR^9$ 、或  $-C(=S)NHR^9$ ；

$R^9$  是杂环，其任选被 1—3 个羟基、氧代或硫代基团取代，并且进一步任选被一个或者多个以下基团取代：

(i)  $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)R^{15}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)OR^{15}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-SO_2R^{15a}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=S)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)NR^{16}-SO_2R^{15b}$ ；

(ii) 芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、环烷基或环烷基烷基，它们中的任意一个可任选独立地被一个或者多个卤素、烷氧基、羟基、或卤烷基取代；

(iii) 氰基；

$R^{15}$  是氢、烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基；

$R^{15a}$  是氢、烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基，条件是：当  $m$  为 0 时， $R^{15a}$  不是氢；

$R^{15b}$  是烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基；

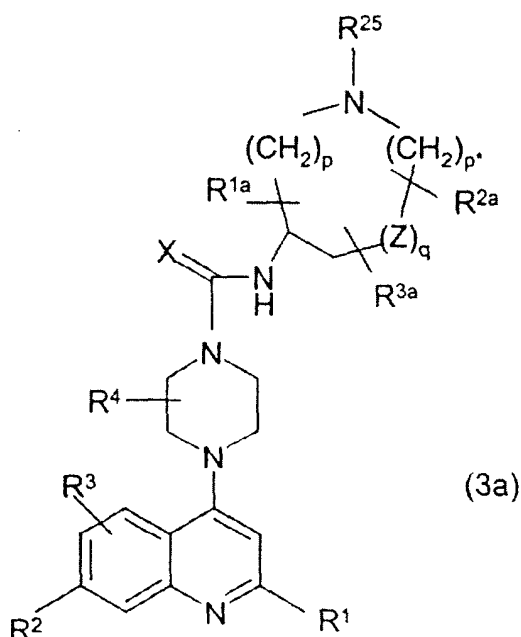
$R^{16}$  和  $R^{17}$  独立地是氢、烷基、烯基、环烷基、卤烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基氧基烷基、烯基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基；

或  $R^{16}$  和  $R^{17}$  与它们所连接的氮原子组合形成杂环基；

$R^{20}$  和  $R^{21}$  在同时出现时分别是相同或不同的，且独立地选自于氢或烷基；

m 是 0、1、2 或 3; 以及  
n 是 0。

11、如权利要求 9 所述的化合物, 其中该化合物是式(3a)的化合物,



其中:

$R^1$  是氢或氨基;

$R^3$  是氢、烷基、卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、硝基、氰基或烷氧基;

$R^4$  是氢或者一个或多个烷基;

$R^{1a}$ 、 $R^{2a}$  和  $R^{3a}$  独立地选自于氢、氧代、硫代, 或者在键合至相邻环碳原子时,  $R^{2a}$  和  $R^{3a}$  可组合形成稠合芳基或杂环;

$R^{25}$  是

(i) 氢或氰基

(ii) 烷基、环烷基、卤烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基氧基烷基、烯基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基或芳基烷基, 它们中的任意一个可独立地任选被 1—3 个卤素、烷氧基、羟基、烷基或卤烷基取代;或

(iii)  $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{SO}_2\text{R}^{15a}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ;  
或 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}-\text{SO}_2\text{R}^{15b}$ ;

$\text{R}^{15}$  是氢、烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基;

$\text{R}^{15a}$  是氢、烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基, 条件是: 当  $m$  为 0 时,  $\text{R}^{15a}$  不是氢;

$\text{R}^{15b}$  是烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基;

$\text{R}^{16}$  和  $\text{R}^{17}$  独立地是氢、烷基、环烷基、卤烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基氧基烷基、烯基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基或芳基烷基;  
或  $\text{R}^{16}$  和  $\text{R}^{17}$  与它们所连接的氮原子组合形成杂环基;

$\text{R}^{20}$  和  $\text{R}^{21}$  分别相同或不同并独立地选自于氢或烷基;

$Z$  是  $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$  或  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ;

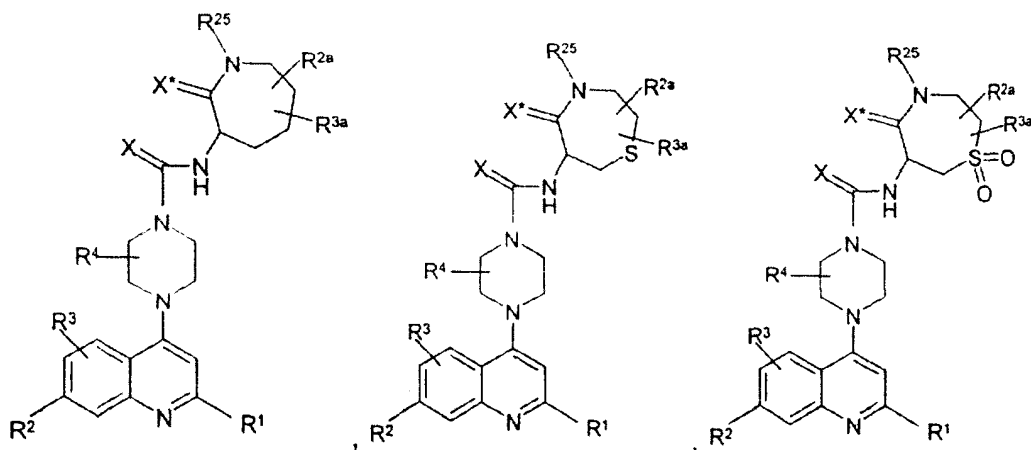
$p$  是 1 或 2;

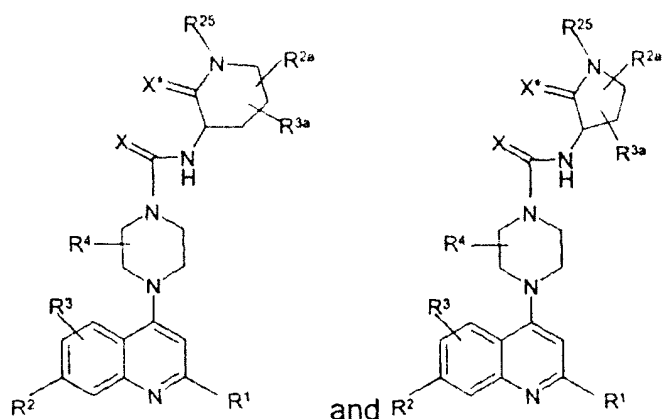
$p^*$  是 0、1、2、3 或 4;

$q$  是 0 或 1;

$m$  是 0、1 或 2。

12、如权利要求 11 所述的化合物, 其中该化合物具有以下结构:





其中

X 和 X\*独立地是 O 或 S。

13、如权利要求 12 所述的化合物，其选自于：

- 4-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-1H-吡啶因-1-甲酸, 1,1-二甲基乙基酯;
- 4-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-1H-吡啶因-1-甲酸, 甲基酯;
- 4-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-1H-吡啶因-1-甲酸, 甲基酯;
- 4-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-1H-吡啶因-1-甲酸, 苯基甲基酯;
- 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3R)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-甲基-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-[(4-氟苯基)甲基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

- 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-乙基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- (3S)-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酰胺;
- 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-丙烯基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-(环丙基甲基)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- (3S)-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酸, 乙基酯;
- 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-[3-(4-吗啉基)丙基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(6R)-六氢-5-氧代-1,4-噻吡啶因-6-基]-1-哌嗪硫代甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(6R)-六氢-5-氧代-1,4-噻吡啶因-6-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(6R)-六氢-1,1-二氧-5-氧代-1,4-噻吡啶因-6-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2-氧代吡咯烷基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-1-甲基-2-氧代-1H-1-苯并吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1,2,3,4-四氢-2-氧代喹啉基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3R)-六氢-2-硫代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-乙酰基六氢-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-甲基-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-(环丙基甲基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基-甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-[(2,6-二甲基苯基)甲基]-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(4-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-(2-羟基丙基)-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- (3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-1H-

- 吡庚因-1-乙酸, 甲基酯;
- (3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-1H-吡庚因-1-乙酸;
- (3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-N-(苯基甲基)-1H-吡庚因-1-乙酰胺;
- (3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-N-甲基-2-氧代-1H-吡庚因-1-乙酰胺;
- (3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-N-(4-吡啶基)-1H-吡庚因-1-乙酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3R)-1-(4-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-[7-氯-2-(甲基氨基)-4-喹啉基]-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-苯氧基乙酰基)-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-乙酰基六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-乙酰基六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-(环丙基羰基)六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-苯甲酰基六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-(乙基磺酰基)六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基磺酰基)-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;



- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-(环己基羰基)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-[[ (苯基磺酰基)氨基]羰基]-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-苯基乙酰基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-甲酰基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-(甲基磺酰基)-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 甲基酯;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸-乙基酯;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 2,2,2-三氟乙基酯;
- (3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 2-丙烯基酯;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸 苯基酯;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸-4-氟苯基酯;
- (3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 苯基甲基酯;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-氰基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-

- 哌嗪甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-环己基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-环丙基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-N-丙基-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(1-吡咯烷基羰基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-环戊基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-环丁基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3R)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-(4-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-乙基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-N-苯基-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-N-(1-甲基乙基)-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-丁基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

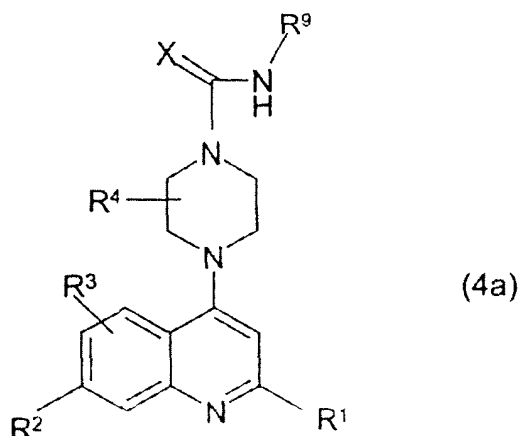
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-N-(2-甲基丙基)-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-(1,1-二甲基乙基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-N,N-二甲基-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-(3-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-N-(4-甲基苯基)-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-(2-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-(2,6-二乙基苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-[(甲基氨基)硫羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-[(乙基氨基)硫羰基]-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-[(1-甲基乙基)氨基]硫羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-[(2-丙烯基氨基)硫羰基]-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-N-甲基-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;
- (3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代

-N-(2-丙烯基)-1H-吡啶因-1-甲酰胺;  
(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-(2-氯乙基)六  
氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;以及  
(3R)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-N-甲基-2-  
氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺。

14、如权利要求 13 所述的化合物，其选自于：

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲  
酰胺;  
4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-乙酰基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-  
基]-1-哌嗪甲酰胺;  
(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-1H-  
吡啶因-1-甲酰胺;  
(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-1H-  
吡啶因-1-甲酸，甲基酯;  
(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-乙基-六氢-2-  
氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;  
(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-N-甲基-2-  
氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;  
(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-环丙基-六氢  
-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;  
(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-N-(1-甲基  
乙基)-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;  
(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代  
-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶因-1-甲酰胺;以及  
(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-六氢-2-氧代-1H-  
吡啶因-1-甲酸-乙基酯。

15、如权利要求 9 所述的化合物，其中该化合物是式(4a) 的化合物：



其中

$R^1$  是氢或氨基；

$R^2$  是卤素；

$R^3$  是氢、烷基、卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、硝基、氰基或烷氧基；

$R^4$  是氢或者一个或多个烷基；

$R^9$  是

(a) 烷基、卤烷基、烷氧基羰基烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$  或  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ；

(b) 环烷基，其任选被 1—3 个独立地选自于以下组中的基团取代：  
烷基、卤烷基、烷氧基、芳基氧基、芳基烷基氧基、杂芳基氧基、  
卤素、羟基、氧代、硫代、 $=\text{N}-\text{OR}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、  
 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ；

(c) 芳基，其任选被 1—3 个独立地选自于以下组中的基团取代：烷  
基、烷氧基、杂芳基氧基、卤素、羟基、氧代、硫代、 $=\text{N}-\text{OR}^{15}$ 、  
 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ；或

(d) 杂芳基，其任选被 1—3 个独立地选自于以下组中的基团取代：

烷基、烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、卤素、羟基、氧代、硫代、  
= N-OR<sup>15</sup>、-(CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)OR<sup>15</sup>、-(CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)R<sup>15</sup>、  
-(CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>)<sub>m</sub>-C(=O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>,

R<sup>15</sup> 是氢、烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、  
芳基氧基烷基;

R<sup>16</sup> 和 R<sup>17</sup> 独立地是氢、烷基、环烷基、卤烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、  
芳基氧基烷基、烯基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基或芳基烷基;  
或 R<sup>16</sup> 和 R<sup>17</sup> 与它们所连接的氮原子组合形成杂环基;

R<sup>20</sup> 和 R<sup>21</sup> 在同时出现时分别相同或不同并独立地选自于氢或烷基;

m 是 0、1 或 2。

16、如权利要求 15 所述的化合物，其中 R<sup>9</sup> 是被至少一个卤素取代的芳基。

17、药物组合物，其包含至少一种如权利要求 8 所述的化合物以及药物学上可接受的载体。

18、药物组合物，其包含至少一种如权利要求 11 所述的化合物以及药物学上可接受的载体。

19、药物组合物，其包含至少一种如权利要求 15 所述的化合物以及药物学上可接受的载体。

20、治疗选自于视神经炎、色素层炎、中风、子宫内膜异位、皮炎、炎性肠疾病、Crohn 病、脱髓壳病、HIV、AIDS 痴呆复症、移植物排异反应、糖尿病、阿尔茨海默病、癌症、以及 Grave 病的疾病的方法，其包括向需要此等治疗的患者给药有效量的至少一种如权利要求 8 所述的

化合物。

21、治疗选自于视神经炎、色素层炎、中风、子宫内膜异位、皮炎、炎性肠疾病、Crohn 病、脱髓壳病、HIV、AIDS 痴呆复症、移植物排异反应、糖尿病、阿尔茨海默病、癌症、以及 Grave 病的疾病的方法，其包括向需要此等治疗的患者给药有效量的至少一种如权利要求 11 所述的化合物。

22、治疗选自于视神经炎、色素层炎、中风、子宫内膜异位、皮炎、炎性肠疾病、Crohn 病、脱髓壳病、HIV、AIDS 痴呆复症、移植物排异反应、糖尿病、阿尔茨海默病、癌症、以及 Grave 病的疾病的方法，其包括向需要此等治疗的患者给药有效量的至少一种如权利要求 15 所述的化合物。

## 取代的喹啉 CCR5 受体拮抗剂

本申请要求于 2002 年 6 月 27 日递交的第 60/451,687 号美国临时专利申请的优先权，该申请的整个内容在此并入作为参考。

### 技术领域

本发明涉及作为 CCR5 受体拮抗剂的取代喹啉化合物。

### 背景技术

趋化细胞因子或趋化因子是一类促炎性调节剂，它们促进白细胞（如单核细胞、淋巴细胞和粒细胞）的募集和活火，而且对各种细胞类型还具有额外的作用。在活火后，许多种类的组织细胞都可释放趋化因子。在炎症部位连续地释放趋化因子调节慢性炎症中效应器细胞的实时迁移。目前表征的趋化因子都涉及初级结构。它们具有相同的 4 个保守半胱氨酸，该氨基酸形成二硫键。基于该保守的半胱氨酸基元，该趋化因子分为两个主要的分支，称为 C--X--C 趋化因子（ $\alpha$ -趋化因子）以及 C--C 趋化因子（ $\beta$ -趋化因子），其中头两个保守的半胱氨酸被间隔基团分开，或者是相互邻近的（Baggiolini, M.和 Dahinden, C. A., Immunology Today, 15:127-133 (1994)）。

RANTES（活化时被调节、正常 T 表达和分泌的，Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted），巨噬细胞炎性蛋白 1 $\alpha$ 和 1 $\beta$ （MIP-1 $\alpha$ 和 MIP-1 $\beta$ ），以及人单核细胞趋化蛋白 1-3（MCP-1、MCP-2、MCP-3）都是 C--C 趋化因子家族的成员，而且已被表征为单核细胞或淋巴细胞的化学引诱剂和活化剂。白细胞由血管中行走至患病组织中对于启动正常的疾病反抗炎性应答是非常重要的。该过程称为白细胞募集，



也涉及使人虚弱且危及生命的慢性炎性疾病、过敏性炎性疾病和自体免疫疾病的启动和发展。阻断白细胞募集至炎性和自体免疫疾病中的目标组织的化合物将是非常有效的治疗介入。诸如 RANTES 和 MIP-1 $\alpha$  等趋化因子的异常产生涉及宽范围的人急性和慢性炎性疾病，包括类风湿关节炎、多发性硬化、炎性肠疾病、子宫内膜异位和呼吸疾病如气喘和过敏性疾病。有关趋化因子在过敏性炎症中的角色的综述参见：Kita, H. 等人, *J. Exp. Med.* 183, 2421-2426 (1996)。趋化因子及其受体已涉及多种神经疾病的病理学，其中包括缺血性中风、创伤、阿尔茨海默氏病/多发性硬化以及癌症。

趋化因子受体属于 G 蛋白偶联受体(GPCR)亚族的成员，它们具有相同的反映信号转导作用的结构特征(Gerard, C.和 Gerard, N. P., *Annu Rev. Immunol.*, 12:775-808 (1994); Gerard, C.和 Gerard, N. P., *Curr. Opin. Immunol.*, 6:140-145 (1994))。C-C 趋化因子中第一个被克隆并表达的受体结合趋化因子 MIP-1 $\alpha$  和 RANTES。因此，该 MIP-1 $\alpha$ /RANTES 受体被称为 C-C 趋化因子受体 1 (也产物 CCR-1; Neote, K. 等人, *Cell*, 72:415-425 (1993); Horuk, R. 等人, WO 94/11504, May 26, 1994; Gao, J.-I. 等人, *J. Exp. Med.*, 177:1421-1427 (1993))。已表征出两个其他受体，它们结合 RANTES 和/或在应答 RANTES 中传递信号：CCR3 介导包括 eotaxin、RANTES 和 MCP-3 的趋化因子的结合及信号传递(Ponath 等人, *J. Exp. Med.*, 183:2437 (1996))，而 CCR5 结合包括 MIP-1 $\alpha$ 、RANTES、MIP-1 $\beta$  和 MCP-2 的趋化因子 (Samson 等人, *Biochem.* 35: 3362-3367 (1996))。

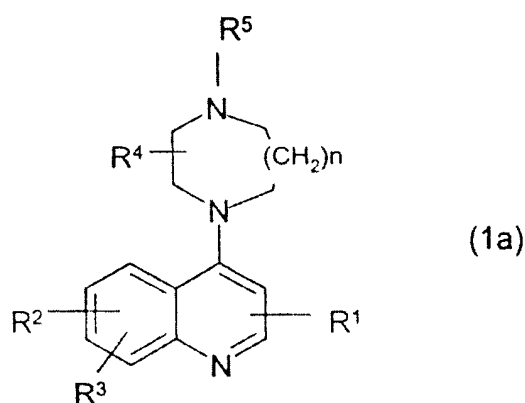
CCR5 配体 RANTES 对于多种细胞类型都是趋化的，包括单核细胞、嗜酸性粒细胞以及 T 细胞的亚型。RANTES 诱发单核细胞定向游走以及循环 T 细胞记忆种群的能力 (Schall, T. 等人, *Nature*, 347:669-71 (1990)) 表明该趋化因子及其一种或多种受体在慢性炎性疾病中扮演着重要的角色，因为这些疾病的特征在于 T 细胞和单核细胞的破坏性浸润。巨噬细

胞和小胶质细胞也表达 CCR5，而且该表达在活化后是被向上调节的，特别是在组织损伤如脱髓壳的条件下。其中涉及 RANTES/CCR5 的具体疾病或病症包括：移植物排异反应，多发性硬化，动脉硬化（形成动脉粥样硬化斑块，导致心脏发病和卒中），关节炎（特别是骨关节炎和类风湿关节炎），中风，遗传过敏性皮炎，气道炎性疾病如 Rous Sarcoma 病毒诱发的支气管炎，延迟型超敏（DTH），肾小球肾炎，气喘，子宫内膜异位（Am J Obstet Gynecol 169(6): 1545-1549），癌症如乳腺癌、宫颈癌、黑色素瘤、淋巴瘤、骨髓瘤、Hodgkin 氏病和 Hairy 细胞白血病（癌症 Research 62; 1093-1102）（Cancer Research 59; 4681-4687）（Clin Can Res. 7:285-289）。CCR5 的小分子拮抗剂在治疗多种疾病中具有潜在的治疗价值。

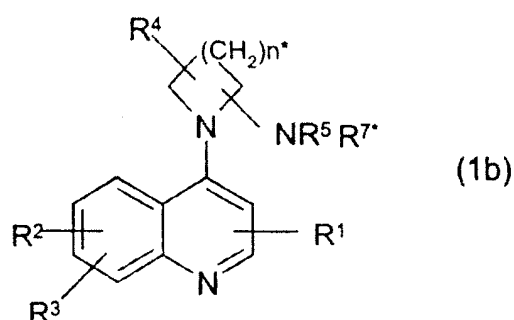
最近已认识到，人免疫缺陷病毒（HIV）需要趋化因子受体，最有可能的是 CCR5 或 CXCR4，而对于充分进入靶细胞需要初级受体 CD4（Levy, N. Engl. J. Med., 335(20), 1528-1530, Nov. 14, 1996）。对于通过 HIV-1 之巨噬细胞向性株的包膜糖蛋白介导的进入，主要的辅助因子是 CCR-5, 其是趋化因子 RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$  和 MCP-2 的受体（Deng 等人, Nature, 381, 661-666 (1996)）。因此，能够在人中拮抗 HIV 与趋化因子受体之间的相互作用的药物应能够防止健康个体中的感染，而且使已感染患者中的病毒进展减慢或者停止，产生一个预防或者治疗 HIV 感染的可行方法，以及预防或者治疗 AIDS 以及与 AIDS 相关的综合症如 HIV 痴呆的可行方法。

## 发明内容

本发明涉及式(1a)或(1b)的 CCR5 受体拮抗剂、其对映体、非对映异构体、盐和溶剂化物，



或



其中：

$R^1$  和  $R^{1*}$  独立地是氢、取代或未取代的氨基、烷基、卤烷基、羟基、烷氧基或  $-C(O)OR^{9a}$ ;

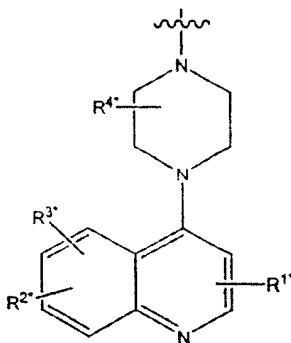
$R^2$ 、 $R^{2*}$ 、 $R^3$  和  $R^{3*}$  独立地是氢、烷基、卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、硝基、氰基或烷氧基;

$R^4$  和  $R^{4*}$  独立地是氢或者一个或多个烷基;

$R^5$  是 (1) 氢, 或

(2)  $R^9$ 、 $R^9$ -氨基环烷基、 $R^9$ -氨基环烯基、(烷氧基)羰基、(芳基氧基)羰基、 $-SO_2-R^9$ 、 $-C(=O)-NR^7R^9$ 、 $-C(=O)-NR^7-SO_2R^9$ 、 $-C(=O)-R^6$ 、 $-C(=O)-R^9$ 、 $-C(=NR^{10})-R^9$ 、 $-C(=S)-R^9$ 、 $-C(=NR^{10})-NHR^9$ 、 $-C(=S)-NHR^9$ 、或  $-C(=S)-NR^7-SO_2R^9$ , 它们中的任意一个都可以是取代或未取代的;

$R^6$  是以下式的基团:



R<sup>7</sup> 和 R<sup>7\*</sup> 独立地是氢、取代或未取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、或取代或未取代的芳基；  
R<sup>9</sup> 是芳基烷基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、烷基、杂环基烷基、芳基或杂环基，它们中的任意一个都可以是取代或未取代的；

R<sup>9a</sup> 是 (1) 氢，或

(2) 芳基烷基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、烷基、杂环基烷基、芳基或杂环基，它们中的任意一个都可以是取代或未取代的；

R<sup>10</sup> 是 (1) 氢或氰基；

(2) 烷基或烷氧基，它们中任意一个任选是取代的；

n 是 0、1、2 或 3；以及

n\* 是 1、2 或 3。

本发明的化合物可用于预防和治疗各种炎性和免疫调节性疾病和病症、过敏性病症、特异反应性病症以及自体免疫、免疫缺乏和脱髓壳性病理症状。

本发明还包括使用所述化合物作为药物治疗 CCR5 介导的疾病的方法，特别是用于治疗炎性疾病或病症、自体免疫疾病、脱髓壳性病理症状、以及免疫缺乏疾病如 HIV 感染。

在另一个方面，本发明可用于评估 CCR-5 受体的特异性拮抗剂。因此，本发明涉及这些化合物在制备和进行筛选调节 CCR-5 受体活性的化合物的实验中的应用。例如，本发明的化合物可用于分离受体突变体，这些受体突变体对于更有效的化合物而言是优异的筛选工具。另外，本发明的化合物可用于通过例如竞争性抑制作用建立或者确定其他化合物对 CCR5 受体的结合部位。

本发明的化合物可用于治疗哺乳动物、特别是人，包括向需要治疗的所述哺乳动物给药有效量的式 (I) 化合物或其药物学上可接受的盐，其任选为非对映异构体和对映体的形式。

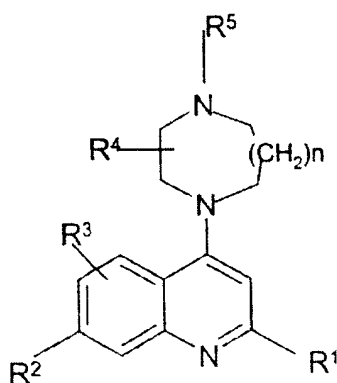
本发明范围内优选的化合物是以下化合物，其中：

$R^5$  是烷氧基羰基（如乙氧基羰基）、 $-C(=O)NHR^9$ 、 $-C(=O)-NR^7-SO_2R^9$ 、 $-C(=S)NHR^9$ 、或  $-C(=S)-NR^7-SO_2R^9$ ；以及

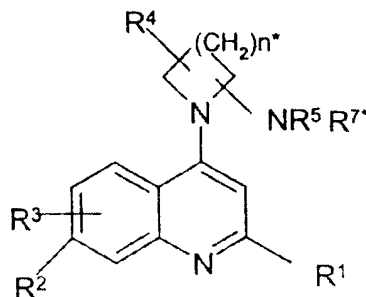
$R^7$  是氢、取代或未取代的  $C_{1-6}$  烷基或取代或未取代的芳基；

$R^9$  是烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基，芳基烷基，杂环基或杂环基烷基，它们中的任意一个可以任选取代的（特别优选的取代基独立地选自于烷基和卤素基团）。

式 (1a) 和 (1b) 范围内优选的化合物包括以下式 (2a) 和 (2b) 的化合物、其对映体、非对映异构体、盐和溶剂化物，



(2a)



(2b)

其中：

$R^1$  是氢、氨基或取代的氨基；

$R^2$  是卤素（特别是氯）；

$R^3$  是氢、烷基、卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、硝基、氰基或烷氧基；

$R^4$  是氢或者一个或多个烷基；

$R^5$  是烷氧基羰基、 $-C(=O)NHR^9$ 、 $-C(=O)-NR^7-SO_2R^9$ 、 $-C(=S)NHR^9$  或  $-C(=S)-NR^7-SO_2R^9$ ；

$R^9$  是环烷基、环烯基、杂环基、杂环基烷基、芳基或芳基烷基，它们中的任意一个可以是任选取代的。

式 (2a)和(2b)范围内的优选化合物包括以下化合物，其中：

$R^1$  是氢或氨基；

$R^2$  是卤素；

$R^3$  是氢；

$R^4$  是氢；

$R^5$  是  $-C(=O)NHR^9$ 、或  $-C(=S)NHR^9$ ；

$R^9$  是杂环（特别是吡咯烷基、六氢硫代吡啶基、四氢苯并吡啶基或六氢吡啶基），其任选被 1—3 个羟基、氧代或硫代基团取代，并且可进一步任选被一个或者多个以下基团取代：

(i)  $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)R^{15}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)OR^{15}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-SO_2R^{15a}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=S)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{20}R^{21})_m-C(=O)NR^{16}-SO_2R^{15b}$ ；

(ii) 芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、环烷基或环烷基烷基，它们中的任意一个可任选独立地被一个或者多个卤素、烷氧基、羟基、或卤烷基取代；

(iii) 氰基；

$R^{15}$  是氢、烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基；

$R^{15a}$  是氢、烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基，条件是：当  $m$  为 0 时， $R^{15a}$  不是氢；

$R^{15b}$  是烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基；

$R^{16}$  和  $R^{17}$  独立地是氢、烷基、烯基、环烷基、卤烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基氧基烷基、烯基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、

芳基、芳基烷基;

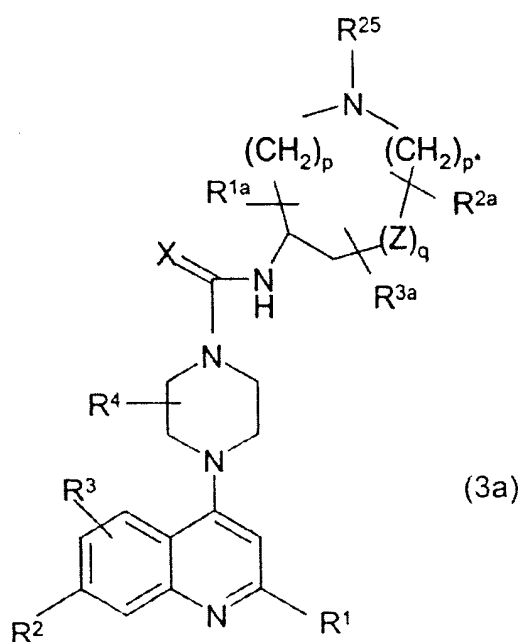
或  $R^{16}$  和  $R^{17}$  与它们所连接的氮原子可以组合形成杂环基;

$R^{20}$  和  $R^{21}$  在同时出现时分别是相同或不同的, 而且独立地选自于氢或烷基;

$M$  是 0、1、2 或 3; 以及

$n$  是 0。

式(2a)范围内的优选化合物包括以下式(3a)的化合物,



其中:

$R^1$  是氢或氨基;

$R^2$  是卤素;

$R^3$  是氢、烷基、卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、硝基、氰基或烷氧基;

$R^4$  是氢或者一个或多个烷基;

$R^{1a}$ 、 $R^{2a}$  和  $R^{3a}$  独立地选自于氢、氧代、硫代, 或者在键合至相邻环碳原子时,  $R^{2a}$  和  $R^{3a}$  可组合形成稠合芳基或杂环;

$R^{25}$  是

(i) 氢或氰基

(ii) 烷基、环烷基、卤烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基氧基烷基、烯基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基或芳基烷基，它们中的任意一个可独立地任选被 1-3 个卤素、烷氧基、羟基、烷基或卤烷基取代；或

(iii)  $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m\text{-C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m\text{-SO}_2\text{R}^{15a}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m\text{-C}(=\text{S})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ；  
或  $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{-SO}_2\text{R}^{15b}$ ；

$\text{R}^{15}$  是氢、烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基；

$\text{R}^{15a}$  是氢、烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基，条件是：当  $m$  为 0 时， $\text{R}^{15a}$  不是氢；

$\text{R}^{15b}$  是烷基、卤烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基烷基；

$\text{R}^{16}$  和  $\text{R}^{17}$  独立地是氢、烷基、环烷基、卤烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳基氧基烷基、烯基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基或芳基烷基；  
或  $\text{R}^{16}$  和  $\text{R}^{17}$  与它们所连接的氮原子可以组合形成杂环基；

$\text{R}^{20}$  和  $\text{R}^{21}$  在同时出现时分别相同或不同并独立地选自于氢或烷基；

$Z$  是  $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$  或  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

$p$  是 1 或 2；

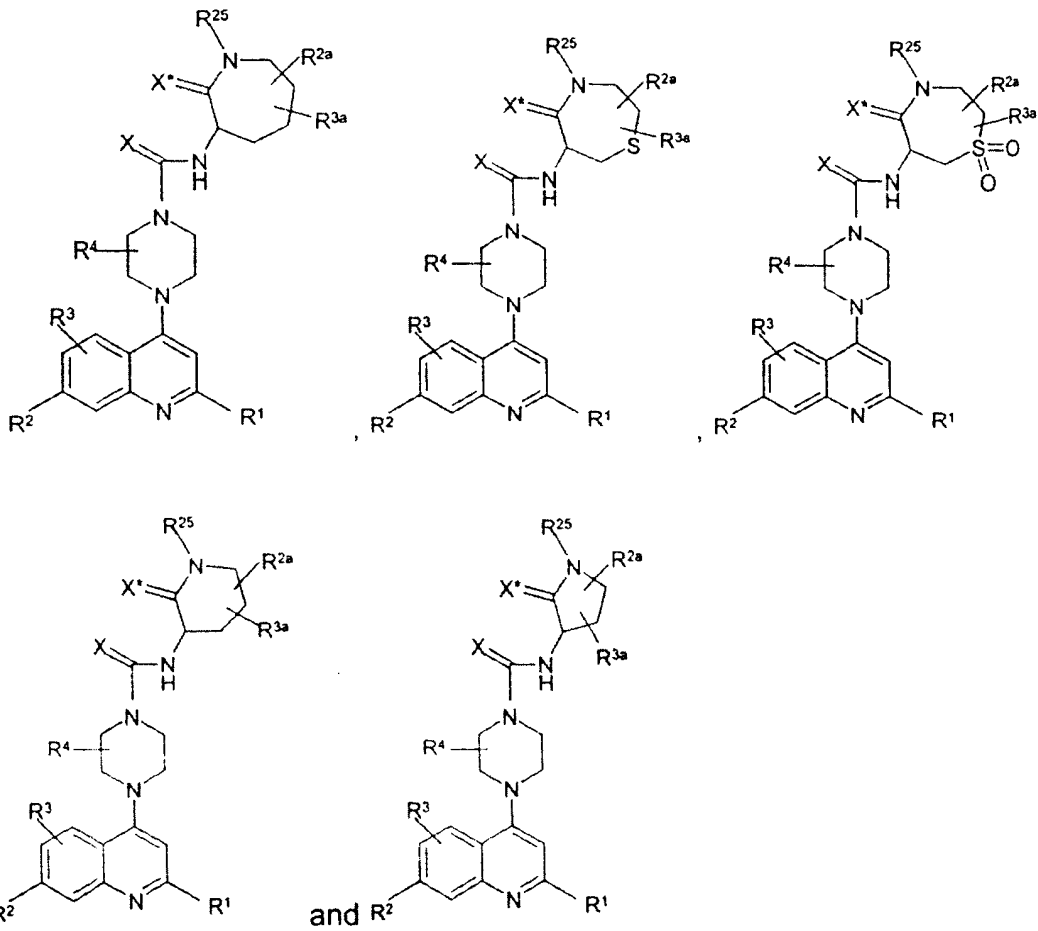
$p^*$  是 0、1、2、3 或 4；

$q$  是 0 或 1；

$m$  是 0、1 或 2。

式(3a)范围内的优选化合物包括以下式的化合物：

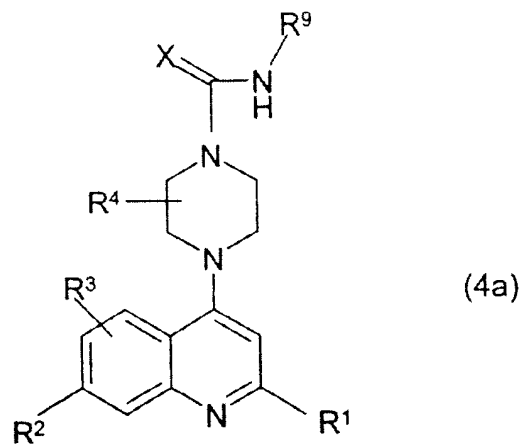




其中

X 和 X\*独立地是 O 或 S。

式(2a)范围内的优选化合物包括以下式(4a) 的化合物:



其中

$R^1$  是氢或氨基;

$R^2$  是卤素;

$R^3$  是氢、烷基、卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、硝基、氰基或烷氧基;

$R^4$  是氢或者一个或多个烷基;

$R^9$  是

(a) 烷基、卤烷基、烷氧基羰基烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$  或  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ;

(b) 环烷基 (特别是环己基、环庚基、苯并稠合的环己基或苯并稠合的环庚基), 其任选被 1—3 个独立地选自于以下组中的基团取代: 烷基、卤烷基、烷氧基、芳基氧基、芳基烷基氧基、杂芳基氧基、卤素、羟基、氧代、硫代、 $=\text{N}-\text{OR}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ;

(c) 芳基 (特别是苯基或苯并二氧杂环己烯基), 其任选被 1—3 个独立地选自于以下组中的基团取代: 烷基、烷氧基、杂芳基氧基、卤素、羟基、氧代、硫代、 $=\text{N}-\text{OR}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ; 或

(d) 杂芳基 (特别是吡啶基), 其任选被 1—3 个独立地选自于以下组中的基团取代: 烷基、烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、卤素、羟基、氧代、硫代、 $=\text{N}-\text{OR}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 。

式 (1a) 和(1b)范围内的优选化合物包括以下化合物, 其中  $R^5$  是  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^9$ , 而  $R^9$  是 2-氧代吡咯烷基、5-氧代六氢-1,4-噻吡庚因-6-基、5-氧代六氢-1,1-二氧-1,4-噻吡庚因-6-基、(2,3,4,5)-四氢-2-氧代-1H-1-苯并吡庚因-3-基、六氢-1H-吡庚因-3-基、2-氧代六氢-1H-吡庚因-3-基, 它们中的任意一个可任选独立地被以下基团取代:

- a) 取代或未取代的烷基、烯丙基、环丙基甲基,
- b) 取代的苯基甲基;
- c) 2、3 或 4-吡啶基甲基
- d) 取代的苯基
- e) 氰基;
- f) 甲酰基、烷基羰基;
- g) 环烷基羰基、杂环羰基 (优选吡咯烷基羰基)、或芳基羰基;
- h) 烷基磺酰基、芳基磺酰基;
- i) 烷氧基羰基、氟代烷氧基羰基、烯丙氧基羰基;
- j) 取代的苯氧基羰基、苄氧基羰基;
- k) 氨基羰基、取代或未取代的烷基氨基羰基、氟代烷基氨基羰基、烯丙基氨基羰基、环烷基氨基羰基;
- l) N,N-烷基烷基氨基羰基;
- m) 烷基氨基硫代羰基;
- n) 取代或未取代的苯基氨基羰基;
- o) (芳基磺酰基)氨基羰基;

特别优选的 R<sup>5</sup> 基的例子包括:

- 4-氟苯基氨基羰基;
- 4-叔丁氧基羰基;
- 3,4-二氟苯基氨基羰基;
- 2,3,4-三氟苯基氨基羰基;
- 4-苯基氨基羰基;
- 4-甲基苯基氨基羰基;
- 3-甲基苯基氨基羰基;
- 2-甲基苯基氨基羰基;
- (4-n-丁基苯基氨基羰基);

4-甲氧基苯基氨基羰基;  
4-苄基氧基苯基氨基羰基;  
苄基氨基羰基;  
4-苯乙基氨基羰基;  
苯基丙基氨基羰基;  
(1-甲氧基羰基-1-苯基乙基)氨基羰基;  
1-苯基乙基氨基羰基;  
2-氯苄基氨基羰基;  
2-甲基苄基氨基羰基;  
2-三氟甲基苄基氨基羰基;  
1-茛满基氨基羰基;  
1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基羰基;  
4-吡啶基氨基羰基;  
3-吡啶基氨基羰基;  
2-吡啶基氨基羰基;  
4-三氟甲基苯基氨基羰基;  
4-乙氧基苯基氨基羰基;  
4-异丙基苯基氨基羰基;  
4-乙酰基苯基氨基羰基;  
4-二甲基氨基苯基氨基羰基;  
环戊基氨基羰基;  
3-胡椒基氨基羰基;  
(6-甲基苯并噻唑-2-基)苯基氨基羰基;  
环丁基氨基羰基;  
环己基氨基羰基;  
金刚烷-1-基氨基羰基;  
外降冰片基-2-基氨基羰基;

苯并咪唑-2-基;  
嘧啶-2-基;  
环庚基氨基羰基;  
环辛基氨基羰基;  
(4-甲基环己基)氨基羰基;  
(2-甲基环己基)氨基羰基;  
氟苯基氨基羰基;  
2,3-二甲基环己基氨基羰基;  
4-(三氟甲基)环己基氨基羰基;  
cis-4-甲基环己基氨基羰基;  
trans-4-甲基环己基氨基羰基;  
3,4-二甲氧基苯基氨基羰基;  
2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基氨基羰基;  
4-氟-3-甲氧基苯基氨基羰基;  
3-氟-4-甲氧基苯基氨基羰基;  
3-氯-4-甲氧基苯基氨基羰基;  
2-羟基苯基氨基羰基;  
3-环己烯-1-基氨基羰基;  
3-氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[ $\alpha$ ]环庚烯-5-基氨基羰基;  
6,7,8,9-四氢-5H-苯并[ $\alpha$ ]环庚烯-5-基氨基羰基;  
2-氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[ $\alpha$ ]环庚烯-7-基氨基羰基;  
9-(乙酰基氧基)-2-氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[ $\alpha$ ]环庚烯-7-基-氨基羰基;  
2-氟-6,7,8,9-四氢-9-羟基-5H-苯并[ $\alpha$ ]环庚烯-7-基-氨基羰基;  
4-叔丁氧基羰基-六氢-1H-吡啶因-4-基氨基羰基;  
4-甲氧基羰基-六氢-1H-吡啶因-4-基氨基羰基;  
4-苄氧基羰基-六氢-1H-吡啶因-4-基氨基羰基;  
3-羟基环庚基氨基羰基;

3-氧代环庚基氨基羰基;  
3-羟基-3-甲基环庚基氨基羰基;  
3-(乙氧基亚氨基)环庚基氨基羰基;  
3-甲氧基环庚基氨基羰基;  
3-[(4-氟苯基)甲氧基]环庚基氨基羰基;  
2-吡啶基氧基)环庚基氨基羰基;  
3-(2-嘧啶基氧基)环庚基氨基羰基;  
3-[(3-甲基-2-吡啶基)氧基]环庚基氨基羰基;  
3-[(4-甲基-2-吡啶基)氧基]环庚基氨基羰基;  
(3R)-六氢-2-氧代-1H-吡啶-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1H-吡啶-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-甲基-1H-吡啶-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-[(4-氟苯基)甲基]-1H-吡啶-3-基氨基-羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-乙基-1H-吡啶-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-氨基羰基)乙基]-1H-吡啶-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-丙烯基)-1H-吡啶-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-乙氧基羰基乙基)-1H-吡啶-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡啶-3-基氨基羰基;  
4-氟苯基甲基羰基;  
2,3,4,5,6-五氟苯基氨基羰基;  
2-甲氧基苯基氨基羰基;  
1,2-二氢-2-氧代-3-吡啶基氨基羰基;  
环己基氨基硫代羰基;  
2,2,2-三氟乙基氨基硫代羰基;

(2-乙氧基羰基)乙基氨基硫代羰基;  
(1S)-2-甲氧基-1-甲基-2-氧代乙基氨基羰基;  
(1S)-2-(4-氟苯基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基氨基羰基;  
2-[N-甲基(苯基甲基)氨基]-2-氧代乙基氨基羰基;  
2-[(4-氟苯基)氨基]-2-氧代乙基氨基羰基;  
2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基氨基羰基;  
2-(甲基苯基氨基)-2-氧代乙基氨基羰基;  
4-硝基苄氧基羰基;  
2-[[ (甲氧基羰基)环庚基]亚氨基]氧基羰基;  
2-(甲氧基羰基)环庚基氨基羰基;  
(6R)-六氢-5-氧代-1,4-噻吡庚因-6-基氨基硫代羰基;  
(6R)-六氢-5-氧代-1,4-噻吡庚因-6-基氨基羰基;  
(6R)-六氢-1,1-二氧-5-氧代-1,4-噻吡庚因-6-基氨基羰基;  
(3S)-2-氧代吡咯烷基氨基羰基;  
(3S)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并吡庚因-3-基氨基羰基;  
(3S)-2,3,4,5-四氢-1-甲基-2-氧代-1H-1-苯并吡庚因-3-基氨基羰基;  
(3S)-1,2,3,4-四氢-2-氧代喹啉基氨基羰基;  
2-甲氧基-3-吡啶基氨基羰基;  
1,2-二氢-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基氨基羰基;  
(3R)-六氢-2-硫代-1H-吡庚因-3-基氨基羰基;  
(9S)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡庚因-9-基氨基羰基;  
(9S)-2,5,6,7,8,9-六氢-3-氧代-3H-[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡庚因-9-基氨基羰基;  
N-[(3S)-1-乙酰基六氢-1H-吡庚因-3-基氨基羰基];  
2-(甲氧基羰基)环己基氨基羰基;  
2-(羟基羰基)环己基氨基羰基;  
2-[(甲基氨基)羰基]环己基氨基羰基;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

(3S)-1-[(2,6-二甲基苯基)甲基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(4-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-1-(2-羟基丙基)-2-氧代-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-羟基-2-氧代-乙基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-苄基氨基-2-氧代-乙基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-甲基氨基-2-氧代-乙基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-[2-(4-吡啶基)氨基-2-氧代-乙基]-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3R)-1-六氢-2-氧代-(4-氟苯基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基-;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-苯氧基乙酰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-乙酰基-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-环丙基羰基-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-苯甲酰基-1H-吡啶因-3-基氨基羰基

(3S)-六氢-2-氧代-1-乙基磺酰基-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-苯基磺酰基-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-[[[苯基磺酰基]氨基]羰基]-1H-吡啶因-3-基]氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-苯基乙酰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基-;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-甲酰基-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(甲基磺酰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基-;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(甲氧基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;



(3S)-六氢-2-氧代-1-(乙氧基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基-;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙氧基羰基)-1H-吡啶因-3-yl 氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-丙烯氧基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯氧基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(4-氟苯氧基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(苄氧基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-氰基-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯氧基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(环己基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(2S)-6-[[[(三氯乙酰基)氨基]羰基]氨基]-1-甲氧基-1-氧代-己基-2-氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(环丙基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(丙基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(吡咯烷基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(环戊基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(环丁基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(4-氟苯基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(异丙基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基- 羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(n-丁基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-甲基丙基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(t-丁基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(N,N-二甲基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(4-三氟甲基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(3-氟苯基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;

(3S)-六氢-2-氧代-1-(4-甲基苯基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-氟苯基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-(N-2,6-二乙基苯基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-(N-甲基氨基硫代羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-(N-乙基氨基硫代羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-(N-异丙基氨基硫代羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-(N-2-丙烯基氨基硫代羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-(N-甲基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-[N-(2-丙烯基)氨基羰基]-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;  
(3S)-六氢-2-氧代-1-[N-(2-氯乙基)氨基羰基]-1H-吡啶因-3-基氨基羰基;  
(3R)-六氢-2-氧代-1-(N-甲基氨基羰基)-1H-吡啶因-3-基氨基羰基。

还优选其中 R<sup>5</sup> 为以下基团的式 1a 化合物:

氟苯基氨基硫代羰基;  
氰亚氨基(苯氧基)甲基;  
氰亚氨基(乙氧基)甲基;  
氰亚氨基(4-氟苯基氨基)甲基;  
氰亚氨基(4-氟苄基氨基)甲基;  
叔丁基氨基(氰亚氨基)甲基;  
氰亚氨基(乙基氨基)甲基;  
4-氟苯基氨基-2,3-二氧代环丁-1-烯基;  
乙氧基亚氨基(4-氟苯基氨基)甲基;  
甲氧基亚氨基(4-氟苯基氨基)甲基;  
氟苄基氨基(亚氨基)甲基, 或  
氟苯基氨基(亚氨基)甲基。

还优选其中  $R^1$  是以下基团的化合物:

- a)  $-\text{CO}_2\text{H}$
- b)  $-\text{CONMe}_2$
- c) 甲基
- d)  $-\text{COO}$  乙基
- e)  $-\text{H}$
- f) 取代或未取代的氨基
- g) 取代的(苯基氨基)羰基氨基;或
- h) [2-氧代六氢-1-(t-丁基羰基)-1H-吡庚因-3-基]羰基氨基。

还优选的化合物是, 其中  $R^2$  和  $R^3$  可相同或不同并独立地选自于以下组中:

- a)  $-\text{Cl}$
- b)  $-\text{F}$
- c)  $-\text{Br}$
- e)  $-\text{CF}_3$
- f)  $-\text{OCH}_3$
- g)  $-\text{Me}$
- h)  $R^2$  和  $R^3$  在相邻的碳原子上并组合形成  $-\text{OCH}_2\text{O}-$
- i)  $-\text{NO}_2$
- j)  $-\text{NH}_2$
- k)  $-\text{NHAc}$
- l)  $-\text{NHMe}$  或
- m)  $-\text{CN}$ 。

本发明的其他优选实施方案包括:

a) 药物组合物，其包含一种或多种式 (1a)和/或(1b)的化合物以及药理学上可接受的赋形剂，稀释剂或载体。

b) 调节哺乳动物中趋化因子受体活性的方法，其包括给药有效量的至少一种式 (1a)或(1b)的化合物。

c) 预防或治疗炎性和免疫调节性疾病或病症的方法，其包括向患者给药有效量的至少一种式 (1a)或(1b)的化合物。

d) 预防或治疗气喘、过敏性鼻炎、皮炎、结膜炎、或动脉粥样硬化的方法，其包括向患者给药有效量的至少一种式 (1a)或(1b)的化合物。

e) 预防或治疗类风湿关节炎的方法，其包括向患者给药有效量的至少一种式 (1a)或(1b)的化合物。

f) 预防由 HIV 导致的感染、治疗由 HIV 导致的感染、延迟 AIDS 的发作、或者治疗 AIDS 或 AIDS 痴呆复合症的方法，其包括向患者给药有效量的至少一种式 (1a)或(1b)的化合物。

g) 预防或治疗脱髓壳疾病如多发性硬化或视神经炎的方法，其包括向患者给药有效量的至少一种式 (1a)或(1b)的化合物。

h) 预防或治疗子宫内膜异位的方法，其包括向患者给药有效量的至少一种式 (1a)或(1b)的化合物。

i) 预防或治疗缺血性中风的方法，其包括向患者给药有效量的至少一种式 (1a)或(1b)的化合物。

j) 预防或治疗癌症的方法，其包括向患者给药有效量的至少一种式 (1a)或(1b)的化合物。

k) 预防或治疗牛皮癣的方法，其包括向患者给药有效量的至少一种式 (1a)或(1b)的化合物。

本发明优选的化合物包括：

7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉；

6-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉；

7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基-喹啉;  
5-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基-喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-8-甲基-喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-3-甲基-喹啉;  
4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-甲氧基-2-甲基喹啉;  
7-氯-6-氟-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-喹啉;  
7-氟-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
6,7-二氟-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氰基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-6,7-亚甲二氧基喹啉;  
4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-甲基喹啉, 三氟乙酸盐;  
4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-硝基喹啉;  
4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-硝基喹啉, 三氟乙酸盐;  
7-氨基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-乙酰基氨基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 三氟乙酸盐;  
4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉-2-甲酸乙基;  
乙基 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉-2-甲酸;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(羟甲基)喹啉, 三氟乙酸盐;  
2-叠氮基甲基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(甲氧基甲基)喹啉, 三氟乙酸盐;  
2-氨基甲基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 三氟乙酸盐;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉-2-甲酸;  
2-叔丁氧基羰基氨基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
2-氨基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 三氟乙酸盐  
2-乙酰基氨基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
N-[7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉-2-基]脒;

N-[7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉-2-基]-N'-苯基脲;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(甲基氨基)喹啉, 三氟乙酸盐;  
4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-喹诺酮;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-喹诺酮;  
7-氯-2-二甲基氨基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-2-乙基氨基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-2-[2-(二甲基氨基)乙基氨基]-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-2-环己基氨基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-2-环丙基氨基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-2-环丙基甲基氨基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(2-羟基乙基氨基)喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-[2-(4-氟苯基氨基羰基氧基)乙基氨基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(2-羟基乙基氨基)喹啉 三氟乙酸盐;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(2-甲氧基乙基)氨基喹啉;  
4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(n-丙基氨基)喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(n-丙基氨基)喹啉;  
4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(异丙基氨基)喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(异丙基氨基)喹啉;  
4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-2-(n-丁基氨基)-7-氯-喹啉;  
2-n-丁基氨基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(n-戊基氨基)-喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(n-戊基氨基)喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-[2-(4-氟苯基)乙基氨基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)-3-甲基哌嗪-1-基]-喹啉;

4-[4-(叔丁氧基羰基)-2-甲基哌嗪-1-基]-7-氯喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)-2-甲基哌嗪-1-基]-喹啉;  
7-氯-4-[3,5-二甲基-4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[3,6-二甲基-4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 三氟乙酸盐;  
7-氯-4-[5-(4-氟苯基氨基羰基)-2,5-二氮杂降冰片烷-2-基]喹啉, 三氟乙酸盐;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)-1,4-二吡啶因-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(3,4-二氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(2,3,4-三氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[苯基氨基羰基]哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-甲基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(3-甲基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(2-甲基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
4-[4-(4-n-丁基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-甲氧基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
4-[4-(4-苄基氧基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉;  
4-[4-(苄基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉;  
7-氯-4-[4-(苯乙基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(苯基丙基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-[(1-甲氧基羰基-1-苯基乙基)氨基羰基]哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(1-苯基乙基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(2-氯苄基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(2-甲基苄基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(2-三氟甲基苄基氨基羰基)哌嗪-1-基]- 喹啉;  
7-氯-4-[4-(1-茛满基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-吡啶基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;

7-氯-4-[4-(3-吡啶基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(2-吡啶基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-三氟甲基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-乙氧基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-异丙基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
4-[4-(4-乙酰基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-二甲基氨基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(环戊基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(3-胡椒基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-[4-(6-甲基苯并噻唑-2-基)苯基氨基羰基]哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(环丁基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(环己基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
4-[4-(金刚烷-1-基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉;  
7-氯-4-[4-(外降冰片基-2-基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基磺酰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基硫代羰基)哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-[氰亚氨基(苯氧基)甲基]哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-[氰亚氨基(乙氧基)甲基]哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-(氰亚氨基(4-氟苯基氨基)甲基)哌嗪-1-基]-喹啉;  
7-氯-4-[4-(氰亚氨基(4-氟苄基氨基)甲基)哌嗪-1-基]-喹啉;  
4-[4-(叔丁基氨基(氰亚氨基)甲基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉;  
7-氯-4-[4-[氰亚氨基(乙基氨基)甲基]哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-[4-(4-氟苯基氨基)-2,3-二氧代环丁-1-烯基]哌嗪-1-基]喹啉;  
4-[4-(苯并咪唑-2-基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉;  
7-氯-4-[4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉;  
7-氯-4-[4-[乙氧基亚氨基(4-氟苯基氨基)甲基]哌嗪-1-基]喹啉;  
7-氯-4-[4-[甲氧基亚氨基(4-氟苯基氨基)甲基]哌嗪-1-基]喹啉;



7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉;

7-氯-4-[4-(4-氟苄基氨基(亚氨基)甲基)哌嗪-1-基]喹啉;

7-氯-4-[4-(4-氟苄基氨基(亚氨基)甲基)哌嗪-1-基]喹啉;

7-氯-4-[4-(环庚基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;

7-氯-4-[4-(环辛基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;

7-氯-4-[4-[(4-甲基环己基)氨基羰基]哌嗪-1-基]喹啉;

7-氯-4-[4-[(2-甲基环己基)氨基羰基]哌嗪-1-基]喹啉;

2-(2-氨基乙基氨基)-7-氯-4-[4-(4-氟苄基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉;

7-氯-4-[4-(4-氟苄基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-[2-(三氟乙酰氨基)乙基氨基]喹啉;

7-氯-4-[4-(4-氟苄基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基-喹啉;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(2,3-二甲基环己基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[4-(三氟甲基)环己基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(cis-4-甲基环己基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(trans-4-甲基环己基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(2-羟基苯基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-环己烯-1-基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[ $\alpha$ ]环庚烯-5-基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[ $\alpha$ ]环庚烯-5-基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(2-氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[ $\alpha$ ]环庚烯-7-基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[9-(乙酰基氧基)-2-氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[ $\alpha$ ]环庚烯-7-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(2-氟-6,7,8,9-四氢-9-羟基-5H-苯并[ $\alpha$ ]环庚烯-7-基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-1H-吡啶因-1-甲酸, 1,1-二甲基乙基酯;

4-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-1H-吡啶因-1-甲酸, 甲基酯;

4-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-1H-吡啶因-1-甲酸, 苯基甲基酯;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-羟基环庚基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-氧代环庚基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-羟基-3-甲基环庚基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3E)-3-(乙氧基亚氨基)环庚基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-甲氧基环庚基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[3-[(4-氟苯基)甲氧基]环庚基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[3-(2-吡啶基氧基)环庚基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[3-(2-嘧啶基氧基)环庚基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[3-[(3-甲基-2-吡啶基)氧基]环庚基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[3-[(4-甲基-2-吡啶基)氧基]环庚基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3R)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-甲基-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-

哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-[(4-氟苯基)甲基]-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-乙基-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

(3S)-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-丙烯基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-六氢-2-氧代-1-(环丙基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

(3S)-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酸, 乙基酯;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-[3-(4-吗啉基)丙基]-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺;

7-氯-4-[4-[(4-氟苯基)乙酰基]-1-哌嗪基]-2-喹啉胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(2,3,4,5,6-五氟苯基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-乙基-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(4-甲基苯基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-[7-氯-2-[[[(4-甲基苯基)氨基]羰基]氨基]-4-喹啉基]-N-(4-甲基苯基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-三环[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]癸-2-基-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(1,2-二氢-2-氧代-3-吡啶基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-环己基-1-哌嗪硫代甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1-哌嗪硫代甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(4-氟苯基)-1-哌嗪硫代甲酰胺;

[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]硫代羰基]氨基]-乙酸, 乙基酯;

(2S)-2-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]-丙酸, 甲基酯;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(1S)-2-[(4-氟苯基)氨基]-1-甲基-2-氧代乙基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[2-[甲基(苯基甲基)氨基]-2-氧代乙基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[2-[(4-氟苯基)氨基]-2-氧代乙基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[2-(甲基苯基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪甲酸, 4-硝基苯基酯;

2-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氧基]-亚氨基]-环庚烷甲酸, 甲基酯;

2-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-环庚烷甲酸, 甲基酯;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(6R)-六氢-5-氧代-1,4-噁吡庚因-6-基]-1-哌嗪硫代甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(6R)-六氢-5-氧代-1,4-噁吡庚因-6-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(6R)-六氢-1,1-二氧-5-氧代-1,4-噁吡庚因-6-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2-氧代吡咯烷基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-1-甲基-2-氧代-1H-1-苯并吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1,2,3,4-四氢-2-氧代喹啉基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-环庚基-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(2-甲氧基-3-吡啶基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(1,2-二氢-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基)-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3R)-六氢-2-硫代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(9S)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,-2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡啶因-9-基]-1-哌嗪甲酰胺

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(9S)-2,5,6,7,8,9-六氢-3-氧代-3H-[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡啶因-9-基]-1-哌嗪甲酰胺

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-乙酰基-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-环己烷甲酸, 甲基酯;

3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-环己烷甲酸;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[3-[(甲基氨基)羰基]环己基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-甲基-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(环丙基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基-甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-[(2,6-二甲基苯基)甲基]-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(4-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-羟基丙基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;
- (3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因, 1-乙酸, 甲基酯;
- (3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因, 1-乙酸;
- (3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-N-(1-苯基甲基)-1H-吡啶因-1-乙酰胺;
- (3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-N-甲基-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酰胺;
- (3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-N-(4-吡啶基)-1H-吡啶因-1-乙酰胺;
- 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3R)-1-(4-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-

基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-[7-氯-2-(甲基氨基)-4-喹啉基]-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1H-吡啶庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-苯氧基乙酰基)-1H-吡啶庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-乙酰基-1H-吡啶庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-乙酰基-- 1H-吡啶庚因-3-y]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(环丙基羰基)-1H-吡啶庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-苯甲酰基- -1H-吡啶庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(乙基磺酰基)-1H-吡啶庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基-磺酰基)-1H-吡啶庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(环己基羰基)-1H-吡啶庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-[[ (苯基磺酰基)氨基]羰基]-1H-吡啶庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-苯基乙酰基)-1H-吡啶庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-[4-[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-1-哌嗪基]-7-氯-2-喹啉胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-甲酰基-1H-吡啶庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-[7-氯-2-[[[(3R)-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]氨基]羰基]氨基]-4-喹啉基]-N-[(3S)-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-(甲基磺酰基)-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 甲基酯;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸-乙基酯;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 2,2,2-三氟乙基酯;

(3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 2-丙烯基酯;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸 苯基酯;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸-4-氟苯基酯;

(3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 苯基甲基酯;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-氰基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]-N-环己基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;



(2S)-2-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]-6-[[[(三氯乙酰基)氨基]羰基]氨基]-己酸, 甲基酯;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-2-氧代-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]-N-环丙基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-N-丙基-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(1-吡咯烷基羰基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]-N-环戊基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]-N-环丁基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3R)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]-N-(4-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]-N-乙基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-2-氧代-N-苯基-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-N-(1-甲基乙基)-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]-N-丁基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-N-(2-甲基丙基)-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]-N-(1,1-二甲基

乙基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-N,N-二甲  
基-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-2-氧代  
-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]-N-(3-氟苯基)六  
氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-N-(4-甲基  
苯基)-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]-N-(2-氟苯基)六  
氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]-N-(2,6-二乙基  
苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-[(甲基氨基- )硫代羰基]-2-氧代  
-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-[(乙基氨基)硫代羰基]六氢-2-氧代  
-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-[(1-甲基乙基)氨基]硫代羰  
基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-[(2-丙基氨基)硫代羰  
基]-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-N-甲基-2-  
氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-2-氧代  
-N-(2-丙基)-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]-N-(2-氯乙基)六  
氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;

(3R)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]六氢-N-甲基-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺;  
4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基]-7-氯喹啉;  
4-[3-(4-氟苯基氨基羰基氨基)吡咯烷-1-基]-7-氯喹啉;  
4-[3-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]-7-氯喹啉;  
4-[3-[4-氟苯基氨基羰基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]-7-氯喹啉;  
或其对映体、非对映异构体、盐和溶剂化物。

本发明的其他优选实施方案包括:

a) 在需要治疗的哺乳动物中治疗炎症的方法,其包括向所述哺乳动物给药抗炎有效量的本发明化合物。

b) 药物组合物,其包括以与药物学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体之混合物的形式存在的本发明化合物。

c) 抑制 MIP-1 $\alpha$  与其受体结合的方法,其包括向需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物。

d) 抑制 RANTES 与其受体结合的方法,其包括向需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物。

e) 测试调节 CCR-5 受体活性的化合物的方法,其包括相对于式 (1a) 和/或(1b)的化合物进行筛选。

f) 抑制 MIP-1 $\beta$  与其受体结合的方法,其包括向需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物。

g) 抑制 MCP-2 与其受体结合的方法,其包括向需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明化合物。

用本发明的受体拮抗剂进行处理以选择性地抑制 CCR5 受体的机制代表了治疗广谱炎性和自体免疫性疾病或病症的新治疗和预防方法,特别是对于治疗炎性疾病或病症、动脉粥样硬化、再狭窄、以及自体免疫疾病如关节炎、Graves 病和移植物排异反应。

在优选的实施方案中，所述疾病或病症是与组织的淋巴细胞和/或单核细胞浸润（包括在组织的募集和/或累积）有关的疾病，例如关节炎（如类风湿关节炎、牛皮癣性关节炎等）、炎性肠疾病（如 Crohn 氏病、溃疡性结肠炎）、多发性硬化、变应性肺纤维变性、以及移植物排异反应（如在移植中），包括同种异体抑制排异反应或移植物对抗宿主疾病。另外，根据本发明还可治疗以嗜碱性粒细胞活化和/或嗜酸性粒细胞募集为特征的疾病，包括变应性超敏性疾病如牛皮癣、气喘和过敏性鼻炎。

可用本发明之式 1 化合物治疗的其他疾病和病症是：视神经炎、色素层炎、中风、皮炎、脱髓壳病（如 Guillian-Barre 等）、Grave 病、癌症（包括骨髓瘤、乳腺癌、宫颈癌、淋巴瘤、Hodgkin 病和 Hairy 细胞白血病）、子宫内膜异位、卒中、慢性接触性皮炎、柔样瘤病、皮真菌病、皮肤类天疱疮以及相关疾病（如寻常性天疱疮、落叶状天疱疮、红斑性天疱疮）、肾小球性肾炎、脉管炎（如坏死性、皮肤性、和超敏性脉管炎）、肝炎、糖尿病、全身性红斑狼疮和重症肌无力。

除牛皮癣外，还可治疗其他炎性皮肤病如皮炎、湿疹、特异反应性皮炎、过敏性接触性皮炎、荨麻疹和再灌注损伤。

应理解的是，取代基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $NR^9R^7$  和  $R^4$  可在它们所连接的式 (1a) 和/或(1b) 的环上的任意公开位置。另外，可以理解的是，在任意给定的式(I)中可存在 1 个以上的取代基  $R^4$ ，而且如果存在 1 个以上的取代基  $R^4$ ，则该取代基可以是相同或不同的。

在此所用术语“烷基”在所有情况下（或者是基团本身或者是基团的一部分）是指具有 1—6 个碳原子的直链或支链基团，除非链长另有限制，其包括但不限于：甲基、乙基、n-丙基、异丙基、n-丁基、sec-丁基、异丁基、叔丁基等。取代的烷基可以被卤素、芳基、羟基、 $R^9$ -O-、氨基、取代的氨基、硝基、羧基、烷氧基羰基或氰基取代一次或多次。

在此所用术语“环烷基”在所有情况下都是指环状基团，优选具有 3—8 个碳原子，包括但不限于：环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。

这些基团还可包含 1—3 个（如果合适的话）双键，以形成本发明的“环烯基。合适的取代基是卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基、芳基烷基、烷基羰基、羟基、R<sup>9</sup>-O-、氨基、取代的氨基、氧代、硝基、羧基或氰基。

在氨基上的合适取代基可以相同或不同，而且包括 R<sup>9</sup>、烷基（任选取代的）、环烷基（任选取代的）、C<sub>1-6</sub> 酰基、(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)羰基、以及(C<sub>1-6</sub> 烷基氨基)羰基。典型的取代基包括 OH、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、和 R<sup>9</sup> 氨基羰基氧基。

术语“卤”或“卤素”在任何情况下都是可以互换的，而且是指衍生于元素氯、氟、碘和溴的基团。“卤代”是类似的并且是指从单取代至完全（全）取代的卤素取代程度。

在此所用术语“芳基”或“芳一”在所有情况下都是指 5—10 元（稠合或连接的）芳香环或环系，它们可包括二环或三环环系。代表性的例子包括但不限于苯基和萘基。取代的芳基可以被卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、羟基、烷氧基如甲氧基、氨基、取代的氨基、硝基、三氟甲基、羧基、酰基或氰基取代 1 次或更多次。

术语“杂环基”（或杂环）是指稳定的 3—15 元环基，其由碳原子和 1—5 个选自于氮、氧和硫的杂原子。在本发明中，杂环基可以是单环、二环或三环环系，并可包括稠合或桥接的环系；而且该杂环基中的氮、碳和硫原子可任选被氧化；氮原子可任选季铵化；并且该杂环基可以是部分或者完全饱和或芳香的（如杂芳基）。杂环基可在任意杂原子或碳原子处连接在主结构上以产生稳定的化合物。此等杂环基包括但不限于例如哌啶子基、哌嗪基、氧代哌嗪基、氧代哌啶子基、氧代吡咯烷基、氧代吡咯烷基、吡啶基、吡啶酮基、吡啶烷基、吡啶基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻吩基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑烷基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、

苯并噁唑基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四唑、噻吩基、苯并噻吩基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、吗啉基、噁二唑基、噁唑基、哌啶基、吡唑基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基1、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢噻吩基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、三唑基；吡咯烷、哌啶、吡啶、四氢呋喃、噻吩、噁唑、噻唑、咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑、苯并咪唑、硒唑、苯并硒唑、碲唑、三唑、苯并三唑、四唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、噁二唑或噻二唑环。优选的杂环基是六氢吡庚因基。

杂芳基指具有1个或2个环而且总共具有5—10个环原子的完全不饱和的杂环，其中至少一个环原子是杂原子。优选地，该杂芳基包含1—3个选自于N、O和S的杂原子。合适的杂芳基包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、dithialyl、oxathialyl、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、氧杂三唑基、二噁唑基、氧杂噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噁嗪基、异噁嗪基、oxathiazinyl、噁二嗪、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、硫茛基、异硫茛基、吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、嘌呤基、苯并吡喃基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基、1,5-二氮杂萘基、和苯并噁嗪基，如2-噻吩基、3-噻吩基、2-、3-或4-吡啶基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、以及1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基。

取代的杂环基是指在一个或者多个位置处被  $R^9$ 、 $COR^9$ 、 $-SO_2-R^7$ 、卤素、芳基、烷基、烷氧基、亚甲基、氰基、三氟甲基、羧基、硝基、氧代基团、氨基、烷氧基羰基、氨基羰基、取代的氨基羰基或取代的氨基取代的如上所述的杂环基。

烷氧基是指烷基-O-基团，其中所述烷基部分（取代或未取代）是如上所述者。合适的烷氧基是甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

术语“氧代”是指基团=O，而术语“硫代”是指基团=S。

酰基是指具有1-6个碳原子的烷酰基，其中所述烷基部分可以如上所述被取代。

完全应理解的是，任选的取代基可相互独立地选择。

在此所用术语“CCR5介导的疾病”都是指受CCR5影响或调节的任意疾病。

一些式1a和1b的化合物以及相关的化合物能够形成药物学上可接受的酸加成盐和/或碱加成盐。如非对映异构体和对映体一样，所用这些形式也都在本发明的范围之内。

旋光异构体通过根据常规方法拆分外消旋混合物来得到，例如使用旋光性酸或碱形成非对映体盐，或形成共价的非对映异构体。合适的酸是酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、ditoyluoyl酒石酸以及樟脑磺酸。非对映异构体的混合物可根据它们的物理和/或化学性质的不同通过本领域技术人员已知的方法分离为单个的非对映异构体，例如通过色谱和分级结晶法。然后可由已分离的非对映异构体盐游离出旋光性碱或酸。分离旋光性异构体的不同方法都涉及手性色谱（如手性HPLC柱）的使用，其中可进行或者不进行常规衍生化，而且色谱柱的选择应最佳地使对映体的分离最大化。在通常可选择的柱中，合适的手性HPLC柱是由Diacel制造的，例如Chiracel OD和Chiracel OJ。也可使用酶促分离，其中可进行或者不进行常规衍生化。旋光性的式I化合物也可同样地通过使用旋光性起始物来得到。

本发明的化合物可以盐的形式存在（优选药物学上可接受的盐）。式(Ia)和(1b)化合物之药物学上可接受的酸加成盐包括衍生于非毒性无机酸的盐，所述酸例如是盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、氟氢酸、亚磷酸等；以及衍生于非毒性有机酸的盐，所述酸例如是脂族单羧酸和二羧酸、2-苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳香酸、脂族和芳香磺酸等。此等盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸

盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、单磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还包括氨基酸的盐，如精氨酸盐等，以及葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐（例如参见：Berge S. M.等人，"Pharmaceutical Salts," J. Pharma. Sci., 1977;66:1）。碱性化合物的酸加成盐可如下制备：按照常规方式使游离碱形式的化合物与足够量的所希望的酸接触，以产生所述盐。按照常规的方式使盐形式的化合物与碱接触，然后分离游离碱，由此可再生游离碱形式的化合物。在某些物理性质如极性溶剂中的溶解度方面，游离碱形式的化合物与其相应的盐形式略有不同。

药物学上可接受的碱加成盐可用金属或胺化合物来形成，如碱金属或碱土金属或者有机胺。此等原子阳离子的金属例如是钠、钾、镁、钙等。合适的胺例如是 N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、二环己基胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺和普鲁卡因（参见：Berge, 同上, 1977）。

所述酸性化合物的碱加成盐可如下制备：按照常规方式使游离酸形式的化合物与足够量的所希望的碱接触，以产生所述盐。按照常规的方式使盐形式的化合物与酸接触，然后分离游离酸，由此可再生游离酸形式的化合物。在某些物理性质如极性溶剂中的溶解度方面，游离酸形式的化合物与其相应的盐形式略有不同。

某些本发明的化合物可以未溶剂化或者溶剂化的形式存在，包括水合形式，而且它们也都包括在本发明的范围内。

某些本发明的化合物具有一个或者更多个手性中心，而且每个中心都可以为 R(D)或 S(L)的构型。本发明包括所用的非对映异构体、对映体



和差向异构体以及它们的混合物。

本发明化合物的活性可通过使用合适的实验来评估，例如受体结合实验和趋药性实验。例如，如“实施例部分”中所描述的，已使用 CCR5 受体 MIP1 $\alpha$  SPA 结合实验鉴别了本发明的拮抗剂化合物，而且发现这些化合物表现出在 0.005  $\mu$ M—38  $\mu$ M 范围内的 IC<sub>50</sub> 值。此等数值表示了本发明化合物在用作趋化因子受体活性之调节剂的固有活性。对于本领域技术人员而言，有许多种其他此等筛选实验可用于确定本发明化合物的 CCR5 受体拮抗活性。一种此等技术描述在 PCT WO 92/01810 中。另一种实验例如可用于通过使编码 CC-CKR5 受体的黑素细胞与趋化因子激动剂以及待筛选的化合物相接触来筛选受体拮抗剂。抑制配体产生的信号表明该化合物对于所述受体是潜在的拮抗剂，即、抑制受体的活化。

如 Science, 第 246 卷, 第 181-296 页 (October 1989)中所述, 其他筛选技术包括使用在测量由受体活化导致的细胞外 pH 变化的系统中表达 CC-CKR5 受体的细胞 (例如经转染的 CHO 细胞、RBL-2 细胞或其他哺乳动物细胞), 该文献在此引入作为参考。例如, 潜在的拮抗剂可与表达 CC-CKR5 受体的细胞相接触, 然后测量第二信使应答, 即、信号转导或 pH 改变, 或利用报道基因体系例如虫荧光素酶, 以确定该潜在的拮抗剂是否有效。

另一种所述筛选技术涉及在哺乳动物细胞 (非洲蟾蜍卵母细胞、RBL-2 或其他哺乳动物细胞) 中引入编码 CC-CKR5 受体的 mRNA 以瞬时表达该受体。在筛选拮抗剂的情况下, 含有已表达的受体的细胞然后与趋化因子激动剂和待筛选的化合物相接触, 接着检测对钙或 cAMP 信号的抑制作用。

另一种筛选技术涉及表达 CC-CKR5 受体, 其中该受体与磷酸脂酶 C 或 D 连接。作为此等细胞的代表性例子, 可以是内皮细胞、平滑肌细胞、胚胎肾细胞等。拮抗剂的筛选可由磷酸脂酶第二信号通过检测对所述受体活化的抑制作用来完成。

另一种方法涉及筛选 CC-CKR5 受体抑制剂，其中测定对经标记的趋化因子配体与在其表面上具有所述受体的细胞或膜的结合的抑制作用。此等方法涉及用编码 CC-CKR5 受体的 DNA 转染真核细胞如 CHO 或 RBL-2 细胞，使得所述细胞在其表面上表达所述受体，以及在经标记的趋化因子配体存在下使所述细胞潜在的拮抗剂相接触。所述趋化因子配体可用例如放射活性标记。测量与转染细胞或者这些细胞的膜有关的放射活性，由此测量与受体结合的经标记的配体的量。如果潜在的拮抗剂与受体结合，与所述受体结合的经标记的配体的量减少，则经标记配体与所述受体的结合被抑制。

另一个方法涉及筛选 CC-CKR5 抑制剂，其中测量或者刺激 CC-CKR5 介导的 cAMP 和/或腺苷酸环化酶累积或降低。该方法涉及用 CC-CKR5 受体转染真核细胞如 CHO 或 RBL-2 细胞，以在该细胞的表面上表达所述受体。所述细胞然后在趋化因子配体存在下暴露于潜在的拮抗剂，然后测量 cAMP 的累积量。如果该潜在的拮抗剂结合受体，并由此抑制 CC-CKR5 结合，则 CC-CKR5 介导的 cAMP 或腺苷酸环化酶的活性水平将降低或者增加。

另一种此等筛选技术描述在美国专利 5,928,881 中，其提供了一种用于测定不知道能否与 CC-CKR5 受体结合的配体释放能够与此等受体结合的方法，其包括使表达 CC-CKR5 受体的哺乳动物细胞与趋化因子配体如 RANTES 在允许配体与 CC-CKR5 受体结合的条件下接触，得到与所述受体结合的配体的存在，并由此测定所述配体是否结合所述 CC-CKR5 受体。

另一种方法涉及筛选在酵母细胞中表达的 CCR5，该酵母细胞已经改性以使受体活化通过趋化因子配体与酵母信息素应答相连接。

另一个方法涉及筛选 CCR5 受体，该受体已进行遗传改性，使其在哺乳动物细胞或酵母细胞中表现出组成型活性。在此情况下，不需要活化趋化因子配体，而且具体地强调该受体调节的性质（激动剂、倒转激

动性、拮抗剂等)。

本发明的拮抗剂结合 CC-CKR5 受体，使其不易接近配体，由此防止正常的生物活性。它们可给药于需要治疗 CCR5 介导的疾病的哺乳动物。因此，所述活性成分可通过使用常规的治疗测定实验而给药于哺乳动物中。

在上述方法中治疗的对象是哺乳动物，优选为人类，男性或女性，其中希望调节趋化因子受体的活性。在此所用术语“调节”包括拮抗、激动、部分拮抗、倒转激动和/或部分激动。在本发明的优选方面中，调节是指对趋化因子受体活性的拮抗或倒转激动，这是因为本发明的化合物是拮抗剂或倒转激动剂。

调节趋化因子受体活性并由此预防和治疗炎性和免疫调节性疾病或者病症的组合疗法是组合本发明的化合物以及已知用于相应用途的其他化合物的组合，所述疾病或者病症包括子宫内膜异位、气喘和变应性疾病，以及自体免疫病理如类风湿关节炎、Graves 病和动脉粥样硬化，以及那些如上所述的病理。

例如，在治疗或预防炎症时，本发明的化合物可与抗炎或镇痛药组合使用，后者例如是阿片激动剂、脂氧合酶抑制剂如 5-脂氧合酶抑制剂、环加氧酶抑制剂如环加氧酶-2 抑制剂、白介素抑制剂如白介素-1 抑制剂、NMDA 拮抗剂、氮氧化物抑制剂或氮氧化物合成的抑制剂、非甾体抗炎剂或细胞因子抑制性抗炎剂，例如与以下化合物组合：对乙酰氨基酚、阿司匹林、可待因、芬太尼、异丁苯乙酸、消炎痛、酮咯酸、吗啡、甲基萘丙酸、乙酰对氨苯乙醚、吡氧噻嗪、甾体镇痛药、舒芬太尼、sunlindac、替尼达普等。类似地，本发明的化合物可与以下药物一起给药：疼痛缓解药；强化剂 (potentiator) 如咖啡因、H<sub>2</sub>-拮抗剂、消泡净、氢氧化铝或氢氧化镁；减充血剂如去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、羟甲唑啉、肾上腺素、萘甲唑啉、赛洛唑啉、六氢脱氧麻黄碱或左旋脱氧麻黄碱；antiitussive 药如可待因、氢化可待因、咳美芬、托可

拉斯或右甲吗南；利尿剂；以及镇静性或非镇静性抗阻胺药。同样，本发明的化合物可以与用于治疗/预防/抑制或改善本发明化合物对其有用的疾病或病症的其他药物组合使用。此等其他药物可以常规使用的途径和量与本发明的化合物同时或者顺序地给药。在本发明的化合物与一种或者多种其他药物同时使用时，除本发明的化合物外还包含所述其他药物的药物组合物是优选的。

因此，除本发明的化合物外，本发明的药物组合物包括那些包含一种或多种其他活性成分者。可单独给药或者在相同的药物组合物中与本发明的化合物组合使用的其他活性成分的例子包括但不限于：(a) 如美国专利 5,510,332 中描述的 VLA-4 拮抗剂，(b) 甾体化合物，如二丙酸氯地米松、甲基强的松龙、倍他米松、泼尼松、地塞米松和氢化可的松；(c) 免疫抑制剂，如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素以及其他 FK-506 型的免疫抑制剂；(d) 抗阻胺剂（H1-阻胺拮抗剂），如溴吡拉敏、氯苯那敏、右氯苯那敏、曲普利啶、氯马斯汀、苯海拉明、二苯拉林、曲吡那敏、羟嗪、甲地嗪、异丙嗪、阿利马嗪、阿扎他丁、赛庚啶、安他唑啉、非尼拉敏、美吡拉敏、阿司咪唑、特非那定、氯雷他定、西替利嗪、非索非那定、descarboethoxyloratadine 等；(e) 非甾体抗气喘剂如 beta 2-激动剂（特布他林、奥西那林、非诺特罗、异他林、沙丁胺醇、比托特罗、和 吡布特罗）、茶碱、色甘酸二钠、阿托品、异丙托溴铵、白三烯 拮抗剂 s (扎鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、伊拉司特、泊比司特、SKB-106,203)、白三烯生物合成抑制剂（弃白酮、BAY-1005）；(f) 非甾体抗炎药（NSAID），如丙酸衍生物（阿明洛芬、苯噁洛芬、布氯酸、caiprofen、芬布芬、非诺洛芬、氟洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚洛芬、酮洛芬、咪洛芬、萘普生、噁丙嗪、吡咯芬、普拉洛芬、舒洛芬、噻洛芬酸、和 硫噁洛芬）、乙酸衍生物（吲哚美辛、阿西美辛、阿氯芬酸、环氯萘酸、双氯芬酸、芬氯酸、芬克洛酸、芬替酸、吠罗芬酸、异丁芬酸、伊索克酸、oxpinac、舒林酸、硫平酸、托美丁、齐多美辛、和佐美酸）、氟芬那酸衍

生物（氟芬那酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、尼氟酸和托芬那酸）、二苯基羧酸衍生物（二氟尼柳和氟苯柳）、oxicams（伊索昔康、吡罗昔康、舒多昔康和替诺昔康）、水杨酸盐（乙酰水杨酸、柳氮磺吡啶）和吡唑啉酮（阿扎丙宗、bezpiperylon、非普拉宗、莫非吉宗、羟布宗、保泰松）；(g) 环加氧酶-2 (COX-2)抑制剂；(h)磷酸二酯酶 IV 型 (PDE-IV) 的抑制剂；(i) 趋化因子受体的其他拮抗剂，CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR8、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、和 CX3CR1；(j) 胆固醇降低药物如 HMG-COA 还原酶抑制剂（洛伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀以及其他类似物）、螯合剂（考来烯胺和考来替泊）、烟酰胺、非诺贝酸衍生物（吉非贝齐、氯贝丁酯、非诺贝特和苯扎贝特）、和普罗布考；(k) 抗糖尿病药如胰岛素、磺酰基脲、双胍（二甲双胍）、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂（阿卡波糖）以及 glitazones（曲格列酮和吡格列酮）；(l) 用于多发性硬化的制剂如干扰素  $\beta$  1b（重组干扰素  $\beta$ -1b）、干扰素- $\beta$  1a（Avonex）、格拉默乙酸盐（Copaxone）、硫唑嘌呤（Imurek、依木兰）、米托蒽醌（诺消灵）、免疫球蛋白 G、环磷酰胺；(m) 用于皮肤病症的药物如润滑剂、角质层分离剂、维生素 D3 衍生物、PUVA、蒽地酚；(n) 其他化合物如 5-氨基水杨酸及其前药、抗代谢物如硫唑嘌呤和 6-巯基嘌呤，以及细胞毒性癌症化疗剂；(o) 雌激素受体激动剂，如雌三醇、雌二醇或者任意合成的 ER $\alpha$  或 ER $\beta$  激动剂；(p) IL-2 受体拮抗剂，如抗-IL-2 受体抗体（Zenapax）；(q) IL-12 受体拮抗剂；(r) T-helper 细胞因子，如 IL-4 或 IL-10；(s) 抗-CD52 抗体（Campath）。

本发明化合物与第二活性成分的重量比是可以变化的，而且取决于个成分的有效剂量。例如，当本发明的化合物与 NSAID 组合时，本发明化合物与 NSAID 的重量比通常在约 1000: 1—约 1: 1000 的范围内变化，优选为约 200: 1—1: 200。本发明化合物与其他活性成分的组合通常也在上述范围内，但可以使用有效剂量的各活性成分。

本发明的化合物可通过口服、非胃肠道（如肌肉内、腹膜内、静脉、

ICV、池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入喷雾、鼻腔、阴道、直肠舍下或者局部等途径给药,而且可单独或者一起配制成合适的剂量单位制剂,其可包含适合于各给药途径的常规非毒性的药物学上可接受的载体、辅剂和赋形剂。本发明的化合物可有效用于灵长类动物如人,以及用于治疗温血动物如小鼠、大鼠、马、牛、羊、狗、猫、猴子、豚鼠、其他牛科动物、羊科动物、马科动物、犬科动物、猫科单位、啮齿动物或鼠科动物。但是,本发明的化合物也可有效地用于其他物种如禽类(如鸡)。

用于给药本发明化合物的药物组合物可方便地为单位剂量剂型,而且可通过药学领域中任何已知的方法制备。所有这些方法包括使活性成分与构成一种或多种辅剂成分的载体相互缔合的步骤。通常情况下,该药物组合物是如下制备的:均匀且充分地使活性成分与液态载体或细固体载体或者两者缔合,然后,如果需要,使产物成型为所希望的制剂。在药物组合物中,活性化合物的含量应足够对疾病过程或者状态产生所希望的作用的量。

包含活性成分的药物组合物可为适合于口服使用的剂型,如片剂、糖衣片、锭剂、水性或油性混悬液、可分散的粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊、或者糖浆剂或酏剂。用于口服给药的组合物可根据本领域技术人员已知的用于制备药物组合物的方法来制备,而且该组合物可包含一种或多种选自于以下组中的物质:甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂,以提供药物学上优雅和适口的制剂。片剂包含与非毒性的药物学上可接受的赋形剂相混合的活性成分,而所述赋形剂适合于制造片剂。这些赋形剂例如是稀释剂,如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒和崩解剂,如玉米淀粉或藻酸;粘合剂,如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。该片剂可以是未包衣的,或者它们也可用已知技术进行包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并由此在长时间内提供持续作用。例如,可使用延时材料如单硬脂酸甘油酯

二硬脂酸甘油酯。它们也可用美国专利 4,256,108、4,166,452、和 4,265,874 中描述的方法进行包衣，以形成用于空释给药的渗透治疗片剂。

用于口服给药的制剂也可为硬明胶胶囊，其中活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或者为软明胶胶囊，其中活性成分与水或油介质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

水性混悬液包含与适合于制备水性混悬液的赋形剂混合的活性材料。所述赋形剂是悬浮剂，如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯-吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶；分散或湿润剂可以是天然的磷脂，例如卵磷脂，或者氧化烯与脂肪酸的缩合产物，如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物，如十七亚乙基氧基鲸蜡醇，或环氧乙烷与衍生于脂肪酸和己糖醇的部分酯的缩合产物，如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯，或环氧乙烷与衍生于脂肪酸和己糖醇酐的部分酯的缩合产物，如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。该水性混悬液还可包含一种或者多种防腐剂，例如 p-羟基苯甲酸乙酯或丙酯，一种或多种着色剂、一种或多种调味剂、以及一种或多种甜味剂如蔗糖或糖精。

油性混悬液可通过将活性成分悬浮在植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油、或者矿物油如液体石蜡中来配制。该油性混悬液可包含增稠剂，如蜂蜡、硬石蜡和十六烷醇。可添加如上所述的甜味剂、以及调味剂，以提供适口的口服制剂。这些组合物可通过添加抗氧剂如抗坏血酸来防腐。

适合于通过添加水来制备水性混悬液的可分散粉末和颗粒使活性成分与分散或湿润剂、悬浮剂以及一种或多种防腐剂混合。合适的分散或湿润剂以及悬浮剂的例子如上所述。也可存在其他赋形剂，如甜味剂、调味剂和着色剂。

本发明的药物组合物也可为水包油乳剂。油相可以是植物油，如橄榄油或花生油，或者或矿物油，如液体石蜡，或者它们的混合物。合适

的乳化剂可以是天然树胶，例如阿拉伯胶或黄蓍胶，天然磷脂，如大豆、卵磷脂以及衍生于脂肪酸和己糖醇酐的酯或部分酯，例如脱水山梨醇单油酸酯，以及所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物，如聚氧以下脱水山梨醇单油酸酯。该乳剂还可包含甜味剂和调味剂。

糖浆剂和酞剂可以用甜味剂如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖来配制。此等制剂还可包含缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂。

本发明的药物组合物可以是无菌注射水性混悬液或油性混悬液的形式。该混悬液可根据已知的方法使用如上所述的合适分散或湿润剂以及悬浮剂来配制。无菌注射剂也可以是在非毒性的非胃肠道可以接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液。在所用的可接受的载体和溶剂中，可使用水、Ringer 溶液、以及等渗氯化钠溶液。另外，通常使用无菌的固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任意平和的固定油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。再者，发现脂肪酸如油酸也可用于注射制剂中。

本发明的化合物也可以栓剂的形式用于直肠给药。这些组合物可如下制备：使药物与合适的非刺激性赋形剂混合，该赋形剂在常温下为固体，但在直肠温度下为液体，因此在直肠中融化以释放所述药物。此等材料是椰子脂和聚乙二醇

对于局部使用，可使用包含本发明化合物的乳膏、软膏、凝胶、溶液或混悬液等（对于本发明，局部给药应包括漱口液和漱口剂）。本发明的药物组合物和方法可进一步包括如上所述的通常用于治疗上述病症的其他治疗活性化合物。

本发明的化合物或其药物学上可接受的盐是以治疗有效量进行给药，该治疗有效量是可以变化的，而且取决于各种因素，包括所用具体化合物的活性，该化合物的代谢稳定性和作用时间长短，患者的年龄、体重、总的健康状况、性别和饮食，给药方式和时间，排泄速率，药物组合，具体病症的严重程度，以及正在进行治疗。通常情况下，本发



明化合物或其药物学上可接受的盐的每日治疗有效剂量为约 0.14–14.3 mg/kg 体重/天，优选为约 0.7–10 mg/kg 体重/天，并且最优选为约 1.4–7.2 mg/kg 体重/天。例如，对于 70 kg 患者的给药，本发明化合物或其药物学上可接受的盐的每日剂量范围将在约 10 mg–1.0 g 的范围内，优选为约 50 mg–700 mg，并最优选为约 100 mg–500 mg。

本发明化合物的给药方案可以是每天给药 1–4 次，优选每天给药 1 次或 2 次。

然而应理解的是，对于具体患者而言，特定的剂量水平和给药频率是可以变化的，而且取决于各种因素，包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间长短、年龄、体重、总的健康状况、性别、饮食、给药方式和时间、排泄速率、药物组合、具体病症的严重程度、以及正在进行的治疗。

虽然已描述了本发明，但以下实施例仅是用于说明本发明的具体应用，包括最佳实施方式，以使本领域技术人员能够实施本发明。这些具体的实施例并不是用于限制本发明的范围。无需赘言，相信本领域技术人员在利用以上描述的情况下完全可以实施本发明。以下优选的具体实施方案因此仅是用于说明，而绝不是对本发明范围的限制。

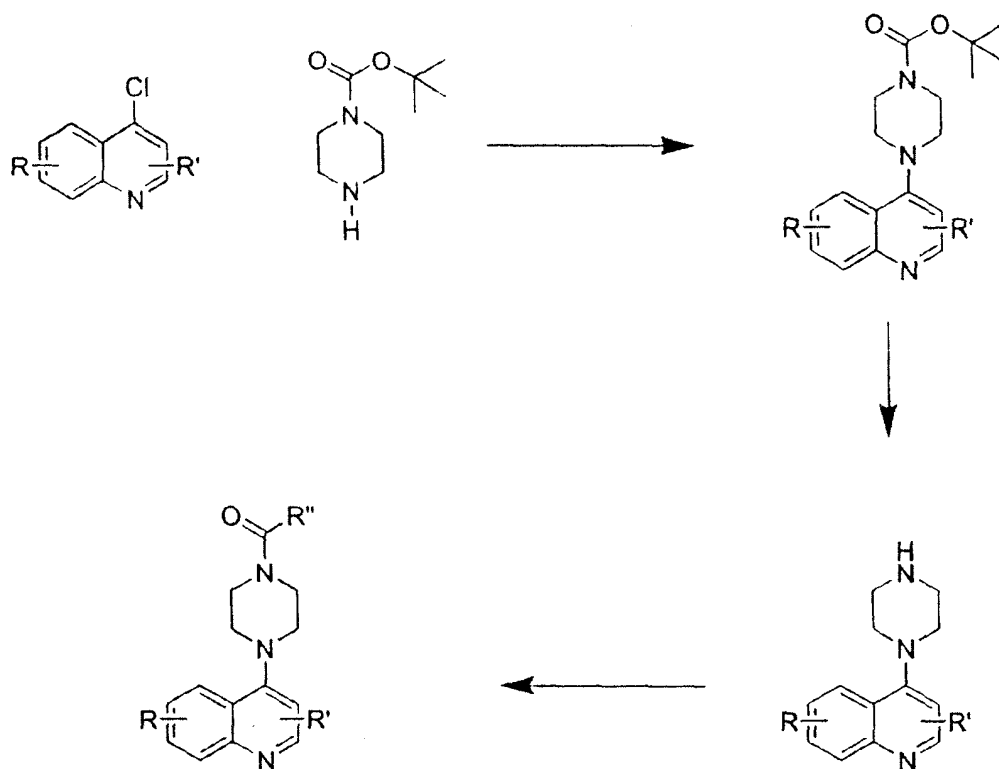
在以上或者以下的实施例中，所有温度都是未经校正的摄氏度，而且除非另有说明，所有份和百分比都是以重量为基础的。

所有在以上或者以下引用的专利申请、专利和出版物的整个内容都在此引入作为参考。

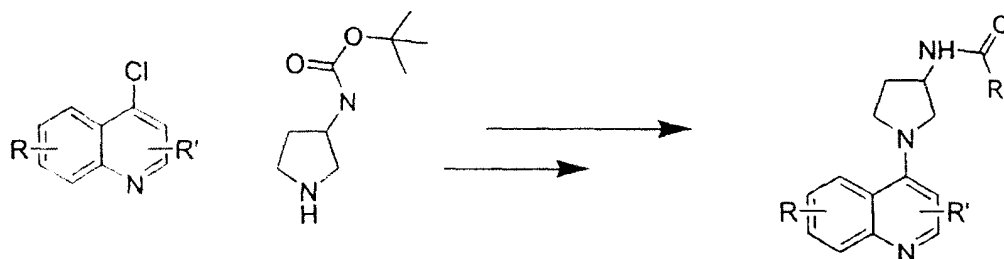
## **总制备方法**

具体而言，本发明的化合物是根据以下的总制备方法和合成路线而制得的：

### 制备 4-(哌嗪-1-基)喹啉化合物的总合成路线



### 制备 4-(吡咯烷-1-基)喹啉化合物的总合成路线



#### 方法 A

在 150℃ 下使 4-氯喹啉与 1-叔丁氧基羰基哌嗪一起加热 2 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释，用水洗涤，干燥 (MgSO<sub>4</sub>)，然后浓缩。残留物溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 并用三氟乙酸处理 1 小时。浓缩该混合物，用 EtOAc 稀释，用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，干燥 (MgSO<sub>4</sub>)，然后真空浓缩。

## 方法 B

在密封管中使 4-氯喹啉和哌嗪在 EtOH 中进行回流加热或者在正丁醇中于 150°C 下加热 18 小时。浓缩反应混合物, 并将残留物溶解在 EtOAc 中。用水洗涤并干燥 (硫酸镁) 后, 真空除去溶剂。

## 使 4-(哌嗪-1-基)喹啉化合物与异氰酸酯反应的总方法

### 方法 C

将异(硫)氰酸酯添加至 4-(哌嗪-1-基)喹啉 (以及任选的三乙胺)在二氯甲烷或 THF 中的悬浮液内。1 小时后浓缩反应混合物, 而残留物通过重结晶或者柱色谱进行纯制。

### 方法 D

胺、氯甲酸硝苯基酯、和三乙胺在 EtOAc 或 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中搅拌 1/2-1 小时。对于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液, 除去溶剂, 并将残留物悬浮在 EtOAc 中。添加 4-(哌嗪-1-基)喹啉, 并在回流下加热反应混合物 1-2 小时。过滤后, 滤液浓缩, 并通过柱色谱纯制残留物。

## 使 2-喹诺酮化合物与胺的总方法

### 方法 E

将氢化钠添加至 2-喹诺酮在 DMSO 中的溶液内, 并在 40°C 下搅拌 1 小时, 然后添加 N-苯基 (三氟甲基磺酰基)酰胺。1 小时后添加胺, 并在密封管中于 150°C 下加热反应混合物 15 小时。混合物用 EtOAc 稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥 (NaSO<sub>4</sub>), 然后浓缩。残留物通过柱色谱用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 进行纯制。

## 实施例

### 实施例 1

制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

制备 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉

根据方法 B 使 4,7-二氯喹啉 (9.9 g, 50 mmol) 和哌嗪 (43.1 g, 500 mmol) 在 EtOH (200 mL) 中反应, 产生 8.10 g 的产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.17 (m, 8H), 6.82 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.69 (d, 1H).

制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (0.89 g, 3.6 mmol) 和 4-氟苯基异氰酸酯 (409  $\mu\text{L}$ , 3.6 mmol) 在 THF (20 mL) 中反应, 并在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后产生 0.71 g 无色固体状的产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ ),  $\delta$  3.18 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 7.06 (t, 2H), 7.46 (dd, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.68 (br. s, 1H), 8.72 (d, 1H).

### 实施例 2

制备 6-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

制备 6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉

根据方法 A 使 4,6-二氯喹啉 (De, D., Byers L. D., Krogstad, D. J. J. *Heterocyclic Chem.* 1997, 34, 315) (0.34 g, 1.7 mmol) 和 1-叔丁氧基羰基哌嗪 (1.58 g, 8.5 mmol) 反应。在二氯甲烷 (5 mL) 中用三氟乙酸 (5 mL) 脱除 Boc 基团, 得到 0.25 g 的产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  3.13 (s, 8H), 6.91 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.66 (d, 1H).

**制备 6-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉**

根据方法 C 使 6-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (0.25 g, 1.0 mmol)、4-氟苯基异氰酸酯 (170  $\mu$ L, 1.5 mmol)、和 DMAP (2 mg) 在 THF (10 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后产生无色固体产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6$ -DMSO),  $\delta$  3.17 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 7.08 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.68 (br. s, 1H), 8.72 (d, 1H).

**实施例 3****制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基喹啉****制备 7-氯-2-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹啉**

根据方法 A 使 4,7-二氯-2-甲基喹啉 (De, D., Byers L. D., Krogstad, D. J. J. Heterocyclic Chem. 1997, 34, 315) (453 mg, 2.1 mmol) 和 1-叔丁氧基羰基哌嗪 (2.05 g, 11.0 mmol) 反应。在二氯甲烷 (5 mL) 中用三氟乙酸 (5 mL) 脱除 Boc 基团, 得到 0.26 g 的哌嗪化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  2.62 (s, 3H), 3.12 (s, 8H), 6.67 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.90 (d, 1H).

**制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基喹啉**

根据方法 C 使 7-氯-2-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (0.26 g)、4-氟苯基异氰酸酯 (114  $\mu$ L, 1.0 mmol)、和 DMAP (2 mg) 在 THF (10 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后产生无色固体产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6$ -DMSO),  $\delta$  2.58 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 7.06 (t, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.87 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.68 (br. s, 1H).

## 实施例 4

### 制备 5-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基喹啉

#### 制备 5-氯-2-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹啉

根据方法 A 使 4,5-二氯-2-甲基喹啉 (用  $\text{POCl}_3$  处理 5-氯-2-甲基-4-喹诺酮而得到的)(参考: De, D., Byers L. D., Krogstad, D. J. J. *Heterocyclic Chem.* 1997, 34, 315;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  2.68 (s, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H)) (125 mg, 0.59 mmol) 和 1-叔丁氧基羰基哌嗪 (559 mg, 3.0 mmol) 反应。在二氯甲烷 (5 mL) 中用三氟乙酸 (3 mL) 脱除 Boc 基团, 得到 0.18 g 的哌嗪化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  2.63 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 3.04 (d, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.37 (d, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.84 (dd, 1H).

#### 制备 5-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基喹啉

根据方法 C 使 5-氯-2-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (0.18 g, 0.7 mmol)、4-氟苯基异氰酸酯 (91  $\mu\text{L}$ , 0.8 mmol)、和 DMAP (5 mg) in 二氯甲烷 (10 mL) 反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后产生无色固体产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  2.66 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 4.05 (m, 2H), 6.45 (br. s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.98 (t, 2H), 7.30 (dd, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H).

## 实施例 5

### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-8-甲基喹啉

#### 制备 7-氯-8-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹啉

根据方法 A 使 4,7-二氯-8-甲基喹啉 [由 3-氯-2-甲基苯胺按照 Krogstad 等人描述的方案制得的 (De, D., Byers L. D., Krogstad, D. J. J. *Heterocyclic Chem.* 1997, 34, 315;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  2.88 (s, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.79 (d, 1H))] (212 mg, 1.0 mmol) 和 1-叔丁

氧基羰基哌嗪 (931 mg, 5.0 mmol)反应。在二氯甲烷 (5 mL)中用三氟乙酸 (5 mL)脱除 Boc 基团, 得到 80 mg 的哌嗪化合物。

制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-8-甲基喹啉

根据方法 C 使 7-氯-8-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (80 mg, 0.31 mmol)、4-氟苯基异氰酸酯 (57  $\mu$ L, 0.5 mmol)、和 DMAP (2 mg) 在 THF (10 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后产生黄色固体产物。

$^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ ),  $\delta$  2.71 (s, 3H), 3.65 (br., 4H), 3.75 (m, 4H), 7.07 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.68 (br. s, 1H).

## 实施例 6

制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-3-甲基喹啉

根据方法 A 使 4,7-二氯-3-甲基喹啉 (De, D., Byers L. D., Krogstad, D. J. J. Heterocyclic Chem. 1997, 34, 315) (0.30 g, 1.4 mmol) 和 1-叔丁氧基羰基哌嗪 (0.78 g, 4.2 mmol)反应, 但是反应时间延长至 24 小时。在二氯甲烷 (3 mL)中用三氟乙酸 (3 mL)脱除 Boc 基团, 得到 0.28 g 黄色油状物, 其根据方法 C 用 4-氟苯基异氰酸酯 (125  $\mu$ L, 1.1 mmol) 在 THF (10 mL) 中进行处理, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后产生无色固体产物。

$^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ ),  $\delta$  2.45 (s, 3H), 3.30 (m, 8H), 7.06 (t, 2H), 7.48 (dd, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.65 (br. s, 1H).

## 实施例 7

制备 4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-甲氧基-2-甲基喹啉

制备 7-甲氧基-8-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹啉

根据方法 A 使 4-氯-7-甲氧基-8-甲基喹啉 [由 m-茴香胺根据 Krogstad

等人的方案得到 (De, D., Byers L. D., Krogstad, D. J. J. *Heterocyclic Chem.* 1997, 34, 315;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  2.70 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.20 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 8.04 (d, 1H)) (0.31 g, 1.5 mmol) 和 1-叔丁氧基羰基哌嗪 (1.49 g, 8.0 mmol) 反应 (反应时间: 3.5 小时)。在二氯甲烷 (5 mL) 中用三氟乙酸 (5 mL) 脱除 Boc 基团, 得到 0.20 g 棕色油状的哌嗪化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  2.61 (s, 3H), 3.13 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 6.59 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.79 (d, 1H).

制备 4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-甲氧基-2-甲基喹啉

根据方法 C 使 7-甲氧基-8-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (0.20 g, 0.8 mmol) 和 4-氟苯基异氰酸酯 (102  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol) 在 THF (10 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后产生黄色固体产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ ),  $\delta$  2.53 (s, 3H), 3.11 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.06 (t, 2H), 7.09 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.67 (br. s, 1H).

## 实施例 8

制备 7-氯-6-氟-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)-哌嗪-1-基]喹啉

制备 7-氯-6-氟-4-(哌嗪-1-基)喹啉

根据方法 A 使 4,7-二氯-6-氟喹啉 [由 3-氯-4-氟苯胺根据 Krogstad 等人的方法得到 (De, D., Byers L. D., Krogstad, D. J. J. *Heterocyclic Chem.* 1997, 34, 315;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.51 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.76 (d, 1H))] (0.32 g, 1.7 mmol) 和 1-叔丁氧基羰基哌嗪- e (1.40 g, 7.5 mmol) 反应。在二氯甲烷 (5 mL) 中用三氟乙酸 (5 mL) 脱除 Boc 基团, 得到 0.36 g 淡黄色固体的哌嗪化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  3.15 (m, 8H), 6.86 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.11 (d,



1H), 8.69 (d, 1H).

#### 制备 7-氯-6-氟-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)-哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氯-6-氟-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (0.36 g, 1.35 mmol) 和 4-氟苯基异氰酸酯 (171  $\mu$ L, 1.5 mmol) 在 THF (10 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后产生无色固体产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.17 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 7.07 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.68 (br. s, 1H), 8.72 (d, 1H).

#### 实施例 9

#### 制备 7-氟-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

##### 制备 7-氟-4-(哌嗪-1-基)喹啉

根据方法 A 使 4-氯-7-氟喹啉 [由 3-氟苯胺根据 Krogstad 等人的方法得到 (De, D., Byers L. D., Krogstad, D. J. J. Heterocyclic Chem. 1997, 34, 315;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.43 (ddd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H))] (0.47 g, 2.6 mmol) 和 1-叔丁氧基羰基哌嗪 (1.45 g, 7.8 mmol) 反应。在二氯甲烷 (5 mL) 中用三氟乙酸 (5 mL) 脱除 Boc 基团, 得到 0.30 g 黄色固体的哌嗪化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.14 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 7.24 (ddd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H).

##### 制备 7-氟-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氟-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (0.29 g, 1.25 mmol) 和 4-氟苯基异氰酸酯 (142  $\mu$ L, 1.25 mmol) 在 THF (10 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后产生无色晶体的产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.18 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 7.01 (d, 1H), 7.07

(t, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.66 (dd, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.68 (br. s, 1H), 8.70 (d, 1H).

## 实施例 10

### 制备 6,7-二氟-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 A 使 4-氯-6,7-二氟喹啉 [由 3,4-二氟苯胺按照 Krogstad 等人的方法得到 (De, D., Byers L. D., Krogstad, D. J. J. Heterocyclic Chem. 1997, 34, 315;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H))] (0.32 g, 1.6 mmol) 和 1-叔丁氧基羰基哌嗪 (0.89 g, 4.8 mmol) 反应。在二氯甲烷 (5 mL) 中用三氟乙酸 (5 mL) 脱除 Boc 基团, 得到 0.16 g 黄色固体, 其用 4-氟苯基异氰酸酯 (74  $\mu\text{L}$ , 0.65 mmol) 在 THF (10 mL) 中根据方法 C 进行处理。在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到无色针状的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.17 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 7.06 (t, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.94 (m, 2H), 8.68 (br. s, 1H), 8.71 (d, 1H).

## 实施例 11

### 制备 7-氟基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 A 使 4-氯-7-氟基喹啉 [由 3-氨基苄腈根据 Krogstad 等人的方法得到 (De, D., Byers L. D., Krogstad, D. J. J. Heterocyclic Chem. 1997, 34, 315;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.63 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.90 (d, 1H))] (0.29 g, 1.5 mmol) 和 1-叔丁氧基羰基哌嗪 (0.56 g, 3.0 mmol) 反应。在二氯甲烷 (5 mL) 中用三氟乙酸 (3 mL) 脱除 Boc 基团, 得到 0.17 g 橙色固体, 其用 4-氟苯基异氰酸酯 (80  $\mu\text{L}$ , 0.67 mmol) 在 THF (10 mL) 中根据方法 C 进行处理。在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到黄色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.20 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 7.06 (t, 2H), 7.16

(d, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.69 (br. s, 1H), 8.82 (d, 1H).

## 实施例 12

### 制备 4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-6,7-亚甲二氧基喹啉

根据方法 A 使 4-氯-6,7-亚甲二氧基喹啉 [由 3,4-亚甲二氧基苯胺根据 Krogstad 等人的方法得到 (De, D., Byers L. D., Krogstad, D. J. J. Heterocyclic Chem. 1997, 34, 315;  $^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ ),  $\delta$  6.28 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.62 (d, 1H)) (0.50 g, 2.4 mmol) 和 1-叔丁氧基羰基哌嗪 (1.8 g, 9.6 mmol) 反应, 产生 391 mg 的 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-6,7-亚甲二氧基喹啉。在二氯甲烷 (1.5 mL) 中用三氟乙酸 (1.5 mL) 脱除 Boc 基团后, 哌嗪化合物用 4-氟苯基异氰酸酯 (86  $\mu\text{L}$ ) 和三乙胺 (0.245 mL) 根据方法 C 进行处理, 产生标题产物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.20 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 6.10 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.05 (t, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 8.60 (d, 1H).

## 实施例 13

### 制备 4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-甲基喹啉三氟乙酸盐

根据方法 A 使 4-氯-7-甲基喹啉 [由 3-甲苯胺根据 Krogstad 等人的方法得到 (De, D., Byers L. D., Krogstad, D. J. J. Heterocyclic Chem. 1997, 34, 315;  $^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ ),  $\delta$  2.55 (s, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.80 (d, 1H)) (0.80 g, 4.5 mmol) 和 1-叔丁氧基羰基哌嗪 (3.35 g, 18 mmol) 反应, 产生 475 mg 的 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-甲基喹啉。在二氯甲烷 (1.8 mL) 中用三氟乙酸 (1.8 mL) 脱除 Boc 基团后, 哌嗪化合物用 4-氟苯基异氰酸酯和三乙胺 (0.245 mL) 根据方法 C 进行处理, 产生标题产物。

$^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.53 (s, 3H), 3.60-3.95 (m, 8H), 7.05-7.10 (m,

3H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.65 (s, 1H).

#### 实施例 14

##### 制备 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-硝基喹啉

根据方法 A 使 4-氯-7-硝基喹啉 (Ellis, J.; Gellert, E.; Robson, J. Aust. J. Chem. 1973, 26, 907) (1.8 g, 8.7 mmol) 和 1-叔丁氧基羰基哌嗪 (5.0 g, 27 mmol) 反应, 在用二氯甲烷-MeOH 进行柱色谱纯制后得到 0.36 g 棕色油状的哌嗪化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.5 (s, 9H), 3.2 (m, 4H), 3.8 (m, 4H), 7.0 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.95 (d, 1H).

#### 实施例 15

##### 制备 4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-硝基喹啉三氟乙酸盐

向 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-硝基喹啉 (360 mg, 1 mmol) 在二氯甲烷 (1 mL) 中的溶液内添加三氟乙酸 (1 mL)。室温下 11/2 小时后, 浓缩该混合物, 并将残留物溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 然后用三乙胺 (0.56 mL, 4 mmol) 和 4-氟苯基异氰酸酯 (0.16 mL, 1.4 mmol) 处理。室温下搅拌 11/2 小时后, 反应混合物用水和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 然后浓缩。残留物通过反相 HPLC 用水-MeCN-TFA 进行纯制, 产生标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.65 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 7.1 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 8.3 (m, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.8 (d, 1H).

#### 实施例 16

##### 制备 7-氨基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

在氢气气氛中搅拌 4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-硝基喹啉三氟乙酸盐 (130 mg) 和 10% Pd/C (20 mg) 在 MeOH 中的悬浮液共 30 分钟。

过滤反应混合物，然后浓缩，得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.8 (m, 8H), 6.8 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.9 (d, 1H), 8.2 (d, 1H).

### 实施例 17

制备 7-乙酰基氨基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉，三氟乙酸盐

用乙酰氯 (0.022 mL, 0.28 mmol) 和催化剂 DMAP 处理 7-氨基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉 (85 mg, 0.23 mmol) 和三乙胺 (97  $\mu\text{L}$ , 0.70 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中的溶液，并在室温下搅拌 2 小时。反应混合物用水和盐水洗涤，干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，然后浓缩。残留物通过反相 HPLC 用水-MeCN-TFA 进行纯制，产生标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}^3\text{OD}$ )  $\delta$  2.2 (s, 3H), 3.8 (m, 4H), 4.0 (m, 4H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.6 (s, 1H).

### 实施例 18

制备 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉-2-甲酸乙基酯

制备 7-氯-4-喹诺酮-2-甲酸乙基酯

使 3-氯苯胺 (28.5 g, 200 mmol) 和丙炔酸二乙基酯 (37.4 g, 220 mmol) 在 MeOH (300 mL) 中回流加热 3 小时。浓缩反应混合物，产生黄色残留物，其在苯基醚 (400 mL) 中加热 3/4 小时。将该混合物冷却至室温并用己烷洗涤，过滤所形成的白色固体沉淀：34.4 g。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.4 (t, 3H), 4.4 (q, 2H), 6.6 (s, 1H), 7.4 (dd, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.05 (d, 1H).

制备 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉-2-甲酸乙基酯

在 40°C 下使 7-氯-4-喹诺酮-2-甲酸乙基酯 (1.0 g, 4 mmol) 与氢化钠 (0.144 g, 6 mmol) 在 DMF (50 mL) 中搅拌 1 小时。添加 N-苯基 (三氟甲

基磺酰基)酰亚胺 (2.0 g, 5.6 mmol), 并在 1 小时后添加 1-叔丁氧基羰基哌嗪 (3.0 g, 6 mmol)。在 50°C 下搅拌反应混合物 15 小时, 浓缩, 用 EtOAc 稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 然后浓缩。残留物通过柱色谱用二氯甲烷-MeOH 进行纯制, 产生无色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.5 (t, 3H), 1.55 (s, 9H), 3.2 (m, 4H), 3.8 (m, 4H), 4.6 (q, 2H), 7.5 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.25 (d, 1H).

### 实施例 19

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉-2-甲酸乙基酯

向 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉-2-甲酸乙基酯 (1.0 g, 2.4 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中的溶液内添加三氟乙酸 (5 mL)。室温下 1 小时后, 以 10% 氢氧化钠水溶液将反应混合物调节至 pH 为 10-11, 并用 EtOAc 萃取。合并的萃取液进行干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。残留物溶解在二氯甲烷 (70 mL) 中并用 4-氟苯基异氰酸酯 (0.32 mL, 2.8 mmol) 在上下处理 15 小时。反应混合物用水和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 然后浓缩。残留物通过柱色谱用二氯甲烷-MeOH 进行纯制产生标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.5 (t, 3H), 3.4 (m, 4H), 3.8 (m, 4H), 4.6 (q, 2H), 6.4 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.3 (d, 1H).

### 实施例 20

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(羟基甲基)喹啉, 三氟乙酸盐

7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉-2-甲酸乙基酯 (380 mg, 0.83 mmol) 和 1 M 氢化钠 THF 溶液 (6.7 mL, 6.7 mmol) 在室温下搅拌 2/3 小时。添加水 (10 mL) 和 10% 氢氧化钠水溶液 (10 mL), 然后持续搅拌 2/3 小时。混合物用 5 N HCl 酸化 (pH 5), 然后用 EtOAc 萃取。

萃取液进行干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩。残留物通过反相 HPLC 用水-MeCN-TFA 进行纯制, 产生标题产物。

$^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.7 (m, 4H), 3.8 (m, 4H), 4.8 (s, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 8.7 (m, 2H), 8.65 (s, 1H).

## 实施例 21

### 制备 2-叠氮基甲基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(羟甲基)喹啉, 三氟乙酸盐 (100 mg, 0.24 mmol)、二苯基磷酰基叠氮化物 (DPPA, 0.052 mL, 0.24 mmol)、以及 DBU (0.036 mL, 0.24 mmol) 在 THF (30 mL) 中于室温下搅拌 2 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。残留物通过柱色谱用二氯甲烷-MeOH 进行纯制, 得到黄色油状的标题产物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.3 (m, 4H), 3.8 (m, 4H), 4.6 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (dd, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.0 (s, 1H).

## 实施例 22

### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(甲氧基甲基)喹啉, 三氟乙酸盐

以及

## 实施例 23

### 制备 2-氨基甲基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 三氟乙酸盐

将 2-叠氮基甲基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉 (24 mg, 0.055 mmol) 在 MeOH (5 mL) 中的溶液添加至氯化亚锡(II) (32 mg, 0.055 mmol) 在 MeOH (10 mL) 中的悬浮液内。室温下搅拌 2 小时后, 浓缩反应混合物, 并将残留物悬浮在水中。用 10% 氢氧化钠水溶液调节该

混合物 (pH 11-12), 然后用 EtOAc 萃取。合并的萃取液进行干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。残留物通过反相 HPLC 用水-MeCN-TFA 进行纯制, 产生 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(甲氧基甲基)喹啉, 三氟乙酸盐以及 2-氨基甲基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 三氟乙酸盐。

7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(甲氧基甲基)喹啉, 三氟乙酸盐

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.6 (s, 3H), 3.9 (m, 4H), 4.0 (m, 4H), 4.8 (s, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.3 (d, 1H).

2-氨基甲基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 三氟乙酸盐

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.6 (m, 4H), 3.8 (m, 4H), 4.4 (s, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.2 (d, 1H).

## 实施例 24

### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉-2-甲酸

7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉-2-甲酸乙基酯 (389 mg, 0.85 mmol) 在 THF-水 3:1 (5 mL) 中的溶液用  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (126 mg, 3 mmol) 处理, 然后在室温下搅拌 4 小时。浓缩反应混合物并用 1 N HCl 酸化 (pH 4)。过滤收集无色沉淀物, 产生标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.50 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 7.00 (t, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.20 (m, 2H).

## 实施例 25

### 制备 2-叔丁氧基羰基氨基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

在氩气氛和  $105^\circ\text{C}$  下加热 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹



啉-2-甲酸 (215 mg, 0.5 mmol)、二苯基磷酰基叠氮化物 (DPPA, 144  $\mu$ L, 0.65 mmol)、和三乙胺 (92  $\mu$ L, 0.65 mmol) 在叔丁醇 (5 mL) 中的溶液 3 小时。除去溶剂, 并将残留物溶解在 EtOAc 中, 用水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 然后浓缩。用二氯甲烷-MeOH 通过柱色谱进行纯制, 得到标题产物。

<sup>1</sup>H NMR ([D]<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  1.35 (s, 9H), 3.05 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 6.95 (t, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.60 (s, 1H).

### 实施例 26

**制备 2-氨基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 三氟乙酸盐**

在室温下 2-叔丁氧基羰基氨基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉 (440 mg, 0.88 mmol) 在二氯甲烷 (1.5 mL) 中用三氟乙酸 (1.5 mL) 处理 2 小时。除去溶剂, 而残留物通过反相 HPLC 用水-MeCN-TFA 进行纯制, 得到标题产物。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  3.45 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.00 (d, 1H).

### 实施例 27

**制备 2-乙酰基氨基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉**

在室温下 2-叔丁氧基羰基氨基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉 (110 mg, 0.22 mmol) 在二氯甲烷 (1 mL) 中用三氟乙酸 (1 mL) 处理 2 小时。浓缩反应混合物。将残留物溶解在二氯甲烷 (9 mL) 中。添加三乙胺 (154  $\mu$ L, 1.1 mmol)、乙酰氯 (26  $\mu$ L, 0.24 mmol)、及 DMAP (10 mg)。反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 用水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 然后浓缩。残留物通过柱色谱用二氯甲烷-MeOH 进行纯制, 得到标题产物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.25 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 7.00 (t, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.95 (s, 1H).

### 实施例 28

制备 N-[7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉-2-基]脲, 三氟乙酸盐

向 2-氨基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉 (42 mg, 0.11 mmol) 在 1,4-二噁烷-THF 3:1 (2 mL) 中的溶液内添加三甲基甲硅烷基异氰酸酯 (0.1 mL)。在密封管中于 80°C 下加热反应混合物 18 小时。再添加异氰酸酯 (0.2 mL), 并进一步加热混合物 18 小时。除去溶剂, 而残留物通过快速色谱用二氯甲烷-MeOH, 然后通过反相 HPLC 用水-MeCN-TFA 进行纯制, 得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.65 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, 1H).

### 实施例 29

制备 N-[7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉-2-基]-N'-苯基脲

向 2-氨基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉 (20 mg, 0.05 mmol) 在 MeCN-1,2-二氯乙烷 1:1 (12 mL) 中的溶液添加异氰酸苯基酯 (17  $\mu\text{L}$ , 0.11 mmol)。反应混合物在回流下加热 1 小时。冷却时, 沉淀出标题产物, 然后通过过滤进行收集。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.16 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.35 (t, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.95 (m, 2H).

### 实施例 30

制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(甲基氨基)喹啉, 三氟乙酸盐

向 2-叔丁氧基羰基氨基-4-[4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基]-7-氯喹啉 (150 mg, 0.35 mmol) 在 THF (2 mL) 中的溶液内添加氢化钠 (25 mg, 1.1

mmol) 在 THF (4 mL) 中的悬浮液。室温下 3/4 小时后, 添加碘甲烷 (33  $\mu$ L, 0.53 mmol), 然后继续搅拌 7 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释, 用水洗涤, 干燥 ( $MgSO_4$ ), 然后浓缩。残留物通过柱色谱用二氯甲烷-MeOH 进行纯制, 得到 86 mg 的 2-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)-4-[4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基]-7-氯喹啉。该物质用 TFA-二氯甲烷 1:1 (1 mL) 处理, 以断裂 Boc。根据方法 C 添加 4-氟苯基异氰酸酯 (30  $\mu$ L) 和三乙胺 (0.20 mL), 得到标题产物。

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  3.10 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.00 (d, 1H).

### 实施例 31

#### 制备 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-喹诺酮

##### 制备 4,7-二氯-2-喹诺酮

4,7-二氯喹啉 (20.4 g) 和过乙酸 (32 重量% [由 Aldrich 得到], 24 mL) 在回流下加热 8 小时, 然后在室温下保持 18 小时。收集沉淀物, 然后用己烷洗涤, 得到 23 g 的 4,7-二氯喹啉-N-氧化物。使 1.0 g (4.7 mmol) 的上述物质在磷酸氯 (3.7 mL) 中于回流下加热 1 1/2 小时。浓缩反应混合物, 而残留物用 10% 氢氧化钠水溶液处理 (pH 9)。收集沉淀物, 用水洗涤, 然后干燥, 产生 1.0 g 的 2,4,7-三氯喹啉。在密封管中使 250 mg 的该物质与 15%  $H_2SO_4$  (20 mL) 和 1,4-二噁烷 (10 mL) 在 140 $^\circ C$  下加热 8 小时。该混合物在室温下保持 18 小时。收集沉淀物, 用水洗涤, 然后干燥, 得到 195 mg 的 4,7-二氯-2-喹诺酮。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.55 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.16 (d, 1H).

##### 制备 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-喹诺酮

在密封管中使 4,7-二氯-2-喹诺酮 (192 mg, 0.88 mmol) 和 1-叔丁氧

基羰基哌嗪 (580 mg, 3.1 mmol) 在 n-丁醇 (10 mL) 中于 150°C 下加热 2 小时, 然后添加额外的哌嗪 (200 mg), 并继续加热 18 小时。除去溶剂后, 残留物通过柱色谱用二氯甲烷-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 进行纯制, 产生无色固体的标题产物。

<sup>1</sup>H NMR ([D]<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.4 (s, 9H), 3.0 (m, 4H), 3.5 (m, 4H), 5.9 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.7 (d, 1H).

### 实施例 32

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-喹诺酮

用 TFA-二氯甲烷 1:1 (0.5 mL) 使 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-喹诺酮 (100 mg) 脱保护, 然后根据方法 C 用 4-氟苯基异氰酸酯 (50 μL) 转化为标题产物。

<sup>1</sup>H NMR ([D]<sub>6</sub>-DMSO) δ 3.15 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 7.05 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 11.40 (s, 1H).

### 实施例 33

#### 制备 7-氯-2-二甲基氨基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 E 处理 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹诺-2-酮 (74 mg, 0.2 mmol)、氢化钠 (8 mg, 0.3 mmol)、N-苯基 (三氟甲基砷) 酰亚胺 (101 mg, 0.28 mmol)、以及二甲基胺 (2 M 的 THF 溶液, 2 mL, 4.0 mmol), 产生 46 mg 的 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-二甲基氨基-喹啉。该物质用 TFA-二氯甲烷 1:1 (0.6 mL) 处理 1 小时, 然后浓缩。残留物用异氰酸 4-氟苯基酯 (19 μL) 和三乙胺 (0.11 mL) 转化为标题产物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.20 (m, 10H), 3.75 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.75 (m, 2H).

### 实施例 34

#### 制备 7-氯-2-乙基氨基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

向 2-叔丁氧基羰基氨基-4-[4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基]-7-氯喹啉 (135 mg, 0.29 mmol) 在 THF (2 mL) 中的溶液内添加氢化钠 (21 mg, 0.87 mmol) 在 THF (4 mL) 中的悬浮液。室温下 3/4 小时后, 添加碘乙烷 (0.45 mmol) 在 THF (1 mL) 中的溶液, 然后继续搅拌 18 小时。再添加碘乙烷 (0.42 mmol), 并在 45°C 下继续搅拌 18 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释, 用水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 然后浓缩。残留物通过柱色谱用二氯甲烷-MeOH 进行纯制, 得到 60 mg 的 2-(N-叔丁氧基羰基-N-乙基氨基)-4-[4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基]-7-氯喹啉。该物质用 TFA-二氯甲烷 1:1 (1 mL) 处理, 以断裂 Boc 基团。根据方法 C 添加异氰酸 4-氟苯基酯 (24 μL) 和三乙胺 (0.14 mL), 得到标题产物。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 1.25 (t, 3H), 3.15 (m, 4H), 3.45 (q, 2H), 3.80 (m, 4H), 6.25 (s, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.80 (d, 1H).

### 实施例 35

#### 制备 7-氯-2-[2-(二甲基氨基)乙基氨基]-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 E 处理 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉-2-酮 (145 mg, 0.4 mmol)、氢化钠 (15 mg, 0.6 mmol)、N-苯基 (三氟甲基砜) 酰亚胺 (202 mg, 0.56 mmol)、以及 N,N-二甲基乙二胺 (276 μL, 2.4 mmol), 产生 98 mg 的 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-[2-(二甲基氨基)乙基氨基]喹啉。38 mg 的该物质用 TFA-二氯甲烷 1:1 (0.6 mL) 处理 1 小时, 然后浓缩。残留物用异氰酸 4-氟苯基酯 (16 μL) 和三乙胺 (120 μL) 转化为标题产物。

<sup>1</sup>H NMR ([D]<sub>6</sub>-DMSO) δ 2.20 (s, 6H), 2.40 (t, 2H), 3.00 (m, 4H), 3.40

(m, 2H), 3.70 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.65 (s, 1H).

### 实施例 36

#### 制备 7-氯-2-环己基氨基-4-[4-(4-氟苯基氨基-羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 E 处理 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹诺-2-酮 (150 mg, 0.4 mmol)、氢化钠 (15 mg, 0.6 mmol)、N-苯基 (三氟甲基砜)酰亚胺 (208 mg, 0.56 mmol)、和环己基胺 (286  $\mu$ L, 2.4 mmol), 产生 21 mg 的 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(环己基氨基)喹啉, 其用 TFA-二氯甲烷 1:1 (0.6 mL)处理 1 小时, 然后浓缩。残留物 4-氟苯基异氰酸酯 (8  $\mu$ L) 和三乙胺 (60  $\mu$ L)转化为标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.30 (m, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.90 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.80 (d, 1H).

### 实施例 37

#### 制备 7-氯-2-环丙基氨基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 E 处理 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹诺-2-酮 (150 mg, 0.4 mmol)、氢化钠 (15 mg, 0.6 mmol)、N-苯基 (三氟甲基砜)酰亚胺 (208 mg, 0.56 mmol)、和环丙基胺 (580  $\mu$ L, 6.4 mmol), 产生 75 mg 的 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(环丙基氨基)喹啉。62 mg 的该物质用 TFA-二氯甲烷 1:1 (0.6 mL)处理 1 小时, 然后浓缩。残留物用 4-氟苯基异氰酸酯 (26  $\mu$ L) 和三乙胺 (193  $\mu$ L)转化为标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.55 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.85 (d, 1H).

### 实施例 38

#### 制备 7-氯-2-环丙基甲基氨基-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 E 处理 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹诺-2-酮 (150 mg, 0.4 mmol)、氢化钠 (15 mg, 0.6 mmol)、N-苯基(三氟甲基砜)酰亚胺 (208 mg, 0.56 mmol)、和环丙基甲基胺 (360  $\mu$ L, 4.0 mmol), 产生 53 mg 的 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(环丙基甲基氨基)喹啉。47 mg 该物质用 TFA-二氯甲烷 1:1 (0.6 mL) 处理 1 小时, 然后浓缩。残留物用 4-氟苯基异氰酸酯 (19  $\mu$ L) 和三乙胺 (140  $\mu$ L) 转化为标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  0.30 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 1.10 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.80 (d, 1H).

### 实施例 39

#### 制备 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(2-羟基乙基氨基)喹啉

根据方法 E 处理 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹诺-2-酮 (150 mg, 0.4 mmol)、氢化钠(15 mg, 0.6 mmol)、N-苯基(三氟甲基砜)酰亚胺(208 mg, 0.56 mmol)、和乙醇胺(100  $\mu$ L, 1.65 mmol), 产生标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.5 (s, 9H), 3.1 (m, 4H), 3.7 (m, 6H), 3.9 (m, 2H), 6.1 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.7 (d, 1H).

### 实施例 40

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-[2-(4-氟苯基氨基羰基氧基)乙基氨基]喹啉

用 TFA 使 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(2-羟基乙基氨基)喹啉 (62 mg, 0.15 mmol) 脱保护, 然后根据方法 C 与 4-氟苯基异氰酸酯 (24  $\mu$ L, 0.21 mmol) 和三乙胺 (150  $\mu$ L, 1.1 mmol) 反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行柱色谱纯制后, 产生无色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.2 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.85 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 5.1 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.0 (m, 4H), 7.15 (dd, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 7.7 (d, 1H).

#### 实施例 41

##### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(2-羟基乙基氨基)喹啉三氟乙酸盐

7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-[2-(4-氟苯基氨基羰基氧基)乙基氨基]喹啉 (39 mg, 0.07 mmol) 和 6 N KOH (1.1 mL, 6.6 mmol) 在 EtOH-THF 5:1 (6 mL) 中回流加热数小时, 直至消耗完起始物 (TLC)。反应混合物用水稀释并用 EtOAc 萃取。有机相进行干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并浓缩。残留物通过反相 HPLC 用水-MeCN-TFA 进行纯制, 得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.40 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.85 (m, 6H), 6.40 (s, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.00 (d, 1H).

#### 实施例 42

##### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(2-甲氧基乙基)氨基喹啉

根据方法 E 处理 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉-2-酮 (150 mg, 0.4 mmol)、氢化钠 (15 mg, 0.6 mmol)、N-苯基 (三氟甲基砜) 酰亚胺 (208 mg, 0.56 mmol)、和 2-甲氧基乙基胺 (362  $\mu\text{L}$ , 4.0 mmol), 产生 85 mg 的 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(2-甲氧基乙基氨基)喹啉。74 mg 该物质用 TFA-二氯甲烷 1:1 (0.6 mL) 处理 1 小时, 然后浓缩。残留物用 4-氟苯基异氰酸酯 (30  $\mu\text{L}$ ) 和三乙胺 (230  $\mu\text{L}$ ) 转化为标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.15 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (m, 6H), 3.80 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.80 (d, 1H).



### 实施例 43

#### 制备 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(n-丙基氨基)喹啉

根据方法 E 处理 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹诺-2-酮 (150 mg, 0.41 mmol)、氢化钠 (15 mg, 0.6 mmol)、N-苯基 (三氟甲基砜) 酰亚胺 (208 mg, 0.58 mmol)、和丙基胺 (0.14 mL, 1.65 mmol), 产生标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.0 (t, 3H), 1.5 (s, 9H), 1.7 (m, 2H), 3.1 (m, 4H), 3.4 (q, 2H), 3.7 (m, 4H), 6.1 (s, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (d, 1H).

### 实施例 44

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(n-丙基氨基)喹啉

在二氯甲烷中用 TFA 使 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(n-丙基氨基)喹啉 (25 mg, 0.06 mmol) 脱保护, 然后根据方法 C 用 4-氟苯基异氰酸酯 (10  $\mu\text{L}$ , 0.09 mmol) 和三乙胺 (60  $\mu\text{L}$ , 0.43 mmol) 使其转化为标题产物, 得到无色固体。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.0 (t, 3H), 1.8 (m, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.4 (m, 2H), 3.8 (m, 4H), 6.1 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.7 (d, 1H).

### 实施例 45

#### 制备 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(异丙基氨基)-喹啉

根据方法 E 处理 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹诺-2-酮 (150 mg, 0.41 mmol)、氢化钠 (15 mg, 0.6 mmol)、N-苯基 (三氟甲基砜) 酰亚胺 (208 mg, 0.58 mmol)、和异丙基胺 (0.14 mL, 1.65 mmol), 产生标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (d, 6H), 1.5 (s, 9H), 3.1 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 4.2 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (d, 1H).

### 实施例 46

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(异丙基氨基)喹啉

在二氯甲烷中用 TFA 使 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(异丙基氨基)喹啉 (33 mg, 0.08 mmol) 脱保护, 然后根据方法 C 用 4-氟苯基异氰酸酯 (13  $\mu$ L, 0.11 mmol) 和三乙胺 (80  $\mu$ L, 0.57 mmol) 使其转化为标题产物, 得到无色固体。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.2 (d, 6H), 3.2 (m, 4H), 3.8 (m, 4H), 4.2 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (d, 1H).

### 实施例 47

#### 制备 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-2-(n-丁基-氨基)-7-氯喹啉

根据方法 E 处理 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹诺-2-酮 (150 mg, 0.41 mmol)、氢化钠 (15 mg, 0.6 mmol)、N-苯基 (三氟甲基砜) 酰亚胺 (208 mg, 0.58 mmol)、和 n-丁基胺 (0.16 mL, 1.65 mmol), 产生标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.0 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.5 (s, 9H), 3.1 (m, 4H), 3.4 (q, 2H), 3.7 (m, 4H), 6.0 (s, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (d, 1H).

### 实施例 48

#### 制备 2-n-丁基氨基-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

在二氯甲烷中用 TFA 使 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-2-(n-丁基氨基)-7-氯-喹啉 (47 mg, 0.11 mmol) 脱保护, 然后根据方法 C 用 4-氟苯基异氰酸酯 (18  $\mu$ L, 0.16 mmol) 和三乙胺 (110  $\mu$ L, 0.79 mmol) 使其转化为标题产物, 得到无色固体。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.0 (t, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 3.2 (m, 4H),

3.4 (m, 2H), 3.8 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 6.1 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.7 (d, 1H).

#### 实施例 49

##### 制备 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(n-戊基氨基)喹啉

根据方法 E 处理 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹诺-2-酮 (150 mg, 0.41 mmol)、氢化钠 (15 mg, 0.6 mmol)、N-苯基 (三氟甲基砜) 酰亚胺 (208 mg, 0.58 mmol)、和 n-戊基胺 (0.19 mL, 1.65 mmol), 产生标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.9 (t, 3H), 1.4 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.65 (m, 2H), 3.1 (m, 4H), 3.4 (q, 2H), 3.7 (m, 4H), 6.1 (s, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (d, 1H).

#### 实施例 50

##### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-(n-戊基氨基)喹啉

在二氯甲烷中用 TFA 使 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-(n-戊基氨基)喹啉 (68 mg, 0.11 mmol) 脱保护, 然后根据方法 C 用 4-氟苯基异氰酸酯 (18  $\mu\text{L}$ , 0.16 mmol) 和三乙胺 (110  $\mu\text{L}$ , 0.79 mmol) 使其转化为标题产物, 得到无色固体。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.9 (t, 3H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (m, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.4 (m, 2H), 3.8 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.7 (d, 1H).

#### 实施例 51

##### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-[2-(4-氟苯基)乙基氨基]喹啉

根据方法 E 处理 4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹诺-2-酮

(150 mg, 0.41 mmol)、氢化钠 (15 mg, 0.6 mmol)、N-苯基 (三氟甲基砜) 酰亚胺 (208 mg, 0.58 mmol)、和 4-氟苯乙基胺 (0.22 mL, 1.65 mmol), 产生 4-[4-(丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯-2-[2-(4-氟苯基)乙基氨基]喹啉, 在二氯甲烷中用 TFA 使其脱保护, 然后根据方法 C 用 4-氟苯基异氰酸酯 (18  $\mu$ L, 0.16 mmol) 和三乙胺 (110  $\mu$ L, 0.79 mmol)使其转化为标题产物, 得到无色固体。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.0 (t, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.8 (m, 6H), 6.0 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 7.0 (m, 4H), 7.1 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.7 (m, 2H).

## 实施例 52

### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]喹啉

#### 制备 7-氯-4-(3-甲基哌嗪-1-基)喹啉

根据方法 A 使 4,7-二氯喹啉 (0.5 g, 2.5 mmol) 和 2-甲基哌嗪 (1.25 g, 12.5 mmol)反应, 产生棕色油状产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (d, 3H), 2.52 (dd, 1H), 2.88 (td, 1H), 3.19 (m, 3H), 3.42 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.69 (d, 1H).

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)-3-甲基-哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(3-甲基哌嗪-1-基)喹啉 (0.13 g, 0.5 mmol) 和 4-氟苯基异氰酸酯 (57  $\mu$ L, 0.5 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL)中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后产生标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  1.41 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.60 (br. s, 1H), 8.71 (d, 1H).

### 实施例 53

#### 制备 4-[4-(叔丁氧基羰基)-2-甲基哌嗪-1-基]-7-氯喹啉

将氢化钠 (72 mg, 3 mmol) 添加至 7-氯-4-喹诺酮 (359 mg, 2 mmol) 在 DMF 中的溶液内。40℃下 1 小时后, 添加 N-苯基 (三氟甲基砜)酰亚胺 (1.0 g, 2.8 mmol), 并在 1 小时后添加 1-叔丁氧基羰基-3-甲基哌嗪 (1.8 g, 8 mmol)。反应混合物在 80℃下搅拌 2 天, 浓缩, 用 EtOAc 稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 然后浓缩。残留物通过反相 HPLC 用水-MeCN-TFA 进行纯制, 得到标题产物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.0 (d, 3H), 1.5 (s, 9H), 2.9 (m, 1H), 3.3-3.8 (m, 6H), 6.9 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.8 (d, 1H).

### 实施例 54

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)-2-甲基-哌嗪-1-基]喹啉

在二氯甲烷中用 TFA 使 4-[4-(叔丁氧基羰基)-2-甲基哌嗪-1-基]-7-氯喹啉(0.30 g, 0.8 mmol)脱保护, 在用碱洗涤后, 根据方法 C 用 4-氟苯基异氰酸酯(61 μL, 0.54 mmol)使其转化为产物, 得到无色固体的标题产物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.0 (d, 3H), 3.0 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.6-3.9 (m, 4H), 6.4 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.8 (d, 1H).

### 实施例 55

#### 制备 7-氯-4-[3,5-二甲基-4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

#### 制备 7-氯-4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)喹啉

根据方法 B 使 4,7-二氯喹啉 (0.40 g, 2.0 mmol) 和 2,6-二甲基哌嗪 (0.57 g, 5.0 mmol) 在 n-丁醇 (20 mL)中反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行柱色谱纯制后产生标题产物

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.2 (d, 6H), 2.5 (t, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (d, 2H), 6.8

(d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.7 (d, 1H).

制备 7-氯-4-[3,5-二甲基-4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)喹啉 (100 mg, 0.36 mmol) 和 4-氟苯基异氰酸酯 (70 mg, 0.51 mmol) 反应, 在用二氯甲烷-MeOH 进行柱色谱纯制后得到无色固体的标题产物。

$^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  1.5 (d, 6H), 2.9 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (dd, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.7 (d, 1H).

### 实施例 56

制备 7-氯-4-[3,6-二甲基-4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 三氟乙酸盐

将氢化钠 (72 mg, 3 mmol) 添加至 7-氯-4-喹诺酮 (359 mg, 2 mmol) 在 DMF 中的溶液内。40°C 下 1 小时后, 添加 N-苯基 (三氟甲基磺) 酰亚胺 (1.0 g, 2.8 mmol), 并在 1 小时后添加 1-叔丁氧基羰基-2,5-二甲基哌嗪 (1.8 g, 8 mmol)。反应混合物在 80°C 下搅拌 2 天, 浓缩, 用 EtOAc 稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 然后浓缩。残留物通过反相 HPLC 用水-MeCN-TFA 进行纯制, 得到 4-[4-(叔丁氧基羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-7-氯喹啉 (188 mg, 0.5 mmol), 在二氯甲烷中用 TFA 使其脱保护, 并在用碱洗涤后, 根据方法 C 用 4-氟苯基异氰酸酯 (31  $\mu\text{L}$ , 0.27 mmol) 使其转化产物, 得到无色固体的标题产物。

$^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  1.1 (d, 3H), 1.3 (d, 3H), 3.6-3.8 (m, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.7 (d, 1H).

### 实施例 57

制备 7-氯-4-[5-(4-氟苯基氨基羰基)-2,5-二氮杂降冰片烷-2-基]喹啉, 三氟乙酸盐

制备 7-氯-4-(2,5-二氮杂降冰片烷-2-基)喹啉

根据方法 B 使 4,7-二氯喹啉 (0.38 g, 1.9 mmol) 和 2,5-二氮杂降冰片烷二氢溴酸盐 (1.0 g, 3.8 mmol)、以及 DABCO (1.3 g, 11.4 mmol) 在 n-丁醇 (20 mL) 中反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行柱色谱纯制后得到产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.0 (dd, 2H), 3.2 (dd, 1H), 3.4 (d, 2H), 3.9 (s, 1H), 4.1 (dd, 2H), 4.5 (s, 1H), 6.4 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.5 (d, 1H).

制备 7-氯-4-[5-(4-氟苯基氨基羰基)-2,5-二氮杂降冰片烷-2-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(2,5-二氮杂降冰片烷-2-基)喹啉 (110 mg, 0.42 mmol) 和 4-氟苯基异氰酸酯 (67  $\mu\text{L}$ , 0.59 mmol) 反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行柱色谱纯制后得到无色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.2 (m, 2H), 3.3 (s, 1H), 3.7-4.1 (m, 4H), 5.0 (s, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.3 (m, 3H), 7.6 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.4 (m, 1H).

### 实施例 58

制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)-1,4-二吡啶因-1-基]喹啉

类似于实施例 1 进行合成。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.25 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.90 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.70 (d, 1H).

### 实施例 59

#### 制备 7-氯-4-[4-(3,4-二氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (0.16 g, 0.65 mmol) 和 3,4-二氟苯基异氰酸酯 (76  $\mu$ L, 0.65 mmol) 在 THF (10 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到无色泡沫状的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.18 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (q, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.62 (ddd, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.85 (br. s, 1H).

### 实施例 60

#### 制备 7-氯-4-[4-(2,3,4-三氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (0.16 g, 0.65 mmol) 和 2,3,4-二氟苯基异氰酸酯 (79  $\mu$ L, 0.65 mmol) 在 THF (10 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到无色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.18 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.68 (br. s, 1H), 8.72 (d, 1H).

### 实施例 61

#### 制备 7-氯-4-[4-(苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (62 mg, 0.25 mmol) 和苯基异氰酸酯 (33  $\mu$ L, 0.30 mmol) 在 THF (10 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到无色针状的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.18 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 6.92 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.64 (br. s, 1H), 8.71 (d, 1H).



## 实施例 62

### 制备 7-氯-4-[4-(4-甲基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (62 mg, 0.25 mmol) 和 p-甲基苯基异氰酸酯 (32  $\mu$ L, 0.25 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中反应, 产生无色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.20 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 7.01 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.53 (br. s, 1H), 8.70 (d, 1H).

## 实施例 63

### 制备 7-氯-4-[4-(3-甲基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (62 mg, 0.25 mmol) 和 m-甲基苯基异氰酸酯 (32  $\mu$ L, 0.25 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中反应, 产生无色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.21 (s, 3H), 3.18 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.56 (br. s, 1H), 8.71 (d, 1H).

## 实施例 64

### 制备 7-氯-4-[4-(2-甲基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (62 mg, 0.25 mmol) 和 o-甲基苯基异氰酸酯 (31  $\mu$ L, 0.25 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中反应, 产生无色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.17 (s, 3H), 3.20 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 7.02 (td, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.11 (td, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.18 (br. s, 1H), 8.71 (d, 1H).

### 实施例 65

#### 制备 4-[4-(4-n-丁基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (62 mg, 0.25 mmol) 和 4-(n-丁基)苯基异氰酸酯 (57  $\mu$ L, 0.30 mmol) 在 THF (10 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到无色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  0.88 (t, 3H), 1.25 (sext, 2H), 1.50 (pent, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 7.03 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.55 (br. s, 1H), 8.71 (d, 1H).

### 实施例 66

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-甲氧基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (316 mg, 1.28 mmol) 和 4-甲氧基苯基异氰酸酯 (194  $\mu$ L, 1.50 mmol) 在 THF (10 mL) 中反应, 用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制、用乙醚重结晶后, 得到无色针状的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.18 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.71 (m, 4H), 7.01 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.48 (br. s, 1H), 8.71 (d, 1H).

### 实施例 67

#### 制备 4-[4-(4-苄基氧基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (62 mg, 0.25 mmol) 和 4-苄基氧基苯基异氰酸酯 (68 mg, 0.30 mmol) 在 THF (10 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后产生黄色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.18 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.28-7.42 (m, 7H), 7.56 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.49 (br. s, 1H), 8.71 (d, 1H).

## 实施例 68

### 制备 4-[4-(苄基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (62 mg, 0.25 mmol) 和苄基异氰酸酯 (37  $\mu$ L, 0.30 mmol) 在 THF (10 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到无色油状的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.12 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 4.26 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.16-7.32 (m, 6H), 7.55 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.70 (d, 1H).

## 实施例 69

### 制备 7-氯-4-[4-(苯乙基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (62 mg, 0.25 mmol) 和苯乙基异氰酸酯 (45  $\mu$ L, 0.30 mmol) 在 THF (10 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到无色油状的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.71 (t, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.26 (q, 2H), 3.57 (m, 4H), 6.74 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.10-7.30 (m, 5H), 7.55 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.70 (d, 1H).

## 实施例 70

### 制备 7-氯-4-[4-(苯基丙基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 D 处理 3-苯基-1-丙基胺 (71  $\mu$ L, 0.5 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (101 mg, 0.5 mmol)、三乙胺 (154  $\mu$ L, 1.1 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (124 mg, 0.5 mmol), 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到无色油状的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  1.72 (pent, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.05 (q, 2H), 3.11 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 6.63 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.26 (t, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.70 (d, 1H).

### 实施例 71

#### 制备 7-氯-4-[4-[[甲氧基羰基(苯基)甲基]氨基羰基]哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 D 处理苯基甘氨酸甲基酯盐酸盐 (606 mg, 3.0 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (606 mg, 3.0 mmol)、三乙胺 (1.84 mL, 13.2 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (743 mg, 3.0 mmol), 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到无色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.12 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 5.32 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.54 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.69 (d, 1H).

### 实施例 72

#### 制备 7-氯-4-[4-(1-苯基乙基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (62 mg, 0.25 mmol) 和  $\alpha$ -甲基苄基异氰酸酯 (42  $\mu\text{L}$ , 0.30 mmol) 在 THF (10 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到无色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  1.36 (d, 3H), 3.12 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 4.84 (pent, 1H), 6.92 (br. d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.54 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.70 (d, 1H).

### 实施例 73

#### 制备 7-氯-4-[4-(2-氯苄基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 D 处理 2-氯苄基胺 (60  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (101 mg, 0.5 mmol)、三乙胺 (238  $\mu\text{L}$ , 1.7 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (124 mg, 0.5 mmol), 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到 147 mg 淡黄色固体的产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.19 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 4.55 (d, 2H), 5.07 (t,

1H), 6.82 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.72 (d, 1H).

#### 实施例 74

##### 制备 7-氯-4-[4-(2-甲基苄基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 D 处理 2-甲基苄基胺 (62  $\mu$ L, 0.5 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (101 mg, 0.5 mmol)、三乙胺 (238  $\mu$ L, 1.7 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (124 mg, 0.5 mmol), 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到淡黄色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  3.20 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 4.46 (d, 2H), 4.60 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.73 (d, 1H).

#### 实施例 75

##### 制备 7-氯-4-[4-(2-三氟甲基苄基氨基羰基)-哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 D 处理 2-三氟甲基苄基胺 (70  $\mu$ L, 0.5 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (101 mg, 0.5 mmol)、三乙胺 (238  $\mu$ L, 1.7 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (124 mg, 0.5 mmol), 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到淡黄色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.20 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 4.64 (d, 2H), 4.86 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.72 (d, 1H).

#### 实施例 76

##### 制备 7-氯-4-[4-(1-茛满基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 D 处理 2-氨基茛满 (32  $\mu$ L, 0.25 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (51 mg, 0.25 mmol)、三乙胺 (140  $\mu$ L, 1.0 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)

喹啉 (62 mg, 0.25 mmol), 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到无色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.22 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 4.72 (d, 1H), 5.45 (q, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.73 (d, 1H).

### 实施例 77

#### 制备 7-氯-4-[4-(1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 D 处理 1,2,3,4-四氢萘基胺 (36  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (51 mg, 0.25 mmol)、三乙胺 (140  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (62 mg, 0.25 mmol), 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到无色油状的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.88 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 4.72 (d, 1H), 5.12 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.72 (d, 1H).

### 实施例 78

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-吡啶基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

在 0°C 和氮气下, 向 4-氨基吡啶 (114 mg, 1.21 mmol) 和 4-硝基苯基氯甲酸 (244 mg, 1.21 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中的溶液内滴加二异丙基(乙基)胺 (391 mg, 3.03 mmol)。10 分钟后, 撤除冰浴, 而反应混合物在室温下继续搅拌 1 小时。真空除去溶剂后, 添加 EtOAc (5 mL)、二异丙基(乙基)胺 (261 mg, 2.02 mmol) 和 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (250 mg, 1.01 mmol)。所得的混合物在回流下保持 5 小时, 然后冷却至室温, 用 EtOAc (10 mL) 稀释, 并用饱和碳酸氢钠溶液 (5 mL) 淬灭。水溶液用 EtOAc

萃取 (2×10 mL), 而合并的有机相用盐水 (10 mL)洗涤, 然后在硫酸钠上干燥。除去溶剂, 然后用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱纯制, 得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (d, 2H), 8.32 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 3.79 (br. s, 4H), 3.12 (br. s, 4H).

## 实施例 79

### 制备 7-氯-4-[4-(3-吡啶基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

如实施例 78 中所述, 使 3-氨基吡啶 (114 mg, 1.21 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (244 mg, 1.21 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (650 mg, 5.05 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (250 mg, 1.01 mmol)反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DSMO-d}_6/\text{TFA}$ )  $\delta$  9.64 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.46-8.53 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.02 (m, 4H), 3.81 (m, 4H).

## 实施例 80

### 制备 7-氯-4-[4-(2-吡啶基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

如实施例 78 中所述, 使 2-氨基吡啶 (142 mg, 1.51 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (304 mg, 1.51 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (650 mg, 5.05 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (250 mg, 1.01 mmol)反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DSMO-d}_6/\text{TFA}$ )  $\delta$  8.62 (d, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.2 (m, 4H).

### 实施例 81

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-三氟甲基苯基氨基羰基)-哌嗪-1-基]喹啉

在室温和氮气下,向 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (200 mg, 0.81 mmol) 和二异丙基(乙基)胺 (209 mg, 1.62 mmol) 在乙腈 (5 mL) 中的溶液内添加 4-三氟甲基苯基异氰酸酯 (197 mg, 0.97 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 浓缩, 而残留物通过快速色谱用二氯甲烷-MeOH 进行纯制, 得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  (DSMO- $d_6$ /TFA)  $\delta$  9.65 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.53-7.74 (m, 4H), 7.07 (d, 1H), 4.16 (m, 8H).

### 实施例 82

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-乙氧基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

类似于 7-氯-4-[4-(4-三氟甲基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (150 mg, 0.61 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (158 mg, 1.22 mmol)、以及 4-乙氧基苯基异氰酸酯 (119 mg, 0.73 mmol) 反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  (DSMO- $d_6$ /TFA)  $\delta$  8.65 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 6.81 (m, 3H), 3.97 (m, 6H), 3.76 (m, 4H), 1.24 (t, 3H);

### 实施例 83

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-异丙基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

类似于 7-氯-4-[4-(4-三氟甲基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (150 mg, 0.61 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (158 mg, 1.22 mmol)、以及 4-异丙基苯基异氰酸酯 (117 mg, 0.73 mmol) 反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  (DSMO- $d_6$ /TFA)  $\delta$  8.65 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.23 (d, 1H),



7.66 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 3.92 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 1.18 (d, 6H).

#### 实施例 84

##### 制备 4-[4-(4-乙酰基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉

类似于 7-氯-4-[4-(4-三氟甲基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (250 mg, 1.01 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (261 mg, 2.02 mmol)、以及 4-乙酰基苯基异氰酸酯 (195 mg, 1.21 mmol)反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

$^1\text{H}$  NMR (DSMO- $d_6$ /TFA),  $\delta$  9.07 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 3.99 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 2.5 (s, 3H).

#### 实施例 85

##### 制备 7-氯-4-[4-(4-二甲基氨基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

类似于 7-氯-4-[4-(4-三氟甲基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (200 mg, 0.81 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (209 mg, 1.62 mmol)、以及 4-(二甲基氨基)苯基异氰酸酯 (157 mg, 0.97 mmol)反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

$^1\text{H}$  NMR (DSMO- $d_6$ /TFA)  $\delta$  9.64 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.02 (m, 4H), 3.82 (m, 4H) 2.42 (s, 6H).

#### 实施例 86

##### 制备 7-氯-4-[4-(环戊基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

类似于 7-氯-4-[4-(4-三氟甲基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (180 mg, 0.73 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (189 mg,

1.46 mmol)、以及环戊基异氰酸酯 (97 mg, 0.88 mmol)反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  (DSMO- $d_6$ /TFA) 68.62 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.86 (m, 5H), 3.58 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.32-1.56 (m, 4H).

### 实施例 87

#### 制备 7-氯-4-[4-(3-胡椒基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

类似于 7-氯-4-[4-(4-三氟甲基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (180 mg, 0.73 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (189 mg, 1.46 mmol)、以及 3,4-(亚甲二氧基)苯基异氰酸酯 (143 mg, 0.88 mmol)反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到产物。

$^1\text{H NMR}$  (DSMO- $d_6$ /TFA)  $\delta$  8.64 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.41 (m, 4H), 4.2 (m, 4H).

### 实施例 88

#### 制备 7-氯-4-[4-[4-(6-甲基苯并噻唑-2-基)苯基氨基羰基]哌嗪-1-基]喹啉

类似于 7-氯-4-[4-(4-三氟甲基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (120 mg, 0.49 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (127 mg, 0.98 mmol)、以及 4-(6-甲基-2-苯并噻唑基)苯基异氰酸酯 (100 mg, 0.38 mmol)反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  (DSMO- $d_6$ /TFA)  $\delta$  8.97 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.64-7.71 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 2.38 (s, 3H).

## 实施例 89

### 制备 7-氯-4-[4-(环丁基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

如实施例 78 中所述, 使环丁基胺 (87 mg, 1.21 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (244 mg, 1.21 mmol)、二异丙基(乙基)胺 ( $2 \times 261$  mg,  $2 \times 2.02$  mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (250 mg, 1.01 mmol) 反应, 在用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

$^1\text{H}$  NMR (DSMO- $d_6$ /TFA)  $\delta$  8.65 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.11 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.52 (m, 2H).

## 实施例 90

### 制备 7-氯-4-[4-(环己基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

类似于 7-氯-4-[4-(4-三氟甲基苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉, 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (200 mg, 0.81 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (125 mg, 0.97 mmol)、以及环己基异氰酸酯 (121 mg, 0.97 mmol) 反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

$^1\text{H}$  NMR (DSMO- $d_6$ /TFA)  $\delta$  8.62 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.92 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 3.41 (m, 1H), 1.4-1.8 (m, 4H), 1.0-1.3 (m, 6H).

## 实施例 91

### 制备 4-[4-(金刚烷-1-基氨基羰基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (124 mg, 0.5 mmol) 和 1-金刚烷基异氰酸酯 (89 mg, 0.5 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到无色固体的标题产物。

$^1\text{H}$  NMR ( $[D]_6$ -DMSO)  $\delta$  1.59 (m, 6H), 1.91 (m, 6H), 1.97 (m, 3H), 3.08 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 5.78 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.96 (d,

1H), 8.04 (d, 1H), 8.68 (d, 1H).

### 实施例 92

#### 制备 7-氯-4-[4-(外降冰片基-2-基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 D 处理外-2-氨基降冰片烷 (59  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (101 mg, 0.5 mmol)、三乙胺 (140  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (124 mg, 0.5 mmol), 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到无色泡沫状的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  1.05 (m, 3H), 1.37 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 3.42 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 6.33 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.68 (d, 1H).

### 实施例 93

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基磺酰基)哌嗪-1-基]喹啉

7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (0.25 g, 1.0 mmol)、4-氟苯磺酰氯(0.23 g, 1.2 mmol)、和三乙胺 (349  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol) 在室温下搅拌 15 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释, 用水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 然后浓缩。残留物通过柱色谱用己烷-EtOAc 进行纯制, 产生无色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.31 (m, 8H), 6.84 (d, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (dd, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.73 (d, 1H).

### 实施例 94

#### 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基硫代羰基)哌嗪-1-基]喹啉

根据方法 C 使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (0.20 g, 0.8 mmol) 和 4-氟苯基异硫氰酸酯 (0.14 g, 0.9 mmol) 在 THF (10 mL) 中反应, 在用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制后得到固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.29 (m, 4H), 4.18 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 7.12

(t, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.44 (s, 1H).

### 实施例 95

#### 7-氯-4-[4-[氰亚氨基(苯氧基)甲基]哌嗪-1-基]喹啉

在室温下使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (798 mg, 3.22 mmol) 和二苯基氰基 carbonimidate (853 mg, 3.58 mmol) 在 THF (10 mL) 中搅拌 15 小时。反应混合物用乙醚稀释，过滤出沉淀物，得到无色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  3.29 (m, 4H), 4.02 (m, 4H), 6.87 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.76 (d, 1H).

### 实施例 96

#### 制备 7-氯-4-[4-[氰亚氨基(乙氧基)甲基]哌嗪-1-基]喹啉

在室温下使 7-氯-4-[4-(氰亚氨基(苯氧基)甲基)哌嗪-1-基]喹啉 (196 mg, 0.5 mmol) 和叔丁醇钾 (62 mg, 0.55 mmol) 在 EtOH (5 mL) 中搅拌 4 小时。浓缩反应混合物，而残留物用柱色谱纯制，得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (t, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.98 (m, 4H), 4.50 (q, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.74 (d, 1H).

### 实施例 97

#### 制备 7-氯-4-[4-(氰亚氨基(4-氟苯基氨基)甲基)-哌嗪-1-基]喹啉

使二苯基氰基 carbonimidate (0.24 g, 1.0 mmol) 和 4-氟苯胺 (104  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol) 在异丙醇 (10 mL) 中搅拌 15 小时。浓缩反应混合物，并将残留物溶解在 EtOAc 中。用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液洗涤，干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，然后除去溶剂，得到 0.34 g 无色固体的 N-氰基-N'-(4-氟苯基)-O-苯基异脲。将其溶解在吡啶 (15 mL) 中，然后添加 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (0.25

g, 1.0 mmol)。反应混合物在回流下加热 4 小时，然后浓缩。残留物通过柱色谱用己烷-EtOAc 纯制，得到三固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.23 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 7.16 (m, 4H), 7.56 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.45 (br. s, 1H).

### 实施例 98

#### 制备 7-氯-4-[4-(氰亚氨基(4-氟苄基氨基)甲基)-哌嗪-1-基]喹啉

使 7-氯-4-[4-(氰亚氨基(苯氧基)甲基)哌嗪-1-基]喹啉 (107 mg, 0.27 mmol) 和 4-氟苄基胺 (62  $\mu\text{L}$ , 0.54 mmol) 在吡啶 (10 mL) 中回流加热 3 小时。除去溶剂，而残留物通过柱色谱用二氯甲烷-MeOH 纯制，得到无色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.25 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 4.57 (d, 2H), 5.31 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.04 (t, 2H), 7.30 (dd, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.73 (d, 1H).

### 实施例 99

#### 制备 4-[4-(叔丁基氨基(氰亚氨基)甲基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉

使 7-氯-4-[4-(氰亚氨基(苯氧基)甲基)哌嗪-1-基]喹啉 (53 mg, 0.14 mmol) 和叔丁基胺 (2.0 mL, 19 mmol) 在吡啶 (10 mL) 中回流加热 6 小时。除去溶剂，而残留物通过柱色谱用二氯甲烷-MeOH 纯制，得到无色固体的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (s, 9H), 2.78 (m, 4H), 4.02 (m, 4H), 6.23 (d, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.69 (d, 1H).

### 实施例 100

#### 制备 7-氯-4-[4-(氰亚氨基(乙基氨基)甲基)哌嗪-1-基]喹啉

在密封管中使 7-氯-4-[4-(氰亚氨基(苯氧基)甲基)哌嗪-1-基]喹啉 (0.39 g, 1.0 mmol)、乙基胺盐酸盐 (1.68 g, 20.6 mmol)、以及二氮杂[2.2.2]二环辛烷(2.24 g, 20.0 mmol) 在异丙醇 (20 mL)中于 110°C 下加热 4 小时。浓缩反应混合物, 并将残留物悬浮在 EtOAc 中。用水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 然后除去溶剂, 得到无色固体, 将用热乙醚洗涤, 形成标题产物。

<sup>1</sup>H NMR ([D]<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.13 (t, 3H), 3.20 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 7.01 (d, 1H), 7.39 (br. t, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.70 (d, 1H).

### 实施例 101

制备 7-氯-4-[4-[4-(4-氟苯基氨基)-2,3-二氧代环丁-1-烯基]哌嗪-1-基]喹啉  
4-(4-氟苯基氨基)-1-甲氧基-2,3-二氧代环丁-1-烯

在室温下使二甲基 squarate (142 mg, 1.0 mmol) 和 4-氟苯胺 (104 μL, 1.1 mmol) 在异丙醇 (10 mL)中搅拌 60 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释, 用水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 然后浓缩, 得到所希望的产物。

<sup>1</sup>H NMR ([D]<sub>6</sub>-DMSO) δ 4.36 (s, 3H), 7.18 (t, 2H), 7.28 (br. m, 1H).

7-氯-4-[4-[4-(4-氟苯基氨基)-2,3-二氧代环丁-1-烯基]哌嗪-1-基]喹啉

使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (247 mg, 1.0 mmol) 和 4-(4-氟苯基氨基)-1-甲氧基-2,3-二氧代环丁-1-烯 (218 mg, 1.0 mmol)在吡啶 (20 mL)中加热回流 4 小时。浓缩反应混合物, 而残留物通过柱色谱用二氯甲烷-MeOH 纯制, 然后由乙醚中重结晶, 得到黄色固体的标题产物。

<sup>1</sup>H NMR ([D]<sub>6</sub>-DMSO) δ 3.31 (m, 4H), 4.03 (m, 4H), 7.06 (d, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.24 (dd, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.73 (d, 1H).

### 实施例 102

制备 4-[4-(苯并咪唑-2-基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉

使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (247 mg, 1.0 mmol) 和 2-氯苯并咪唑 (46 mg, 0.3 mmol) 在 150°C 下加热 1 小时。将混合物溶解在 EtOAc-水中。分离有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 然后浓缩。残留物用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制, 得到无色固体的标题产物。

<sup>1</sup>H NMR ([D]<sub>6</sub>-DMSO) δ 3.30 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 6.88 (t, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.71 (d, 1H).

### 实施例 103

#### 制备 7-氯-4-[4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]-7-氯喹啉

使 4,7-二氯喹啉 (0.10 g, 0.5 mmol) 和 1-(嘧啶-2-基)哌嗪 (0.33 g, 2.0 mmol) 在 150°C 下加热 2.5 小时。将混合物溶解在 EtOAc-水。分离有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 然后浓缩。残留物用己烷-EtOAc 进行柱色谱纯制, 得到无色固体的标题产物。

<sup>1</sup>H NMR ([D]<sub>6</sub>-DMSO) δ 3.23 (m, 4H), 4.00 (m, 4H), 6.66 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.70 (d, 1H).

### 实施例 104

#### 制备 7-氯-4-[4-[乙氧基亚氨基(4-氟苯基氨基)甲基]哌嗪-1-基]喹啉

#### 制备 N-乙氧基-N'-(4-氟苯基)硫脲

使 4-氟苯基异硫氰酸酯 (306 mg, 2.0 mmol)、O-乙基羟胺盐酸盐 (585 mg, 6.0 mmol)、和三乙胺 (1.5 mL, 11.0 mmol) 在二氯甲烷 (50 mL) 中搅拌 2 小时。反应混合物用乙醚稀释, 用水和 1 M HCl 洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 然后浓缩。残留物通过柱色谱用己烷-EtOAc 纯制, 产生无色固体。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15 (t, 3H), 4.05 (q, 2H), 7.06 (dd, 2H), 7.51 (dd, 2H), 8.41 (br. s, 1H).



### 制备 7-氯-4-[4-(乙氧基亚氨基(4-氟苯基氨基)甲基)哌嗪-1-基]喹啉

使 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (124 mg, 0.5 mmol)、N-乙氧基-N'-(4-氟苯基)硫脲 (105 mg, 0.49 mmol)、以及高碘酸钠 (118 mg, 0.55 mmol) 在 DMF-水 1:1 (20 mL) 中于 85°C 下加热 1 小时。反应混合物用水稀释, 然后用乙醚萃取。有机相进行干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并浓缩。残留物通过柱色谱用己烷-EtOAc 纯制, 产生淡黄色晶体状的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (t, 3H), 3.17 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 4.03 (q, 2H), 6.58 (br. s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.96 (t, 2H), 7.15 (dd, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.69 (d, 1H).

## 实施例 105

### 制备 7-氯-4-[4-[甲氧基亚氨基(4-氟苯基氨基)甲基]哌嗪-1-基]喹啉

#### 制备 N-(4-氟苯基)-N'-甲氧基硫脲

使 4-氟苯基异硫氰酸酯 (306 mg, 2.0 mmol)、O-甲基羟胺盐酸盐 (835 mg, 10.0 mmol)、和三乙胺 (1.5 mL, 11.0 mmol) 在 THF-水 (6 mL) 中搅拌 2 小时。反应混合物用乙醚稀释, 用水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 然后浓缩, 产生 240 mg 的淡黄色晶体。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.85 (s, 3H), 7.06 (dd, 2H), 7.52 (dd, 2H), 8.41 (br. s, 1H).

### 7-氯-4-[4-(甲氧基亚氨基(4-氟苯基氨基)甲基)哌嗪-1-基]喹啉

7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (297 mg, 1.2 mmol)、N-(4-氟苯基)-N'-甲氧基硫脲 (240 mg, 1.2 mmol)、以及高碘酸钠 (278 mg, 1.3 mmol) 在 DMF-水 1:1 (40 mL) 中于 85°C 下加热 1 小时。反应混合物用水稀释, 然后用乙醚萃取。有机相进行干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并浓缩。残留物通过柱色谱用己烷-EtOAc 纯制, 产生标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.14 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 6.54 (br. s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.96 (t, 2H), 7.14 (dd, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.69 (d, 1H).

### 实施例 106

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苄基氨基(亚氨基)甲基)哌嗪-1-基]喹啉

#### 7-氯-4-(4-氰基哌嗪-1-基)喹啉

7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (496 mg, 2.0 mmol) 和  $\text{NaHCO}_3$  (504 mg, 6.0 mmol) 在 EtOH 中的悬浮液用溴化氰(5 M 的 MeCN 溶液, 440  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol)处理, 然后在室温下搅拌 2 小时。除去溶剂, 并将残留物悬浮在二氯甲烷中, 然后过滤。滤液进行浓缩, 而残留物通过柱色谱用己烷-EtOAc 纯制, 得到 221 mg 无色固体的产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.27 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 6.86 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.76 (d, 1H).

#### 7-氯-4-[4-(4-氟苄基氨基(亚氨基)甲基)哌嗪-1-基]喹啉

在密封管中使 7-氯-4-(4-氰基哌嗪-1-基)喹啉 (219 mg, 0.8 mmol) 和 4-氟苄基胺 (114  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol)在 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇 (5 mL)中于 130  $^\circ\text{C}$ 下加热 44 小时。浓缩反应混合物, 而残留物通过柱色谱用二氯甲烷- $\text{NH}_3\text{-MeOH}$  纯制, 得到黄色泡沫状的标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3.17 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 5.80 (br., 2H), 7.01 (d, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.68 (d, 1H).

MS,  $m/e=398$  ( $\text{M}^+$ ).

### 实施例 107

#### 制备 7-氯-4-[4-(4-氟苄基氨基(亚氨基)甲基)哌嗪-1-基]喹啉

在密封管中使 7-氯-4-(4-氰基哌嗪-1-基)喹啉 (150 mg, 0.55 mmol) 和 4-氟苯胺 (66  $\mu$ L, 0.7 mmol) 在 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇 (5 mL) 中于 150  $^{\circ}$ C 下加热 66 小时。浓缩反应混合物，而残留物通过柱色谱用二氯甲烷-NH<sub>3</sub>-MeOH 纯制，得到无色泡沫状的标题产物。

<sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]-DMSO)  $\delta$  3.19 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 5.39 (br. s, 2H), 6.70 (dd, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.70 (d, 1H).

MS, m/e=384 (M<sup>+</sup>).

### 实施例 108

#### 制备 7-氯-4-[4-(环庚基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

如实施例 78 中所述，使环庚基胺 (206 mg, 1.82 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (366 mg, 1.82 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (554 mg, 4.3 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (300 mg, 1.21 mmol) 反应，用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

<sup>1</sup>H NMR (DSMO-d<sub>6</sub>/TFA)  $\delta$  8.62 (d, 1), 8.21 (d, 1), 7.94 (s, 1), 7.63 (d, 1), 7.16 (d, 1), 6.37 (br, 1), 3.85 (m, 4), 3.61 (m, 1), 3.54 (m, 4), 1.72 (m, 2), 1.24-1.61 (m, 10).

### 实施例 109

#### 制备 7-氯-4-[4-(环辛基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

如实施例 78 中所述，使环辛基胺 (234.1 mg, 1.82 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (366 mg, 1.82 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (554 mg, 4.3 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (300 mg, 1.21 mmol) 反应，用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

<sup>1</sup>H NMR (DSMO-d<sub>6</sub>/TFA)  $\delta$  8.62 (d, 1), 8.2 (d, 1), 7.97 (s, 1), 7.63 (d, 1), 7.18 (d, 1), 6.32 (br, 1), 3.85 (m, 4), 3.64 (m, 1), 3.57 (m, 4), 1.38-1.65 (m,

14).

### 实施例 110

#### 制备 7-氯-4-[4-[(4-甲基环己基)氨基羰基]哌嗪-1-基]喹啉

类似于实施例 78, 使 4-甲基环己基胺 (206.1 mg, 1.82 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (366 mg, 1.82 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (554 mg, 4.3 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (300 mg, 1.21 mmol) 反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  (DSMO- $d_6$ /TFA)  $\delta$  8.61 (d, 1), 8.2 (d, 1), 7.97 (s, 1), 7.61 (d, 1), 7.19 (d, 1), 3.85 (m, 4), 3.64 (m, 1), 3.37 (m, 4), 1.71 (m, 1), 1.1-1.67 (m, 9), 0.75-0.9 (m, 3).

### 实施例 111

#### 制备 7-氯-4-[4-[(2-甲基环己基)氨基羰基]哌嗪-1-基]喹啉

如实施例 78 中所述, 使 2-甲基环己基胺 (170 mg, 1.5 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (302 mg, 1.5 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (469 mg, 3.7 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (248 mg, 1.0 mmol) 反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  (DSMO- $d_6$ /TFA)  $\delta$  8.61 (d, 1), 8.2 (d, 1), 8.0 (s, 1), 7.62 (d, 1), 7.17 (d, 1), 3.91 (m, 4), 3.75 (m, 1), 3.58 (m, 4), 0.9-1.8 (m, 9), 0.86 (m, 3).

### 实施例 112

#### 制备 2-(2-氨基乙基氨基)-7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]喹啉

向 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-[2-(三氟乙酰胺基)乙基氨基]喹啉 (13 mg, 0.024 mmol) 中添加 THF (0.5 mL) 和 0.5 N KOH (2.0 eq, 0.14 mL), 该混合物在室温下搅拌 2 小时, 添加另外的 0.5 N KOH (0.5 mL, 10 eq.), 并在 50°C 加热反应混合物 30 分钟, 添加 MeOH (0.2 mL),

然后在相同的温度下加热 30 分钟。蒸发并用乙酸乙酯稀释，用盐水洗涤，常规后处理，得到残留物，其通过制备性 TLCE 用 20% MeOH 的 DCM 溶液以及 0.5% 羟胺纯制，其中进行两次展开，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.10 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 6.5 (s., 1H), 6.95 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.80 (m, 1H).

### 实施例 113

制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-[2-(三氟乙酰基氨基)乙基氨基]喹啉

2-[[三氟乙酰基氨基)乙基]氨基]-7-氯-4-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]喹啉 (31 mg, 0.062 mmol) 在室温下用 TFA:DCM (1:1, 0.2 mL)处理 40 分钟。蒸发溶剂，用 DCM 稀释，然后蒸发，得到相应未取代的哌嗪，其为 TFA 盐的形式，将该盐溶解在 DCM (15 mL) 中，同时用冰浴冷却。添加  $\text{NEt}_3$  (79  $\mu\text{l}$ , 9 eq.) 和 4-氟苯基异氰酸酯 (8  $\mu\text{l}$ , 1.5 eq.)。室温下搅拌 1 小时后，混合物用 DCM 稀释，用水洗涤，然后进行常规后处理。在硅胶上用 MeOH 的 DCM 溶液进行快速色谱纯制，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.0 (m, 4H), 3.4 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 6.2 (s., 1H), 6.95 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.75 (d, 1H).

### 实施例 114

制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基氨基羰基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基喹啉

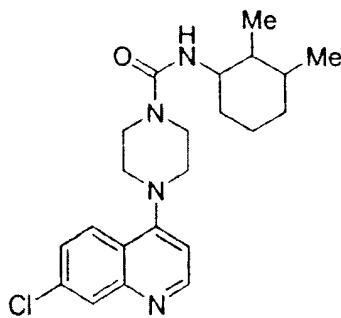
向 2,4,7-三氯喹啉 (150 mg, 0.685 mmol) 在甲苯(3 mL)中的溶液内添加 NaOMe (136 mg, 3.4 eq.)在甲苯(3 mL)中的悬浮液。该化合物在 130  $^\circ\text{C}$ 下回流 24 小时。冷却至室温后，过滤出固体，并蒸发滤液。将残留物溶解在 MeOH 中，然后蒸发，得到 2-甲氧基-4,7-二氯喹啉 (139 mg)，其

为浅白色固体。向其中添加 1-N-Boc 哌嗪 (455 mg, 4.0 eq.)。该化合物在密封管中于 150°C 下加热 3 小时, 添加另外的哌嗪 (6 eq.)。并用 n-BuOH (2 mL) 处理。反应混合物在相同的温度下加热过夜。真空蒸发溶剂, 并在硅胶上用 AcOEt 的己烷溶液进行快速色谱纯制, 得到相应的叔丁氧基-羰基哌嗪基喹啉 (20 mg), 其用 TFA: DCM (1: 1, 0.4 mL) 在室温下处理 1 小时。蒸发溶剂, 用 DCM 稀释, 然后蒸发, 得到相应未取代的哌嗪, 其为 TFA 盐的形式, 将该盐溶解在 DCM (15 mL) 中, 同时用冰浴冷却。添加 NEt<sub>3</sub> (7 eq.) 和 4-氟苯基异氰酸酯 (9 μl, 1.5 eq.)。室温下搅拌 3 小时后, 混合物用 DCM 处理, 用水洗涤, 然后进行常规后处理。在硅胶上用 MeOH 的 DCM 溶液进行快速色谱纯制, 得到标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.20 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 4.05 (s., 3H), 6.35 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.00 (t, 2H), 7.30- (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.85 (d, 1H).

## 实施例 115

### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(2,3-二甲基环己基)-1-哌嗪甲酰胺

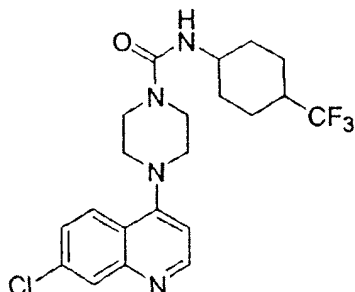


如实施例 78 中所述, 使 2,3-二甲基-环己胺 (154 mg, 1.21 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (244 mg, 1.21 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (209 mg, 1.62 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (200 mg, 0.81 mmol) 反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

<sup>1</sup>H NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 0.7-0.9 (m, 7H), 1.13-1.92 (m, 8H), 3.2 (m, 1H), 3.6 (br. s, 4H), 3.9 (br. s, 4H), 7.2 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.6 (m, 1H).

### 实施例 116

#### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[4-(三氟甲基)环己基]-1-哌嗪甲酰胺



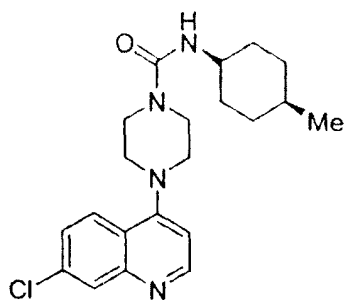
类似于实施例 78，使 4-三氟甲基环己胺、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉反应，用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到产物。

LC-MS: 441 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 4H).

### 实施例 117

#### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(cis-4-甲基环己基)-1-哌嗪甲酰胺



#### 制备 cis-4-甲基-1-环己胺

在  $0^\circ\text{C}$  下向 trans-4-甲基-1-环己醇 (5 g, 44 mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (8.9 g, 88 mmol) 在二氯甲烷中的溶液内添加  $\text{MsCl}$  (6.03 g, 53 mmol)。  $0^\circ\text{C}$  下 2 小时后，用  $\text{NaHCO}_3$  (饱和溶液) 淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，然后在硫酸

钠上干燥。真空浓缩，得到 8.9 g 的 trans-4-甲基-1-甲烷磺酸酯环己醇。trans-4-甲基-1-甲烷磺酸酯环己醇 (8.9 g) 与 NaN<sub>3</sub> (28.5 g, 0.44 mol) 在 DMSO (300 mL) 中的混合物在 95°C 下保持 6 小时，然后冷却至室温，并倾倒在冰水(300 mL)中。反应混合物用 EtOAc (3×200 mL) 萃取，用盐水洗涤，然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩，得到粗的 cis-1-(4-甲基环己基)叠氮化物。0°C 下向 LiAlH<sub>4</sub> (2.5 g, 66 mmol) 在 THF (100 mL) 中的悬浮液内添加 cis-1-(4-甲基环己基)叠氮化物在 THF (15 mL) 中的溶液。室温下 12 小时后，用 6 N NaOH (20 mL) 淬灭反应，过滤出固体。所得的滤液真空浓缩，得到 7.2 g 的 cis-4-甲基-1-环己胺。

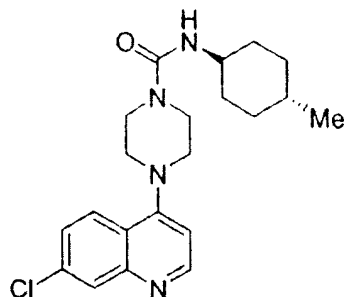
#### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(cis-4-甲基环己基)-1-哌嗪甲酰胺

如实施例 78 中所述，使 cis-4-甲基-1-环己胺 (170 mg, 1.5 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (302 mg, 1.5 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (258 mg, 2 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (248 mg, 1 mmol) 反应，用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

<sup>1</sup>H NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 0.92 (d, 3H), 1.2 (m, 2H), 1.55-1.7 (m, 8H), 3.22 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 4.02 (br. s, 1H), 4.6 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.06 (s, 1), 8.78 (d, 1H).

#### 实施例 118

##### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(trans-4-甲基环己基)-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述，使类似于 cis-4-甲基-1-环己胺制得的 trans-4-

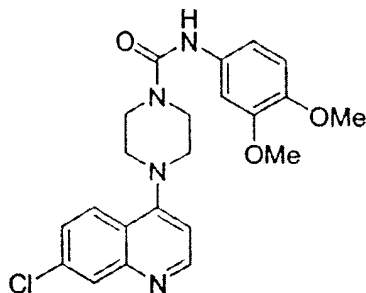


甲基-1-环己胺 (170 mg, 1.5 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (302 mg, 1.5 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (258 mg, 2 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)-喹啉 (248 mg, 1 mmol)反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DSMO-d}_6$ )  $\delta$  0.9 (d, 3H), 1.0-1.2 (m, 3H), 1.23-1.4 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 4.38 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.77 (d, 1H).

### 实施例 119

#### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1-哌嗪甲酰胺



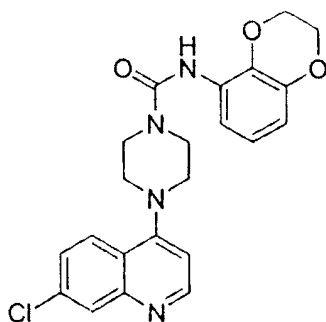
如实施例 78 中所述, 使 3,4-二甲氧基苯胺、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应, 得到产物。

LC-MS: 427 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (m, 4H), 3.25 (m, 4H).

### 实施例 120

#### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-1-哌嗪甲酰胺



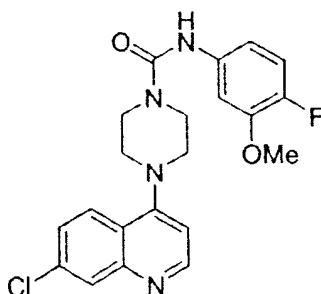
如实施例 78 中所述, 使 5-氨基-1,4-苯并二噁烷、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应, 得到产物。

LC-MS: 425 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.70 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 3.20 (m, 4H).

### 实施例 121

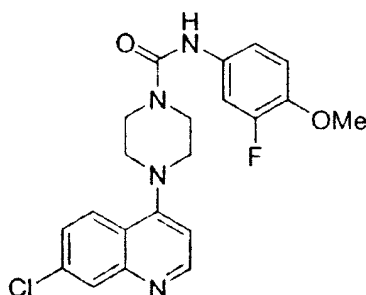
#### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使 3-甲氧基-4-氟-苯胺、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应, 得到产物。

LC-MS: 415 ( $M^+ + 1$ ).

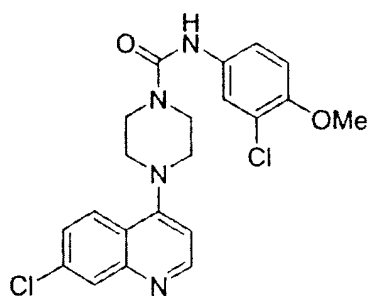
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (m, 4H), 3.25 (m, 4H).

**实施例 122****制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-哌嗪甲酰胺**

类似于实施例 78，使 4-甲氧基-3-氟-苯胺、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应，得到产物。

LC-MS: 415 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 3.25 (m, 4H).

**实施例 123****制备 N-(3-氯-4-甲氧基苯基)-4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪甲酰胺**

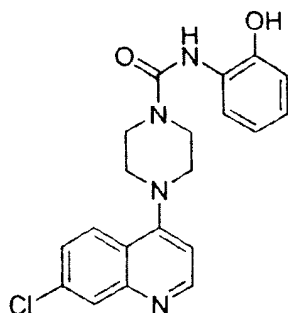
类似于实施例 78，使 4-甲氧基-3-氯-苯胺、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应，得到产物。

LC-MS: 431 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (m, 4H), 3.25 (m, 4H).

## 实施例 124

### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(2-羟基苯基)-1-哌嗪甲酰胺



### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪甲酰胺

如实施例 78 中所述，使 2-甲氧基苯胺、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉反应，用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到产物。

### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(2-羟基苯基)-1-哌嗪甲酰胺:

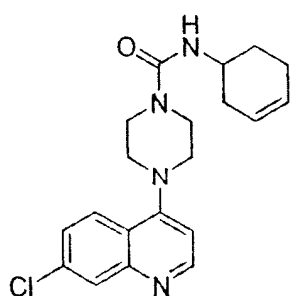
在搅拌和室温下向 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪甲酰胺 (40 mg, 0.1 mmol) 在二氯甲烷 (6 mL) 中的溶液内添加  $\text{BBr}_3$  (0.2 mL, 1.0 M)。反应混合物搅拌过夜，然后用 1 N NaOH 溶液淬灭。反应混合物用二氯甲烷萃取，用盐水洗涤，然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩，然后进行快速色谱纯制，得到标题产物。

LC-MS 383 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.30 (m, 4H).

## 实施例 125

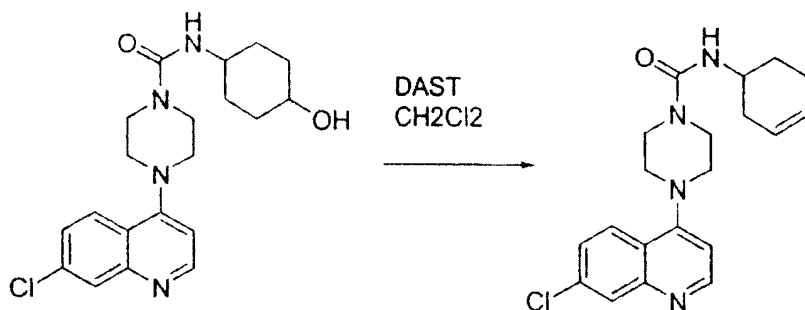
### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-环己烯-1-基)-1-哌嗪甲酰胺



#### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(4-羟基环己基)-1-哌嗪甲酰胺

类似于实施例 78, 使 4-氨基环己醇 (84 mg, 0.73 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸 (146 mg, 0.73 mmol)、二异丙基(乙基)胺 (320 mg, 2.4 mmol)、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉 (150 mg, 0.81 mmol) 反应, 在用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到 80 mg 的产物。

$^1\text{H NMR}$  (DSMO- $d_6$ ) 61.17 (m, -4H), 1.74 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.56 (br. s, 4H), 3.82 (br., s, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 1.97 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.62 (d, 1H).



#### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-环己烯-1-基)-1-哌嗪甲酰胺

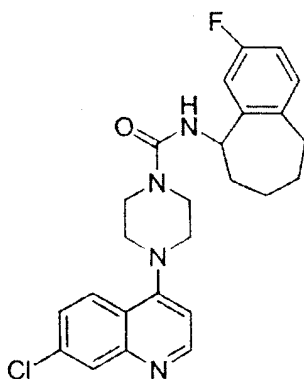
在搅拌和  $-78^\circ\text{C}$  下向 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(4-羟基环己基)-1-哌嗪甲酰胺 (100 mg) 在二氯甲烷中的溶液内添加 DAST (100 mg)。反应混合物温热至室温过夜, 然后用饱和氢氧化钠溶液淬灭。反应混合物用 EtOAc 萃取, 然后干燥。真空浓缩, 然后用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱纯制, 得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  (DSMO- $d_6$ ) 61.03 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 3.1 (br. s, 4H), 3.6 (br. s, 4H), 3.65 (m, 1H),

5.6 (m, 2H), 6.4 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.7 (d, 1H).

### 实施例 126

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[ $\alpha$ ]环庚烯-5-基)-1-哌嗪甲酰胺



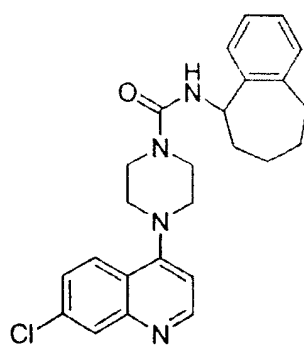
如实施例 78 中所述，使 8-氟-苯并环庚基-1-胺盐酸盐、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应，用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到产物。

LC-MS: 453 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.50 (m, 1H).

### 实施例 127

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[ $\alpha$ ]环庚烯-5-基)-1-哌嗪甲酰胺



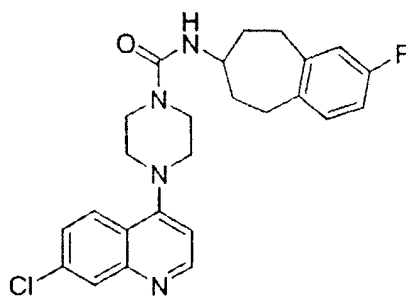
如实施例 78 中所述,使苯并环庚基-1-胺盐酸盐、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应,得到产物。

LC-MS: 435 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.60 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.00 (m, 4H), 4.95 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.20 (m, 1H).

### 实施例 128

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(2-(8-氟-苯并环庚基)ethyl)-1-哌嗪甲酰胺



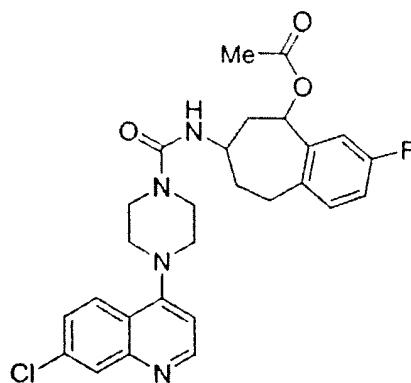
如实施例 78 中所述,使 8-氟-苯并环庚基-3-胺、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应,得到产物。

LC-MS: 453 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.50 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 2.78 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.35 (m, 2H).

### 实施例 129

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[9-(乙酰基氧基)-2-氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[ $\alpha$ ]环庚烯-7-基]-1-哌嗪甲酰胺



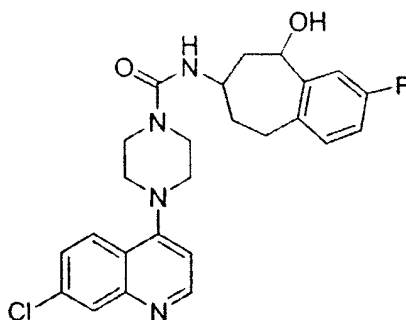
如实施例 78 中所述，使 8-氟-苯并环庚基-1-乙酰基氧基-3-胺、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺和 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应，得到产物。

LC-MS: 512 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.50 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.30 (m, 1H).

### 实施例 130

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(2-氟-6,7,8,9-四氢-9-羟基-5H-苯并[ $\alpha$ ]环庚烯-7-基)-1-哌嗪甲酰胺





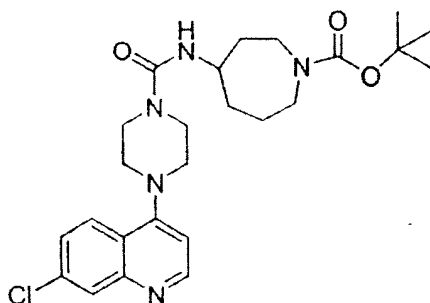
在搅拌下向 N-[9-(乙酰基氧基)-2-氟-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[ $\alpha$ ]环庚烯-7-基]-4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪甲酰胺 (30.0 mg, 0.0588 mmol) 在 THF:H<sub>2</sub>O (3: 1, 2 mL) 中的溶液内添加 LiOH (8 mg)。反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后真空蒸发 THF。反应混合物用 AcOEt (100 mL) 稀释, 用盐水洗涤, 然后干燥。浓缩并进行快速色谱纯制, 得到标题产物。

LC-MS: 469 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.8 (m, 3H).

### 实施例 131

制备 4-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-1H-吡啶因-1-甲酸, 1,1-二甲基乙基酯



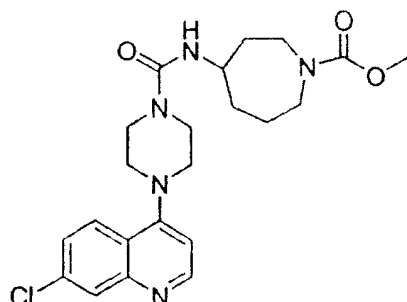
类似于实施例 78, 使 4-氨基-N-1-Boc-吡啶因、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺和-氯-4-哌嗪基喹啉反应, 得到标题产物。

LC-MS: 488 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 3H), 1.50 (s, 9H).

**实施例 132**

制备 4-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-1H-吡啶因-1-甲酸, 甲基酯



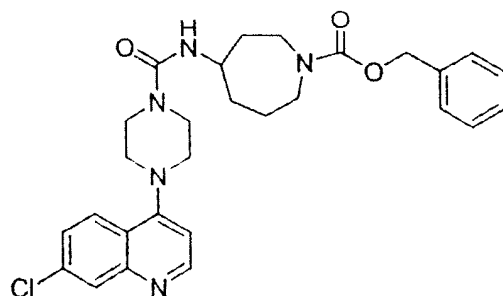
向 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(六氢-1H-吡啶因-4-基)-1-哌嗪甲酰胺(40 mg, 0.082 mmol) (通过用 TFA 使 4-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-1H-吡啶因-1-甲酸 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到的) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 mg) 在 DMF (3 mL) 中的混合物内引入 MeI (11.6 mg)。反应混合物在 50°C 下搅拌 30 分钟, 并添加 MeI (30 mg)。室温下 1 小时后, 反应混合物用水稀释并用 AcOEt 萃取, 用水和盐水洗涤, 然后干燥。真空浓缩, 然后进行快速色谱纯制, 得到标题产物。

LC-MS: 446 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.20 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 3H), 1.27 (m, 2H).

**实施例 133**

制备 4-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-1H-吡啶因-1-甲酸, 苯甲基酯



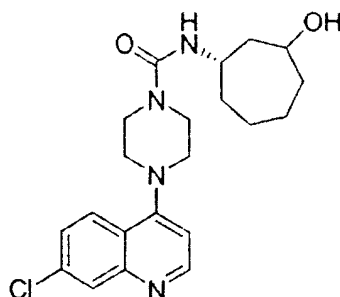
类似于实施例 132, 使 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(六氢-1H-吡庚因-4-基)-1-哌嗪甲酰胺 (通过用 TFA 使 4-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-1H-吡庚因-1-甲酸 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到的)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、以及 CbzCl 反应, 得到标题产物。

LC-MS: 522 ( $\text{M}^+ + 1$ ),

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.80 (d, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.65-3.95 (m, 3H), 3.58 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.65-1.95 (m, 3H), 1.60 (m, 2H).

### 实施例 134

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-羟基环庚基)-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使 3-羟基环庚基-胺、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺和 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应, 得到产物。

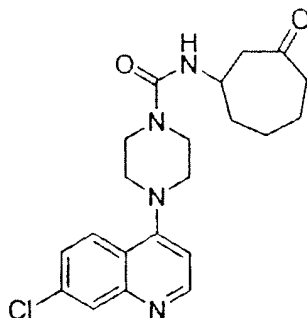
LC-MS: 403 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.38 (m,

1H), 2.0 (m, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).

### 实施例 135

#### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-氧代环庚基)-1-哌嗪甲酰胺



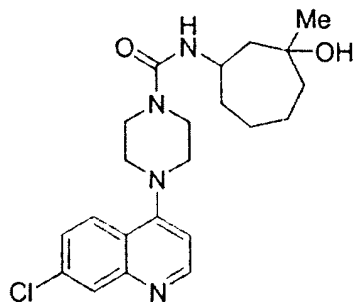
在搅拌和室温下向 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-羟基环庚基)-1-哌嗪甲酰胺 (300 mg, 0.744 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中的溶液内添加 Dess-Martin 试剂 (348 mg, 0.82 mmol)。3 小时后, 反应混合物用 1 g 的  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  和 5 mL 的  $\text{NaHCO}_3$  (饱和) 淬灭。反应混合物用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 然后进行快速色谱纯制, 得到标题产物。

LC-MS: 401 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.00 (m, 1H), 2.45-2.65 (m, 3H), 1.70-1.90 (m, 6H).

### 实施例 136

#### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-羟基-3-甲基环庚基)-1-哌嗪甲酰胺



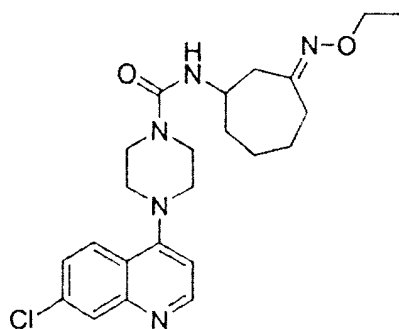
在 0°C 和搅拌下向 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-氧代环庚基)-1-哌嗪甲酰胺 (8 mg, 0.02 mmol) 在 THF (3 mL) 中的溶液内添加 MeMgBr (3M, 0.1 mL) 溶液。0°C 下 5 小时后, 反应混合物用 MeOH 和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (饱和, 50 mL) 淬灭。反应混合物用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 然后用制备性 TLC 纯制, 得到标题产物。

LC-MS: 401 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 1.55-1.95 (m, 10H), 1.35 (s, 3H).

### 实施例 137

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3E)-3-(乙氧基亚氨基)环庚基]-1-哌嗪甲酰胺



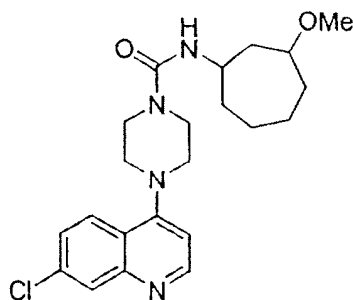
在搅拌下向 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-氧代环庚基)-1-哌嗪甲酰胺 (30 mg, 0.075 mmol) 在 EtOH (3 mL) 中的溶液内添加乙氧基胺盐酸盐 (36 mg, 0.225 mmol), 然后添加 NaOAc (31 mg, 0.225 mmol)。混合物回流加热 2 小时。冷却至室温后, 将反应混合物倾倒入水 (100 mL) 中, 用 AcOEt 萃取, 用盐水洗涤, 然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 然后进行快速色谱纯制, 得到标题产物。

LC-MS: 444 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.6 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.30-2.90 (m, 4H), 1.50-1.95 (m, 6H), 1.25 (t, 3H).

### 实施例 138

#### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-甲氧基环庚基)-1-哌嗪甲酰胺



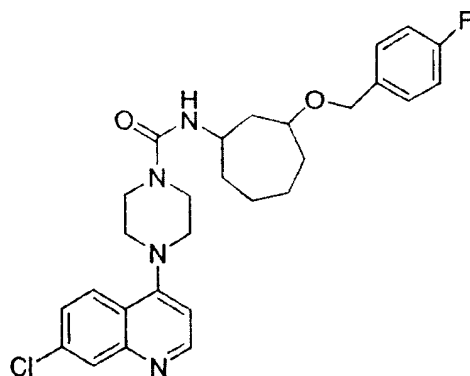
在搅拌和室温下向 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-羟基环庚基)-1-哌嗪甲酰胺 (30 mg, 0.074 mmol) 在 DMF (3 mL) 中的溶液内添加 NaH (8.9 gm, 0.37 mmol)。30 分钟后, 添加 MeI (11.5 mg, 0.09 mmol), 然后在室温下加热反应混合物 2 小时。冷却至室温后, 反应混合物用 MeOH 淬灭, 然后倾倒入水 (100 mL) 中。反应混合物用 EtOAc 萃取, 用盐水洗涤, 然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 然后进行快速色谱纯制, 得到标题产物。

LC-MS: 416 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.50-1.90 (m, 6H), 1.40 (m, 2H).

### 实施例 139

#### 制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[3-[(4-氟苯基)甲氧基]环庚基]-1-哌嗪甲酰胺



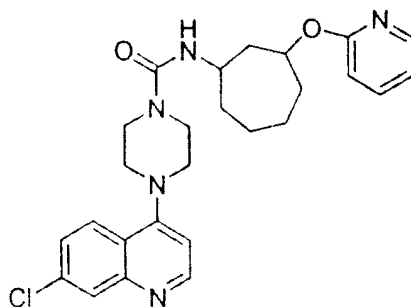
类似于实施例 138, 使 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-羟基环庚基)-1-哌嗪甲酰胺 (50 mg, 0.124 mmol)、NaH (8.9 mg, 0.37 mmol)、以及 4-氟苄基溴 (28.2 mg, 0.15 mmol) 反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到标题产物。

LC-MS: 511 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50-1.90 (m, 6H), 1.40 (m, 2H).

### 实施例 140

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[3-(2-吡啶基氧基)环庚基]-1-哌嗪甲酰胺



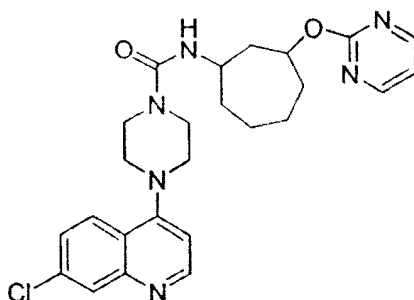
类似于实施例 138, 使 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-羟基环庚基)-1-哌嗪甲酰胺、NaH、以及 2-氟吡啶反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到产物。

LC-MS: 480 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.40-1.60 (m, 3H).

**实施例 141**

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[3-(2-嘧啶基氧基)环庚基]-1-哌嗪甲酰胺



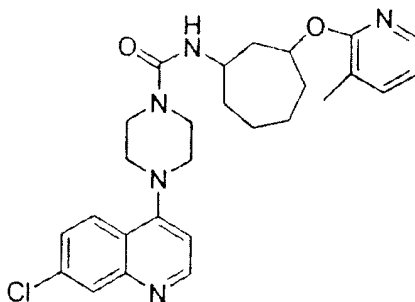
类似于实施例 138, 使 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-羟基环庚基)-1-哌嗪甲酰胺、NaH、以及 2-氯嘧啶反应, 用二氯甲烷-MeOH 进行快速色谱后得到产物。

LC-MS: 481 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (d, 1H), 8.50 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 1.80-2.25 (m, 7H), 1.50-1.70 (m, 3H).

**实施例 142**

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[3-[(3-甲基-2-嘧啶基)氧基]环庚基]-1-哌嗪甲酰胺



类似于实施例 138, 使 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-羟基环庚基)-1-哌嗪甲酰胺、NaH、以及 2-溴-3-甲基吡啶反应, 得到产物。

LC-MS: 494 ( $M^+ + 1$ ).

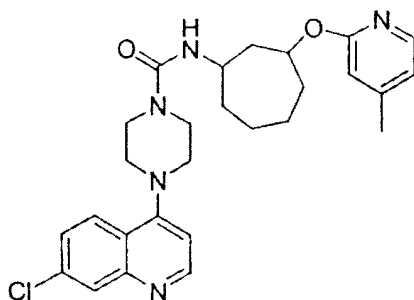
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (m,



1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.45-1.90 (m, 7H).

### 实施例 143

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[3-[(4-甲基-2-吡啶基)氧基]环庚基]-1-哌嗪甲酰胺



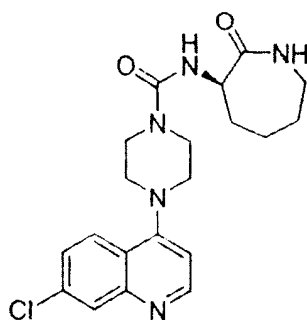
类似于实施例 138, 使 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-(3-羟基环庚基)-1-哌嗪甲酰胺、NaH、以及 2-溴-4-甲基吡啶反应, 得到产物。

LC-MS 494 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.30-1.73 (m, 5H).

### 实施例 144

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3R)-六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



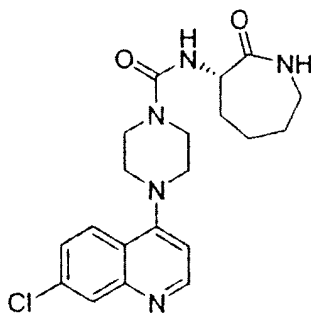
如实施例 78 中所述, 使(3S)-氨基-吡庚因-2-酮、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应, 得到产物。

LC-MS: 402 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.00 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

### 实施例 145

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-2H-吡庚因-2-酮 (通过用 TFA 使[(3R)-六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到的)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺和 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应, 得到产物。

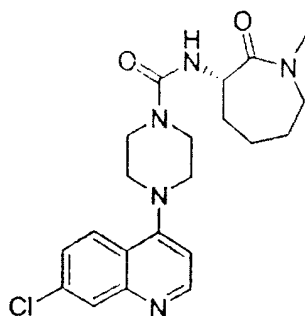
LC-MS 402 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.0 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.30 (m,

2H), 3.24 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.4-1.6 (m, 2H).

### 实施例 146

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-甲基-2-氧代-1H-吡啶-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



制备[(3R)-六氢-1-甲基-2-氧代-1H-吡啶-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

在搅拌和室温下向[(3R)-六氢-2-氧代-1H-吡啶-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯 (500 mg) 在 THF (5 mL) 中的溶液内添加 KHDMS (5.26 mL, 1.0 M in THF)。30 分钟后, 引入 CH<sub>3</sub>I (0.26 mL)。反应在室温下保持过夜, 然后用盐水淬灭。反应混合物用 EtOAc 萃取, 用盐水洗涤, 然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 得到粗产物, 其未经进一步纯制即用于下一步反应中。

按照类似的方法制备以下中间体:

[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-[(4-氟苯基)甲基]六氢-2-氧代-1H-吡啶-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-乙基六氢-2-氧代-1H-吡啶-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-(2-氨基-2-氧代乙基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-六氢-2-氧代-1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-丙烯基)-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-(环丙基甲基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-六氢-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

(3S)-3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酸, 乙基酯

(3S)-3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酸, 甲基酯

[(3S)-六氢-1-[3-(4-吗啉基)丙基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-(2,6-二甲基苯基)甲基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-六氢-2-氧代-1-(4-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-甲基-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺

如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-1-甲基-2H-吡啶因-2-酮(通过用 TFA 使[(3R)-六氢-1-甲基-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二

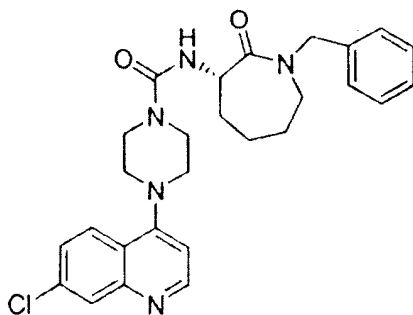
甲基乙基酯脱保护而得到的)、*p*-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺和 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应，得到产物。

LC-MS 416 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 1.80-2.10 (m, 5H), 1.45 (m, 3H).

### 实施例 147

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基甲基)-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述，使(3R)-3-氨基六氢-1-苄基-2H-吡庚因-2-酮（通过用 TFA 使 [(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基甲基)-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸，1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到的）、*p*-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺和 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应，得到产物。

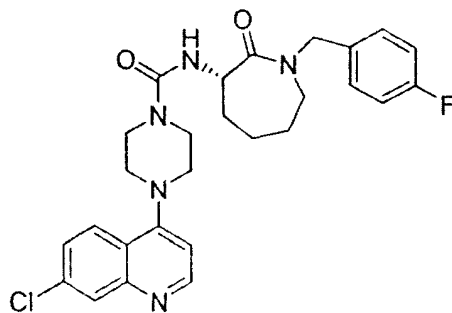
LC-MS 492 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.35 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.26 (m, 1H).

### 实施例 148

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-[(4-氟苯基)甲基]六氢-2-氧代-1H-吡庚

### 因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



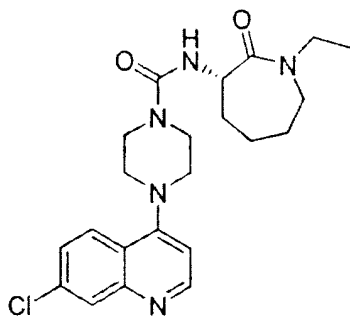
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基-1-[(4-氟苯基)甲基]六氢-2H-吡庚因-2-酮 (通过用 TFA 使[(3S)-1-[(4 氟苯基)甲基]六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到的)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应, 得到产物。

LC-MS: 510 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.46 (d, 3H), 7.22 (m, 2H), 7.03 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.30 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.22 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.70-1.95 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.20 (m, 1H).

### 实施例 149

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-乙基六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基-1-乙基六氢-2H-吡庚因-2-酮 (通过用 TFA 使[(3S)-1-乙基六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到的)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以

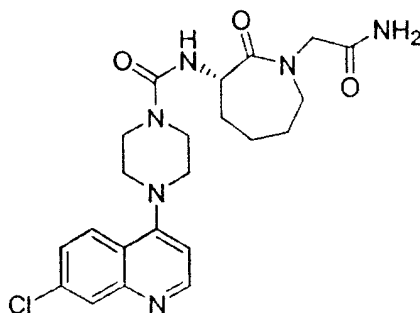
及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应，得到产物。

LC-MS: 430 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.30 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.22 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.85-1.98 (m, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.17 (t, 3H).

### 实施例 150

制备(3S)-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酰胺



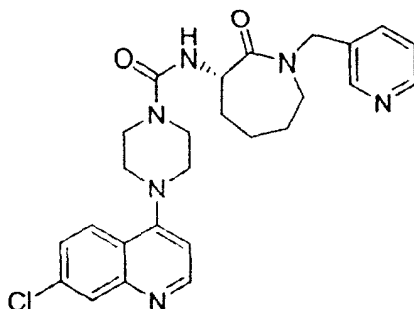
如实施例 78 中所述，使(3R)-3-氨基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酰胺（通过用 TFA 使[(3S)-1-(2-氨基-2-氧代乙基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸，1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到的）、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应，得到产物。

LC-MS: 459 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.98 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.65 (m, 5H), 3.30 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

### 实施例 151

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



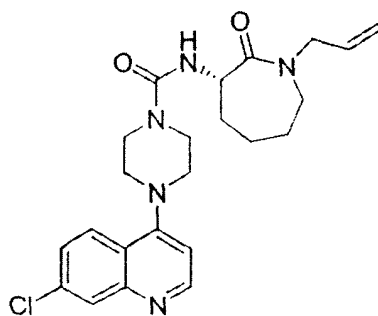
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-1-(3-吡啶基甲基)-2H-吡啶因-2-酮(通过用 TFA 使[(3S)-六氢-2-氧代-1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到的)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应, 得到产物。

LC-MS: 493 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (d, 1H), 8.50 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.20 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.70-1.95 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.20 (m, 1H).

### 实施例 152

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-丙烯基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-1-(2-丙烯基)-2- H-吡啶因-2-酮 (通过用 TFA 使[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-丙烯基)-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到的)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应, 得到产物。

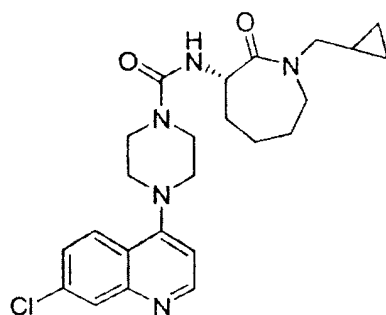


LC-MS: 442 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.20 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.22 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 3H), 1.35-1.53 (m, 2H).

### 实施例 153

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-(环丙基甲基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



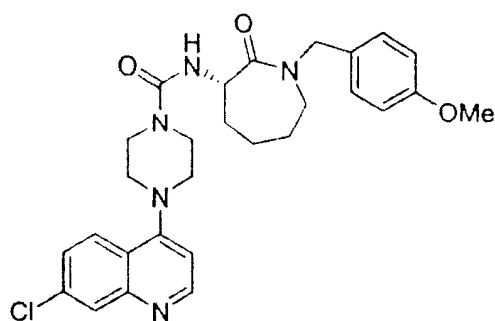
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基-1-(环丙基甲基)六氢-2H-吡啶因-2-酮 (通过用 TFA 使[(3S)-1-(环丙基甲基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到的)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应, 得到产物。

LC-MS: 456 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.30 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.26 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 3H), 1.56 (m, 2H), 0.96 (m, 1H).

### 实施例 154

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



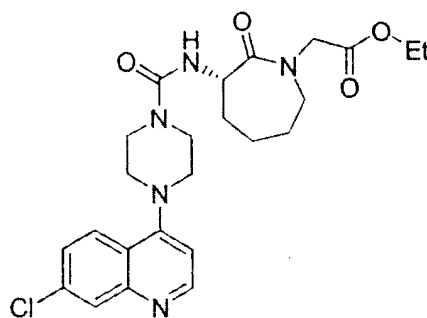
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2H-吡啶因-2-酮 (通过用 TFA 使[(3S)-六氢-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到的)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应, 得到产物。

LC-MS: 552 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.30 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.20 (m, 1H).

### 实施例 155

制备(3S)-[[[4-(7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酸乙基酯



如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酸, 乙基酯 (通过用 TFA 使(3S)-3-[[[1,1-二甲基乙氧基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酸乙基酯脱保护而得到的)、p-硝基苯基氯甲酸、二异

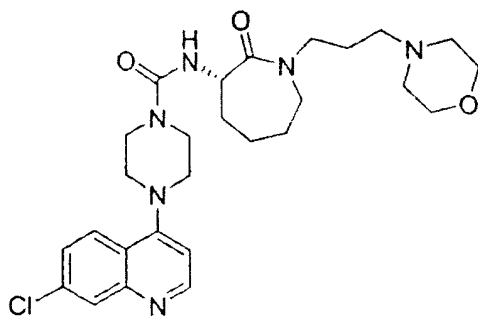
丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应，得到产物。

LC-MS: 488 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.65 (m, 5H), 3.20 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (t, 3H).

### 实施例 156

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-[3-(4-吗啉基)丙基]-2-氧代-1H-吡啶庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



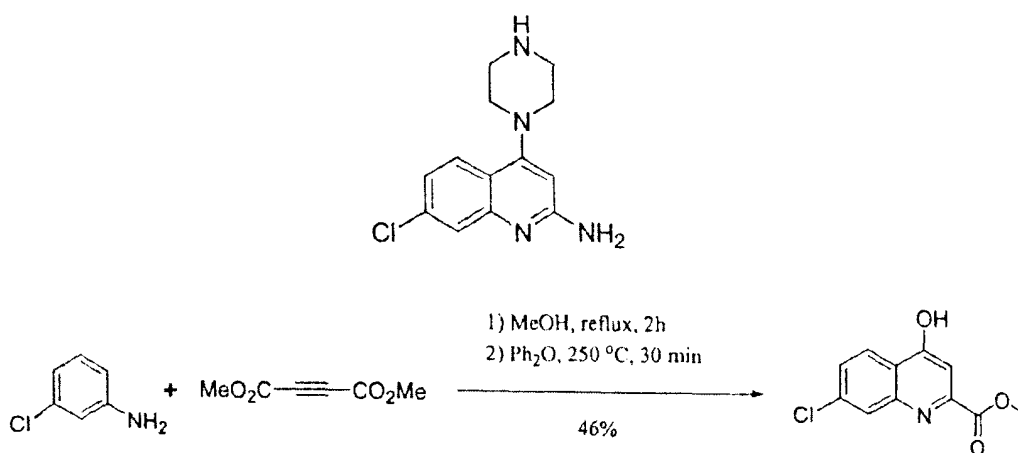
如实施例 78 中所述，使(3R)-3-氨基六氢-1-[3-(4-吗啉基)丙基]-2H-吡啶庚因-2-酮（通过用 TFA 使[(3S)-六氢-1-[3-(4-吗啉基)丙基]-2-氧代-1H-吡啶庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到的）、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应，得到产物。

LC-MS: 529 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.60 (m, 7H), 3.50 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.10 (m, 5H), 2.30-2.50 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.25-1.40 (m, 2H).

### 实施例 157

制备 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺

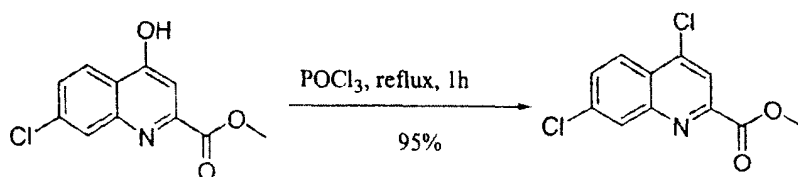


制备 7-氯-4-羟基-2-喹啉甲酸甲基酯 [1. Juan C. Jaen 等人, *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 4439-4445; 2. WO 91/01973]:

在搅拌和室温下向 3-氯苯胺 (40.8 g, 320 mmol) 在 MeOH (500 mL) 中的溶液内添加乙炔基二羧酸二甲基酯 (50 g, 352 mmol)。添加完成后, 反应物在回流下保持 2 小时, 然后冷却至室温。真空蒸发甲醇后, 所得的粗产物溶解在 Ph<sub>2</sub>O (160 mL) 中, 然后在 250°C 下滴加至在三口烧瓶中的 Ph<sub>2</sub>O (800 mL) 热溶液内。反应混合物在 250°C 下再保持 30 分钟, 然后冷却至室温。反应混合物用己烷稀释, 并沉淀出产物。过滤收集粗混合物 (用己烷和乙醚洗涤)。该混合物 (78 g) 重新溶解在吡啶 (468 mL) (注: 用于重结晶的其他溶剂是乙酸, 而粗产物与乙酸的重量比为 1: 6) 中, 然后在回流下保持约 30 分钟。冷却至室温后, 过滤收集所希望的产物 (用乙醚洗涤)。固体进行空气干燥过夜, 得到 35 g (46%) 的 7-氯-4-羟基-2-喹啉甲酸甲基酯。

LC-MS: 237 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 63.98 (s, 3H), 6.6 (s, 1), 7.38 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.04 (d, 1), 12.1 (s, 1).

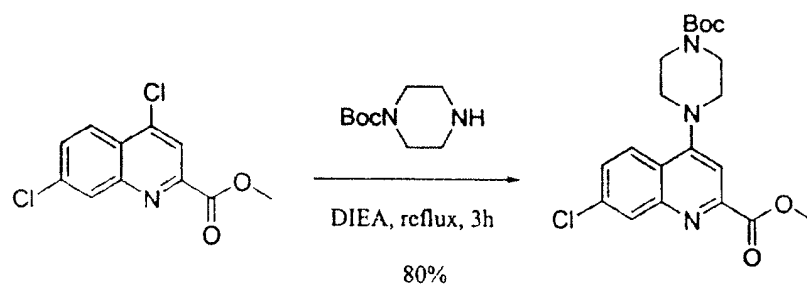


制备 4,7-二氯-2-喹啉甲酸甲基酯 (D. J. Krogstad 等人, J. Hetero. Chem., 1997, 34, 315-320):

在室温下将 7-氯-4-羟基-2-喹啉甲酸甲基酯 (76 g) 添加至 POCl<sub>3</sub> (100 mL) 中, 然后在 140°C 下加热 1 小时, 并冷却至室温。真空除去过量的 POCl<sub>3</sub> 后, 将冷的 1 N NaOH 溶液添加至 pH 8, 研磨沉淀出的固体, 用水洗涤并真空干燥, 得到 78 g (95.2%) 的 4,7-二氯-2-喹啉甲酸甲基酯, 其为米白色粉末。

LC-MS, 255 (M<sup>+</sup>+1).

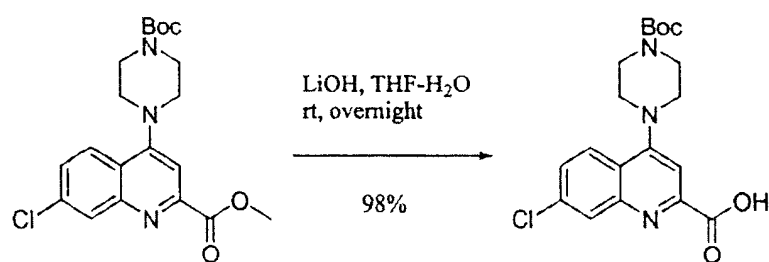
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.95 (s, 3H), 7.91 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.33 (s, 1H).



制备 7-氯-4-[4-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1-哌嗪基]-2-喹啉甲酸甲基酯 (D. J. Krogstad 等人, J. Hetero. Chem., 1997, 34, 315-320):

使 4,7-二氯-2-喹啉甲酸甲基酯 (90.2 g, 379 mmol) 和 N-boc-哌嗪 (60.1 g, 387 mmol) 在无水二异丙基乙基胺 (300 mL) 中的混合物在 140 °C 下保持 3 小时。真空除去二异丙基乙基胺后, 将乙醚添加至沉淀产物中。粗固体通过过滤收集, 然后通过由 EtOAc (500 mL) 中重结晶进行纯制, 得到 123 g (80%) 的 7-氯-4-[4-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1-哌嗪基]-2-喹啉甲酸甲基酯, 其为米白色固体。

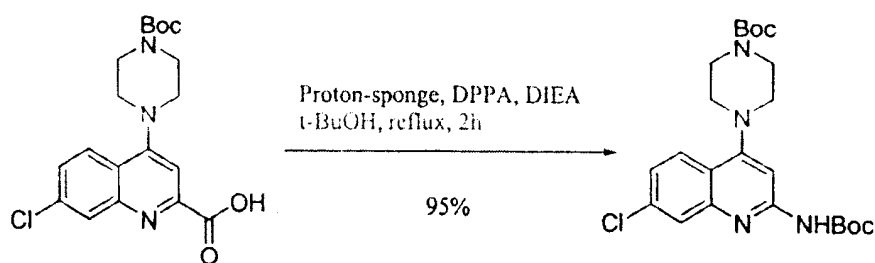
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.42 (s, 18H), 3.18 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.1 (s, 1H).



### 制备 7-氯-4-[4-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1-哌嗪基]-2-喹啉甲酸

在搅拌和室温下向 7-氯-4-[4-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1-哌嗪基]-2-喹啉甲酸甲基酯 (100.4 g, 247 mmol) 在 THF (400 mL) 中的溶液内添加 LiOH · H<sub>2</sub>O (15.6 g, 371 mmol) 在水 (400 mL) 中的溶液。搅拌过夜后，真空除去 THF，而所得的混合物用 1 N HCl 处理至 pH 为 4。沉淀出固体，并通过过滤收集，用水和冷乙醚洗涤。真空干燥固体过夜，得到 94.7 g (98%) 淡黄色固体的产物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.39 (s, 9H), 3.28 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.14 (s, 1H).



制备 4-[7-氯-2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-4-喹啉基]-1-哌嗪甲酸-1,1-二甲基乙基酯 [1] J. W. Gilman 等人, Syn. Comm., 1993, 23, 335-341; 2] G. M. Coppola 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, 10, 1555-1558]:

使 7-氯-4-[4-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1-哌嗪基]-2-喹啉甲酸 (41 g, 105 mmol)、质子海绵 (45 g, 210 mmol)、二苯基磷酰基叠氮化物 (DPPA) (37.7 g, 137 mmol)、无水二异丙基乙基胺 (DIEA) (17.7 g, 137 mmol) 在 t-BuOH (250 mL) 中的混合物在回流下保持 3 小时，然后冷却至室温。真空除去溶剂后，将粗产物添加在硅胶柱上，并用己烷-EtOAc (9:1) 洗脱，得到 46.2 g (95%) 米色固体的产物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.44 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 3.19 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 7.27 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.83 (d, 1H).

制备 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺:

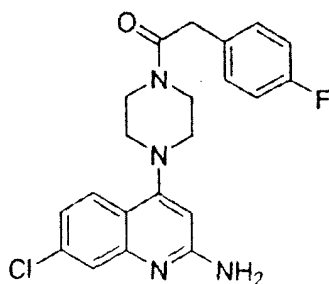
在搅拌和室温下向 4-[7-氯-2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-4-喹啉基]-1-哌嗪甲酸-1,1-二甲基乙基酯 (2 g, 4.33 mmol) 在二氯甲烷 (30 mL) 中的溶液内添加 TFA (4 mL)。反应混合物保持回流 4 小时, 然后冷却至室温。除去溶剂和过量的 TFA 后, 混合物用二氯甲烷洗涤, 并用 NaOH (10%) 处理至 pH 为 12。该混合物用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 得到游离碱形式的产物 (1.13 g, 98%)。

LC-MS: 262 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 62.90 (s, 8H), 6.20 (s, 1H), 6.4 (s, 2H) 7.08 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.68 (d, 1H).

## 实施例 158

制备 7-氯-4-[4-(4-氟苯基)乙酰基]-1-哌嗪基]-2-喹啉胺



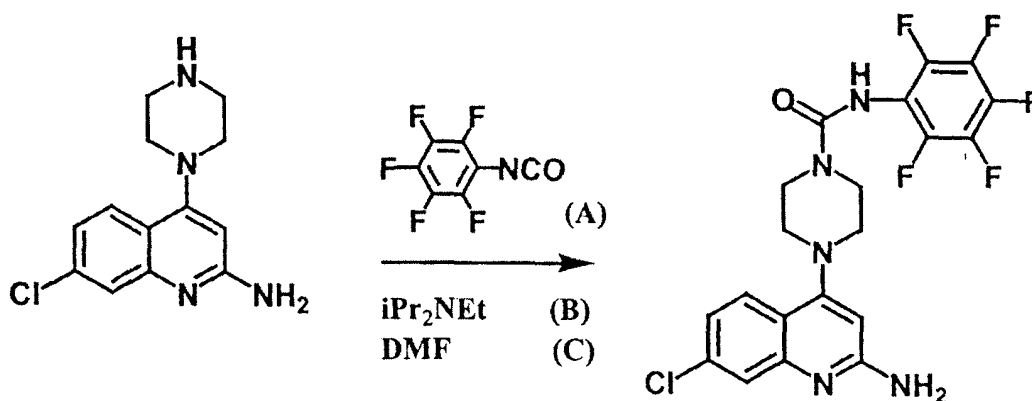
在搅拌和室温下向 4,7-二氯-2-喹啉胺 (50 mg, 0.19 mmol) 在 DMSO (10 mL) 中的溶液内添加 4-氟苯乙酸 (32 mg, 0.2 mmol), 然后添加 HATU (94 mg, 0.25 mmol) 和三乙胺 (0.053 ml, 0.38 mmol)。搅拌过夜后, 将反应混合物倾倒至冰水 (10 mL) 中, 用 EtOAc 萃取, 用盐水洗涤, 然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 然后通过制备性 TLC 纯制, 得到产物。

LC-MS: 398 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 62.9-3.05 (m, 4H), 3.68-3.85 (m, 6H), 6.22 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 7.05-7.2 (m, 3H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.35-7.4 (m, 1H), 7.7-7.8 (d, 1H).

### 实施例 159

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(2,3,4,5,6-五氟苯基)-1-哌嗪甲酰胺



向五氟苯基异氰酸酯 (0.03 mL, 0.23 mmol) 和  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.05 mL, 0.29 mmol) 在 DMF (1 mL) 中的混合物内添加 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺 (50 mg, 0.19 mmol) 在 DMF (2 mL) 中的热溶液。室温搅拌过夜后, 将混合物倾倒在冰水中。过滤收集固体, 并重新溶解在二氯甲烷-MeOH 中, 通过制备性 TLC (二氯甲烷-MeOH, 9:1) 纯制, 得到淡黄色固体的产物。

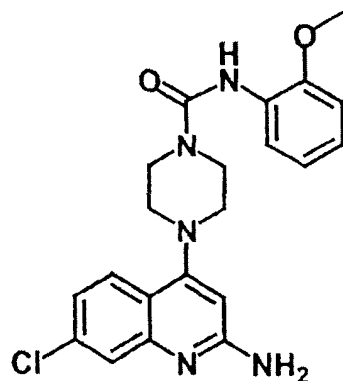
LC-MS: 472 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.02 (br.s, 4H), 3.70 (br.s, 4H), 6.28 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.80 (s, 1H).

### 实施例 160

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪甲酰胺





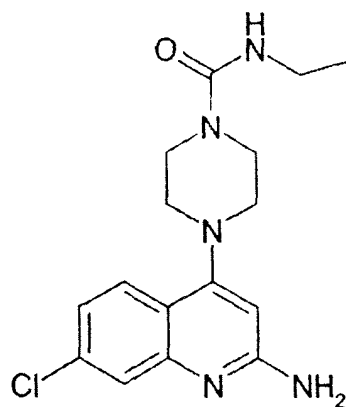
类似于实施例 159, 使 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺、1-异氰酸酯基-2-甲氧基-苯、以及二异丙基乙基胺反应, 得到标题产物。

LC-MS: 411 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.15-3.25 (m, 4H), 3.7-3.85 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 4.6-4.8 (s, 2H), 6.2 (s, 1H), 6.86-6.9 (m, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.62-7.65 (d, 1H), 7.74-7.78 (d, 1H), 8.14-8.19 (m, 1H).

## 实施例 161

### 制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-乙基-1-哌嗪甲酰胺



类似于实施例 159, 使 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺、乙基异氰酸酯、以及二异丙基乙基胺反应, 得到产物。

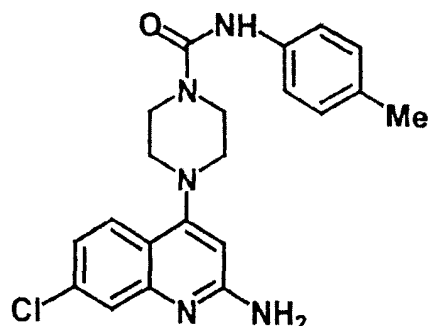
LC-MS: 333 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 61.0 (t, 3H), 2.8-3.0 (m, 4H), 3.0-3.14 (q, 2H), 3.45-3.6 (m, 4H), 6.25 (s, 1H), 6.4-6.55 (s, 2H), 6.55-6.65 (m, 1H), 7.1-7.2

(m, 1H), 7.35-7.4 (m, 1H), 7.7-7.8 (d, 1H).

### 实施例 162

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(4-甲基苯基)-1-哌嗪甲酰胺

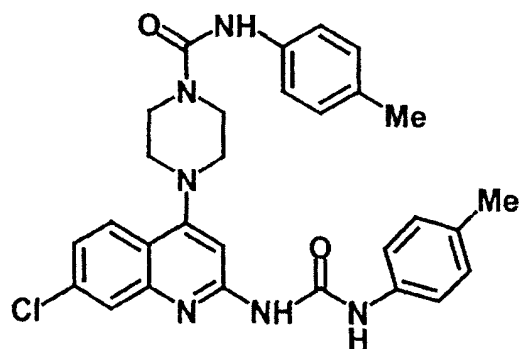


类似于实施例 159, 使 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺、4-甲基苯基异氰酸酯、以及二异丙基乙基胺反应, 得到白色固体的产物。

LC-MS: 395 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.25 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 4H), 3.64-3.75 (m, 4H), 6.3 (s, 1H), 6.5 (s, 2H), 7.0-7.1 (d, 2H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.3-7.45 (m, 3H), 7.75-7.85 (d, 1H), 8.5-8.6 (s, 1H).

4-[7-氯-2-[[[(4-甲基苯基)氨基]羰基]氨基]-4-喹啉基]-N-(4-甲基苯基)-1-哌嗪甲酰胺



在制备实施例 162 期间以产物的形式得到标题化合物。

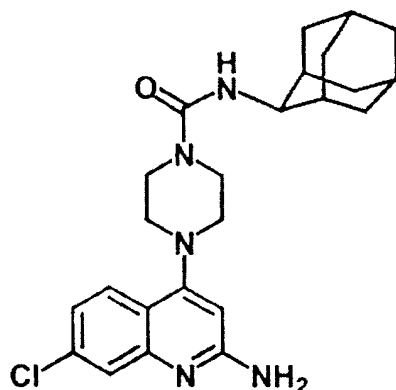
LC-MS: 529 ( $M + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.18-2.35 (d, 6H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.6-3.8 (m,

4H), 6.8-6.9 (s, 1H), 7.0-7.1 (d, 2H), 7.1-7.2 (d, 2H), 7.3-7.48 (m, 3H), 7.55-7.64 (d, 2H), 7.9-8.0 (m, 2H), 8.5-8.6 (s, 1H), 9.8-9.9 (s, H), 11.62-11.69 (s, 1H).

### 实施例 163

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-三环[3.3.1.1-3,7]癸-2-基-1-哌嗪甲酰胺



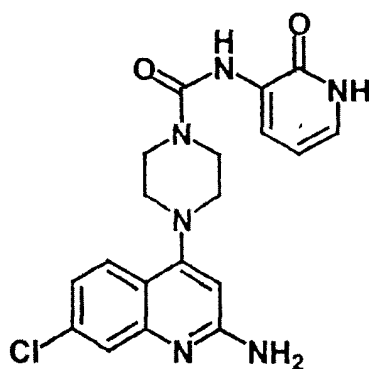
类似于实施例 159, 使 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺、1-金刚烷基异氰酸酯、以及二异丙基乙基胺反应, 得到产物。

LC-MS: 440 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60, 1.95 和 2.11 (分别为 s, 14H), 2.95 (br.s, 4H), 3.49 (m, 4H), 5.25 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.45 (br.s, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.74 (d, 1H).

### 实施例 164

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(1,2-二氢-2-氧代-3-吡啶基)-1-哌嗪甲酰胺



制备 3-异氰酸酯基-2(1H)-吡啶酮:

在 0°C 下向 3-氨基-吡啶酮 (220 mg, 2 mmol) 在 1,4-二噁烷 (20 mL) 中的溶液内添加双光气 (0.363 mL)。添加完成后, 反应混合物在室温下搅拌 2.5 小时, 并形成沉淀物。过滤该固体, 用乙醚洗涤, 然后真空干燥, 得到异氰酸酯 (192 mg)。

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(1,2-二氢-2-氧代-3-吡啶基) 1-哌嗪甲酰胺:

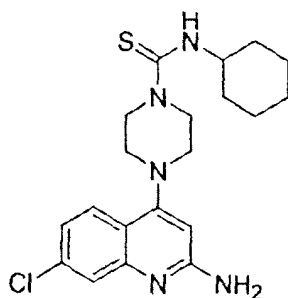
类似于实施例 159, 使 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺、3-异氰酸酯基-2(1H)-吡啶酮、以及二异丙基乙基胺反应, 得到白色固体的标题产物。

LC-MS: 399 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.45 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.22 (m, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.10 (m, 4H).

## 实施例 165

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-环己基-1-哌嗪硫代甲酰胺



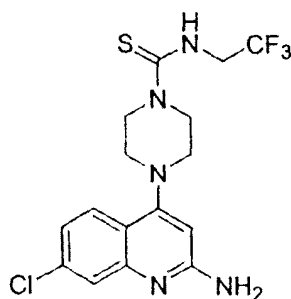
类似于实施例 159, 使 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺、硫代异氰酸己基酯、以及二异丙基乙基胺反应, 得到产物。

LC-MS: 403 (M+1).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.0-1.4 (m, 5H), 1.5-1.8 (m, 3H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 4H), 3.85-4.05 (m, 4H), 4.1-4.25 (m, 1H), 6.2-6.26 (s, 1H), 6.36-6.52 (s, 2H), 7.04-7.14 (m, 1H), 7.32-7.44 (m, 2H), 7.7-7.78 (d, 1H).

### 实施例 166

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1-哌嗪硫代甲酰胺



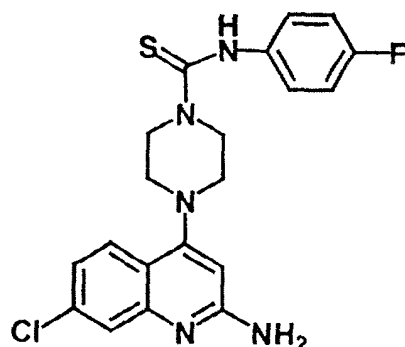
类似于实施例 159, 使 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺、1,1,1-三氟-2-异硫代氰酸酯基-乙烷、以及二异丙基乙基胺反应, 得到产物。

LC-MS: 466 ( $M^+$ +1).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-TFA- $d_6$ )  $\delta$  1.0-1.3 (m, 1H), 3.0-3.14 (d, 1H), 3.18-3.38 (m, 6), 3.38-3.7 (m, 7H), 4.6-4.8 (m, 1H), 6.2-6.4 (s, 1H), 6.7-7.0 (m, 1H), 7.28-7.44 (m, 1H), 7.6-7.7 (s, 1H), 7.8-8.0 (m, 1H), 8.1-8.2 (m, 1H).

### 实施例 167

#### 制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(4-氟苯基)-1-哌嗪硫代甲酰胺



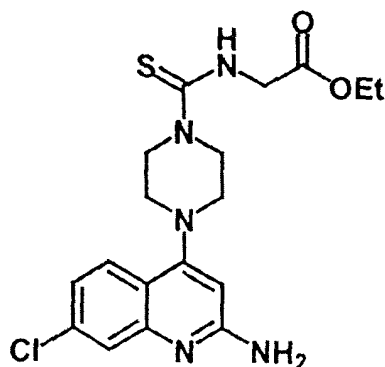
类似于实施例 159, 使 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺、4-氟苯基异硫氰酸酯、以及二异丙基乙基胺反应, 得到白色固体的产物。

LC-MS: 416 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.10 (br.s, 4H), 4.15 (br.s, 4H), 6.20 (s, 1H), 6.45 (br.s, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 9.42 (br.s, 1H).

### 实施例 168

#### 制备[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]硫羰基]氨基]-乙酸-乙基酯



类似于实施例 159, 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺、异硫代氰酸酯基-乙酸-乙酯、以及二异丙基乙基胺反应, 得到白色固体的产物。

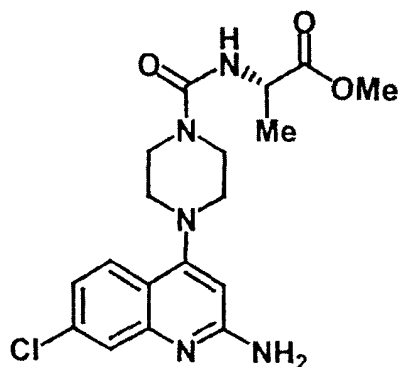
LC-MS: 407 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1.16 (t, 3H), 3.05 (br.s, 4H), 4.01 (br.s, 4H),

4.06 (q, 2H), 4.20 (d, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.47 (br.s, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H).

### 实施例 169

制备(2S)-2-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-丙酸甲酯



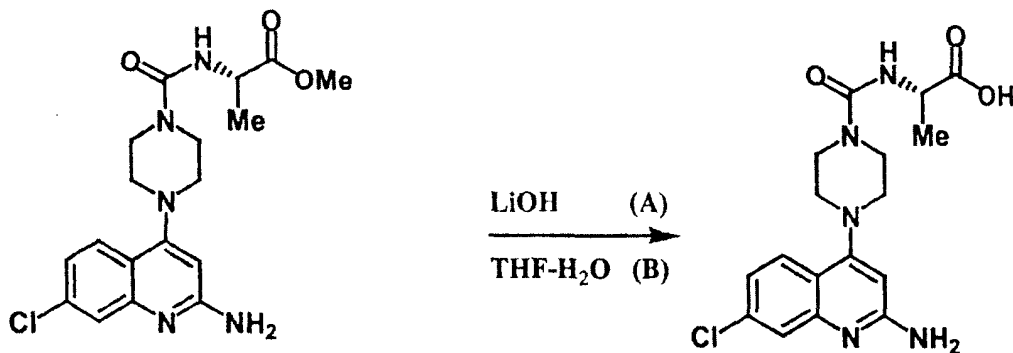
类似于实施例 159, 使 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺、2-异氰酸酯基-丙酸甲酯、以及二异丙基乙基胺反应, 得到白色固体的产物。

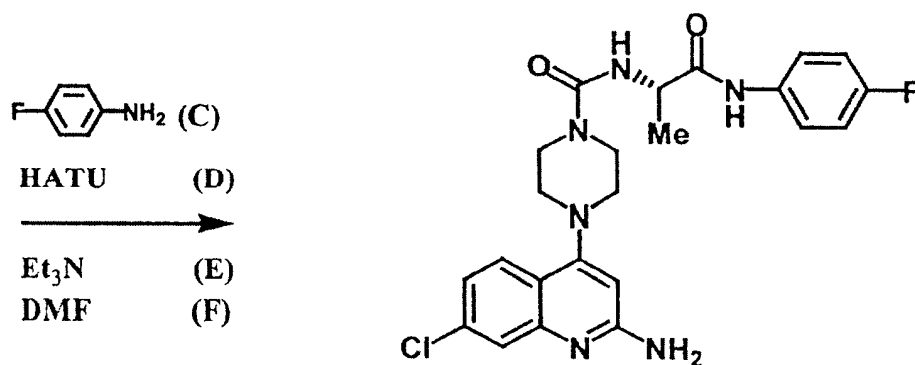
LC-MS: 392 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30 (d, 3H), 2.96 (br.s, 4H), 3.55 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 4.16 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.45 (br.s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.75 (d, 1H).

### 实施例 170

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(1S)-2-[(4-氟苯基)氨基]-1-甲基-2-氧代乙基]-1-哌嗪甲酰胺





制备(2S)-2-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]丙酸:

在室温下(2S)-2-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-丙酸-甲基酯 (约 50 mg, 0.13 mmol)、LiOH (100 mg)在 THF-H<sub>2</sub>O (5 mL, 5:1) 中的混合物搅拌 3 小时。该混合物用 H<sub>2</sub>O 稀释, 然后用 1.0 N HCl 酸化至 pH 约为 5。通过过滤得到粗酸, 其为白色固体。

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(1S)-2-[(4-氟苯基)氨基]-1-甲基-2-氧代乙基]-1-哌嗪甲酰胺:

在室温下向(2S)-2-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-丙酸 (约 30 mg)、4-氟苯胺 (0.03 mL, 0.32 mmol)、Et<sub>3</sub>N (0.14 mL, 0.35 mmol) 在 DMF (2 mL) 中的溶液内添加 HATU (133 mg, 0.35 mmol)。室温下搅拌过夜后, 将反应混合物倾倒至冰-水中。过滤得到粗酸, 并重新溶解在二氯甲烷-MeOH 中, 在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 然后通过制备性 TLC(二氯甲烷-MeOH-Et<sub>3</sub>N, 9:1:1%)纯制, 得到标题产物, 其为淡黄色粉末。

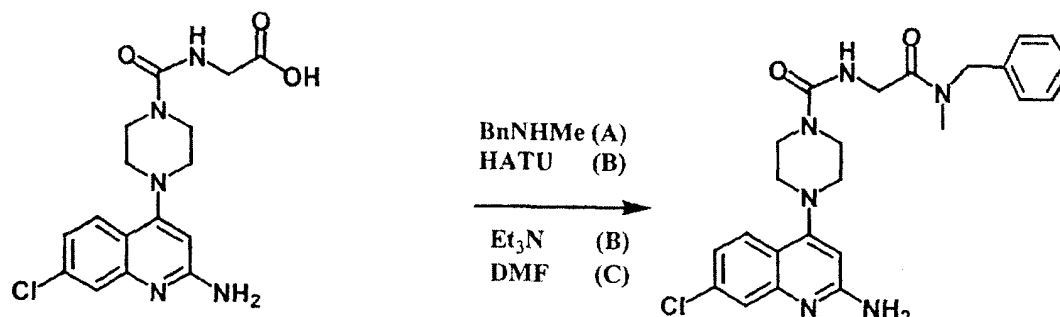
LC-MS: 471 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.30 (d, 3H), 3.00 (br.s, 4H), 3.58 (m, 4H), 4.28 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.60 (br.s, 2H), 6.30 (d, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.63 (dd, 2H), 7.75 (d, 1H).



### 实施例 171

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[2-[甲基(苯基甲基)氨基]-2-氧代乙基]-1-哌嗪甲酰胺



制备[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-乙酸

如实施例 159 所述,使 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺 (1.5 g, 5.7 mmol)、异氰酸酯基-乙酸-乙基酯 (0.7 mL, 6.3 mmol)和二异丙基乙基胺 (1.5 mL, 8.6 mmol)反应,得到[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-乙酸-乙基酯产物(990 mg, 40%),其为白色固体。该酯 (990 mg)、LiOH·H<sub>2</sub>O (1 g) 在 THF-H<sub>2</sub>O (5:1, 45 mL)中的混合物在室温下搅拌 3 小时,然后用 1.0 N HC (aq.)酸化至 pH 为 4-5。真空除去 THF 后,沉淀出粗产物。真空干燥 3 小时后,得到 760 mg (76%) 酸。

LC-MS: 363 (M<sup>+</sup>+1).

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[2-[甲基(苯基甲基)氨基]-2-氧代乙基]-1-哌嗪甲酰胺

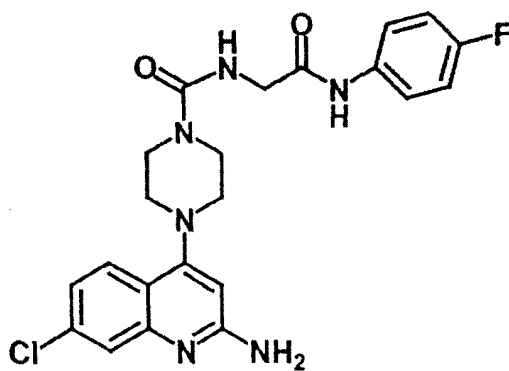
向[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-乙酸 (50 mg, 0.14 mmol)、N-甲基苄基胺 (0.022 mL, 0.17 mmol)、iPr<sub>2</sub>NEt (0.07 mL, 0.50 mmol) 在 DMF (3 mL) 中的混合物内添加 HATU (68 mg, 0.18 mmol),然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒至冰-水中,并过滤收集固体。将该固体重新溶解在二氯甲烷中,然后通过制备性 TLC (二氯甲烷-MeOH-己烷, 8:2:2)纯制,得到淡黄色粉末状的产物

LC-MS: 467 (M<sup>+</sup>+1).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.92 and 3.00 (分别为 s, 3H), 3.05-3.12 (m, 4H), 3.62-3.72 (m, 4H), 4.12-4.20 (m, 2H), 4.52 and 4.62 (分别为 s, 2H), 5.08 (br.s, 2H), 5.94 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 7.14-7.24 (m, 3H), 7.26-7.40 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H).

### 实施例 172

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[2-[(4-氟苯基)氨基]-2-氧代乙基]-1-哌嗪甲酰胺



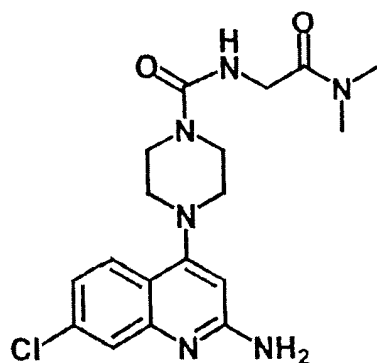
类似于实施例 171, 使[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-乙酸、4-氟苯基苯胺、 $i\text{Pr}_2\text{NE}$ 、HATU 反应, 得到产物。

LC-MS: 456 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.05-3.3 (m, 4H), 3.6-3.8 (m, 4H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.65-4.9 (s, 2H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.6-7.7 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 8.6-8.7 (s, 1H).

### 实施例 173

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌嗪甲酰胺



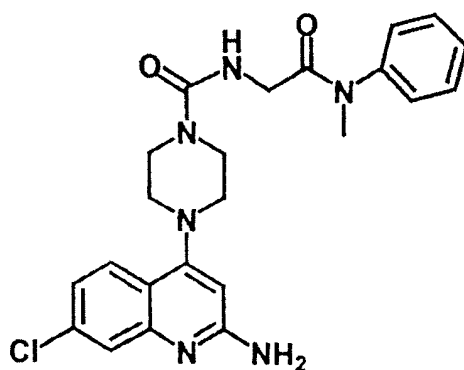
类似于实施例 171, 使[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-乙酸、二甲基胺、 $iPr_2NEt$ 、以及 HATU 反应, 得到产物。

LC-MS: 390 ( $M^+ + 1$ ).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.05 (s, 6H), 3.1-3.2 (m, 4H), 3.6-3.8 (m, 4H), 4.05-4.15 (d, 2H), 4.9-5.0 (s, H), 5.8 (m, 1H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H).

#### 实施例 174

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[2-(甲基苯基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌嗪甲酰胺



类似于实施例 171, 使[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-乙酸, N-甲基-苯胺、 $iPr_2NEt$ 、以及 HATU 反应, 得到产物。

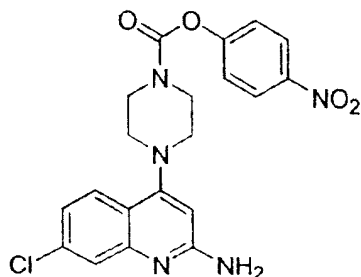
LC-MS: 452 ( $M^+ + 1$ ).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.0-3.2 (m, 4H), 3.3 (s, 3H), 3.6-3.76 (m, 4H), 3.76-3.9 (d, 2H), 4.8-5.0 (s, 2H), 5.6-5.8 (m, 1H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.13-7.18

(m, 1H), 7.2-7.25 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.6 (d, 1H), 7.68-7.72 (d, 1H).

### 实施例 175

#### 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪甲酸, 4-硝基苯基酯



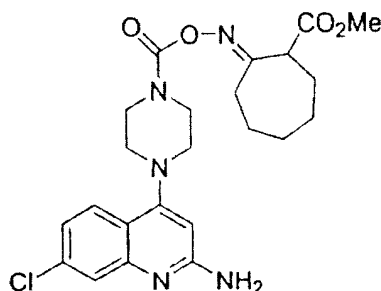
如实施例 78 中所述, 使 7-氯-4-氨基喹啉、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 427 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.0-3.2 (m, 4H), 3.6-3.9 (m, 4H), 6.2-6.3 (s, 1H), 6.4-6.6 (s, H), 7.05-7.2 (m, 1H), 7.35-7.4 (m, 1H), 7.4-7.5 (d, 2H), 7.7-7.8 (d, 1H), 8.2-8.35 (d, 2H).

### 实施例 176

#### 制备 2-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氧基]亚氨基]-环庚烷甲酸, 甲基酯



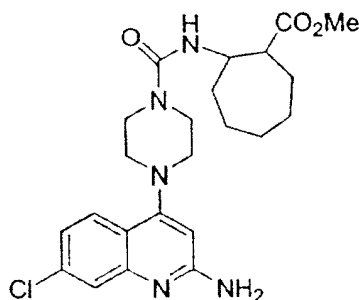
类似于 78, 2-甲氧基羰基-环庚酮-肟、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 474 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.80 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.45 (m, 1H).

### 实施例 177

制备 2-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-环庚烷甲酸, 甲基酯



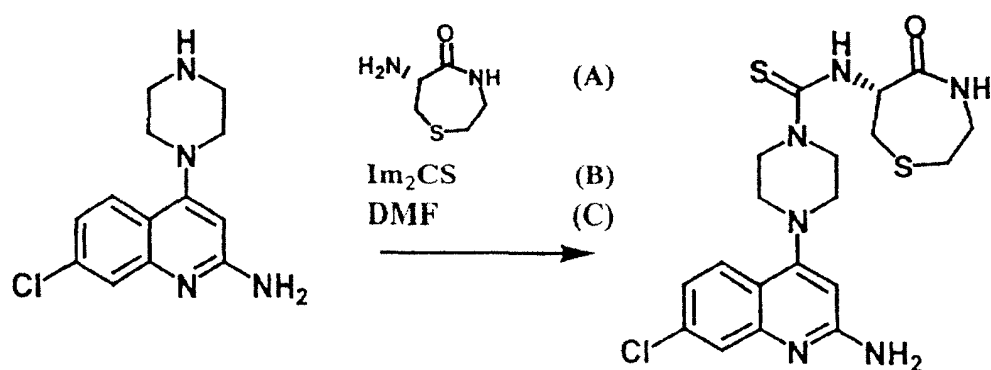
类似于 78, 使 2-甲氧基羰基环庚基胺、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 460 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.65 (m, 5H), 1.45 (m, 1H).

### 实施例 178

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(6R)-六氢-5-氧代-1,4-噻吡庚因-6-基]-1-哌嗪硫代甲酰胺



制备(6R)-6-氨基四氢-1,4-噻吡庚因 5(2H)-酮 (根据 K. Soda 等人, FEBS Letters, 1984, 174, 76-79)

在室温下缓慢地向 L-半胱氨酸甲基酯盐酸盐 (5 g) 在 MeOH (30 mL) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (7 mL) 中的混合物内添加 2-氯乙基胺盐酸盐 (5 g) 在 MeOH (10 mL) 中的溶液。添加完成后, 反应混合物保持回流 16 小时, 冷却至室温, 然后浓缩, 得到粗产物, 其未经进一步纯制即用于下一步反应中。

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(6R)-六氢-5-氧代-1,4-噻吡庚因-6-基]-1-哌嗪硫代甲酰胺

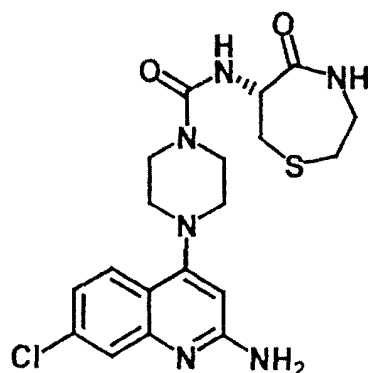
于  $0^\circ\text{C}$  下向  $\text{Im}_2\text{CS}$  (41 mg, 0.29 mmol) 在 DMF (2 mL) 中的溶液内缓慢地添加 (6R)-6-氨基四氢-1,4-噻吡庚因 5(2H)-酮 (34 mg, 0.23 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的悬浮液。室温下 3 小时后, 将该混合物添加至 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺 (50 mg, 0.19 mmol) 在 DMF (2 mL) 中的溶液内。室温下搅拌过夜后, 反应混合物真空浓缩, 并沉淀产物。过滤收集标题产物, 然后用冷的 DMF 和二氯甲烷洗涤。

LC-MS: 451 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.50-2.56 (m, 1H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.80-2.86 (m, 1H), 3.40-3.52 (m, 6H), 4.02 (br.s, 4H), 5.30 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.15 (m, 1H).

### 实施例 179

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(6R)-六氢-5-氧代-1,4-噻吡庚因-6-基]-1-哌嗪甲酰胺



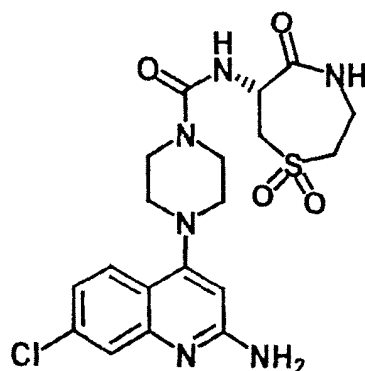
如实施例 78 中所述, 使(6S)-6-氨基四氢-1,4-噻吡庚因 5-(2H)-酮、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 434 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.55-2.95 (m, 4), 3.0-3.25 (m, 4H), 3.6-3.9 (m, 6H), 4.8-5.0 (m, 3H), 6.1-6.2 (s, 1H), 6.2-6.4 (m, 2H), 7.1-7.24 (m, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H).

### 实施例 180

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(6R)-六氢-1,1-二氧-5-氧代-1,4-噻吡庚因-6-基]-1-哌嗪甲酰胺



制备[(6R)-六氢-1,1-二氧-5-氧代-1,4-噻吡庚因-6-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲

## 基乙基酯

在室温下向(6R)-6-氨基四氢-1,4-噻吡庚因 5(2H)-酮 (400 mg) 在 THF (50 mL)和盐水(50 mL)中的溶液内添加 (Boc)<sub>2</sub>O (589 mg)。12 小时后, 反应混合物用 EtOAc 萃取, 用水洗涤, 然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 得到粗的[(6S)-六氢-5-氧代-1,4-噻吡庚因 6-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯。将该粗产物重新溶解在 MeOH 中, 并用 Oxone (3.71 g)处理 24 小时。除去大多数的 MeOH 后, 反应混合物用水稀释, 并用 EtOAc 萃取, 在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 得到粗产物, 其未经进一步纯制即直接用于下一步反应中。

## 制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(6R)-六氢-1,1-二氧-5-氧代-1,4-噻吡庚因-6-基]-1-哌嗪甲酰胺

如实施例 78 中所述, 使(6R)-6-氨基四氢-1,4-噻吡庚因 5(2H)-酮-, 1,1-二氧化物(通过用 TFA 使[(6R)-六氢-1,1-二氧-5-氧代-1,4-噻吡庚因-6-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

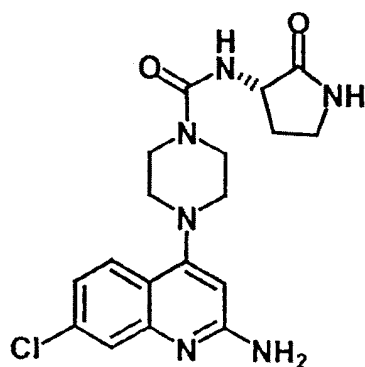
LC-MS: 466 ( $M^+ + 1$ ).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-TFA-d<sub>3</sub>)  $\delta$  1.0-1.3 (m, 1H), 3.0-3.14 (d, 1H), 3.18-3.38 (m, 6), 3.38-3.7 (m, 7H), 4.6-4.8 (m, 1H), 6.2-6.4 (s, 1H), 6.7-7.0 (m, 1H), 7.28-7.44 (m, 1H), 7.6-7.7 (s, 1H), 7.8-8.0 (m, 1H), 8.1-8.2 (m, 1H).

## 实施例 181

### 制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2-氧代-吡咯烷基]-1-哌嗪甲酰胺





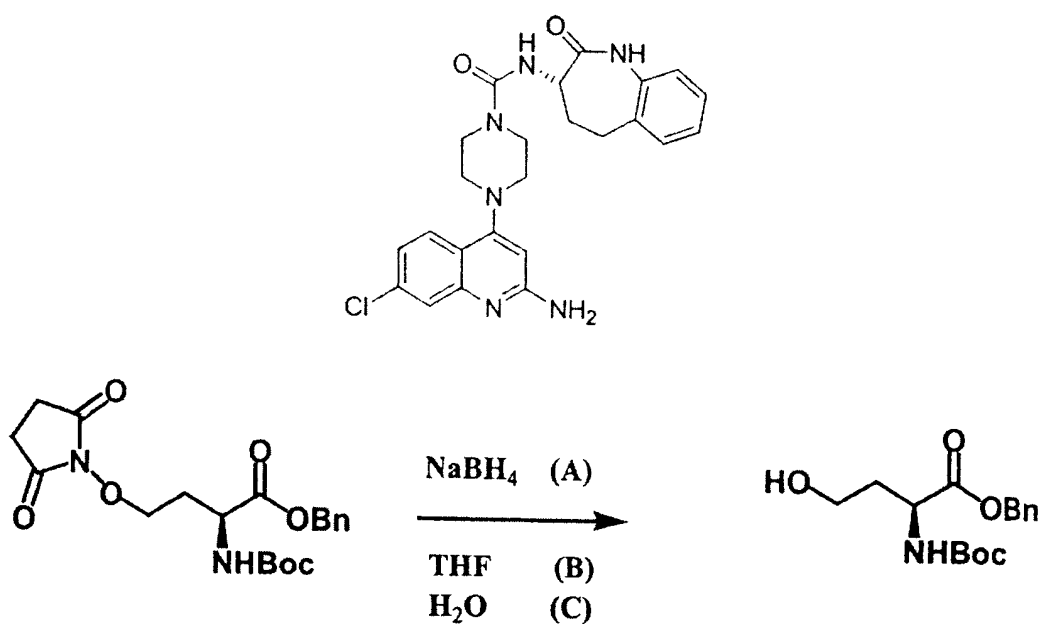
如实施例 78 中所述, 使(3S)-3-氨基-2-吡咯烷、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 388 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.9-2.1 (m, 1), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 4H), 3.35-3.5 (m, 2H), 3.6-3.8 (m, 4H), 4.2-4.4 (m, 1H), 4.7-5.0 (s, 2H), 5.3-5.4 (m, 1H), 5.7-5.85 (s, 1H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.7-7.8 (d, 1H).

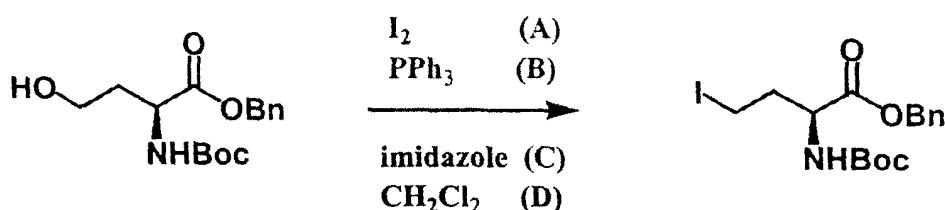
### 实施例 182

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



制备(2S)-2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-4-羟基-丁酸苯甲基酯 (Richard F. W. Jackson, Rebecca J. Moore, 以及 Charles S. Dexter, Jason Elliott 和 Charles E Mowbray, J. Org. Chem., 63, 7875-7884(1998))

在 0°C 下向 NaBH<sub>4</sub> (1.4 g, 37 mmol) 在 THF (80 mL) 和 H<sub>2</sub>O (20 mL) 中的混合物内添加 (2S)-2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-4-[(2,5-二氧代-1-吡咯烷基-)氧基]-丁酸苯甲基酯 (10 g, 24 mmol) 在 THF 中的溶液。15 分钟后, 反应混合物用 NH<sub>4</sub>Cl (饱和) 淬灭, 并用 EtOAc 萃取, 在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 然后进行快速色谱纯制 (己烷-EtOAc, 7:3 to 6:4), 得到无色油状的产物。LC-MS: 310 (M<sup>+</sup>+1)。

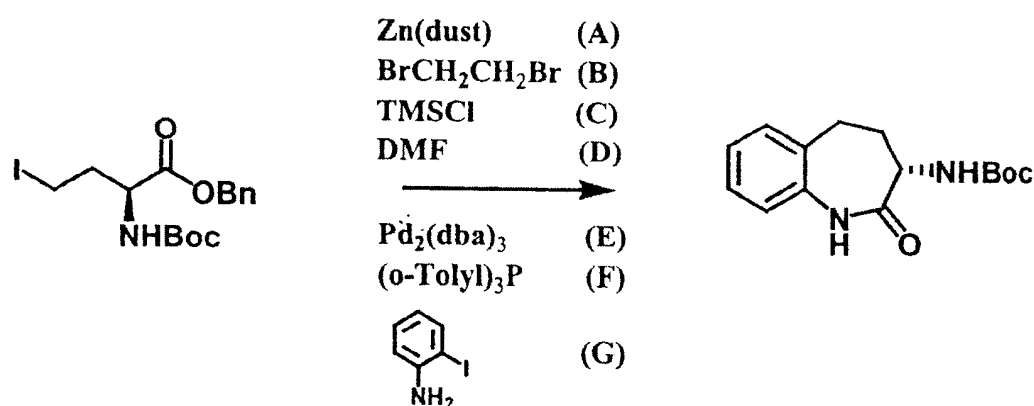


制备(2S)-2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-4-碘-丁酸苯甲基酯

在室温下向 PPh<sub>3</sub> (4.19 g, 16 mmol) 和咪唑 (1.09 g, 16 mmol) 在无水二氯甲烷 (40 mL) 中的溶液内缓慢添加碘 (4.07 g, 16 mmol)。5 分钟后, 在 0°C 下添加 (2S)-2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-4-羟基-丁酸苯甲基酯 (4.12 g, 13.3 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中的溶液。室温下 2 小时后, 通过短硅胶柱过滤反应混合物。滤液真空浓缩, 而所得的残留物通过快速色谱纯制 (己烷-EtOAc, 95:5 to 9:1), 得到亮黄色油状的产物 (3.22 g, 58%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (s, 9H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 4.35 (br.s, 1H), 5.10 (br.s, 1H), 5.20 (AB, 2H), 7.30-7.40 (m, 5H).

LC-MS: 420 (M<sup>+</sup>+1).

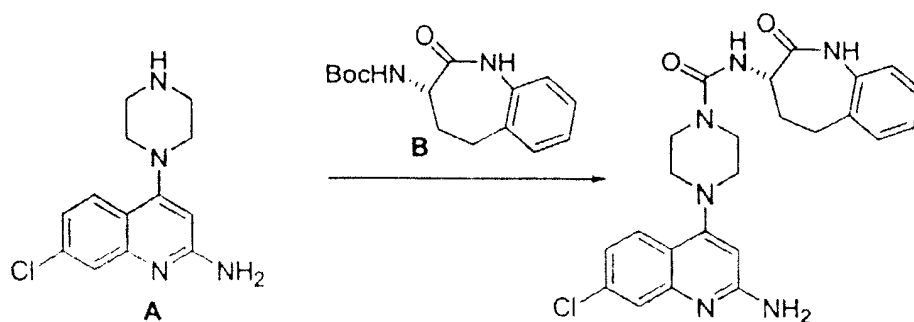


制备[(3S)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并吡啶-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯

向经过氮气冲洗并填充有锌粉 (2.5 g, 37.08 mmol) 的烧瓶中添加无水 DMF (3 mL) 和 1,2-二溴乙烷 (0.16 mL, 1.85 mmol)。反应混合物在 60 °C 下加热 30 分钟, 冷却至室温, 并用三甲基甲硅烷基氯 (0.05 mL, 0.39 mmol) 处理。室温下再 30 分钟后, 添加 (2S)-2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)氨基]-4-碘-丁酸苯甲基酯 (2.62 g, 6.25 mmol) 在 DMF (3 mL) 中的溶液。反应混合物在 35 °C 下加热 30 分钟, 然后冷却至室温。向该反应混合物中顺序地添加  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (110 mg, 0.12 mmol)、(o-甲苯基) $_3\text{P}$  (144 mg, 0.47 mmol)、以及 2-碘苯胺 (1.04 g, 4.74 mmol)。室温下 2 天后, 反应混合物用盐水淬灭, 用 EtOAc 萃取, 然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 然后进行快速色谱纯制 (己烷-EtOAc, 9:1 to 8:2 to 7.5:2.5), 得到亮黄色固体的产物 (260 mg, 15%)。

LC-MS: 277 ( $\text{M}^{++1}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.40 (s, 9H), 2.00 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 8.00 (br.s, 1H).



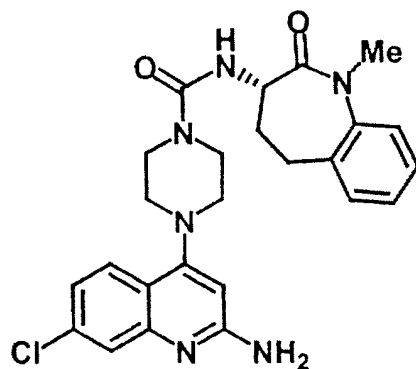
制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺

如实施例 78 中所述,使(3R)-3-氨基-1,3,4,5-四氢-2H-1-苯并吡庚因-2-酮(通过用 TFA 使[(3S)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并吡庚因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应,得到产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.02 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.12 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 4.52 (m, 1H), 4.96 (br. s, 2H), 5.69 (d, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.17-7.3 (m, 5H), 7.58 (br. s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.72 (d, 1H).

### 实施例 183

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-1-甲基-2-氧代-1H-1-苯并吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



制备[(3R)-2,3,4,5-四氢-1-甲基-2-氧代-1H-1-苯并吡庚因-3-基]-氨基甲酸

## -1,1-二甲基乙基酯

类似于实施例 146, 使[(3S)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯、LiHDMS、MeI 反应, 得到产物。

## 制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-1-甲基-2-氧代-1H-1-苯并吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺

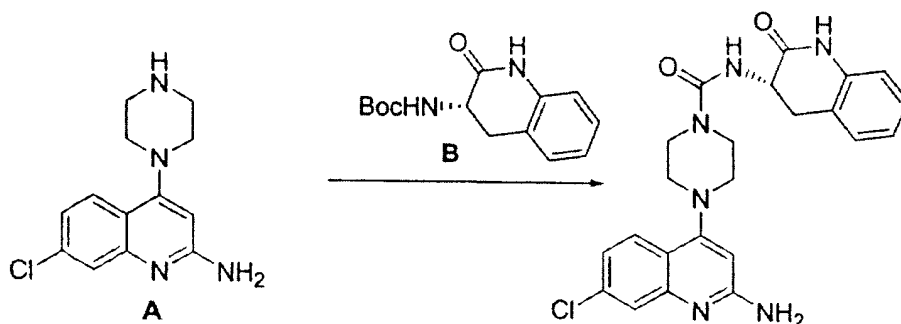
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基-1,3,4,5-四氢-1-甲基-2H-1-苯并吡啶因-2-酮 (通过用 TFA 使[(3R)-2,3,4,5-四氢-1-甲基-2-氧代-1H-1-苯并吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 479 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.90-2.00 (m, 1H), 2.60-2.74 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.10 (dd, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.62 (dd, 4H), 4.40-4.48 (br.s, 2H), 5.72 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.14-7.26 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.71 (d, 1H).

## 实施例 184

## 制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1,2,3,4-四氢-2-氧代喹啉基]-1-哌嗪甲酰胺



## 制备[(3S)-1,2,3,4-四氢-2-氧代喹啉基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯

类似于实施例 182 中的[(3S)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并吡啶因

-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯制备标题中间产物。

LC-MS: 263 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1.40 (s, 9H), 2.80-3.00 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 6.80 (m, 1H) 6.90 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 10.20 (s, 1H).

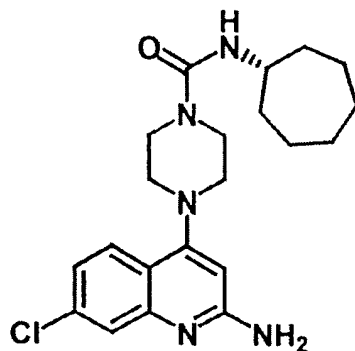
制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1,2,3,4-四氢-2-氧代喹啉基]-1-哌嗪甲酰胺

如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮(通过用 TFA 使(3R)-1,2,3,4-四氢-2-氧代喹啉基)-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-哌嗪基喹啉反应, 得到产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.82 (t, 1H), 3.17 (m, 4H), 3.58 (dd, 1H), 3.67 (m, 4H), 4.53 (m, 1H), 4.92 (br. s, 2H), 5.84 (br. s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.83 (br. s, 1H).

### 实施例 185

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-环庚基-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使环庚基胺、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到亮黄色固体的产物。

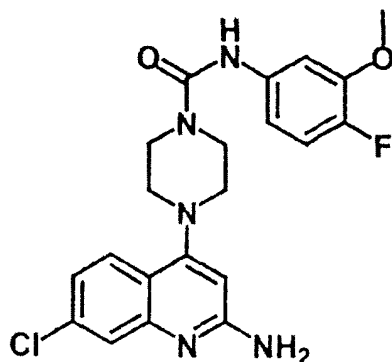
LC-MS: 402 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.40 (d, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 1.95 (m,

2H) 1.40-1.65 (m, 10H).

### 实施例 186

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1-哌嗪甲酰胺



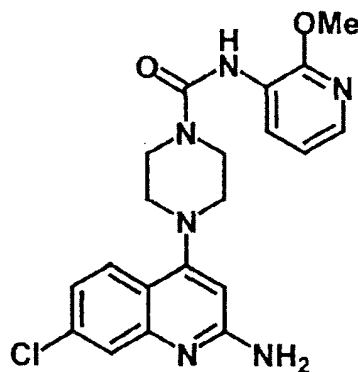
类似于实施例 78，使 4-氟-3-甲氧基-苯胺、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应，得到亮黄色固体的产物。

LC-MS: 430 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (m, 4H), 3.25 (m, 4H).

### 实施例 187

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(2-甲氧基-3-吡啶基)-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述，使 3-氨基-2-甲氧基吡啶、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应，得到亮黄色固

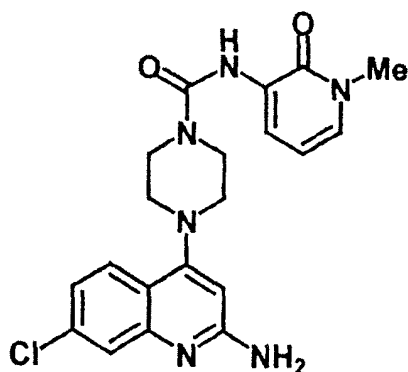
体的产物。

LC-MS: 413 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.80 (m, 4H), 3.25 (m, 4H).

### 实施例 188

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-(1,2-二氢-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基)-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使 3-氨基-1-甲基-2-吡啶酮、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

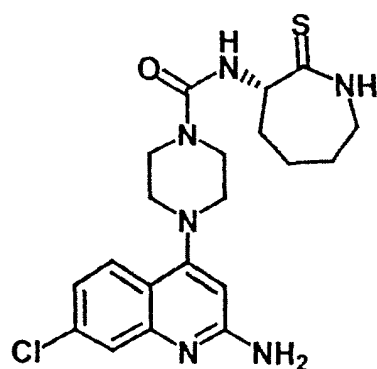
LC-MS: 413 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (dd, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.20 (m, 4H).

### 实施例 189

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3R)-六氢-2-硫代-1H-吡啶-3-基]-1-哌嗪甲酰胺





制备[(3R)-六氢-2-硫代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

在氮气氛围中使(3S)-六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯 (1 g, 4.24 mmol) 和 Lawesson 试剂 (2.3 g) 与甲苯 (10 mL) 在回流下混合 1 小时。冷却至室温后, 真空浓缩溶剂, 而所得的残留物通过快速色谱进行纯制, 得到产物。

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3R)-六氢-2-硫代-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺

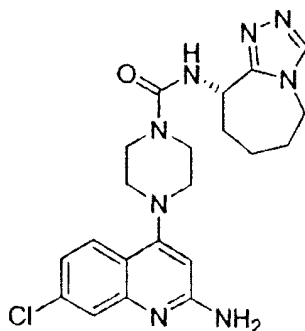
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-2H-吡庚因-2-硫酮 (通过用 TFA 使[(3R)-六氢-2-硫代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到亮黄色固体的产物。

LC-MS: 432 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.2-1.65 (m, 2H), 1.8-2.2 (m, 4H), 3.05-3.3 (m, 4H), 3.35-3.5 (m, 1H), 3.56-3.9 (m, 5H), 4.6-4.8 (m, 1H), 4.8-5.1 (s, 2H), 6.1 (s, 1H), 6.8-7.0 (d, 1H), 7.14-7.22 (m, 1H), 7.6-7.65 (d, 1H), 7.7-7.78 (d, 1H), 8.56-8.74 (m, 1H).

### 实施例 190

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(9S)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡庚因-9-基]-1-哌嗪甲酰胺



制备[(9S)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡啶-9-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

在室温下向[(3S)-六氢-2-硫代-1H-吡啶-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯和甲酰肼 (60 mg)在 MeCN (6 mL)中的溶液内添加 Hg(OAc)<sub>2</sub> (318 mg)。2 小时后, 反应混合物用盐水稀释, 用 EtOAc 萃取, 然后干燥。真空浓缩, 然后进行快速色谱纯制, 得到产物。

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(9S)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡啶-9-基]-1-哌嗪甲酰胺

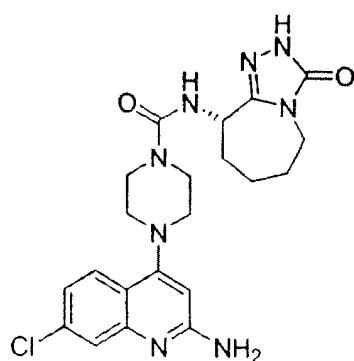
如实施例 78 中所述, 使(9R)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]triazol- o[4,3- $\alpha$ ]吡啶-9-胺(通过用 TFA 使[(9S)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡啶-9-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 441 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1.20 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 3.10 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.90 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 5.05 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.35 (s, 1H).

### 实施例 191

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(9S)-2,5,6,7,8,9-六氢-3-氧代-3H-[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡啶-9-基]-1-哌嗪甲酰胺



制备[(9S)-Z 5,6,7,8,9-六氢-3-氧代-3H-[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡庚因-9-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

向[(3S)-六氢-2-硫代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯 (300 mg, 1.22 mmol) 和胼羧酸甲基酯 (130 mg, 1.75 mmol) 在 MeCN (5 mL) 中的溶液内添加 Hg(OAc)<sub>2</sub> (510 mg), 反应混合物在室温下搅拌 2 小时。过滤出固体, 而滤液用 MeCN (10 mL) 稀释, 然后添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。反应混合物在 80 °C 保持 30 分钟。冷却至室温后, 反应混合物用 AcOEt (250 mL) 稀释, 用水洗涤 (100 mL  $\times$  2), 然后干燥。真空浓缩, 得到产物。

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(9S)-2,5,6,7,8,9-六氢-3-氧代-3H-[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡庚因-9-基]-1-哌嗪甲酰胺

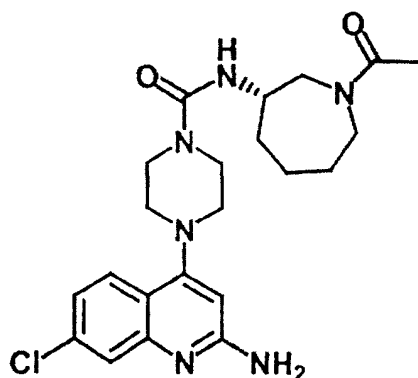
如实施例 78 中所述, 使(9R)-9-氨基-2,5,6,7,8,9-六氢-3H-[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡庚因-3-酮 (通过用 TFA 使[(9S)-2,5,6,7,8,9-六氢-3-氧代-3H-[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡庚因-9-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 457 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1.75 (m, 3H), 2.0 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.40 (m, 5H), 3.75 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.95 (d, 1H).

### 实施例 192

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-乙酰基-六氢-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



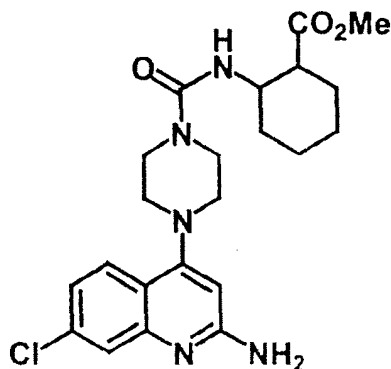
如实施例 78 中所述, 使(3R)-1-乙酰基六氢-1H-吡庚因-3-胺、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到亮黄色固体的产物。

LC-MS: 445 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.22 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.10 (m, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.60-1.90 (m, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H).

### 实施例 193

制备 3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-环己烷甲酸, 甲基酯



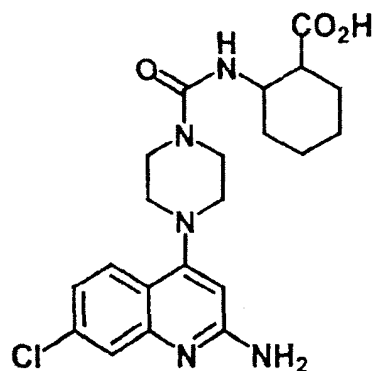
如实施例 78 中所述, 使 2-氨基-环己烷甲酸-甲基酯、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到亮黄色固体的产物。

LC-MS: 446 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.20-1.40 (m, 4H), 1.90 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 3.70 (m, 8H), 6.35 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.90 (d, 1H).

### 实施例 194

#### 制备 3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-环己烷甲酸



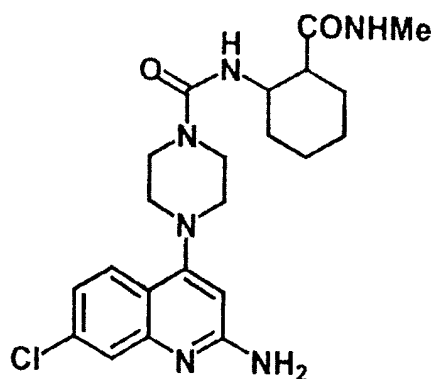
向 3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-环己烷甲酸, 甲基酯 (150 mg, 0.33 mmol) 在 THF (20 mL) 和水 (6 mL) 中的溶液内添加  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (28.0 mg)。反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后真空除去溶剂。所得的残留物酸化至 pH 4, 过滤收集沉淀物并干燥, 得到标题产物。

LC-MS: 432 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.10 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 3.50 (m, 5H), 6.25 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.80 (d, 1H).

**实施例 195**

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[3-[(甲基氨基)羰基]环己基]-1-哌嗪甲酰胺



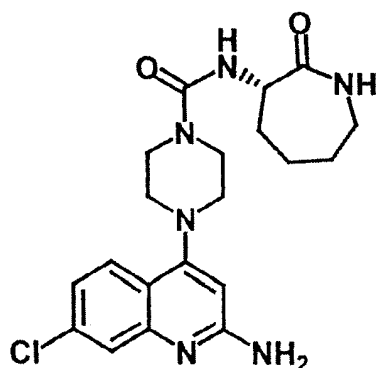
在室温下使 3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]环己烷甲酸 (30 mg, 0.069 mmol)、HATU (100 mg)、甲基胺 (1.0M 的 THF 溶液, 3 mL) 和二异丙基乙基胺 (0.5 mL) 在 DMF (3 mL) 中的混合物搅拌 3 小时。反应混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤, 然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 然后进行快速色谱纯制, 得到标题产物。

LC-MS: 445 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.10-1.35 (m, 4H), 1.65-1.90 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.08 (m, 4H), 3.60 (m, 5H), 5.80 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.65 (d, 1H).

**实施例 196**

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



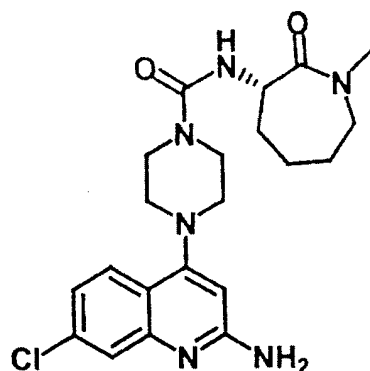
如实施例 78 中所述, 使(s)-3-氨基-吡啶因-2-酮、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到亮黄色固体的产物。

LC-MS: 417 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.80 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.38 (m, 1H).

### 实施例 197

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-甲基-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



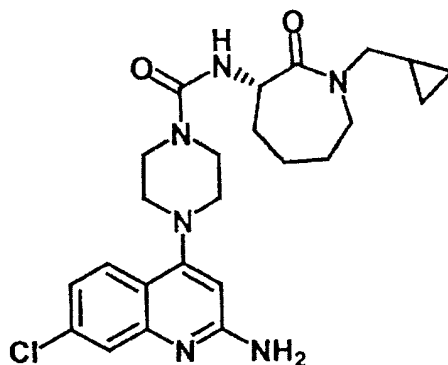
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-1-甲基-2H-吡啶因-2-酮(通过用 TFA 使[(3R)-六氢-1-甲基-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到亮黄色固体的产物。

LC-MS: 431 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.68 (m, 5H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.46 (m, 2H).

### 实施例 198

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-(环丙基甲基)六氢-2-氧代-1H-吡啶庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基-1-(环丙基甲基)六氢-2H-吡啶庚因-2-酮(通过用 TFA 使[(3S)-1-(环丙基甲基)六氢-2-氧代-1H-吡啶庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

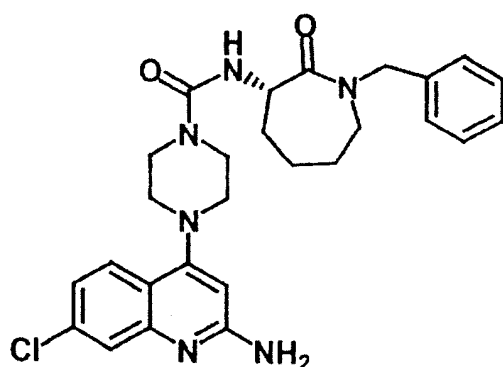
LC-MS: 471 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 3H), 1.40 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 0.45 (m, 2H), 0.20 (m, 2H).

### 实施例 199

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基甲基)-1H-吡啶庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺





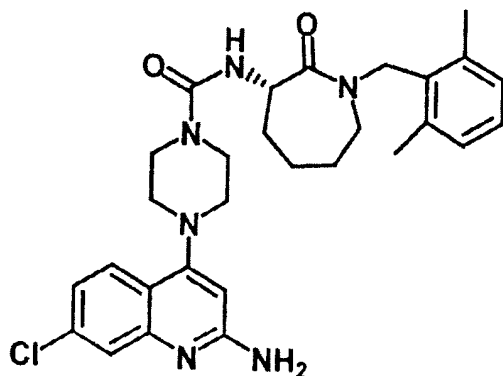
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-1-苄基-2H-吡庚因-2-酮(通过用 TFA 使[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苄基甲基)-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺和 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS 506 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.70-2.00 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.20 (m, 1H).

## 实施例 200

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-[(2,6-二甲基苯基)甲基]六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



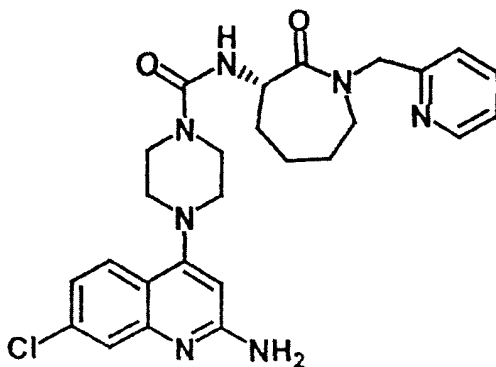
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基-1-[(2,6-二甲基苯基)甲基]六氢-2H-吡庚因-2-酮(通过用 TFA 使[(3S)-1-[(2,6-二甲基苯基)甲基]六氢-2-

氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺和 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS 535 ( $M^+ + 1$ ).

### 实施例 201

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



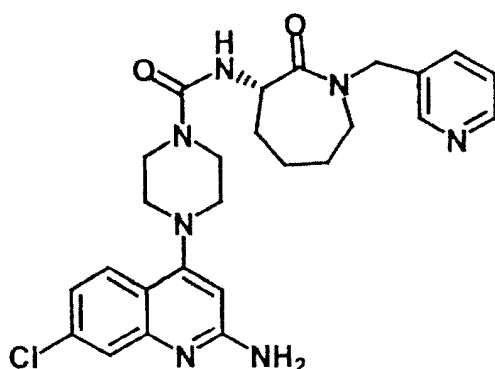
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-1-(2-吡啶基甲基)-2H-吡啶因-2-酮(通过用 TFA 使[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺和 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS 508 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 6.20 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.70 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.30 (m, 1H).

### 实施例 202

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



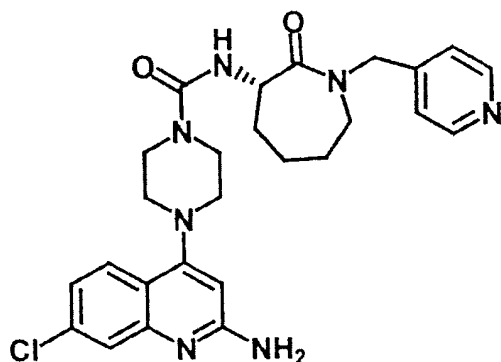
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-1-(3-吡啶基甲基)-2H-吡啶因-2-酮(通过用 TFA 使[(3S)-六氢-2-氧代-1-(3-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺和 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS 508 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.65-1.90 (m, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.20 (m, 1H).

### 实施例 203

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(4-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



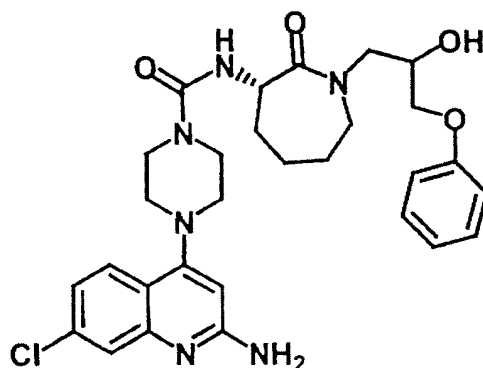
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-1-(4-吡啶基甲基)-2H-吡啶因-2-酮(通过用 TFA 使[(3S)-六氢-2-氧代-1-(4-吡啶基甲基)-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺和 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺和 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS 508 ( $M^+ + 1$ ).

### 实施例 204

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



制备[(3S)-六氢-1-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

在  $-78^{\circ}\text{C}$  下向[(3R)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯 (500 mg) 在 THF 中的溶液内添加 LiHMDS (4.4 mL, 1.0 M 的 THF 溶液)。添加完成后, 使反应混合物温热至室温。在室温下 30 分钟后, 反应混合物重新冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 然后引入 2-(苯氧基甲基)-环氧乙烷 (0.6 mL)。反应物在室温下再保持 1 小时, 然后用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (饱和的, 20 mL) 淬灭。反应混合物用 EtOAc 萃取, 用盐水洗涤, 然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩得到粗产物, 其未经进一步纯制即直接用于下一步反应中。

按照类似的方法制备[(3S)-六氢-1-(2-羟基丙基)-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯。

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-2-

### 氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺

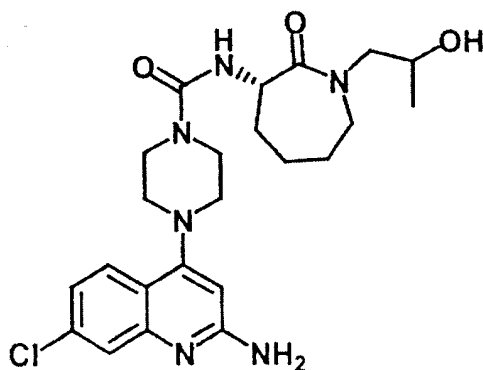
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-1-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-2H-吡啶因-2-酮(通过用 TFA 使[(3S)-六氢-1-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到亮黄色固体的产物。

LC-MS: 566 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.4-1.65 (m, 2H), 1.7-2.24 (m, 4H), 3.05-3.2 (m, 4H), 3.34-3.5 (m, 2H), 3.56-3.74 (m, 6H), 3.75-4.04 (m, 3H), 4.13-4.28 (m, 1H), 4.6-4.75 (m, 1H), 4.8-5.0 (s, 2H), 6.1-6.25 (m, 2H), 6.88-6.94 (m, 2H), 6.95-7.05 (m, 1H), 7.14-7.2 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.6-7.63 (d, 1H), 7.7-7.75 (d, 1H), 8.56-8.74 (m, 1H).

### 实施例 205

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-(2-羟基丙基)-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



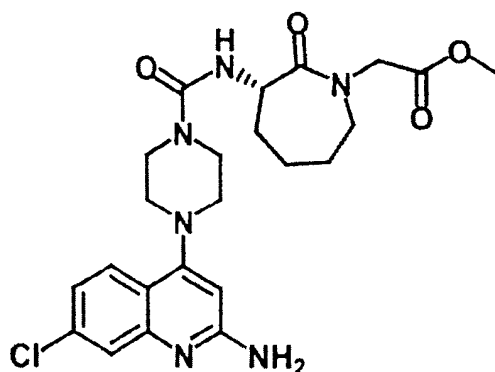
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-1-(2-羟基丙基)-2H-吡啶因-2-酮(通过用 TFA 使[(3S)-六氢-1-(2-羟基丙基)-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到亮黄色固体的产物。

LC-MS: 474 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.75-1.0 (m, 1H), 1.18-1.3 (m, 3H), 1.3-1.6 (m, 2H), 1.7-2.4 (m, 4H), 3.05-3.2 (m, 4H), 3.2-3.36 (m, 3H), 3.6-3.8 (m, 4H), 3.9-4.1 (m, 1H), 4.45-4.7 (m, 1H), 4.96-5.1 (s, 2H), 6.1-6.3 (m, 3H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H).

### 实施例 206

制备(3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酸, 甲基酯



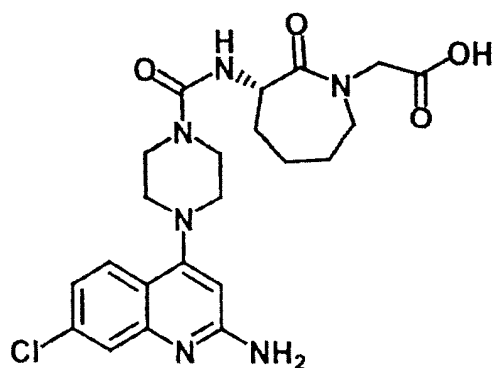
如实施例 78 中所述, 使(3S)-3-氨基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酸, 甲基酯 (通过用 TFA 使(3S)-3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酸, 甲基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基乙基胺和 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS 489 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.15 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.80-2.05 (m, 3H), 1.60 (m, 2H).

### 实施例 207

制备(3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酸



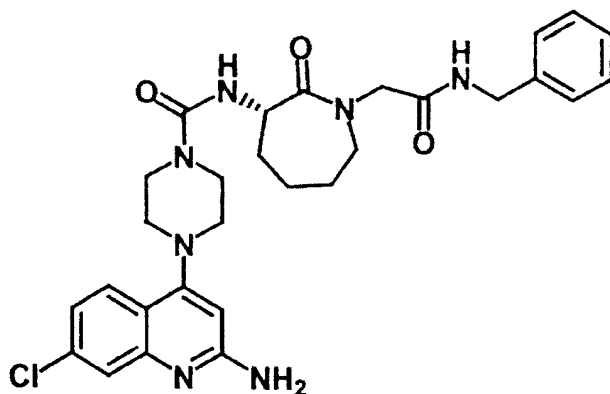
在搅拌和室温下向(3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吲庚因-1-乙酸, 甲基酯 (300 mg, 0.613 mmol) 在 THF (3.0 mL) 中的溶液内添加 2N NaOH 溶液 (3 mL)。30 分钟后, 真空蒸发 THF, 而所得的残留物酸化至 pH 4-5。反应混合物用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩后得到产物(15 mg)。

LC-MS: 475 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.82 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.30 (m, 5H), 1.60-1.96 (m, 6H).

### 实施例 208

制备(3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-N-(苯基甲基)-1H-吲庚因-1-乙酰胺



(3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代

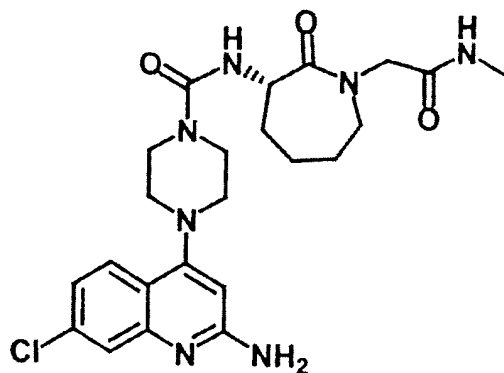
-1H-吡啶因-1-乙酸 (50.0 mg, 0.1 mmol)、苄基胺 (0.2 mL)、HATU (50 mg)、以及二异丙基乙基胺 (0.3 mL) 在 DMF (5 mL) 中的混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀释, 用 NaHCO<sub>3</sub> (饱和) 以及水洗涤, 在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 然后进行快速色谱纯制, 得到标题产物。

LC-MS: 564 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.82 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

### 实施例 209

制备(3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-N-甲基-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酰胺



如实施例 208 所述, 使(3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉-yl)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-乙酸、甲基胺、HATU、以及二异丙基乙基胺反应, 得到产物。

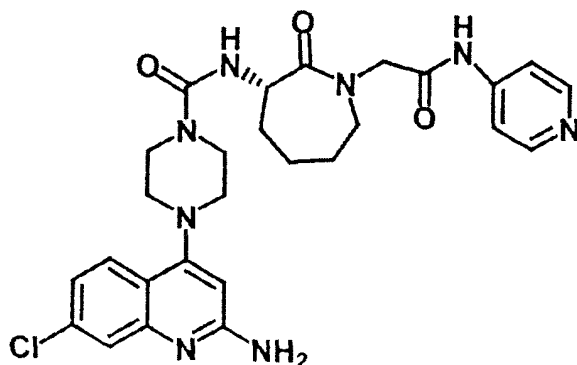
LC-MS 488 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.86 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.70 (m, 5H), 3.30 (m, 5H), 2.75 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).



### 实施例 210

制备(3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-N-(4-吡啶基)-1H-吡啶-1-乙酰胺



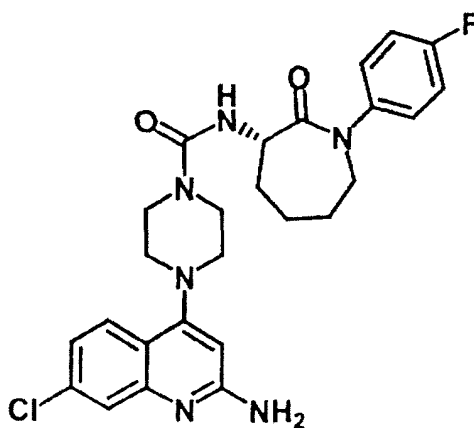
如实施例 208 所述, 使(3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉-yl)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶-1-乙酸、4-氨基吡啶、HATU、以及二异丙基乙基胺反应, 得到产物。

LC-MS: 551 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.60-1.80 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 4.60 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.30 (m, 2H).

### 实施例 211

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3R)-1-(4-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



制备[(3S)-1-(4-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯 (根据 Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2933-2936)

[(3R)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯 (400 mg)、4-氟苯基硼酸 (200 mg)、Et<sub>3</sub>N (0.3 mL)、以及 CuI (150 mg) 在二氯甲烷 (5 mL) 中的混合物在室温下搅拌 4 天。反应混合物用盐水稀释, 用 EtOAc 萃取, 然后干燥。浓缩, 然后快速色谱纯制, 得到产物 (180 mg)。

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3R)-1-(4-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺

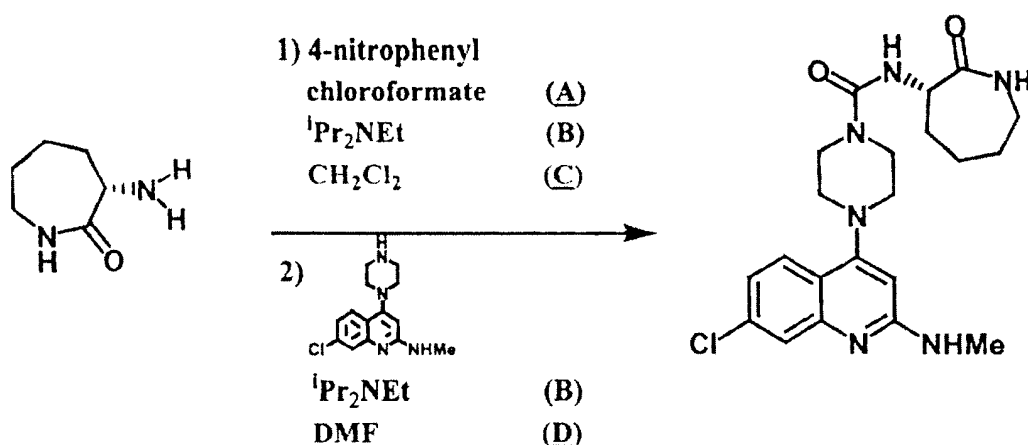
如实施例 78 中所述, 使(3S)-3-氨基-1-(4-氟苯基)六氢-2H-吡啶因-2-酮 (通过用 TFA 使[(3S)-1-(4-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到亮黄色固体的产物。

LC-MS: 511 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.62 (m, 2H), 1.83-2.31 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 3.95 (dd, 1H), 4.81 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.22 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.65 (d, 1H).

## 实施例 212

制备 4-[7-氯-2-(甲基氨基)-4-喹啉基]-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



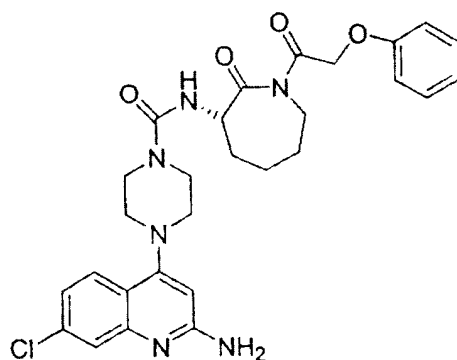
如实施例 78 中所述，使(3S)-3-氨基六氢-2H-吡庚因-2-酮、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应，得到亮黄色固体的产物。

LC-MS: 431 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34-1.60 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 3.06 (d, 3H), 3.12 (br.s, 4H), 3.20-3.38 (m, 2H), 3.67 (br.s, 4H), 4.52 (br. dd, 1H), 5.98-6.06 (m, 2H), 6.12 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.70 (d, 1H).

### 实施例 213

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-苯氧基乙酰基)-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺

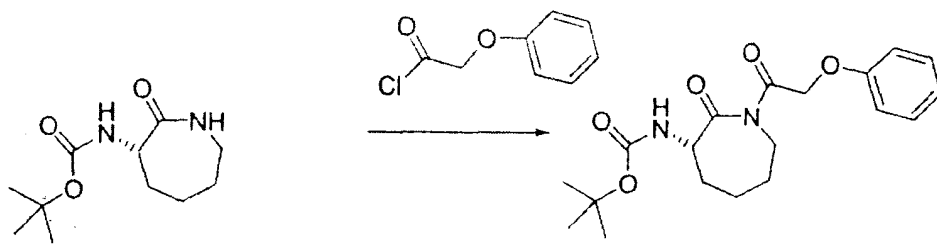


制备 [(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯氧基乙酰基)-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯 (A. D. Borthwick 等人 J. Med. Chem., 2000, 43, 4452-

4464)

在搅拌和 $-78^{\circ}\text{C}$ 下向[(3S)-六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯 (500 mg, 2.2 mmol) 在 THF (10 mL) 中的溶液内添加 LiHDMS (3 mL, 3 mmol, 1.0 M THF 溶液)。添加完成后, 撤除冰浴, 反应物在室温下搅拌约 30 分钟。重新将反应物冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ , 并添加苯氧基乙酰氯 (0.91 mL, 6.58 mmol)。使反应液在 2 小时的时间中温热至室温, 然后用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (饱和, 10 mL) 淬灭。反应混合物用 EtOAc 萃取 ( $3 \times 30$  mL), 用盐水 (15 mL) 洗涤, 然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 然后进行快速色谱纯制 (己烷: EtOAc/5:1), 得到标题产物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.63 (m, 1H), 1.77-1.98 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.9 (m, 3H), 7.28 (m, 2H).



按照类似的方法制备以下中间体:

[(3S)-1-乙酰基六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-(环丙基羰基)六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-苯甲酰基六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-(乙基磺酰基)六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基磺酰基)-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-

## 二甲基乙基酯

[(3S)-1-(环己基羰基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-六氢-2-氧代-1-[[ (苯基磺酰基)氨基]羰基]-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基乙酰基)-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3R)-1-甲酰基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯

[(3R)-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯

[(3R)-六氢-1-(甲基磺酰基)-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯

3R)-3-[[ (1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 甲基酯

(3R)-3-[[ (1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸-乙基酯

(3R)-3-[[ (1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 2,2,2-三氟乙基酯

(3S)-3-[[ (1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-1H-吡啶因-1-甲酸 2-氧代-, 2-丙烯基酯

(3R)-3-[[ (1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 苯基酯

(3R)-3-[[ (1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸-4-氟苯基酯

(3S)-3-[[ (1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 苯甲基酯

[(3S)-1-氰基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯:

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-苯氧基乙酰基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺

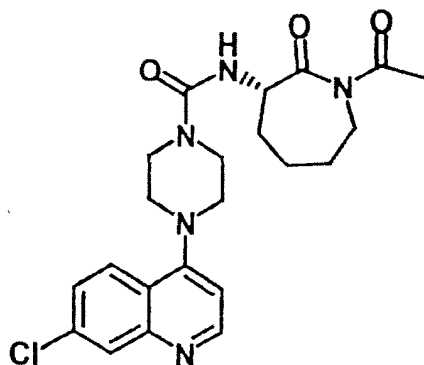
在 0°C 下向 3-氨基六氢-1-(苯氧基乙酰基)-2H-吡啶因-2-酮 (约 0.43 mmol) (通过用 TFA 使[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯氧基乙酰基)-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到) 在二氯甲烷 (2 mL) 和 NaHCO<sub>3</sub> (饱和, 2 mL) 中的混合物内添加三光气 (42 mg, 0.14 mmol)。15 分钟后, 该混合物用水稀释, 用最小量的二氯甲烷萃取, 然后在硫酸钠上干燥, 所得产物直接用于下一步中。向该溶液中添加 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺在热的 DMSO (3 mL) 中的溶液, 然后添加 iPr<sub>2</sub>NEt (0.1 mL, 0.57 mmol)。室温下 1.5 小时后, 将混合物倾倒在冰-水中。反应混合物用 EtOAc 萃取, 用盐水洗涤, 然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 然后通过制备性 TLC (二氯甲烷-MeOH-Et<sub>3</sub>N, 9:1:1%) 纯制, 得到标题亮黄色固体的产物。

LC-MS: 551 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.32-2.24 (m, 6H), 3.14-3.30 (m, 5H), 3.70 (m, 4H), 4.76-4.86 (m, 3H), 4.94 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.78 (br.d, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.73 (d, 1H).

#### 实施例 214

制备 4-(7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-乙酰基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



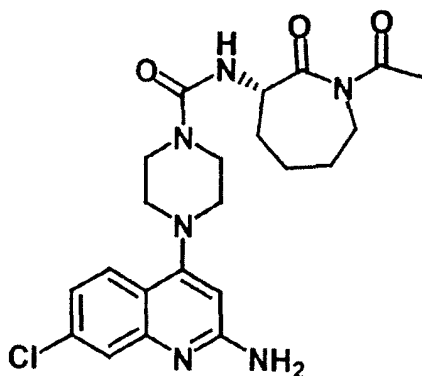
如实施例 78 中所述, 使(3R)-1-乙酰基-3-氨基六氢-2H-吡啶因-2-酮 (通过用 TFA 使[(3S)-1-乙酰基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉反应, 得到产物。

LC-MS: 444 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.18 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.30 (m, 1H).

### 实施例 215

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-乙酰基-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使(3R)-1-乙酰基-3-氨基六氢-2H-吡啶因-2-酮 (通过用 TFA 使[(3S)-1-乙酰基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌

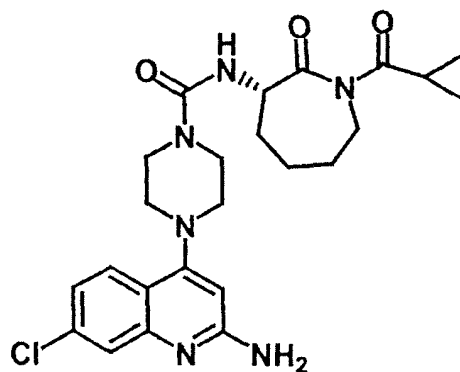
嗪基)-2-喹啉胺反应，得到产物。

LC-MS: 459 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.10 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.30 (m, 1H).

### 实施例 216

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-(环丙基羰基)六氢-2-氧代-1H-吡啶庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述，使(3R)-3-氨基-1-(环丙基羰基)六氢-2H-吡啶庚因-2-酮（通过用 TFA 使[(3S)-1-(环丙基羰基)六氢-2-氧代-1H-吡啶庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到）、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应，得到产物。

LC-MS: 485 ( $M^+ + 1$ ).

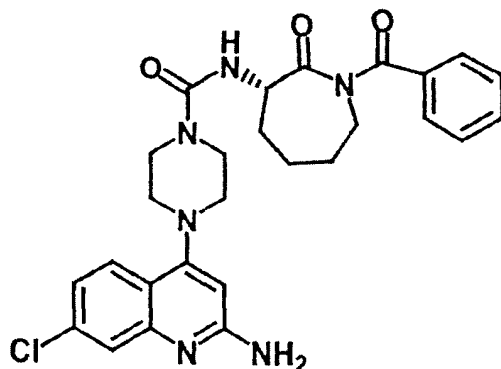
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.86 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.10 (m, 5H), 2.70 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.10 (m, 2H), 0.90 (m, 2H).

### 实施例 217

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-苯甲酰基-六氢-2-氧代-1H-吡啶



### 因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



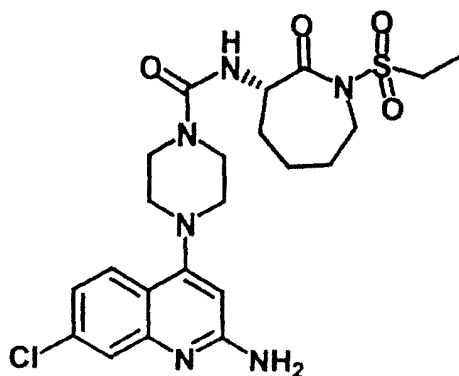
类似于 78, 使(3R)-3-氨基-1-苯甲酰基六氢-2H-吡庚因-2-酮 (通过用 TFA 使[(3S)-1-苯甲酰基六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 521 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 3H), 1.70 (m, 2H).

### 实施例 218

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-(乙基磺酰基)六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



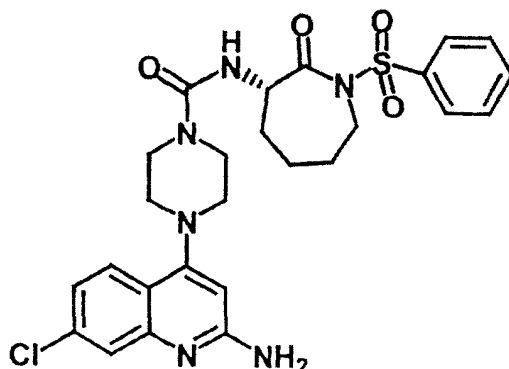
类似于 78, 使(3R)-3-氨基-1-(乙基磺酰基)六氢-2H-吡啶-2-酮 (通过用 TFA 使[(3S)-1-(乙基磺酰基)六氢-2-氧代-1H-吡啶-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 509 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.80 (m, 3H), 4.40 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.35 (t, 3H).

### 实施例 219

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-1-哌嗪甲酰胺

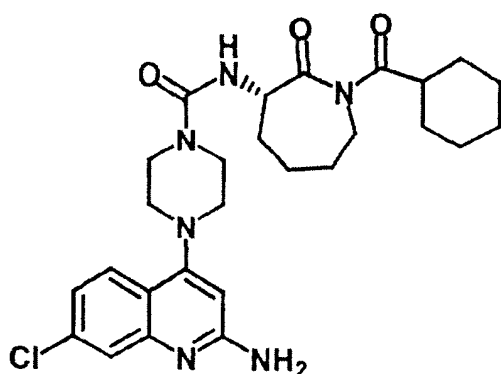


类似于 78, 使(3R)-3-氨基六氢-1-(苯基磺酰基)-2H-吡啶-2-酮 (通过用 TFA 使[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 557 ( $M^+ + 1$ ).

### 实施例 220

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-(环己基羰基)六氢-2-氧代-1H-吡啶-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



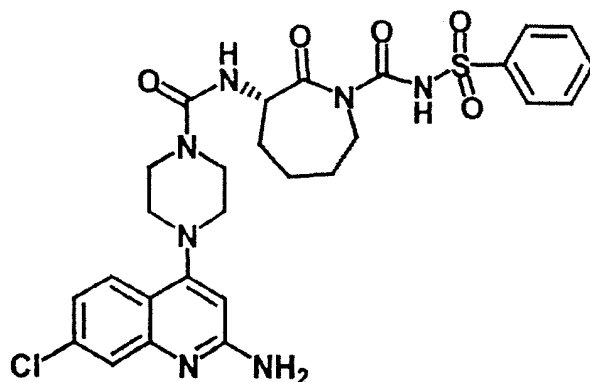
类似于 78, 使(3R)-3-氨基-1-(环己基羰基)六氢-2H-吡啶因-2-酮(通过用 TFA 使[(3S)-1-(环己基羰基)-六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、4-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 527 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.98 (d, 1H), 4.90 (m, 3H), 4.65 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.75 (m, 1H), 3.12 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.60-1.95 (m, 10H), 1.20-1.40 (m, 6H).

### 实施例 221

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-[(苯基磺酰基)氨基]羰基]-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



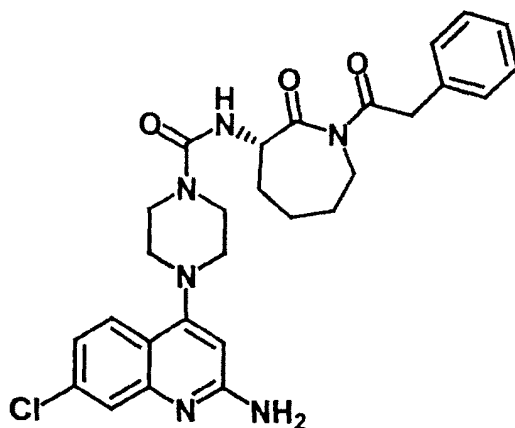
类似于 78, 使 N-[(3R)-3-氨基六氢-2-氧代-1H-吡啶因 1-基]羰基]-苯磺酰胺(通过用 TFA 使[(3S)-六氢-2-氧代-1-[(苯基磺酰基)氨基]羰基]-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、4-硝基苯基氯

甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应，得到产物。LC-MS: 600 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 5H), 3.30 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

### 实施例 222

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(2-苯基乙酰基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺

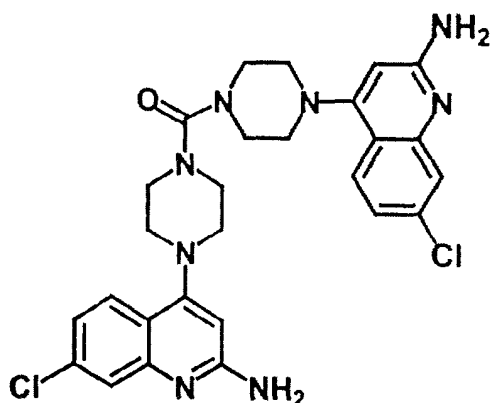


类似于实施例 213，使[(3S)-六氢-2-氧代-1-(苯基乙酰基)-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸，1,1-二甲基乙基酯、TFA、三光气、 $\text{NaHCO}_3$ （饱和）、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应，得到亮黄色固体的产物。

LC-MS: 535 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.20-1.50 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 5H), 3.60-3.70 (m, 4H), 4.28 (AB, 2H), 4.75 (dd, 1H), 4.80-4.95 (m, 3H), 5.85 (d, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.22-7.36 (m, 5H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (d, 1H).

4-[4-[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-1-哌嗪基]-7-氯-2-喹啉胺



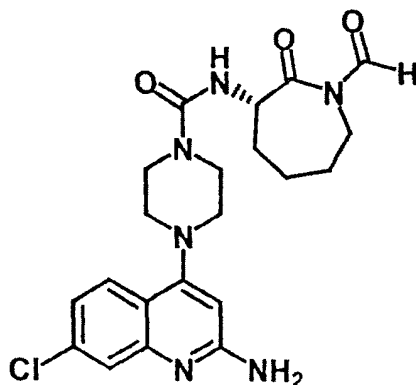
以在实施例 222 中的产物的形式得到标题化合物。

LC-MS: 551 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ -TFA):  $\delta$  2.95 (br.s, 8H), 3.13 (br.s, 8H), 5.98 (s, 2H), 7.06 (dd, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.92 (br.s, 4H).

### 实施例 223

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-甲酰基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



类似于实施例 213, 使[(3R)-1-甲酰基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯、TFA、三光气、 $\text{NaHCO}_3$  (饱和)、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到亮黄色固体的产物。

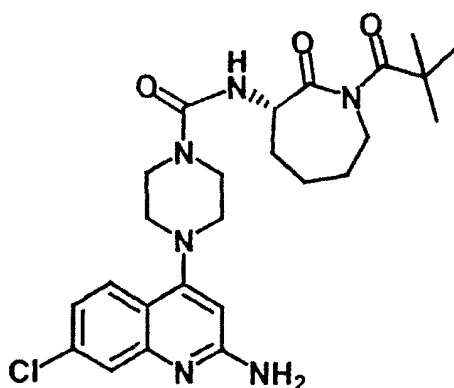
LC-MS: 445 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.30 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.80-2.30 (m, 4H), 3.09 (dd, 1H), 3.14 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 4.62 (br.dd, 1H), 4.82 (ddd, 1H),

4.90 (br.s, 2H), 5.84 (d, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 9.47 (s, 1H).

### 实施例 224

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺

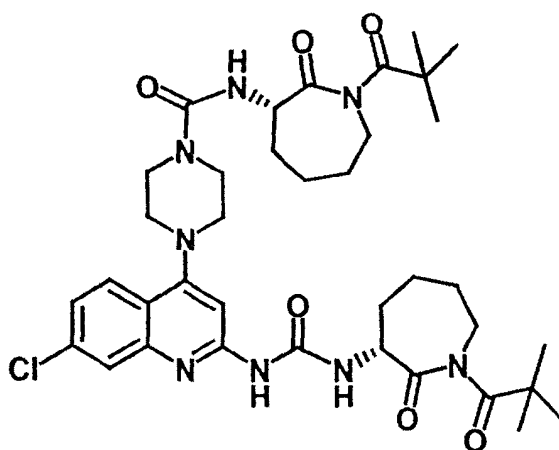


类似于实施例 213, 使[(3R)-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯、TFA、三光气、NaHCO<sub>3</sub> (饱和)、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到亮黄色固体的产物。

LC-MS: 501 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (s, 9H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.80-2.08 (m, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 4H), 3.45 (dd, 1H), 3.60-3.74 (m, 4H), 3.80 (br.dd, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.94 (br.s, 2H), 5.96 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (d, 1H).

4-[7-氯-2-[[[(3R)-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]氨基]羰基]氨基]-4-喹啉基]-N-[(3S)-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



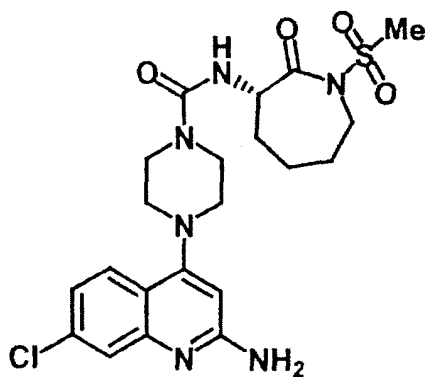
以在实施例 224 中的产物的形式得到标题化合物。

LC-MS: 739 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ -TFA)  $\delta$  1.10-2.35 (m, 30H), 3.10-3.90 (m, 12H), 4.65 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.60 (br.s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (s, 1H).

### 实施例 225

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-(甲基磺酰基)-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



类似于实施例 213, 使[(3R)-六氢-1-(甲基磺酰基)-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯、TFA、三光气、 $\text{NaHCO}_3$  (饱和)、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到亮黄色固体的产物。

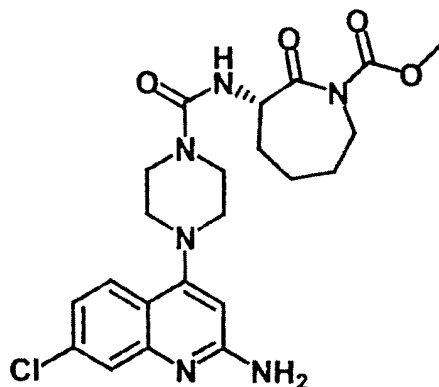
LC-MS: 495 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.95-2.05

(m, 2H), 2.15 (m, 1H), 3.09 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 5.17 (br.s, 2H), 5.95 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.69 (d, 1H).

### 实施例 226

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 甲基酯



类似于实施例 213, 使(3R)-3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸-甲基酯、TFA、三光气、NaHCO<sub>3</sub> (饱和)、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到标题亮黄色固体的产物。

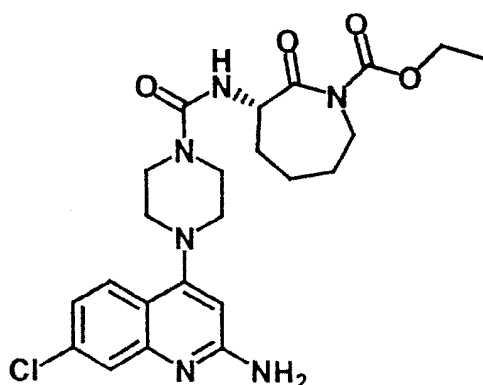
LC-MS: 475 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45-2.05 (m, 5H), 2.15 (m, 1H), 3.12 (m, 4H), 3.42 (dd, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 3H), 5.95 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.74 (d, 1H).

### 实施例 227

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸-乙基酯





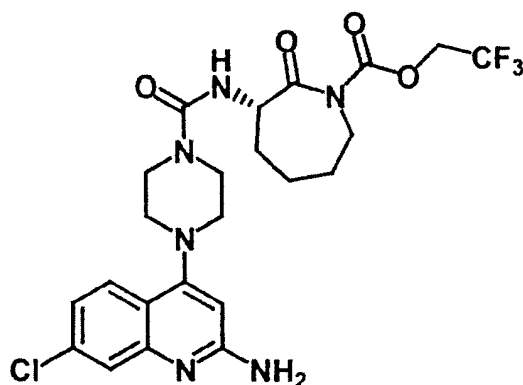
类似于实施例 213, 使(3R)-3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 乙基酯、TFA、三光气、NaHCO<sub>3</sub> (饱和)、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到标题亮黄色固体的产物。

LC-MS: 489 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.37 (t, 3H), 1.44-2.02 (m, 5H), 2.12-2.20 (m, 1H), 3.13 (m, 4H), 3.41 (dd, 1H), 3.67 (m, 4H), 4.35 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.74-4.86 (m, 3H), 6.00 (d, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.73 (d, 1H).

### 实施例 228

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 2,2,2-三氟乙基酯



类似于实施例 213, 使(3R)-3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 2,2,2-三氟乙基酯、TFA、三光气、NaHCO<sub>3</sub> (饱

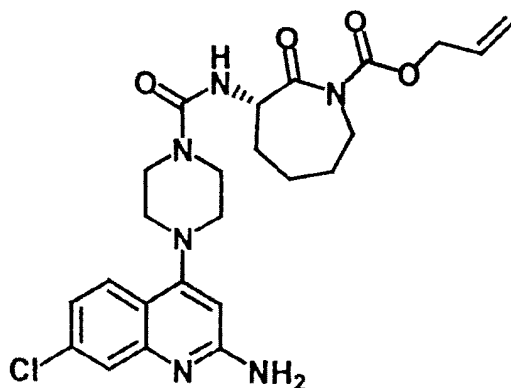
和)、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到白色固体的产物。

LC-MS: 543 (M<sup>++</sup>1).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO+TFA):  $\delta$  1.32-1.45 (m, 1H), 1.56-1.90 (m, 5H), 3.26 (m, 4H), 3.54-3.66 (m, 5H), 4.15 (m, 1H), 4.68 (br.d, 1H), 4.83 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.90 (d, 1H).

### 实施例 229

制备(3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶-1-甲酸, 2-丙烯基酯



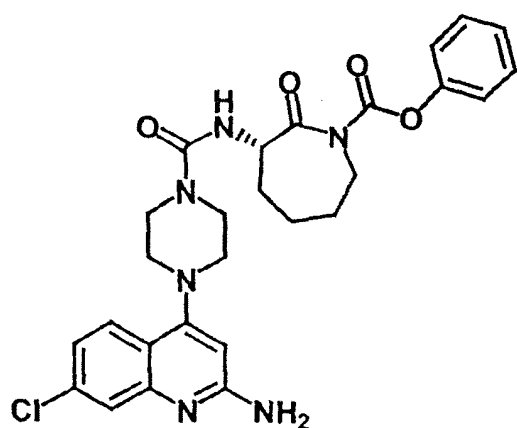
类似于实施例 213, 使(3S)-3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶-1-甲酸, 2-丙烯基酯、TFA、三光气、NaHCO<sub>3</sub> (饱和)、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到白色固体的产物。

LC-MS: 501 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.0 (s, 2H), 5.40 (d, 1H), 5.30 (m, 2H), 4.80 (m, 5H), 4.40 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.40 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.50 (m, 1H).

### 实施例 230

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶-1-甲酸 苯基酯



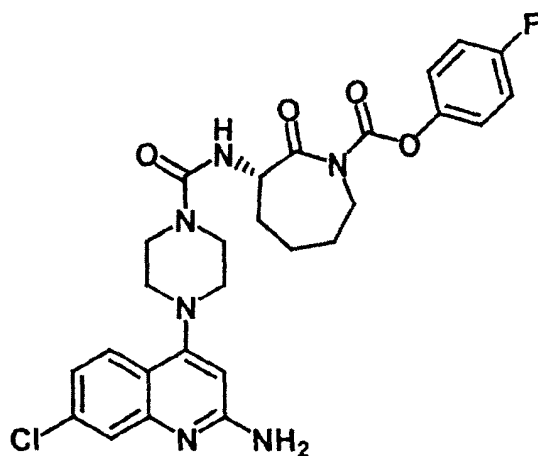
类似于实施例 213, 使(3R)-3-[[[(1,1-二甲氧基乙氧基)氨基]六氢-2-氧代-1H-吲庚因-1-甲酸, 苯基酯、TFA、三光气、NaHCO<sub>3</sub> (饱和)、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到亮黄色固体的产物。

LC-MS: 537 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,) δ 1.56-2.08 (m, 5H), 2.16-2.24 (m, 1H), 3.14 (m, 4H), 3.54 (dd, 1H), 3.68 (m, 4H), 4.54 (br.dd, 1H), 4.84 (br.s, 2H), 4.90 (ddd, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (d, 1H).

### 实施例 231

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吲庚因-1-甲酸-4-氟苯基酯



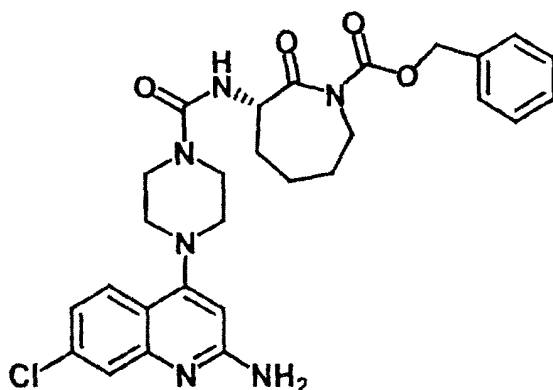
类似于实施例 213, 使(3R)-3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸-4-氟苯基酯、TFA、三光气、NaHCO<sub>3</sub> (饱和)、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到亮黄色固体的产物。

LC-MS: 555 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.54-2.10 (m, 5H), 2.16-2.24 (m, 1H), 3.14 (m, 4H), 3.54 (dd, 1H), 3.68 (m, 4H), 4.52 (dd, 1H), 4.84 (br.s, 2H), 4.90 (ddd, 1H), 5.94 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (d, 1H).

### 实施例 232

制备(3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 苯甲基酯



如实施例 78 所述, 使(3R)-3-氨基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 苯甲基酯 (通过用 TFA 使(3S)-3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酸, 苯甲基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到白色固体的产物。

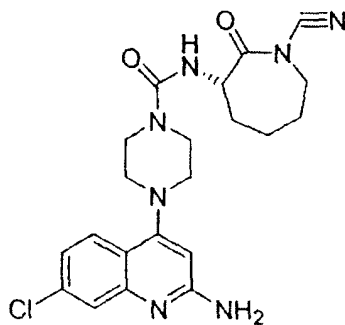
LC-MS: 551 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 2.13 (d, 1H), 3.10 (m, 4H), 3.40 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 4.85 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.00 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.60 (s,

1H), 7.70 (d, 1H).

### 实施例 233

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-氰基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



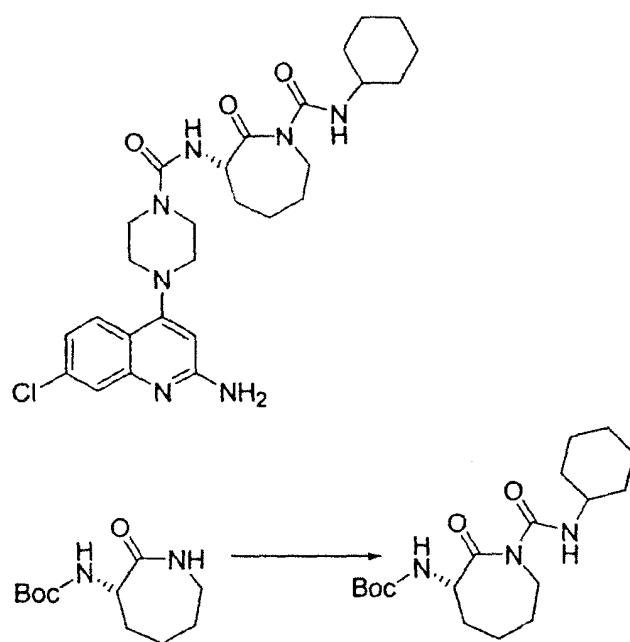
如实施例 78 所述, 使(3R)-3-氨基-1-氰基六氢-2H-吡啶因-2-酮 (通过 TFA 使[(3S)-1-氰基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到白色固体的产物。

LC-MS: 551 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 61.6 (m, 2H), 1.92 (m, 3H), 3.23 (br. s, 4H), 3.61 (br. s, 4H), 3.77 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.58 (t, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.41 (br., s, 1H).

### 实施例 234

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-环己基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺



制备[(3S)-1-[(环己基氨基)羰基]六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯 (A. D. Borthwick 等人 J. Med. Chem., 2000, 43, 4452-4464)

在搅拌和 $-78^{\circ}\text{C}$ 下向[(3S)-六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯 (500 mg, 2.2 mmol) 在 THF (10 mL) 中的溶液内添加 LiHDMS (4.4 ml, 4.4 mmol, 1.0 M 的 THF 溶液)。添加完成后, 撤除冰浴, 并在室温下搅拌反应液约 30 分钟。将反应液重新冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ , 然后添加环己基异氰酸酯 (554 mg, 4.4 mmol)。在 2 小时内使反应液温热至室温, 然后用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (饱和, 10 mL) 淬灭。反应混合物用 EtOAc 萃取 (3 $\times$ 30 mL), 用盐水洗涤 (15 mL), 然后在硫酸钠上干燥。真空浓缩, 然后通过快速色谱进行纯制 (己烷: EtOAc/5: 1), 得到标题产物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.1-1.4 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.5-1.7 (m, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.28 (dq, 1H), 3.46 (br. s, 1H), 4.41 (br. s, 1H), 4.51 (tt, 1H).

按照类似的方法制备以下中间体:

[(3R)-1-(氨基羰基)六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲

## 基乙基酯

[(3R)-六氢-2-氧代-1-[[2,2,2-三氟乙基]氨基]羰基]-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3R)-1-[(环丙基氨基)羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯

[(3R)-六氢-2-氧代-1-[(丙基氨基)羰基]-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

(3S)-六氢-2-氧代-1-(1-吡咯烷基羰基)-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-[(环戊基氨基)羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.5-1.7 (m, 5H), 1.87 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 5.17 (m, 1H).

[(3S)-1-[(环丁基氨基)羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.4 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.5-1.98 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 5.61 (br. s, 1H), 9.25 (br. s, 1H).

[(3S)-1-[[4-氟苯基]氨基]羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-[(乙基氨基)羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-六氢-2-氧代-1-[(苯基氨基)羰基]-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-六氢-1-[[1-甲基乙基]氨基]羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-[(丁基氨基)羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-六氢-1-[(2-甲基丙基)氨基]羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-[(1,1-二甲基乙基)氨基]羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-[(二甲基氨基)羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯

(3S)-六氢-2-氧代-1-[[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]羰基]-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-[(3-氟苯基)氨基]羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-六氢-1-[(4-甲基苯基)氨基]羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-[(2-氟苯基)氨基]羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-[(2,6-二乙基苯基)氨基]羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-六氢-1-[(甲基氨基)硫代羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-1-[(乙基氨基)硫代羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-六氢-1-[(1-甲基乙基)氨基]硫代羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

[(3S)-六氢-2-氧代-1-[(2-丙烯基氨基)硫代羰基]-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-环己基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺

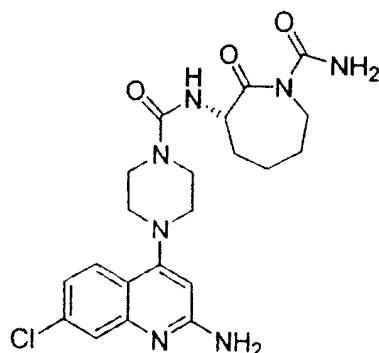


如实施例 78 所述,使(3R)-3-氨基-N-环己基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺(通过用 TFA 使[(3S)-1-[(环己基氨基)羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应,得到白色固体的产物。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.2 (m, 4H), 1.5 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 3.4 (m, 1H), 3.48 (m, 4H), 6.21 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.43 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.73 (d, 1H).

### 实施例 235

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺



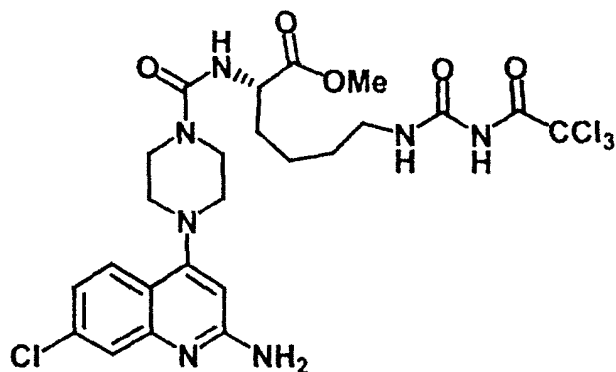
制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺

类似于实施例 213,使[(3S)-1-(氨基羰基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯、TFA、三光气、 $\text{NaHCO}_3$  (饱和)、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应,得到白色固体的产物。

LC-MS: 460 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ +TFA): 1.16-1.30 (m, 1H), 1.54-1.88 (m, 5H), 3.26 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 4.56 (ddd, 1H), 4.70 (br.dd, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.20-8.50 (m, 3H).

(2S)-2-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]-氨基]-6-[[[(三氯乙酰基)氨基]羰基]氨基]-己酸, 甲基酯



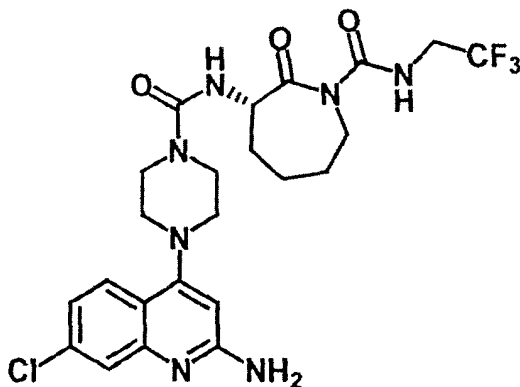
以实施例 235 中的产物的形式制备标题化合物。

LC-MS: 636 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38-1.98 (m, 6H), 3.14 (m, 4H), 3.37 (dd, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.56 (m, 1H), 4.98 (br.s, 1H), 5.14 (d, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.84 (m, 1H).

### 实施例 236

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶因-1-甲酰胺



类似于实施例 213, 使[(3R)-六氢-2-氧代-1-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]羰基]-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯、TFA、三光气、 $\text{NaHCO}_3$  (饱和)、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到亮黄色固

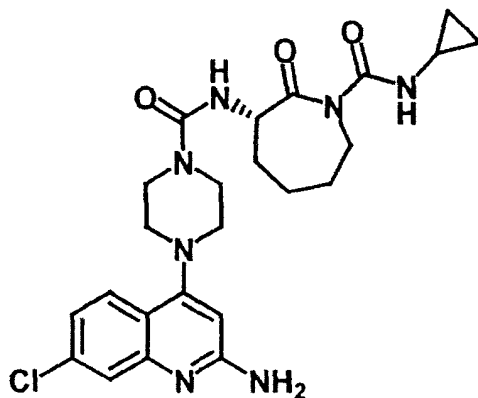
体的产物。

LC-MS: 542 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.44 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.82-2.02 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 3.31 (dd, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.98 (m, 2H), 4.84 (dd, 1H), 4.88-5.00 (m, 3H), 5.80 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 9.54 (t, 1H).

### 实施例 237

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-环丙基六氢-2-氧代-1H-吡庚因-1-甲酰胺



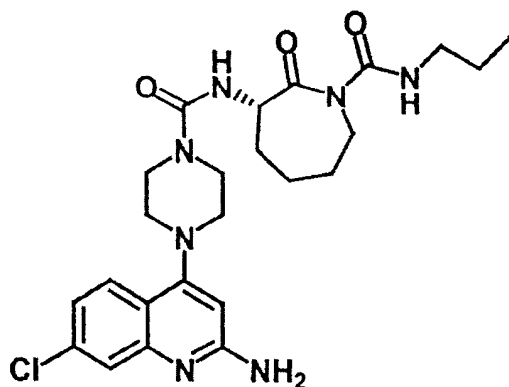
类似于实施例 213, 使[(3R)-1-[(环丙基氨基)羰基]六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯、TFA、三光气、 $\text{NaHCO}_3$  (饱和)、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到白色固体的产物。

LC-MS: 500 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.50-0.62 (m, 2H), 0.72-0.84 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.82-2.02 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.76 (ddd, 1H), 3.12 (br.dd, 4H), 3.24 (br.dd, 1H), 3.66 (m, 4H), 4.82-4.94 (m, 2H), 5.02 (br.s, 2H), 5.86 (d, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 9.10 (d, 1H).

### 实施例 238

制备(3S)-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代

**-N-丙基-1H-吡啶因-1-甲酰胺**

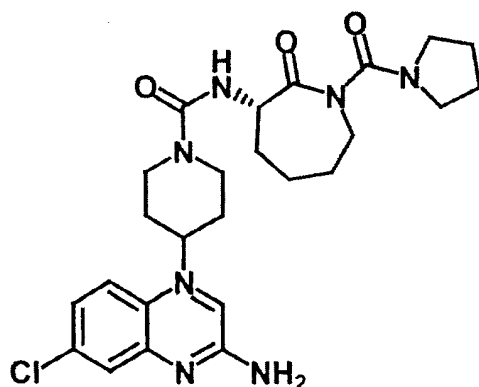
类似于实施例 213, 使[(3R)-六氢-2-氧代-1-[(丙基氨基)羰基]-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯、TFA、三光气、NaHCO<sub>3</sub> (饱和)、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到白色固体的产物。

LC-MS: 502 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 0.95 (t, 3H), 1.55 (m, 4H), 1.90 (m, 3H), 2.10 (d, 1H), 3.10 (m, 4H), 3.25 (m, 3H), 3.65 (m, 4H), 4.80-4.95 (m, 4H), 5.86 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 9.00 (m, 1H).

**实施例 239**

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-(1-吡咯烷基羰基)-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-1-(1-吡咯烷基羰基)-2H-吡啶因-2-酮(通过用 TFA 使[(3S)-六氢-2-氧代-1-(1-吡咯烷基羰基)-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、

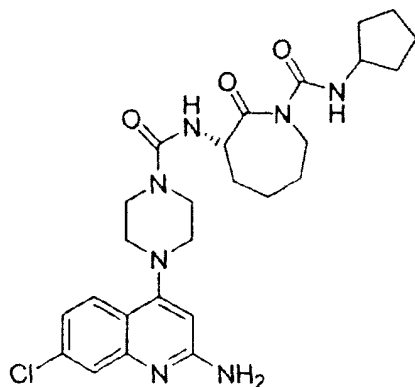
以及 7-氯-4-(哌嗪-1-基)喹啉反应，得到产物。

LC-MS: 514 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.50 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 1.80-2.20 (m, 7H), 1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 1H).

### 实施例 240

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-环戊基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺



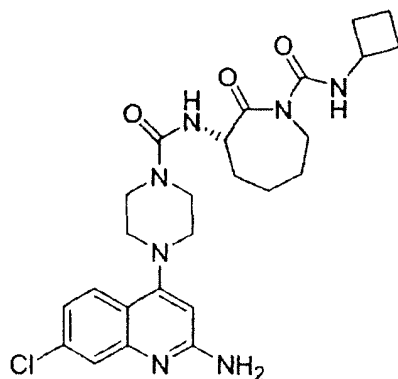
如实施例 78 所述，使(3R)-3-氨基-N-环戊基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺（通过用 TFA 使[(3S)-1-[(环戊基氨基)羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到）、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应，得到白色固体的产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 61.38 (m, 2H), 1.63 (m, 5H), 2.06 (m, 2H), 3.15 (m, 4), 3.6 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.78 (br. s, 2H), 6.18 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.73 (d, 1H).

### 实施例 241

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-环丁基

### 六氢-2-氧代-1H-吡啶-1-甲酰胺

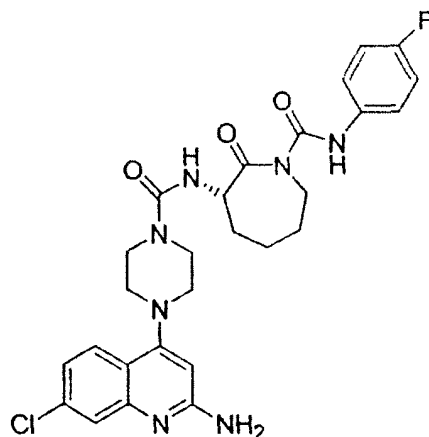


如实施例 78 所述, (3R)-3-氨基-N-环丁基六氢-2-氧代-1H-吡啶-1-甲酰胺 (通过用 TFA 使[(3S)-1-[(环丁基氨基)羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶-3-基]氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.24 (br. s, 1H), 1.5-1.9 (m, 7H), 2.2 (m, 2H), 2.99 (m, 4H), 3.6 (m, 4H), 4.17 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.66 (t, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.42 (br. s, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 9.3 (d, 1H).

### 实施例 242

制备(3R)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-(4-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶-1-甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基-N-(4-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-

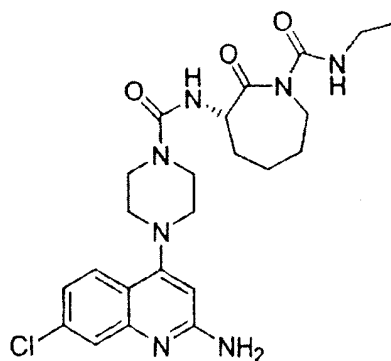
吡庚因-1-甲酰胺（通过用 TFA 使[(3S)-1-[(4-氟苯基)氨基]羰基]六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到）、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应，得到产物。

LC-MS: 554 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.4-2.25 (m, 6H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.7-3.9 (m, 4H), 4.85-5.1 (m, 2H), 5.85-6.0 (s, 1H), 6.1-6.2 (m, 1H), 7.0-7.08 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.44-7.5 (m, 2H), 7.68-7.76 (m, 2H), 11.2 (s, 1H).

### 实施例 243

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-乙基六氢-2-氧代-1H-吡庚因-1-甲酰胺



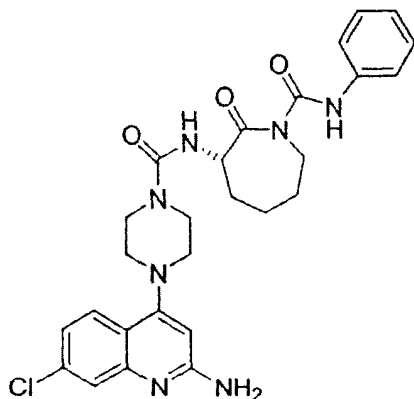
如实施例 78 中所述，使(3R)-3-氨基-N-乙基六氢-2-氧代-1H-吡庚因-1-甲酰胺（通过用 TFA 使[(3S)-1-[(乙基氨基)羰基]六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到）、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应，得到产物。

LC-MS: 487 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.2 (t, 3H), 1.3-1.7 (m, 2H), 1.7-2.2 (m, 4H), 3.15-3.45 (m, 7H), 3.6-3.8 (m, 4H), 4.8-5.0 (m, 2H), 5.8-6.0 (m, 1H), 6.0-6.2 (s, 1H), 7.34-7.4 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.9-9.0 (m, 1H).

**实施例 244**

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-N-苯基-1H-吡啶因-1-甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-2-氧代-N-苯基-1- H-吡啶因-1-甲酰胺 (通过用 TFA 使[(3S)-六氢-2-氧代-1-[(苯基氨基)羰基]-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

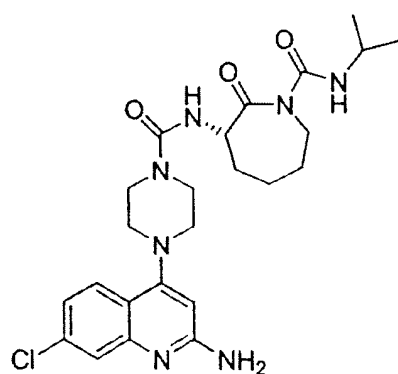
LC-MS: 535 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.3-1.8 (m, 2H), 1.8-2.3 (m, 4H), 3.1-3.25 (m, 4H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 4H), 4.76-4.86 (s, 2H), 4.88-5.06 (m, 2H), 5.8-6.1 (m, 1H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.16-7.2 (m, 1H), 7.3-7.37 (m, 2H), 7.5-7.55 (m, 1H), 7.62-7.64 (d, 1H), 7.72-7.76 (d, 1H), 11.2-11.4 (s, 1H).

**实施例 245**

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-N-(1-甲基乙基)-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺





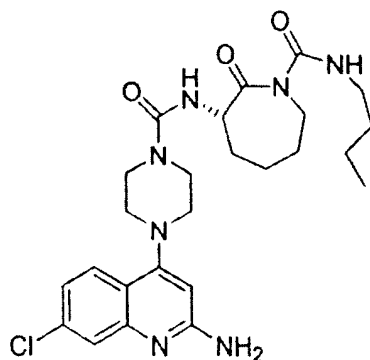
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-N-(1-甲基乙基)-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺 (通过用 TFA 使[(3S)-六氢-1-[(1-甲基乙基)氨基]羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 501 ( $M^+1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ); 61.2 (m, 6H), 1.3-1.5 (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 1H), 1.8-2.2 (m, 4H), 3.1-3.3 (m, 5H), 3.6-3.8 (m, 4H), 3.9-4.1 (m, 1H), 4.78-5.0 (m, 4H), 5.8-5.9 (m, 1H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.6-7.64 (d, 1H), 7.7-7.76 (m, 1H), 8.9-8.96 (d, 1H).

## 实施例 246

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-丁基六氢-2-氧代-1H-吡啶因 1-甲酰胺

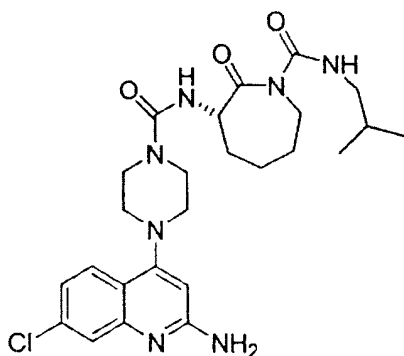


如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基-N-丁基六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺 (通过用 TFA 使[(3S)-1-[(丁基氨基)羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  0.9-1.0 (t, 3H), 1.3-2.4 (m, 10H), 3.1-3.2 (m, 4H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.6-3.76 (m, 4H), 4.78-5.0 (m, 4H), 5.8-5.9 (m, 1H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.14-7.2 (m, 1H), 7.6-7.64 (d, 1H), 7.7-7.8 (d, 1H), 8.98-9.06 (m, 1H).

### 实施例 247

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-N-(2-甲基丙基)-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-N-(2-甲基丙基)-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺 (通过用 TFA 使[(3S)-六氢-1-[[[2-甲基丙基]氨基]羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

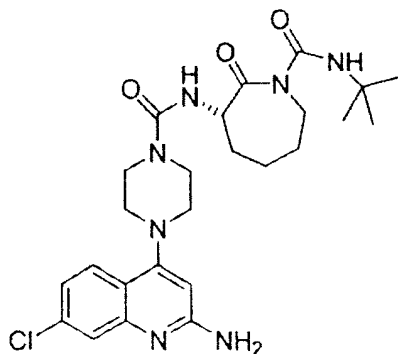
LC-MS: 515 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  0.9-1.1 (d, 6H), 1.3-2.3 (m, 7H), 3.1-3.3 (m, 3H), 3.3-3.4 (m, 4H), 3.64-3.8 (m, 4H), 4.78-5.0 (m, 2H), 5.76-5.84 (m, 1H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.66-7.74 (d, 1H), 7.75-7.8 (d, 1H),

9.04-9.14 (m, 1H).

### 实施例 248

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-(1,1-二甲基乙基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺



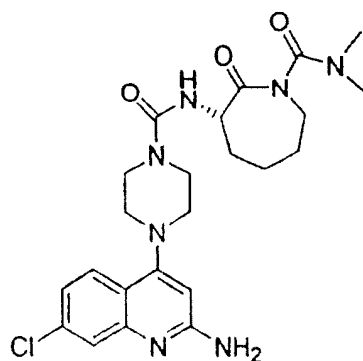
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基-N-(1,1-二甲基乙基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺 (通过用 TFA 使[(3S)-1-[[[1,1-二甲基乙基]氨基]羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 515 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.3-1.5 (s, 9H), 1.5-2.3 (m, 6H), 3.1-3.29 (m, 5H), 3.6-3.75 (m, 4H), 4.76-5.0 (m, 4H), 5.8-6.0 (m, 1H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.15-7.2 (m, 1H), 7.6-7.64 (d, 1H), 7.70-7.75 (d, 1H), 9.0-9.2 (s, 1H).

### 实施例 249

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-N,N-二甲基-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺



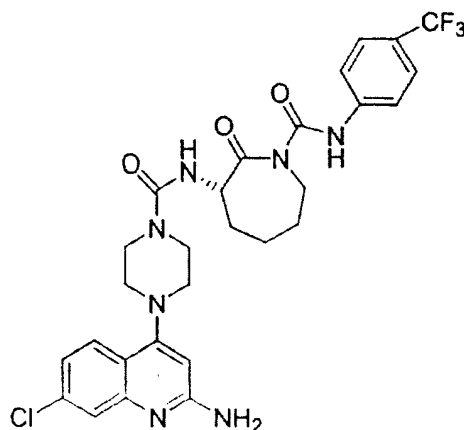
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-N,N-二甲基-2-氧代-1H-吡啶庚因-1-甲酰胺 (通过用 TFA 使[(3S)-1-[(二甲基氨基)羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 587 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.36-2.2 (m, 5H), 2.6-3.2 (m, 8H), 3.22-3.4 (m, 4H), 3.4-3.9 (m, 4H), 4.4-4.8 (m, 2H), 5.9-6.2 (m, 2H), 6.4-6.6 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.74-7.8 (m, 1H).

### 实施例 250

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶庚因-1-甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-2-氧代-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶庚因-1-甲酰胺 (通过用 TFA 使[(3S)-六氢-2-氧代-1-[[[4-(三氟甲

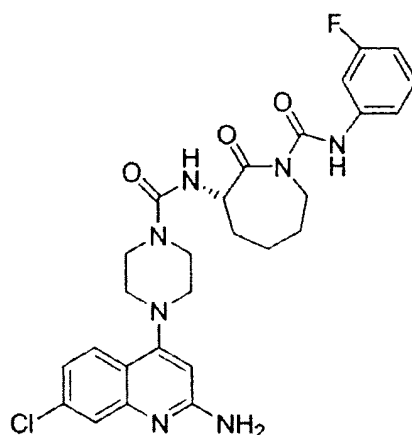
基)苯基]氨基]羰基]-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 603 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ); 61.3-1.8 (m, 2H), 1.8-2.3 (m, 4H), 3.1-3.25 (m, 4H), 3.26-3.4 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 4H), 4.76-5.1 (m, 4H), 5.7-5.9 (m, 1H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.16-7.2 (m, 1H), 7.56-7.68 (m, 5H), 7.7-7.76 (d, 1H), 11.4-11.6 (s, 1H).

### 实施例 251

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-(3-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基-N-(3-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺 (通过用 TFA 使[(3S)-1-[[[3-氟苯基]氨基]羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

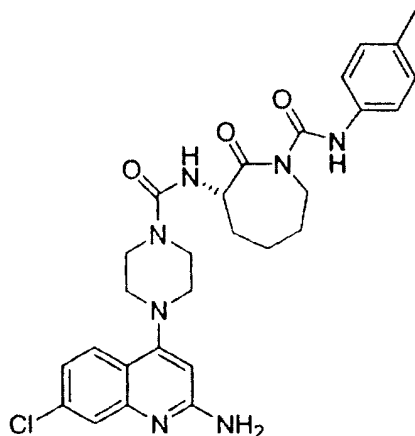
LC-MS: 553 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.3-1.8 (m, 2H), 1.8-2.3 (m, 4H), 3.1-3.25 (m, 4H), 3.26-3.4 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 4H), 4.8-5.1 (m, 4H), 5.8-5.9 (m, 1H), 6.1-6.2 (s, 1H), 6.78-6.86 (m, 1H), 7.12-7.2 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 1H), 7.43-7.5 (m,

1H), 7.6-7.64 (d, 1H), 7.7-7.76 (d, 1H), 11.3-11.5 (s, 1H).

### 实施例 252

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-N-(4-甲基苯基)-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺



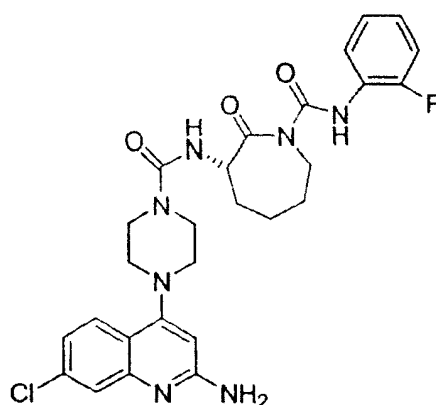
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-N-(4-甲基苯基)-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺 (通过用 TFA 使[(3S)-六氢-1-[[[4-(4-甲基苯基)氨基]羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 549 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.3-2.23 (m, 6H), 2.31-2.4 (s, 3H), 3.1-3.22 (m, 4H), 3.28-3.4 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 4H), 4.8-5.1 (m, 4H), 5.8-5.9 (m, 1H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.61-7.64 (d, 1H), 7.7-7.76 (d, 1H), 11.1-11.3 (s, 1H).

### 实施例 253

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-(2-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺



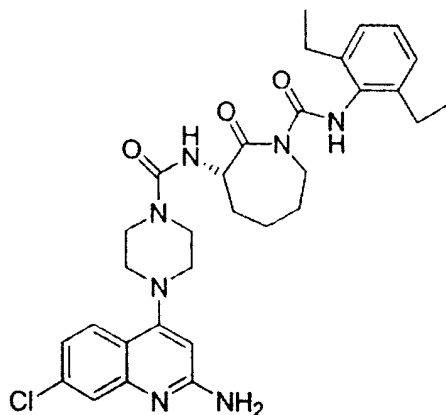
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基-N-(2-氟苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺(通过用 TFA 使[(3S)-1-[(2-氟苯基)氨基]羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 553 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.2-2.3 (m, 6H), 3.1-3.24 (m, 4H), 3.28-3.44 (m, 1H), 3.6-3.84 (m, 4H), 4.7-4.88 (s, 2H), 4.9-5.1 (m, 2H), 5.8-5.9 (m, 1H), 6.16-6.24 (s, 1H), 7.02-7.24 (m, 4H), 7.61-7.65 (d, 1H), 7.71-7.78 (d, 1H), 8.2-8.28 (m, 1H), 11.5-11.7 (s, 1H).

#### 实施例 254

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-(2,6-二乙基苯基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基-N-(2,6-二乙基苯基)六氢-2-氧代

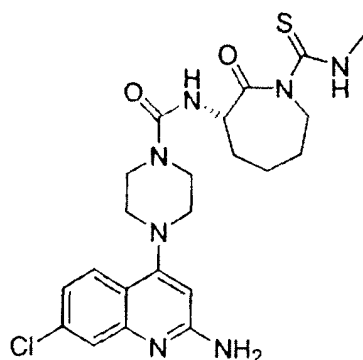
-1H-吡啶因-1-甲酰胺（通过用 TFA 使[(3S)-1-[(2,6-二乙基苯基)氨基]羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸，1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到）、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应，得到产物。

LC-MS: 591 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  1.2 (t, 6H), 1.3-2.3 (m, 6H), 2.6 (q, 2H), 3.1-3.23 (m, 4H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 4H), 4.8-5.1 (m, 4H), 5.8-6.0 (m, 1H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.1-7.28 (m, 4H), 7.6-7.64 (d, 1H), 7.70-7.75 (d, 1H), 10.36-10.48 (s, 1H).

### 实施例 255

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-[(甲基氨基)硫代羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述，使(3R)-3-氨基六氢-N-甲基-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺（通过用 TFA 使[(3S)-六氢-1-[(甲基氨基)硫代羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸，1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到）、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应，得到产物。

LC-MS: 489 ( $M^+ + 1$ ).

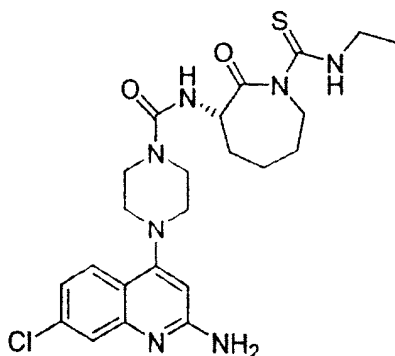
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.5-2.2 (m, 6H), 3.1-3.17 (m, 4H), 3.17-3.22 (d, 3H), 3.46-3.58 (m, 1H), 3.6-3.74 (m, 4H), 4.8-4.9 (s, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.6-5.8 (m, 2H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.14-7.2 (m, 1H), 7.6-7.63 (d, 1H), 7.7-7.74



(d, 1H), 11.2 (m, 1H).

### 实施例 256

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-1-[(乙基氨基)硫代羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



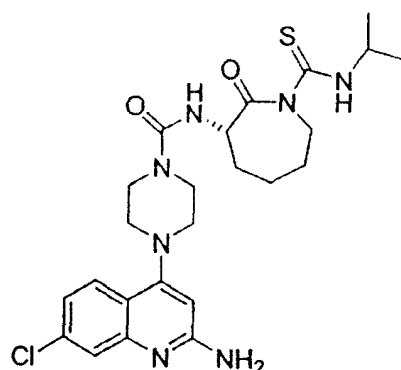
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基-N-乙基六氢-2-氧代-1H-吡啶-1-硫代甲酰胺 (通过用 TFA 使[(3S)-1-[(乙基氨基)硫代羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 503 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.2-1.4 (t, 3H), 1.5-1.78 (m, 2H), 1.8-2.2 (m, 4H), 3.12-3.18 (m, 4H), 3.44-3.56 (m, 1H), 3.6-3.76 (m, 6H), 4.8-4.9 (s, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.64-5.8 (m, 2H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.14-7.2 (m, 1H), 7.6-7.64 (d, 1H), 7.7-7.76 (d, 1H), 11.1-11.3 (m, 1H).

### 实施例 257

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-1-[(1-甲基乙基)氨基]硫代羰基]-2-氧代-1H-吡啶-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



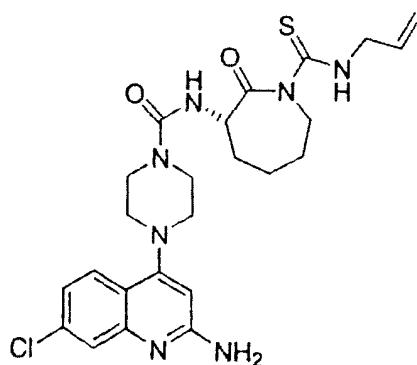
如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-N-(1-甲基乙基-)-2-氧代-1H-吡啶因-1-硫代甲酰胺(通过用 TFA 使[(3S)-六氢-1-[(1-甲基乙基)氨基]硫代羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 517 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.3 (t, 6H), 1.5-2.2 (m, 6H), 3.1-3.17 (m, 4H), 3.4-3.53 (m, 1H), 3.6-3.75 (m, 4H), 4.49-4.6 (m, 1H), 4.88-4.97 (s, 2H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.6-5.7 (m, 1H), 5.74-5.82 (d, 1H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.14-7.2 (m, 1H), 7.6-7.63 (d, 1H), 7.69-7.74 (d, 1H), 11.0-11.2 (m, 1H).

## 实施例 258

制备 4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-六氢-2-氧代-1-[(2-丙烯基氨基)硫代羰基]-1H-吡啶因-3-基]-1-哌嗪甲酰胺



如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-2-氧代-N-(2-丙烯基)-1H-

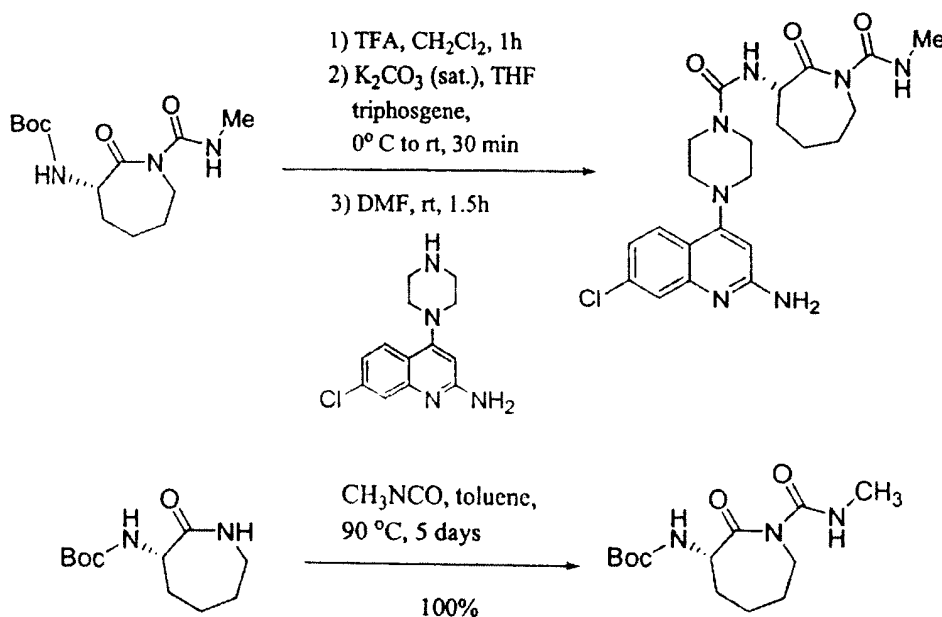
吡庚因-1-硫代甲酰胺 (通过用 TFA 使[(3S)-六氢-2-氧代-1-[(2-丙烯基氨基)硫代羰基]-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

LC-MS: 515 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.5-2.3 (m, 6H), 3.1-3.19 (m, 4H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.6-3.75 (m, 4H), 4.26-4.34 (m, 2H), 4.8-4.9 (s, 2H), 4.99-5.08 (m, 1H), 5.2-5.34 (m, 2H), 5.65-5.78 (m, 2H), 5.9-6.02 (m, 1H), 6.1-6.2 (s, 1H), 7.14-7.2 (m, 1H), 7.6-7.64 (d, 1H), 7.70-7.75 (d, 1H), 11.2-11.4 (m, 1H).

### 实施例 259

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-N-甲基-2-氧代-1H-吡庚因-1-甲酰胺



制备[(3R)-六氢-1-[(甲基氨基)羰基]-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯

在密封管中使[(3R)-六氢-2-氧代-1H-吡庚因-3-基]氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯 (540 mg, 2.4 mmol) 和甲基异氰酸酯 (200 mg, 3.51 mmol) 在

甲苯(20 mL) 中的混合物在 90℃下保持 5 天, 然后冷却至室温。真空除去溶剂后, 粗产物通过柱色谱用 1% MeOH 的二氯甲烷溶液纯制, 得到 680 mg (100%)无色糖浆状的产物。

LC-MS: 285 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.37 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.63 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.91 (d, 3H), 3.18 (dd, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 5.67 (d, 1H), 8.96 (s, 1H).

按照类似的方法制备以下中间体:

[(3S)-六氢-2-氧代-1-[(2-丙烯基氨基)羰基]-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.6 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.97 (br. s, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.2 (m, 2H), 5.62 (br. s, 1H), 5.89 (m, 1H), 9.23 (br. s, 1H).

[(3S)-1-[(2-氯乙基)氨基]羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.62 (m, 1H), 1.9 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.63 (m, 5H), 4.7 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 5.68 (br. s, 1H), 9.44 (br., s, 1H).

[(3R)-六氢-1-[(甲基氨基)羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.9 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.66 (br. s, 1H), 8.97 (br.s, 1H).

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-N-甲基-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺

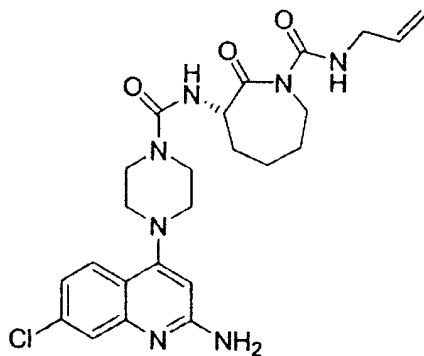
类似于实施例 213, 使[(3R)-六氢-1-[(甲基氨基)羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯、TFA、三光气、 $\text{NaHCO}_3$  (饱和)、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到白色粉末状的产物。

LC-MS, 473 ( $M^+$ ).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO): 61.38 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 2.03 (br. d, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.85 (d, 3H), 3.08 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 4.83 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 5.85 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.91 (q, 1).

### 实施例 260

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-2-氧代-N-(2-丙烯基)-1H-吡啶因-1-甲酰胺

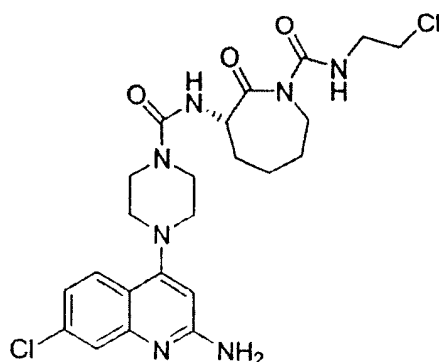


如实施例 78 中所述, 使(3R)-3-氨基六氢-N-(2-丙烯基)-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺 (通过用 TFA 使[(3S)-六氢-2-氧代-1-[(2-丙烯基氨基)羰基]-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸, 1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到产物。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.4 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 3.17 (m, 4H), 3.29 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.98 (t, 2H), 4.78 (br., s, 2H), 4.91 (m, 2H), 5.2 (m, 2H), 5.91 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 9.12 (m, 1H).

### 实施例 261

制备(3S)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]-N-(2-氯乙基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺

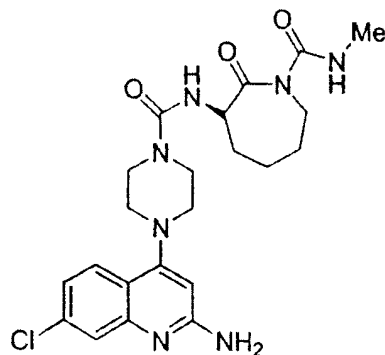


如实施例 78 所述, 使(3R)-3-氨基-N-(2-氯乙基)六氢-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺 (通过用 TFA 使[(3S)-1-[[2-(2-氯乙基)氨基]羰基]六氢-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯脱保护而得到)、p-硝基苯基氯甲酸、二异丙基(乙基)胺、以及 7-氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应, 得到白色固体的产物。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.41 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 3.16 (m, 4H), 3.34 (dd, 1H), 3.68 (m, 8H), 4.8 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 9.44 (br.s, 1H).

## 实施例 262

制备(3R)-3-[[[4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基]氨基]六氢-N-甲基-2-氧代-1H-吡啶因-1-甲酰胺



类似于实施例 213, 使[(3R)-六氢-1-[(甲基氨基)羰基]-2-氧代-1H-吡啶因-3-基]-氨基甲酸-1,1-二甲基乙基酯、TFA、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (饱和)、以及 7-

氯-4-(1-哌嗪基)-2-喹啉胺反应，得到产物。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.2 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.98 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 4.57 (m, 1H), 4.64 (t, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.45 (br. s, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.84 (m, 1H).

## 吡咯烷基喹啉化合物

### 实施例 263

#### 制备 4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基]-7-氯喹啉

按照类似于实施例 A 的方法，使 4,7-二氯喹啉 (0.49 g, 2.0 mmol), 3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷 (1.86 g, 10.0 mmol) 和 1,4-二氮杂二环 [2.2.2]辛烷 (1.12 g, 10.0 mmol) 在 EtOH 中回流加热 15 小时。浓缩反应混合物，用 EtOAc 稀释，用水洗涤，干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，然后浓缩。残留物通过柱色谱用己烷-EtOAc 进行纯制，产生 245 mg 无色固体的产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (s, 9H), 2.03 (sext, 1H), 2.28 (sext, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.67 (td, 1H), 3.79 (dt, 1H), 3.92 (dd, 1H), 4.39 (br., 1H), 4.81 (br., 1H), 6.41 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.47 (d, 1H).

### 实施例 264

#### 制备 4-[3-(4-氟苯基氨基羰基氨基)吡咯烷-1-基]-7-氯喹啉

4-[3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基]-7-氯喹啉 (214 mg, 0.62 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中的溶液用三氟乙酸 (1 mL) 处理。1 小时后，浓缩反应混合物。将残留物溶解在二氯甲烷 (10 mL)，然后添加 4-氟苯基异氰酸酯 (70  $\mu\text{L}$ , 0.62 mmol) 和三乙胺 (1 mL)。浓缩反应混合物，而残留物通过柱色谱以及含水液体后处理步骤进行纯制，得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.07 (sext, 1H), 2.28 (sext, 1H), 3.80 (dd, 1H),

3.97 (m, 2H), 4.20 (dd, 1H), 4.39 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.02 (t, 2H), 7.36 (dd, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H).

### 实施例 265

#### 制备 4-[3-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]-7-氯喹啉

使 4,7-二氯喹啉 (0.49 g, 2.0 mmol)、3-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]吡咯烷 (1.96 mL, 10.0 mmol) 和 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷 (1.12 g, 10.0 mmol) 在 EtOH 中回流加热 15 小时。浓缩反应混合物, 用 EtOAc 稀释, 用水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 然后浓缩。残留物通过柱色谱用己烷-EtOAc 进行纯制, 得到无色固体的标题产物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (s, 9H), 2.19 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.64 (q, 1H), 3.70 (m, 3H), 4.83 (br., 1H), 6.45 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.48 (d, 1H)

### 实施例 266

#### 制备 4-[3-[4-氟苯基氨基羰基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]-7-氯喹啉

4-[3-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]-7-氯喹啉 (285 mg, 0.79 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中的溶液用三氟乙酸 (1 mL) 处理。1 小时后, 浓缩反应混合物。残留物溶解在二氯甲烷 (10 mL), 然后添加 4-氟苯基异氰酸酯 (90 μL, 0.79 mmol) 和三乙胺 (1 mL)。浓缩反应混合物, 而残留物通过柱色谱以及含水液体后处理步骤进行纯制, 得到标题产物。

<sup>1</sup>H NMR ([D]<sub>6</sub>-DMSO) δ 2.18 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 4.97 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.06 (t, 2H), 7.44 (dd, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.56 (d, 1H).



## 制备药物组合物的方法

### 实施例 267

本实施例说明代表性的用于口服给药的药物组合物的制备方法，其中该组合物包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

A. <u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
本发明的化合物	20.0%
乳糖	79.5%
硬脂酸镁	0.5%

混合上述成分，并分配在硬壳明胶胶囊中，每个胶囊包含 100 mg，而且约为总共 1 天的剂量。

B. <u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
本发明的化合物	20.0%
硬脂酸镁	0.9%
淀粉	8.6%
乳糖	69.6%
PVP (聚乙烯吡咯烷)	0.9%

使上述除硬脂酸镁外的成分混合，并用水作为造粒液体进行造粒。干燥混合物，然后与硬脂酸镁混合，并用合适的压片机制成片剂。

C. <u>成分</u>	
本发明的化合物	0.1 g
丙二醇	20.0 g

聚乙二醇 400	20.0 g
Polysorbate 80	1.0 g
水	平衡至 100 mL

将本发明的化合物溶解在丙二醇、聚乙二醇 400 和 polysorbate 80。接着在搅拌下添加足够量的水，以提供 100 mL 的溶液，将该溶液过滤并装瓶。

D. <u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
本发明的化合物	20.0%
花生油	78.0%
Span 60	2.0%

使上述成分熔融，混合，然后填充在软弹性胶囊中。

E. <u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
本发明的化合物	1.0%
甲基或羧基甲基纤维素	2.0%
0.9%盐水	平衡至 100 mL

将本发明的化合物溶解在纤维素/盐水中，过滤并装瓶使用。

## 实施例 268

本实施例说明代表性的用于非胃肠道给药的药物组合物的制备方法，其中该组合物包含本发明的化合物或其药物学上可接受的盐。

### 成分

本发明的化合物	0.02 g
丙二醇	20.0 g
聚乙二醇 400	20.0 g
Polysorbate 80	1.0 g
0.9%盐水溶液	平衡至 100 mL

将本发明的化合物溶解在丙二醇、聚乙二醇 400 和 polysorbate 80 中。在搅拌下添加足够量的 0.9%盐水溶液，以提供 100 mL 的 I.V.溶液，其由 0.2 m 的膜过滤器中过滤，然后在无菌条件下包装。

### **实施例 269**

本实施例说明代表性的栓剂形式的药物组合物的制备方法，其中该组合物包含本发明的化合物或其药物学上可接受的盐。

<u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
本发明的化合物	1.0%
聚乙二醇 1000	74.5%
聚乙二醇 4000	24.5%

在蒸汽浴上使各成分一起熔融并混合，然后倾倒在总共包含 2.5 g 混合物的模具中。

### **实施例 270**

本实施例说明代表性的用于吸入给药的药物组合物的制备方法，其中该组合物包含本发明的化合物或其药物学上可接受的盐。

---

<u>成分</u>	<u>%wt./wt.</u>
经微粉化的本发明的化合物	1.0%
经微粉化的乳糖	99.0%

研磨各成分，混合，然后包装在装配有剂量泵的吸入器中。

### 实施例 271

本实施例说明代表性的用于喷雾给药的药物组合物的制备方法，其中该组合物包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

<u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
本发明的化合物	0.005%
水	89.995%
乙醇	10.000%

将本发明的化合物溶解在乙醇中，然后与水混合。将所得混合物包装在装配有剂量泵的喷雾器中。

### 实施例 272

本实施例说明代表性的气雾剂形式的药物组合物的制备方法，其中该组合物包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

<u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
本发明的化合物	0.10%
Propellant 11/12	98.90%
油酸	1.00%

将本发明的化合物分散在油酸和推进剂中。然后将所得的混合物倾倒在装配有计量阀的气雾剂容器中。

### 实施例 273

#### CCR5 受体 MIP-1a 闪烁邻近结合实验

A) 实验缓冲液: 50 mM Hepes、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM CaCl<sub>2</sub>、30 μg/ml 杆菌肽、0.1% BSA, pH 7.4。

B) 配体: 用 I-125 标记的 MIP-1a, 浓度为 20,000-25,000 cpm/孔。非特异性结合(nsb)定义为在 100 nM 未标记的 MIP-1b 存在时的结合 cpm。

C) 细胞: 人胚胎肾细胞 (HEK-293), 其表达人 CCR5 和 CD4, 预先 5 mM 用丁酸钠进行过夜处理。用无钙和镁的磷酸盐缓冲液收集细胞。细胞数量用血细胞计数器进行计数。每个实验点的细胞数量的选择应使每分钟总的结合数量 (cpm) 大约为每个实验点所添加的总 cps I-125-MIP-1a 的 10%。

D) 珠: 使用经麦胚凝集素涂覆的闪烁邻近实验珠 (由 Amersham Pharmacia Biotech Inc. 出卖), 其在使用前至少 1 小时的时候用实验缓冲液进行水合。最终的浓度为每孔 0.2 mg 珠。

E) 闪烁邻近实验: 100 μl 的实验体积: 60 μl 的细胞/珠混合物 (至少预先混合 30 分钟)、20 μl 的 I-125-MIP-1a、20 μl 用于总结合值的实验缓冲液, 或 20 μl 的 0.5 μM MIP-1 b 用于 nsb, 或 20 μl 的测试化合物。在定轨振荡器上使所述 96 孔板振荡 30 分钟, 然后使它们在用闪烁计数器阅读之前放置 30 分钟。

通过替代常规或具体在上述实施例中描述的本发明的反应剂和/或操作条件, 上述实施例都可类似成功地被重复。

本领域技术人员可以从以上描述中容易地确定本发明的本质特征, 而且在不偏离其精神和范围的情况下, 还可对本发明做各种改变和改进以适应各种用途和条件。