PI3Kδ 抑制剂

1、技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及PI3Kδ抑制剂、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物，这些化合物的制备方法，含有这些化合物的药物制剂，以及这些化合物在制备治疗炎性疾病或肿瘤的药物中的用途。

2、背景技术

肿瘤是机体在各种致瘤因子作用下，引起细胞遗传物质改变，导致基因表达失常，细胞异常增殖而形成的新生物。肿瘤细胞失去正常生长调节功能，具有自主或相对自主生长能力，当致瘤因子停止后仍能继续生长，大量消耗人体的营养物质。如果发现和治疗不及时，癌细胞还可转移到全身各处生长繁殖，并释放出多种毒素，导致人体消瘦、贫血、脏器功能受损至死亡。

肿瘤治疗的方法，主要包含三个方面：药物治疗、手术治疗和放射治疗。由于手术治疗、放射治疗难以彻底根除肿瘤，而且对中晚期肿瘤病人作用不明显，因此药物治疗在肿瘤治疗中的地位越来越明显。传统抗肿瘤药物无法区分肿瘤细胞和正常组织细胞，常导致严重的副作用，靶向药物以癌细胞作为特异性靶点，能准确的作用于肿瘤，极大的提高了治疗水平，并减轻了不良反应率，例如使晚期大肠癌的中位生存时间增加66.7%，晚期乳腺癌的治疗有效率提高71.3%。

由于各制药公司对靶向类抗肿瘤药的研制加速，再加上市场对这一类别的抗肿瘤药需求强劲，分子靶向药物已经成为了全球抗肿瘤药物市场中增长最快的单元。磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)信号传导途径是人类癌症中最高度突变的系统之一，PI3K信号传导也是人类多种其他疾病中的关键因素，PI3K信号传导参与多种病症，包括变应性接触性皮炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性肠病、慢性阻塞性肺病、牛皮癣、多发性硬化、哮喘、涉及糖尿病并发症的障碍和心血管系统的炎性并发症如急性冠脉综合征。

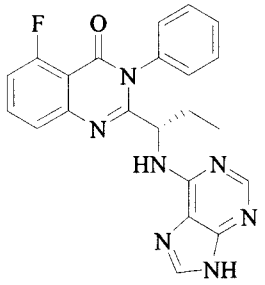
PI3K是独特和保守的细胞内脂质激酶家族的成员，其磷酸化磷脂酰肌醇或者磷酸肌醇上的3'-OH。PI3K家族包含具有不同底物特异性、表达模式和调节方式的15种激酶。Ⅰ类PI3K(p110α、p110β、p110δ、p110γ)通常通过酪氨酸激酶或者G蛋白偶联受体活化以产生PIP3，而PIP3结合下游效应物如Akt/PDK1途径、mTOR、Tec家族激酶和Rho家族GTP酶中的那些效应物。Ⅱ类和Ⅲ类PI3K通过合成PI(3)P和PI(3,4)P2在细胞内运输中发挥关键

作用。PIKK是控制细胞生长的蛋白激酶(mTORC1)或者监视基因组完整性的蛋白激酶(ATM、ATR、DNA-PK和hSmg-1)。

在多种疾病和生物过程中涉及Ⅰ类PI3K的δ亚型。PI3Kδ主要在造血细胞包括白细胞如T细胞、树突细胞、嗜中性粒细胞、肥大细胞、B细胞和巨噬细胞中表达。在哺乳动物免疫系统功能如T细胞功能、B细胞活化、肥大细胞活化、树突细胞功能和嗜中性粒细胞活性中必不可少的涉及PI3Kδ。由于PI3Kδ在免疫系统功能中必不可少的作用，PI3Kδ也参与多种与异常免疫相应相关的疾病，例如变态反应、炎性疾病、炎症介导的血管发生、类风湿性关节炎、自身免疫系统疾病如狼疮、哮喘、气肿和其他呼吸道疾病。

PI3K信号转导途径的下游介质包括Akt和雷帕霉素的哺乳动物靶标(mTOR)。Akt具有结合PIP3的血小板白细胞C激酶底物同系(PH)结构域，其中与PIP3的结合导致Akt激酶的活化。Akt硫酸化多种底物，并且是PI3K对于多种细胞相应的核心下游效应物。Akt的一种重要功能是通过磷酸化TSC2和其他机制增强mTOR的活性。mTOR是与PI3K家族脂质激酶相关的丝氨酸-苏氨酸激酶。mTOR参与很多种生物过程，包括细胞生长、细胞增殖、细胞运动性和存活。已经在多种类型的癌症中报告了mTOR途径的失调。mTOR是整合生长因子和营养信号以调节蛋白质翻译、营养摄取、自嗜和线粒体功能的多功能激酶。因此，激酶，特别是PI3K，是药物开发的主要靶标。

CAL-101 是PI3Kδ特异性的抑制剂，原研公司是Calistoga制药公司，2011 年被Gilead公司购买，是 PI3Kδ 靶点研究最前沿的药物，目前处于临床 III 期研究，临床主要适应症是慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、急性髓性白血病、过敏性鼻炎等。结构如下：



CAL-101 。

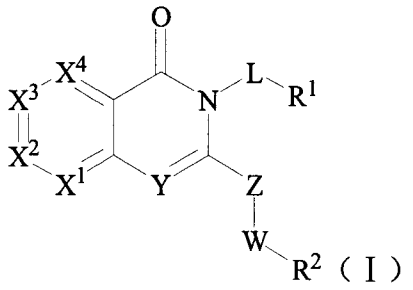
Intellikine 专利 WO2009088990 和 Icos 专利 US6667300 中，均报道了 PI3Kδ 抑制剂在肿瘤和炎症治疗中的有效性。目前，暂无 PI3Kδ 抑制剂类药物上市，因此，需要研发更多的 PI3Kδ 抑制剂结构类型，选择有效性和安全性较好的化合物，用于癌症和炎症的治疗，以满足临床需要。

3、发明内容

本发明提供了下述技术方案：

技术方案 1：

一种通式（Ⅰ）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：



（Ⅰ）

其中：

X^1，X^2，X^3，X^4，Y 分别独立地为 N 或 CR^3，R^3 为氢、卤素、羟基、羧基、三氟甲基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、$-N(R^a)(R^{a'})$、氰基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、氨基甲酰基、C_{1-6} 烷基甲酰基、氨基磺酰基、3-14 元环烷基、6-14 元芳基、3-14 元杂环基、7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基；

L 为共价键或$-N(R^a)-$；

L 为共价键时，R^1 为苯并 C_{3-8} 环单烯基、苯并 C_{4-8} 环二烯基、C_{3-8} 环单烯并苯基、和 C_{4-8} 环二烯并苯基、由（苯基或 5-6 元单环杂芳基）与（C_{3-8} 环单烯基、C_{4-8} 环二烯基或 3-8 元杂环烯基）稠合得到的双环杂芳基、7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基，且 R^1 任选地被 1-3 个 R^b 取代，

L 为$-N(R^a)-$时，R^1 为 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基甲酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、3-14 元环烷基、6-14 元芳基、6-14 元芳基 C_{1-4} 烷基、3-14 元杂环基、7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基，且 R^1 任选地被 1-3 个 R^b 取代，

R^a、$R^{a'}$独立地代表氢，C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，3-14 元环烷基，6-14 元芳基，3-14 元杂环基，7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基；

Z 为-O-，$-C(R^{4'}R^4)-$或$-N(R^4)-$；

W 为-O-，$-C(R^{5'}R^5)-$或$-N(R^5)-$；

R^4，$R^{4'}$，R^5，$R^{5'}$分别独立地为氢，未被取代或被至少一个羟基或至少一个卤素取代的 C_{1-6} 烷基或 3-14 元环烷基；

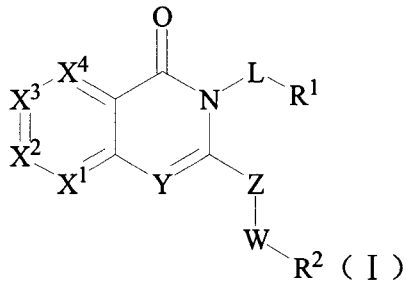
R^2 为未被取代或被至少一个 R^b 取代的 6-10 元双环杂环烷基、由（苯基或 5-6 元单环杂芳基）与（5-6 元单环杂芳基）稠合得到的双环杂芳基、7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基；

R^b 为氢，氧代，卤素，氰基，羟基，氨基，C_{1-6} 烷基胺基，二(C_{1-6} 烷基)胺基，羧基，

氨基磺酰基，氨基甲酰基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，卤代C_{1-6}烷基，卤代C_{1-6}烷氧基，羟基C_{1-6}烷基，氨基C_{1-6}烷氧基，羧基C_{1-6}烷基，氨基甲酰基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷基羰氧基，C_{1-6}烷氧基羰基，C_{1-6}烷基羰基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，3-14元环烷基，3-14元环烷基氧基，6-14元芳基，6-14元芳基氧基，3-14元杂环基，3-14元杂环基氧基，7-12元螺环基或7-12元桥环基。

技术方案1a：

一种通式（Ⅰ）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：



（Ⅰ）

其中：

X^1，X^2，X^3，X^4，Y分别独立地为N或CR^3，R^3为氢、卤素、三氟甲基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-N(R^a)(R^{a'})$、氰基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-14元环烷基、6-14元芳基、3-14元杂环基、7-12元螺环基或7-12元桥环基；

L为共价键或$-N(R^a)-$；

L为共价键时，R^1为苯并C_{3-8}环单烯基、苯并C_{4-8}环二烯基、C_{3-8}环单烯并苯基、和C_{4-8}环二烯并苯基、由（苯基或5-6元单环杂芳基）与（C_{3-8}环单烯基、C_{4-8}环二烯基或3-8元杂环烯基）稠合得到的双环杂芳基、7-12元螺环基或7-12元桥环基，且R^1任选地被1-3个R^b取代，

L为$-N(R^a)-$时，R^1为C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基甲酰基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-14元环烷基、6-14元芳基、6-14元芳基C_{1-4}烷基、3-14元杂环基、7-12元螺环基或7-12元桥环基，且R^1任选地被1-3个R^b取代，

R^a、$R^{a'}$独立地代表氢，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，3-14元环烷基，6-14元芳基，3-14元杂环基，7-12元螺环基或7-12元桥环基；

Z为-O-，$-C(R^{4'}R^4)-$或$-N(R^4)-$；

W为-O-，$-C(R^{5'}R^5)-$或$-N(R^5)-$；

R^4，$R^{4'}$，R^5，$R^{5'}$分别独立地为氢，未被取代或被至少一个羟基或至少一个卤素取代的C_{1-6}烷基或3-14元环烷基；

R^2为未被取代或被至少一个R^b取代的6-10元双环杂环烷基、由（苯基或5-6元单

环杂芳基）与（5-6 元单环杂芳基）稠合得到的双环杂芳基、7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基；

R^b 为氢，氧代，卤素，氰基，羟基，氨基，C_{1-6} 烷基胺基，二(C_{1-6} 烷基)胺基，羧基，氨基磺酰基，氨基甲酰基，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基，卤代 C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷氧基，羟基 C_{1-6} 烷基，氨基 C_{1-6} 烷氧基，羧基 C_{1-6} 烷基，氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷基羰氧基，C_{1-6} 烷氧基羰基，C_{1-6} 烷基羰基，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，3-14 元环烷基，3-14 元环烷基氧基，6-14 元芳基，6-14 元芳基氧基，3-14 元杂环基，3-14 元杂环基氧基，7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基。

技术方案 2：

根据技术方案 1a 或技术方案 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：

其中：

X^1，X^2，X^3，X^4 分别独立地为 CR^3，R^3 为氢、卤素、羟基、三氟甲基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、-N(R^a)($R^{a'}$)、氰基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、3-8 元单环环烷基、苯基或 3-8 元单环杂环烷基、3-8 元杂环烯基、5-6 元单环杂芳基；

Y 为 N；

L 为共价键时，R^1 为苯并 C_{3-8} 环单烯基、苯并 C_{4-8} 环二烯基、C_{3-8} 环单烯并苯基、和 C_{4-8} 环二烯并苯基、由（苯基或 5-6 元单环杂芳基）与（C_{3-8} 环单烯基、C_{4-8} 环二烯基或 3-8 元杂环烯基）稠合得到的双环杂芳基、7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基，且 R^1 任选地被 1-3 个 R^b 取代，

L 为-N(R^a)-时，R^1 为 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基甲酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、3-14 元环烷基、6-14 元芳基、6-14 元芳基 C_{1-4} 烷基、3-14 元杂环基、7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基，且 R^1 任选地被 1-3 个 R^b 取代，

R^a、$R^{a'}$ 独立地代表氢，C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，3-14 元环烷基，6-14 元芳基，3-14 元杂环基，7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基；

Z 为-C($R^{4'}R^4$)-；

W 为-N(R^5)-；

R^4，$R^{4'}$，R^5 分别独立地为氢，未被取代或被至少一个羟基或至少一个卤素取代的 C_{1-6} 烷基或 3-14 元环烷基；

R^2 为未被取代或被至少一个 R^b 取代的 6-10 元双环杂环烷基、由（苯基或 5-6 元单

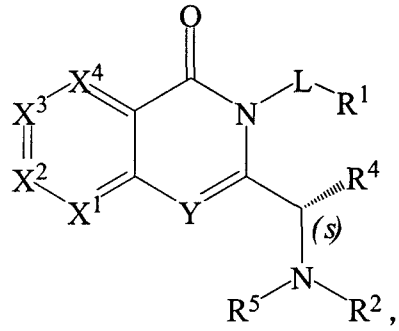
环杂芳基）与（5-6 元单环杂芳基）稠合得到的双环杂芳基、7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基；

R^b 为氢，氧代，卤素，氰基，羟基，氨基，C_{1-6} 烷基胺基，二(C_{1-6} 烷基)胺基，羧基，氨基磺酰基，氨基甲酰基，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基，卤代 C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷氧基，羟基 C_{1-6} 烷基，氨基 C_{1-6} 烷氧基，羧基 C_{1-6} 烷基，氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷基羰氧基，C_{1-6} 烷氧基羰基，C_{1-6} 烷基羰基，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，3-8 元环烷基，3-8 元环烷基氧基，苯基，苯基氧基，3-8 元单环杂环烷基、3-8 元杂环烯基、5-6 元单环杂芳基、3-8 元单环杂环烷基氧基、3-8 元杂环烯基氧基、5-6 元单环杂芳基氧基。

技术方案 3：

根据技术方案 1a 或技术方案 1-2 中任一个所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物，

其中：通式（Ⅰ）的化合物具有以下结构：



其中 X^1，X^2，X^3，X^4，Y，L，R^1，R^2，R^4 和 R^5 具有如技术方案 1, 1a 或 2 中所述的含义。

技术方案 4：

根据技术方案 1a 或技术方案 1-3 中任一个所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物，

其中：

X^1，X^2，X^3，X^4 分别独立地为 CR^3，R^3 为氢、卤素、羟基、三氟甲基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或氨基；

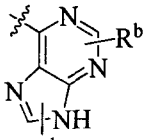
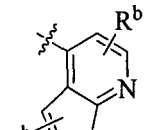
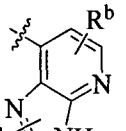
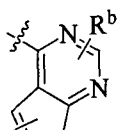
Y 为 N；

L 为共价键，R^1 为由（苯基或 5-6 元单环杂芳基）与（C_{3-8} 环单烯基或 C_{4-8} 环二烯基或 3-8 元杂环烯基）稠合得到的双环杂芳基或 7-12 元螺杂环基，且 R^1 任选地被 1-3 个 R^b 取代，

Z 为-CH(R^4)-；

W 为-N(R^5)-；

R^4，R^5 分别独立地为氢、未被取代或被至少一个羟基或至少一个卤素取代的 C_{1-3} 烷基或 3-5 元环烷基；

R^2 为  ， ， 或 ；

R^b 为氢，氧代，卤素，氰基，C_{1-3} 烷基，C_{1-3} 烷氧基，三氟甲基，氨基或 3-8 元单环杂环烷基、3-8 元杂环烯基、5-6 元单环杂芳基。

技术方案 5：

根据技术方案 1a 或技术方案 1-4 中任一个所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：

其中：

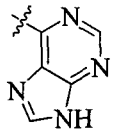
X^1，X^2，X^3，X^4 分别独立地为 CR^3，R^3 为氢、氟、氯、三氟甲基或甲基；

Y 为 N；

L 为共价键，R^1 为由（苯基或 5-6 元单环杂芳基）与（C_{5-6} 环单烯基或 C_{5-6} 环二烯基或 5-6 元杂环烯基）稠合得到的双环杂芳基或 7-12 元螺杂环基，且 R^1 任选地被 1-3 个 R^b 取代，

Z 为-CH(R^4)-，R^4 为氢、未被取代或至少被一个羟基或氟取代的 C_{1-3} 烷基或环丙基；

W 为-N(R^5)-，R^5 分别独立地为氢或甲基；

R^2 为  ；

R^b 为卤素。

技术方案 6：

根据技术方案 1a 或技术方案 1-5 中任一个所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：

其中：

X^1，X^2，X^3，X^4 分别独立地为 CR^3，R^3 为氢、卤素、羟基、三氟甲基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、-N(R^a)($R^{a'}$)或氰基；

Y 为 N；

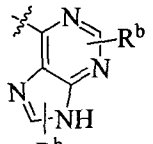
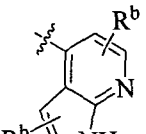
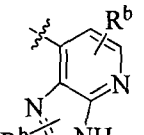
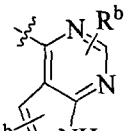
L 为-N(R^a)-，R^1 为 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基甲酰基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-6 元环烷基、6-14 元芳基、6-14 元芳基 C_{1-3}烷基、3-14 元杂环基、7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基，且 R^1 任选地被 1-3 个 R^b 取代，

R^a、$R^{a'}$独立地代表氢，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，3-14 元环烷基，6-14 元芳基，3-14 元杂环基，7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基；

Z 为-CH(R^4)-；

W 为-N(R^5)-；

R^4，R^5 分别独立地为氢，未被取代或被至少一个羟基或至少一个卤素取代的 C_{1-3}烷基或 3-5 元环烷基；

R^2 为  ， ， 或 ；

R^b 为氢，氧代，卤素，氰基，羟基，氨基，C_{1-6}烷基胺基，二(C_{1-6}烷基)胺基，羧基，氨基磺酰基，氨基甲酰基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烷基，卤代 C_{1-6}烷基，3-6 元环烷基，3-6 元环烷基氧基，3-8 元单环杂环烷基、3-8 元杂环烯基、5-6 元单环杂芳基、3-8 元单环杂环烷基氧基、3-8 元杂环烯基氧基、5-6 元单环杂芳基氧基。

技术方案 7：

根据技术方案 1a 或技术方案 1-6 中任一个所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：

其中：

X^1，X^2，X^3，X^4 分别独立地为 CR^3，R^3 为氢、卤素、羟基、三氟甲基、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}烷氧基；

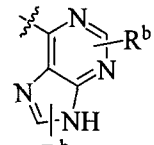
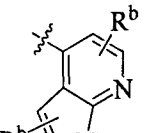
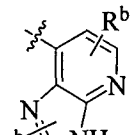
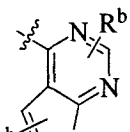
Y 为 N；

L 为-N(R^a)-，R^1 为 C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基甲酰基、C_{1-3}烷基磺酰基、3-6 元环烷基、6-14 元芳基、6-14 元芳基 C_{1-3}烷基、5-6 元单环杂环烷基、5-6 元杂环烯基、5-6 元单环杂芳基、6-10 元双环杂环烷基、7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基，且 R^1 任选地被 1-3 个 R^b 取代，

R^a 代表氢，C_{1-6}烷基、3-14 元环烷基或 6-14 元芳基；

Z 为-CH(R^4)-，R^4 为氢、未被取代或被至少一个羟基或至少一个卤素取代的 C_{1-3}烷基或环丙基；

W 为-N(R^5)-，R^5 分别独立地为氢或甲基；

R^2 为  ， ， 或 ；

R^b 为氢，氧代，卤素，氰基，羟基，氨基，C_{1-6} 烷基胺基，二(C_{1-6} 烷基)胺基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基，3-6 元环烷基，3-6 元环烷基氧基，5-6 元单环杂环烷基、5-6 元杂环烯基、5-6 元单环杂芳基、5-6 元单环杂环烷基氧基、5-6 元杂环烯基氧基、5-6 元单环杂芳基氧基。

技术方案 8：

根据技术方案 1a 或技术方案 1-7 中任一个所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：

其中：

X^1，X^2，X^3，X^4 分别独立地为 CR^3，R^3 为氢、氟、氯，羟基、三氟甲基或甲基；

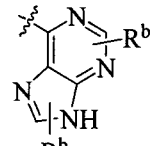
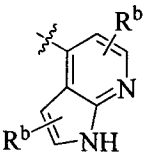
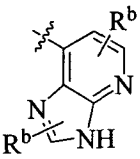
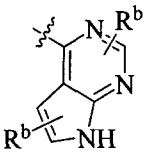
Y 为 N；

L 为-N(R^a)-，R^1 为 C_{1-3} 烷基、乙酰基、甲基磺酰基、苯基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、咪唑烷基、吡唑烷基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、吡啶并吡唑基、嘌呤基、哌嗪基、喹啉基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、吡嗪基、吡啶-2-酮基、环己基、环戊基或苄基，且 R^1 任选地被 1-3 个 R^b 取代，

R^a 代表氢，C_{1-3} 烷基、3-8 元环烷基或 6-14 元芳基；

Z 为-CH(R^4)-，R^4 为氢、未被取代或被至少一个羟基或至少一个氟取代的 C_{1-3} 烷基或环丙基；

W 为-N(R^5)-，R^5 分别独立地为氢或甲基；

R^2 为  ， ， 或 ；

R^b 为氢，氧代，卤素，氰基，羟基，氨基，C_{1-6} 烷基胺基，二(C_{1-6} 烷基)胺基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基，3-6 元环烷基，3-6 元环烷基氧基，5-6 元单环杂环烷基、5-6 元杂环烯基、5-6 元单环杂芳基、5-6 元单环杂环烷基氧基、5-6 元杂环烯基氧基、5-6 元单环杂芳基氧基。

技术方案 9：

根据技术方案 1a 或技术方案 1-8 中任一个所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：

其中：

X^1，X^2，X^3，X^4 分别独立地为 CR^3，R^3 为氢、氟、氯、羟基、三氟甲基或甲基；

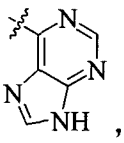
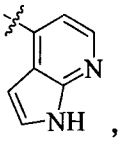
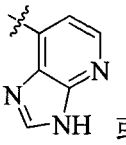
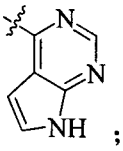
Y 为 N；

L 为-N(R^a)-，R^1 为 C_{1-3} 烷基、乙酰基、甲基磺酰基、苯基、吡啶基、吡啶-2-酮基、环己基、环戊基或苄基，且 R^1 任选地被 1-3 个 R^b 取代，

R^a 代表氢，甲基，乙基，环丙基或苯基；

Z 为-CH(R^4)-，R^4 为氢、未被取代或被至少一个羟基或至少一个氟取代的 C_{1-3} 烷基或环丙基；

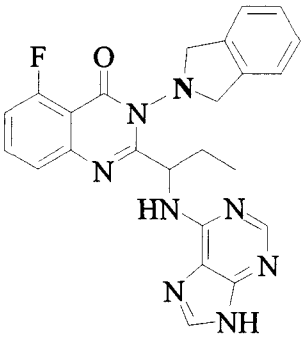
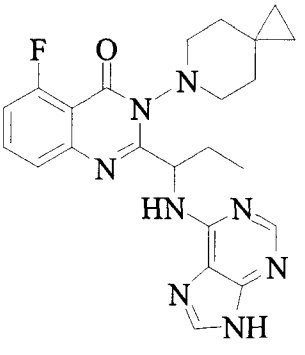
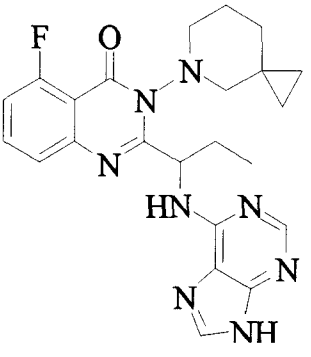
W 为-N(R^5)-，R^5 分别独立地为氢或甲基；

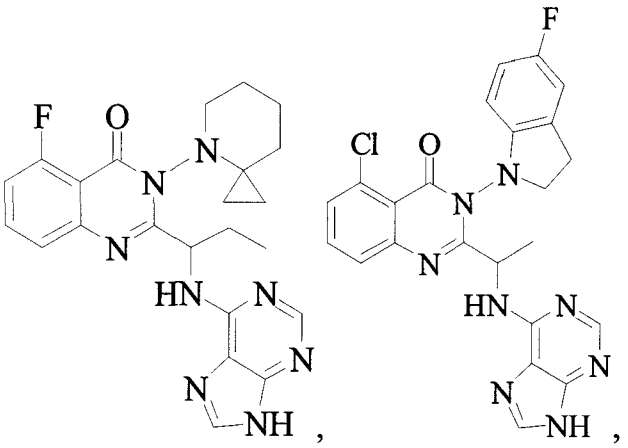
R^2 为  ，  ，  或  ；

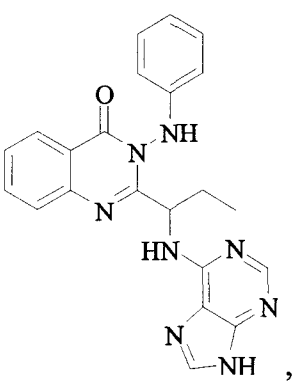
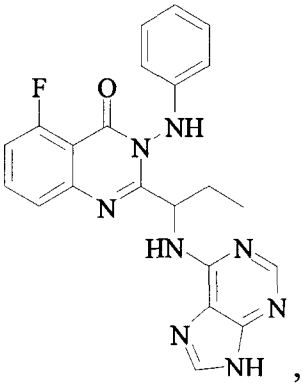
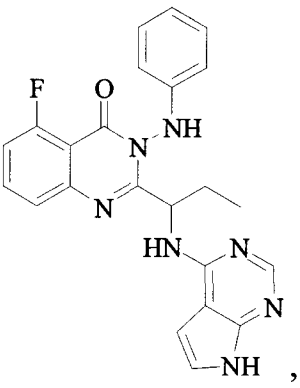
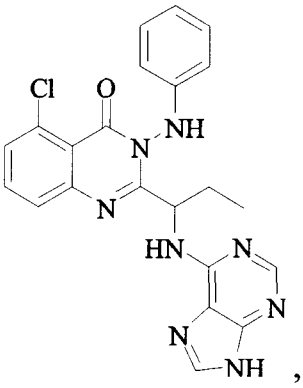
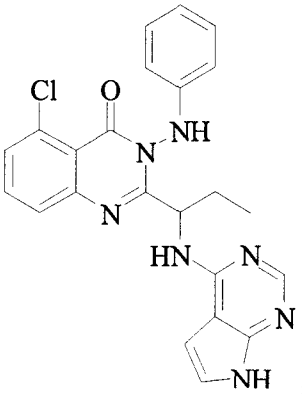
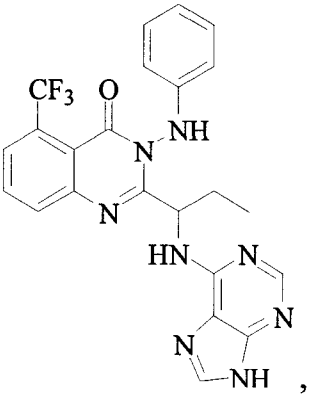
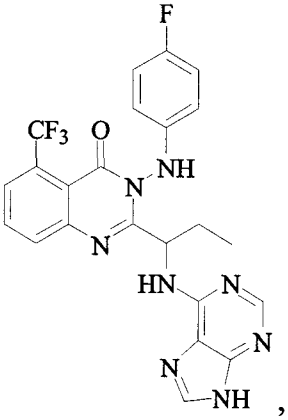
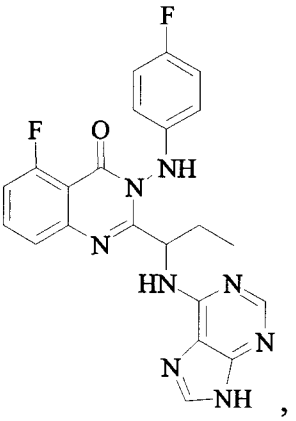
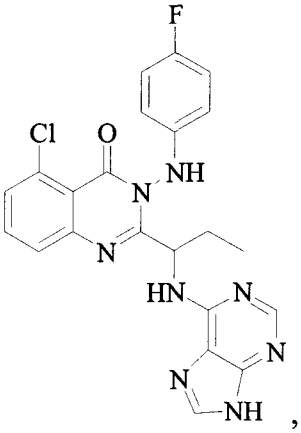
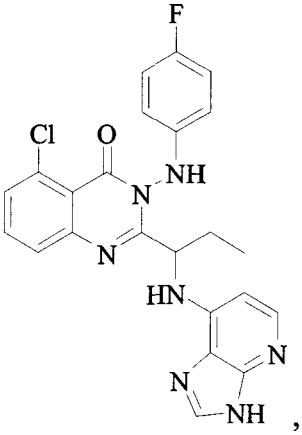
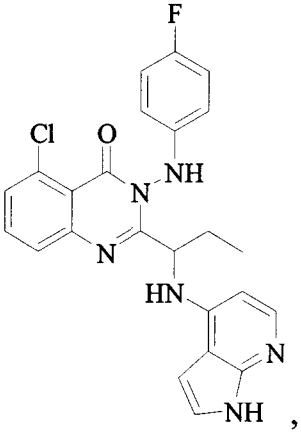
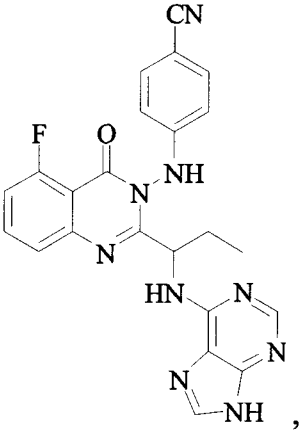
R^b 为氢，氧代，卤素，氰基，C_{1-3} 烷基，C_{1-3} 烷氧基或三氟甲基。

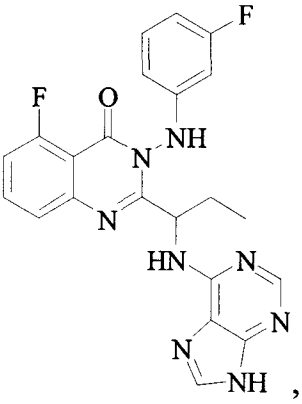
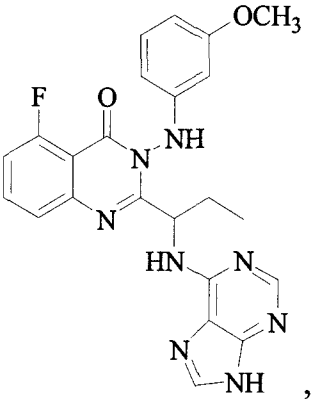
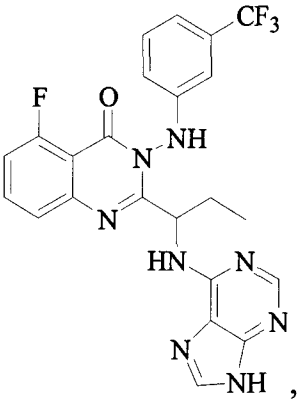
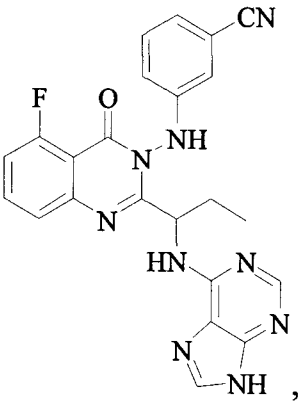
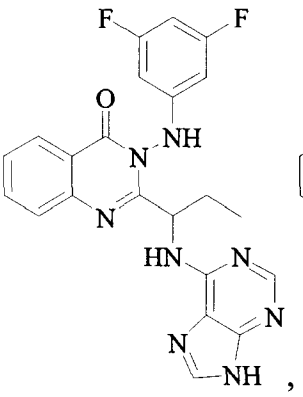
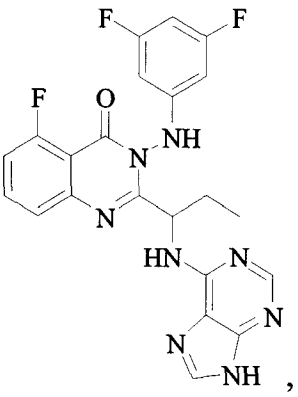
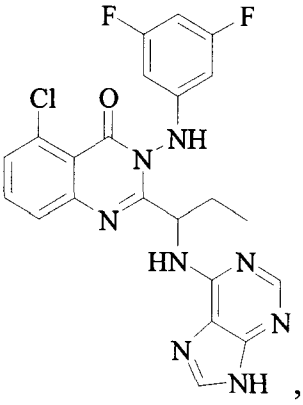
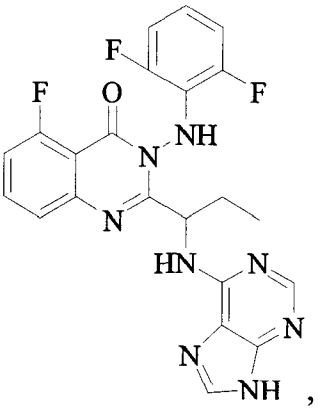
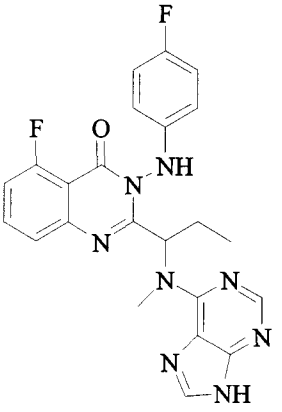
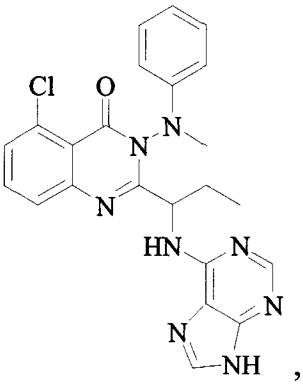
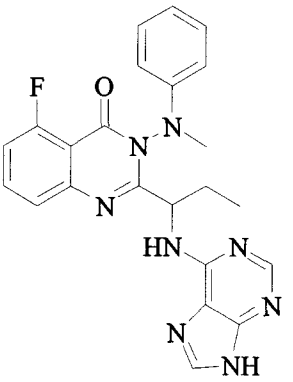
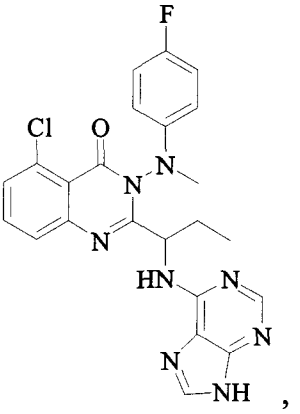
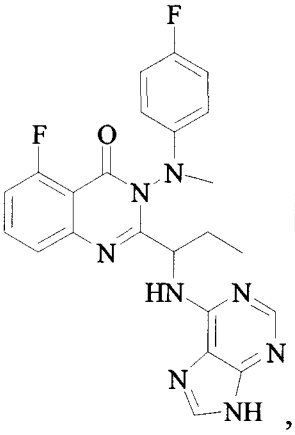
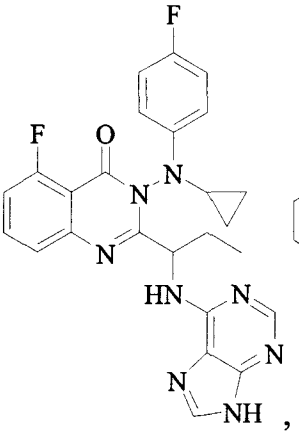
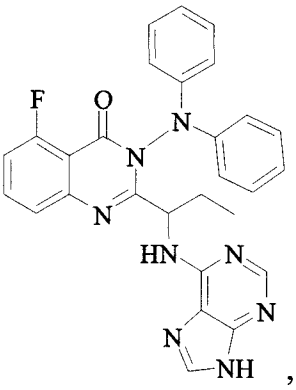
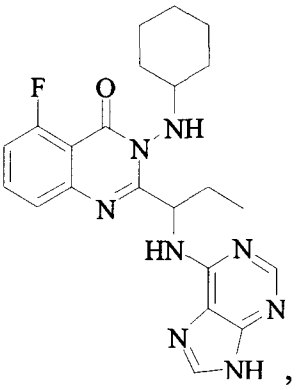
技术方案 10：

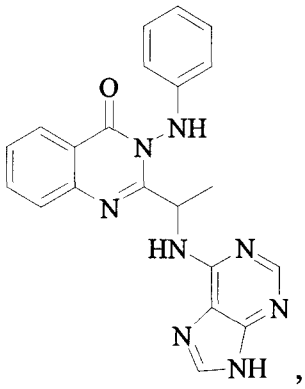
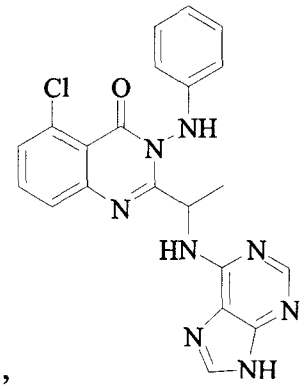
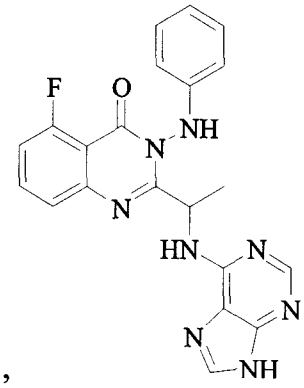
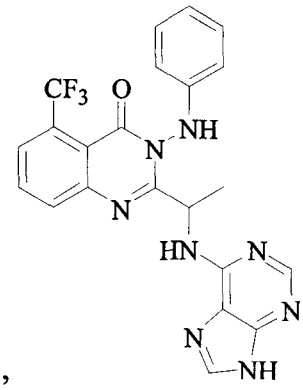
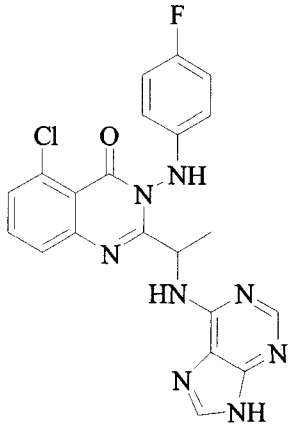
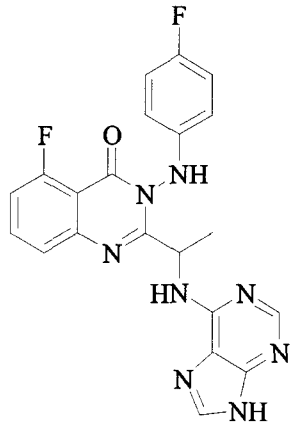
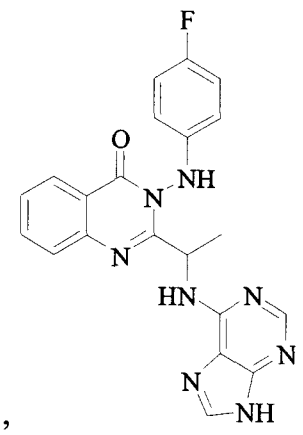
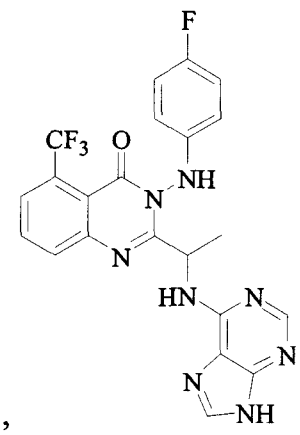
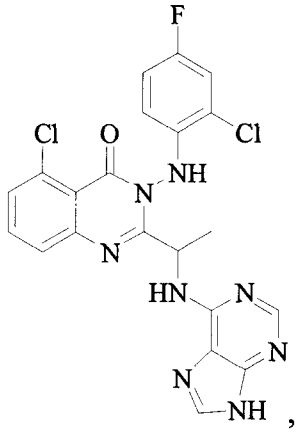
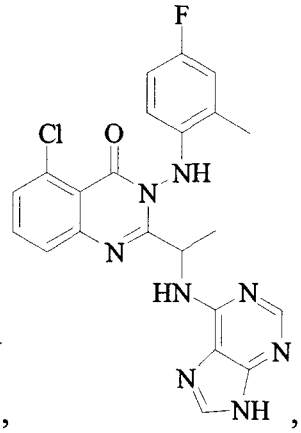
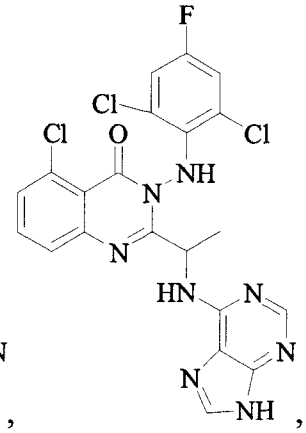
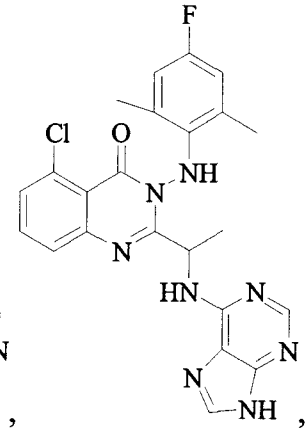
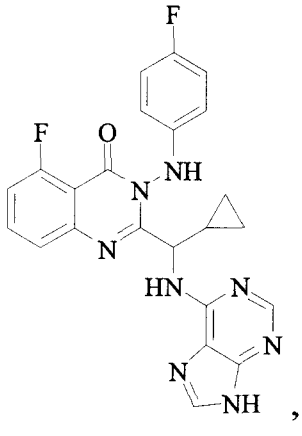
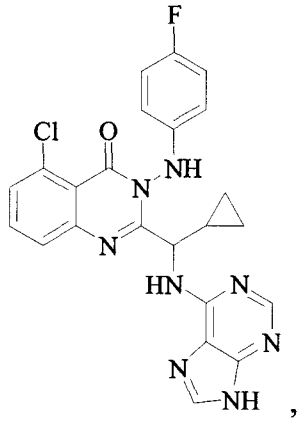
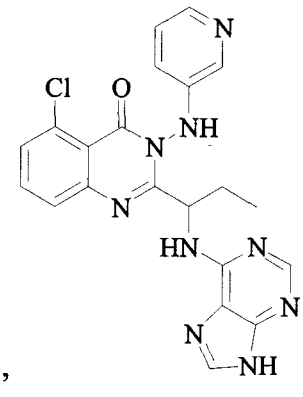
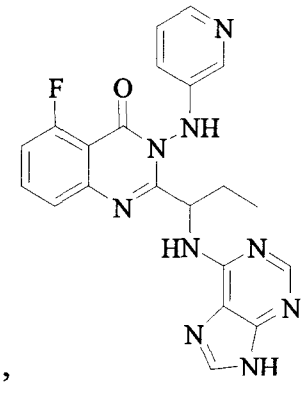
根据技术方案 1a 或技术方案 1-9 中任一个所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物，所述化合物选自：

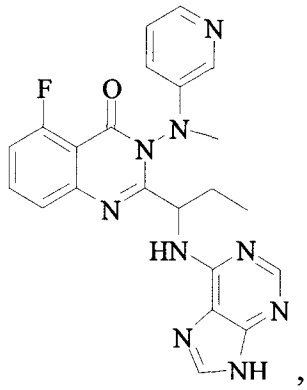
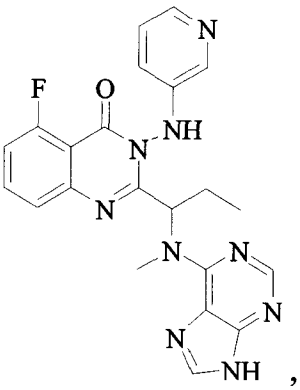
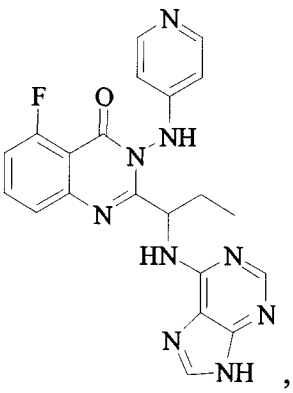
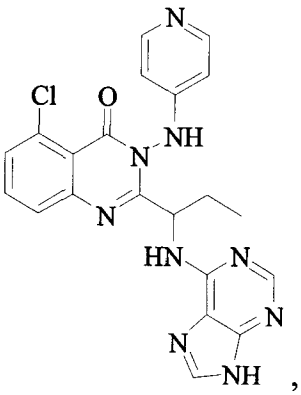
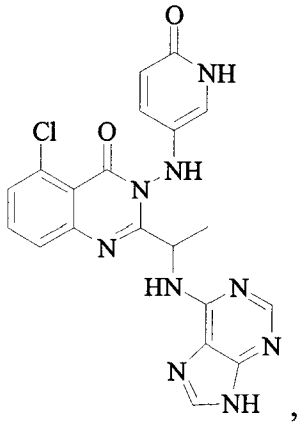
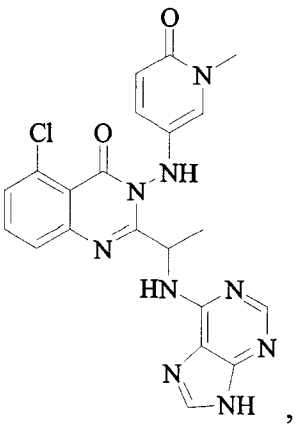
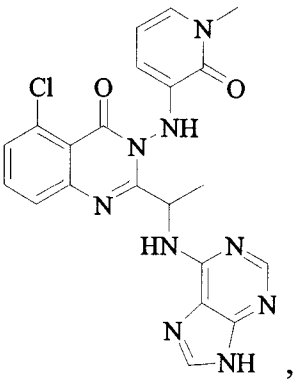
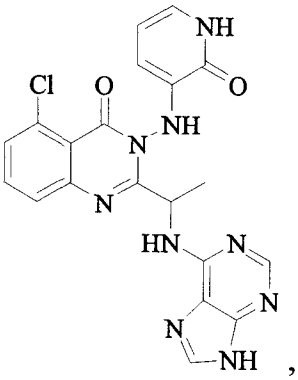
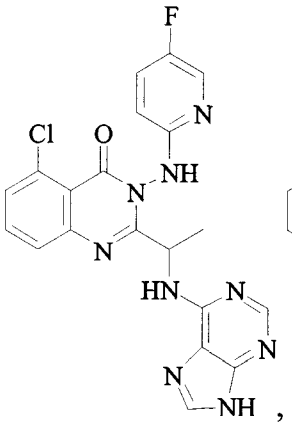
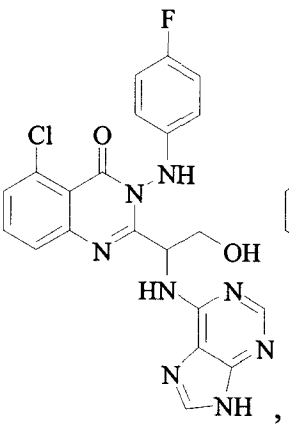
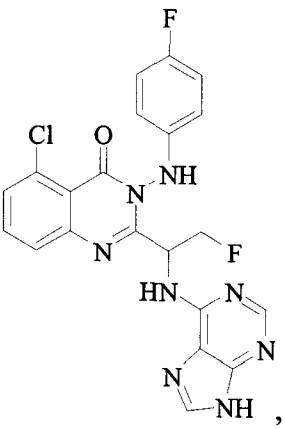
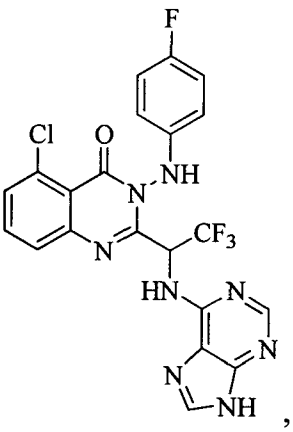
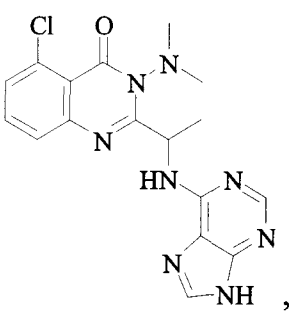
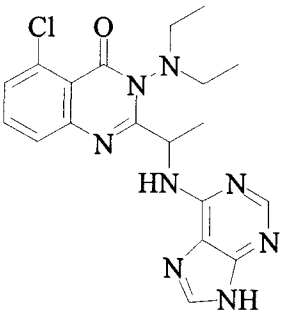
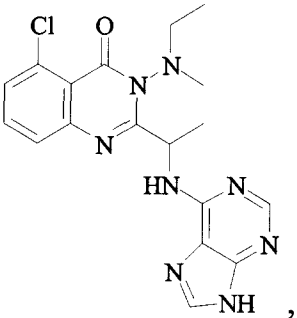
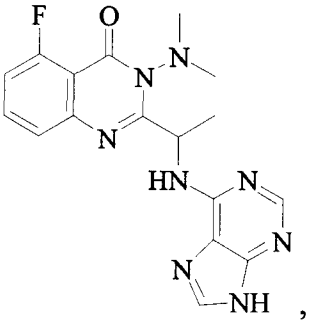
 ，  ，  ，

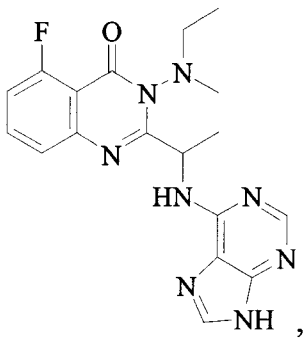
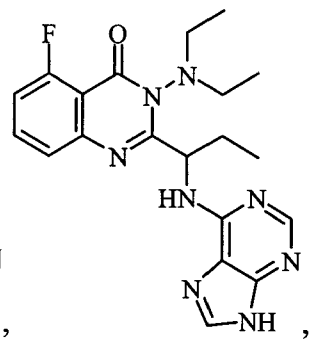
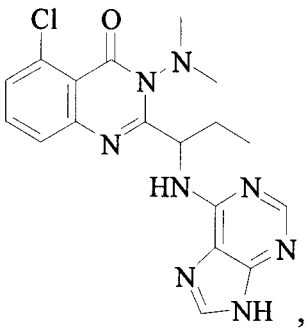
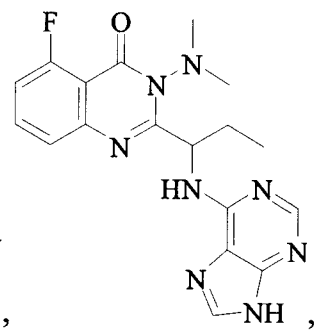
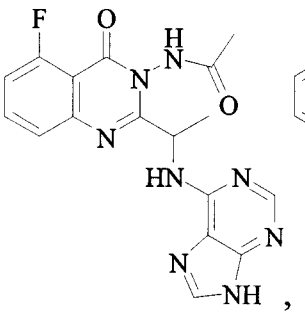
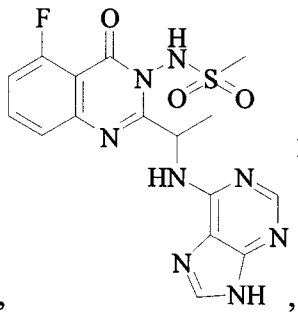
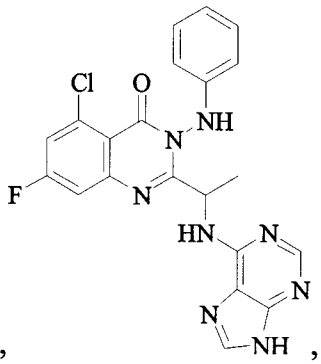
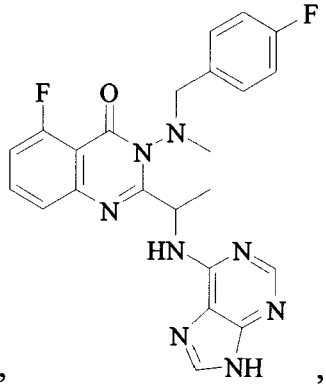
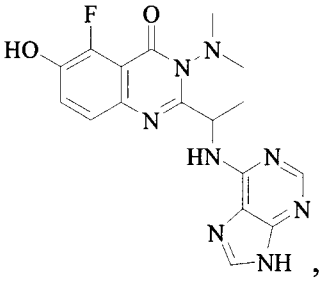
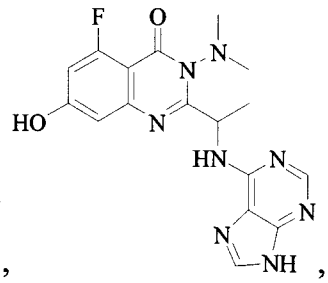
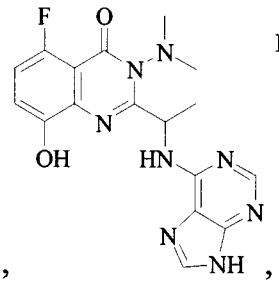
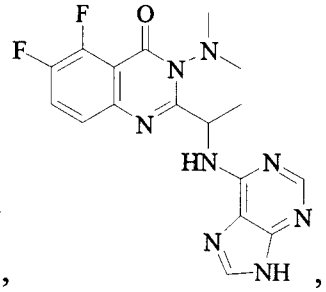
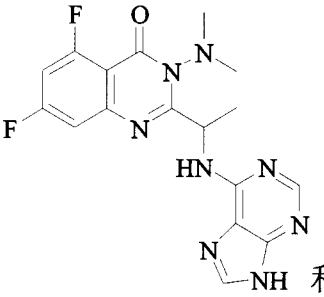
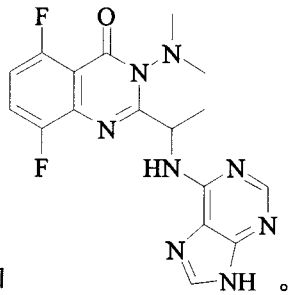



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

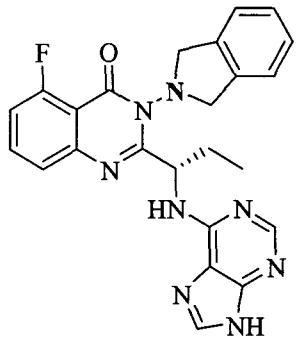
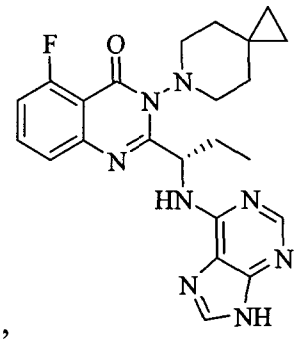
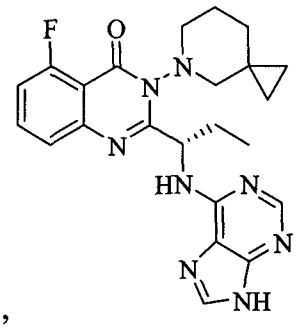
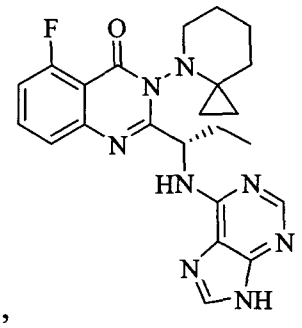
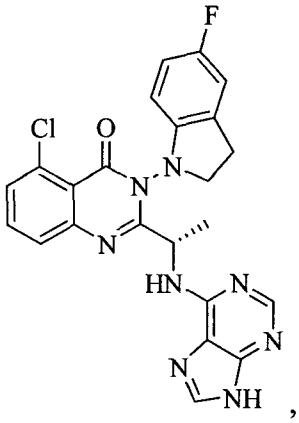
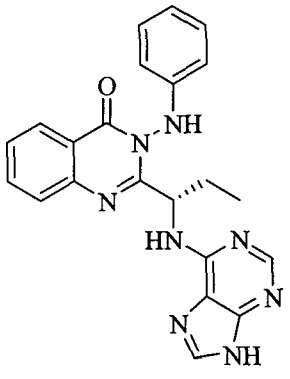
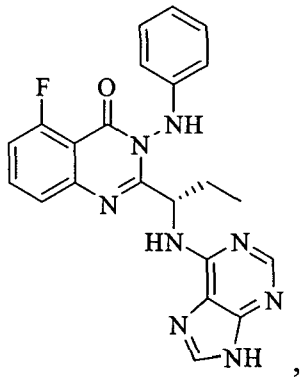
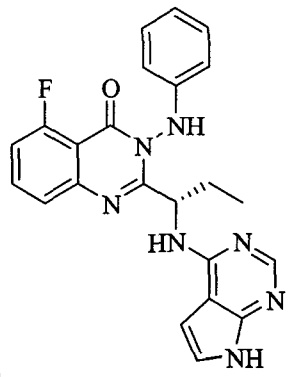
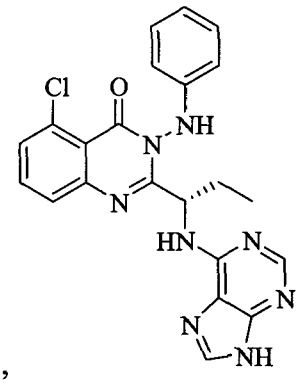
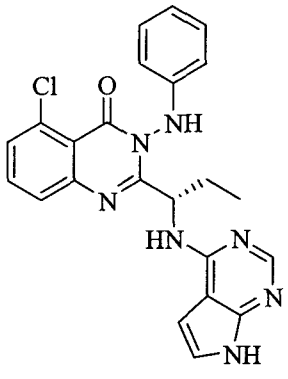
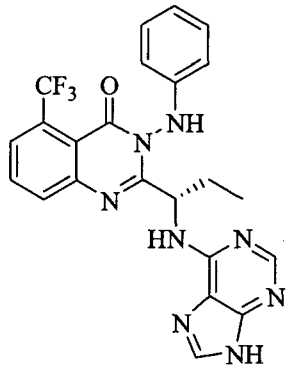
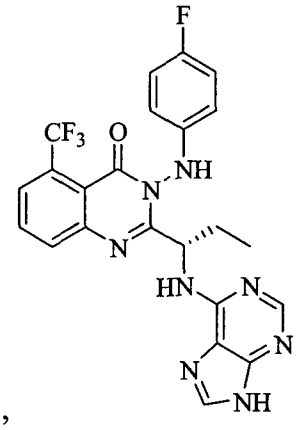
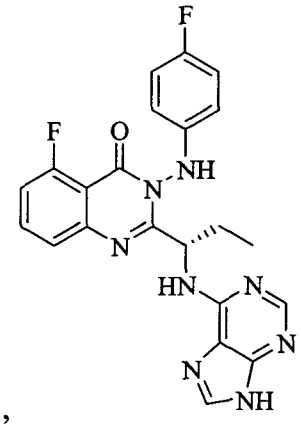

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

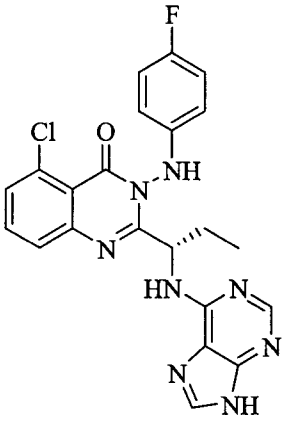
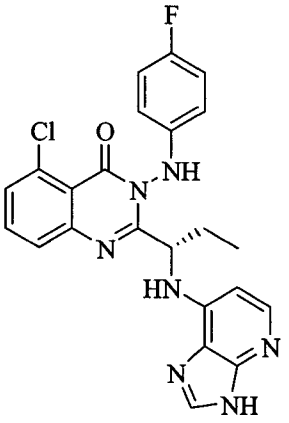
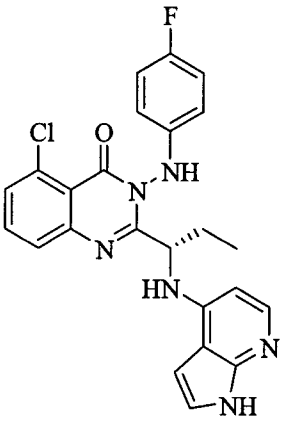
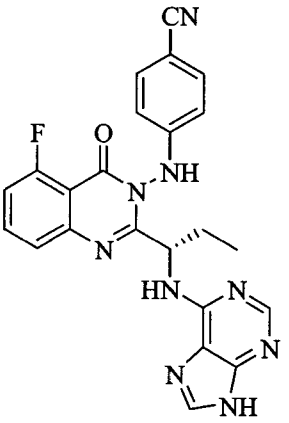
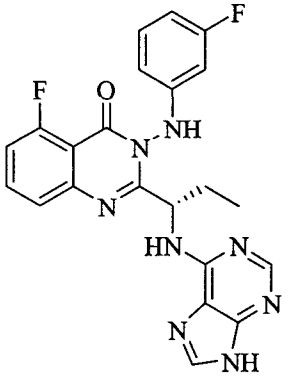
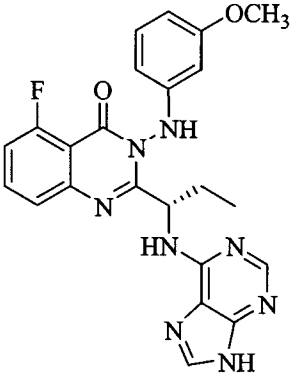
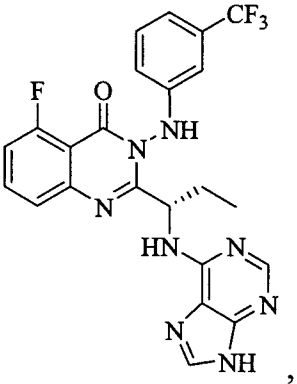
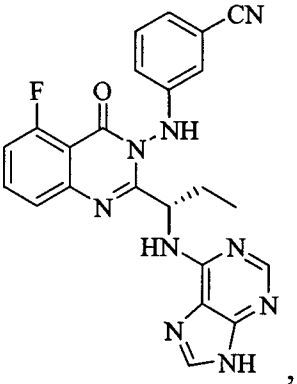
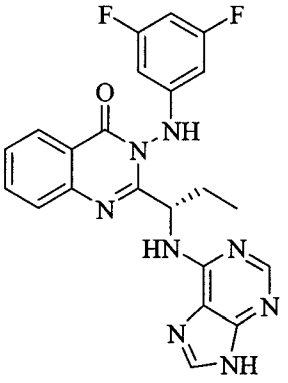
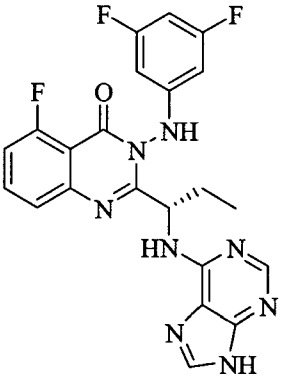
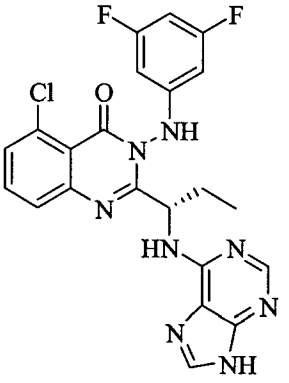
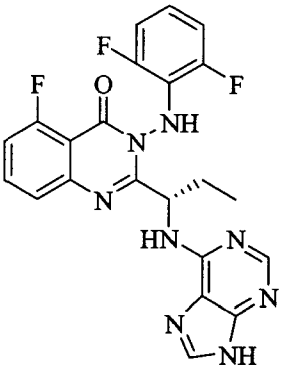
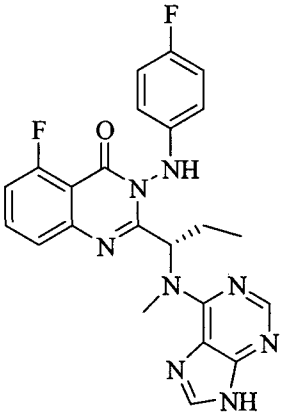
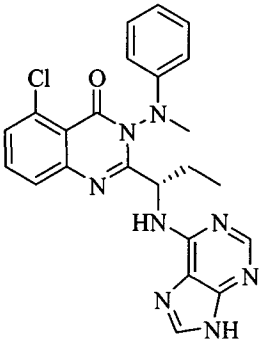
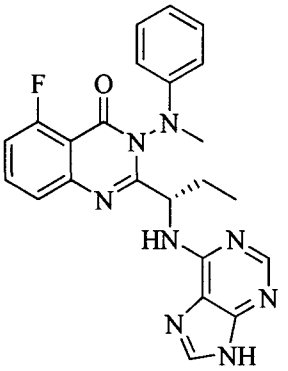
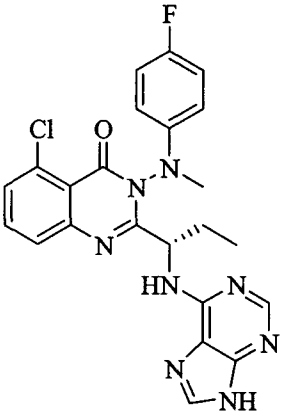

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

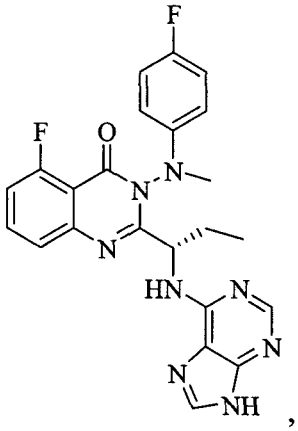
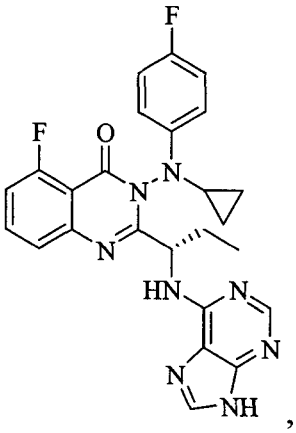
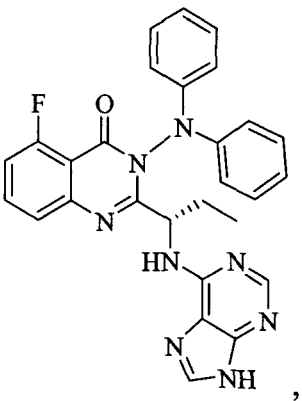
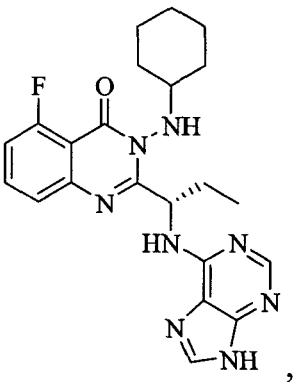
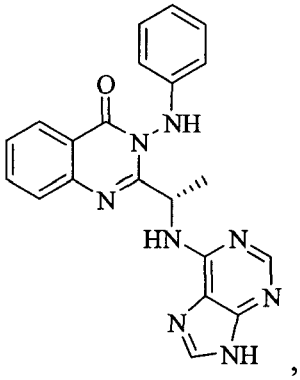
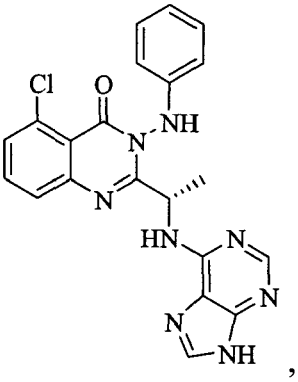
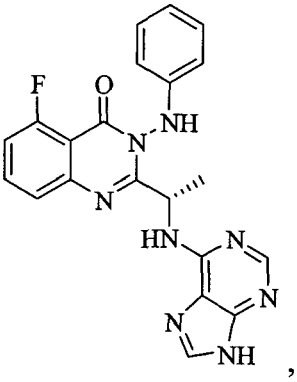
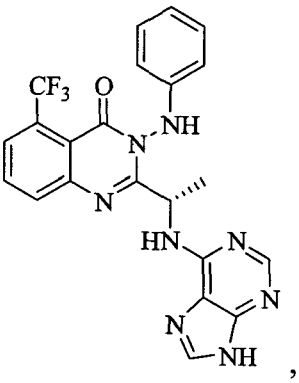
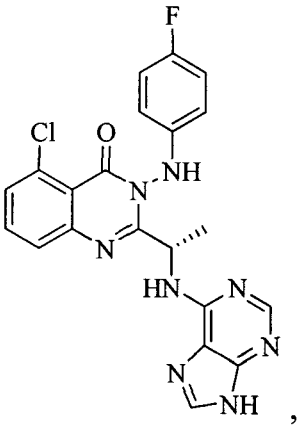
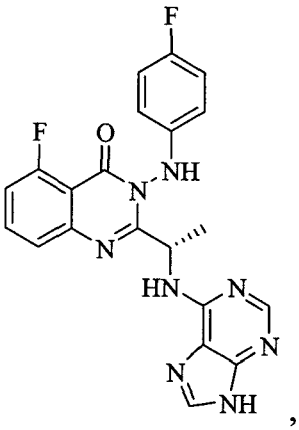
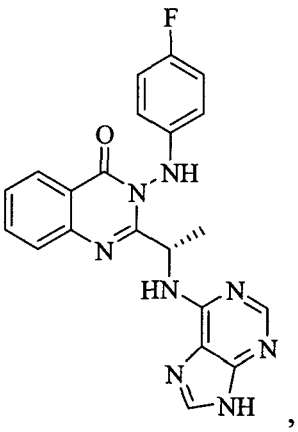
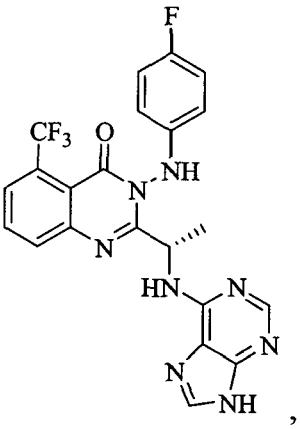
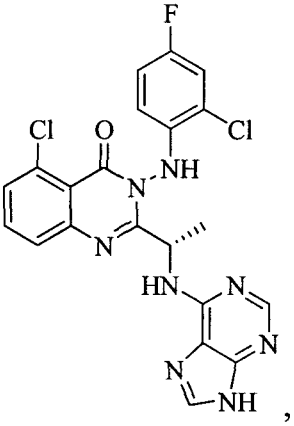
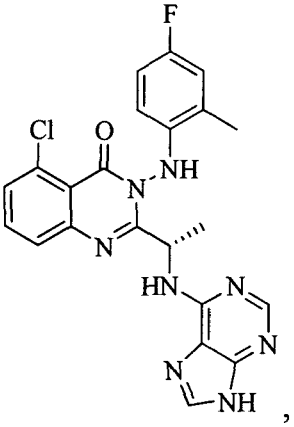
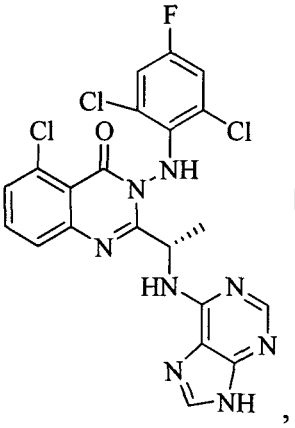
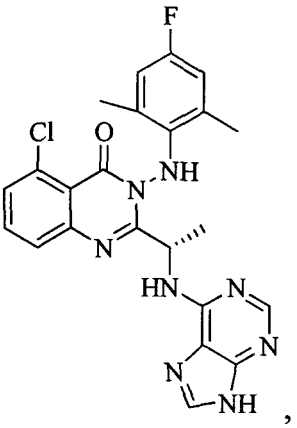

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

和

。

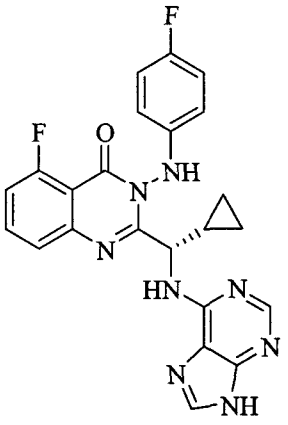
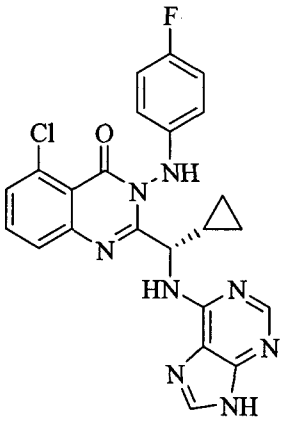
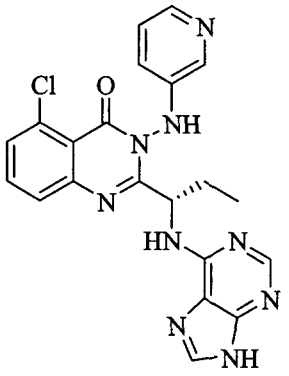
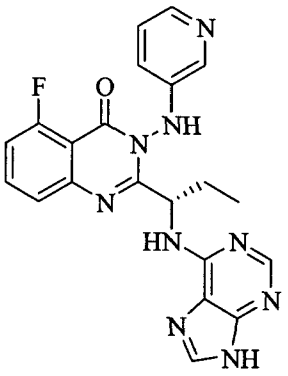
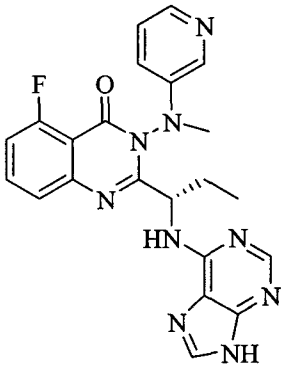
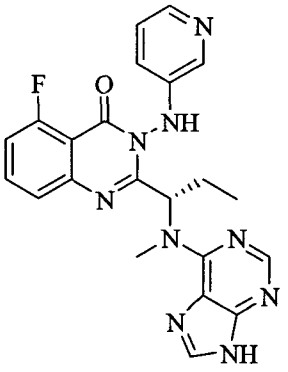
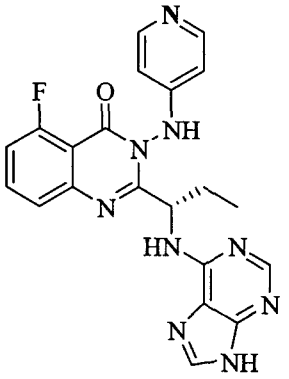
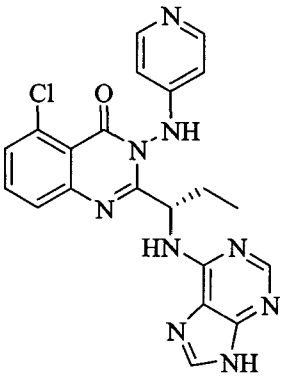
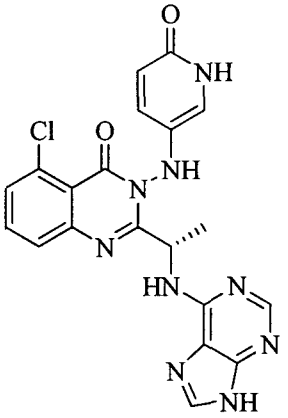
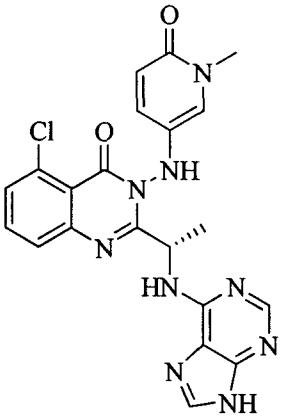
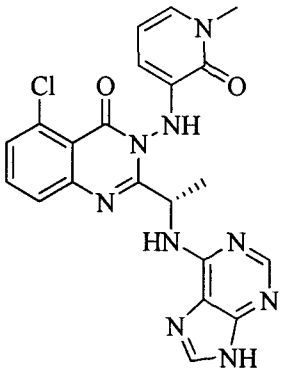
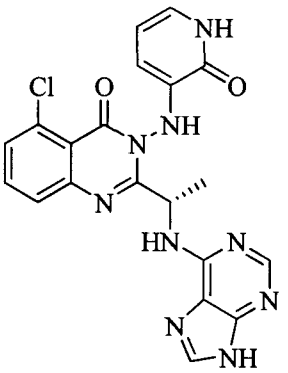
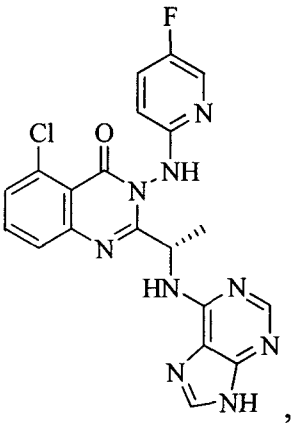
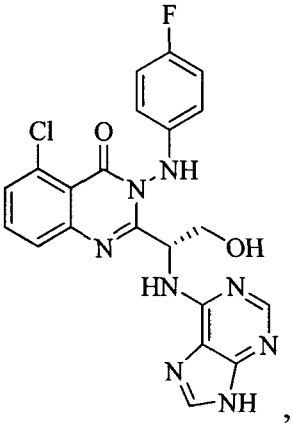
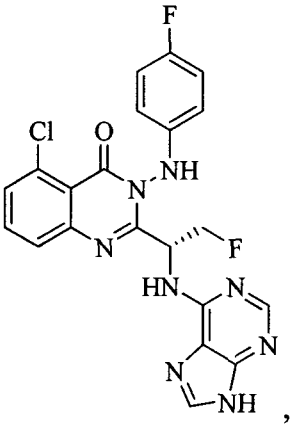
技术方案 11：

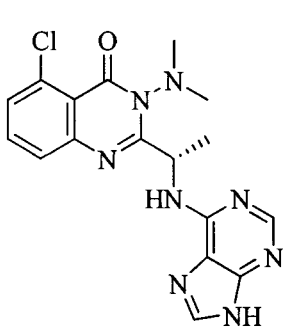
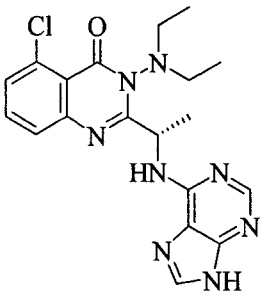
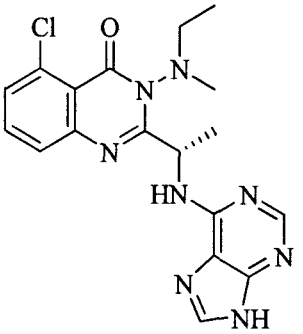
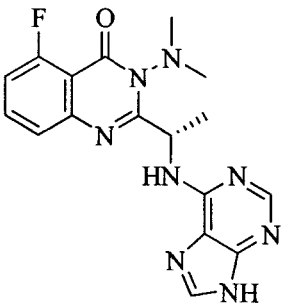
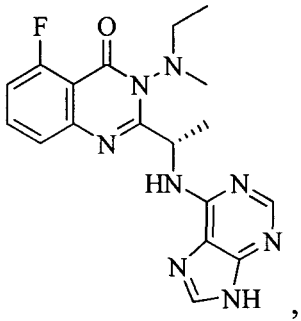
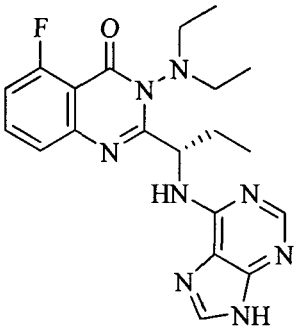
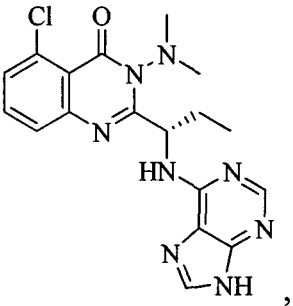
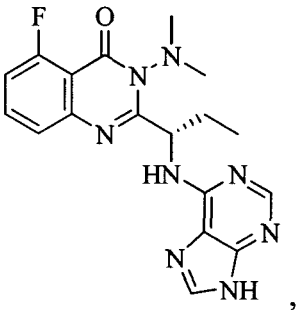
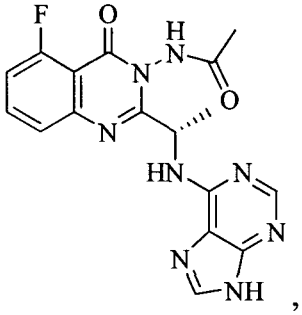
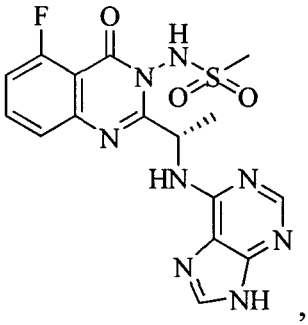
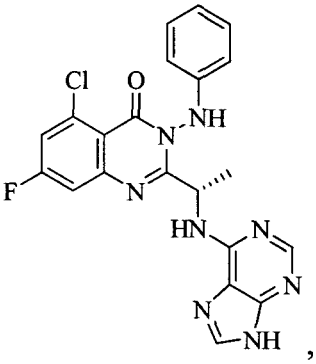
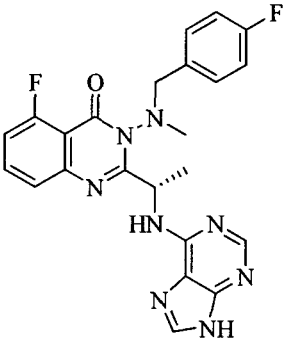
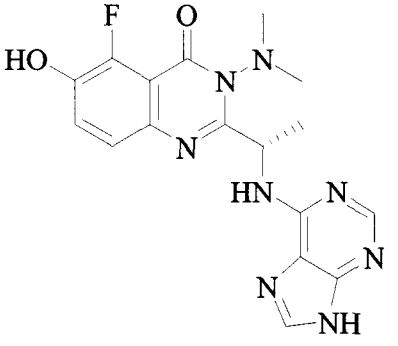
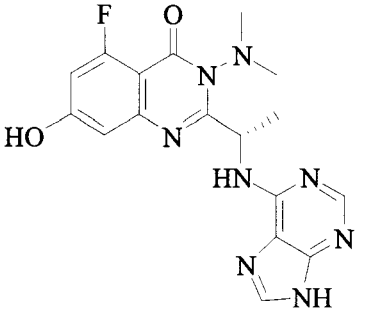
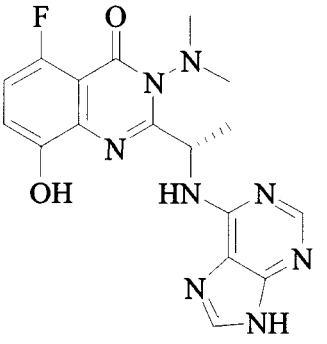
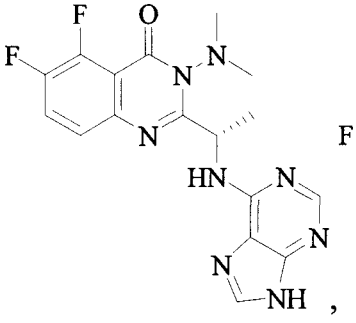
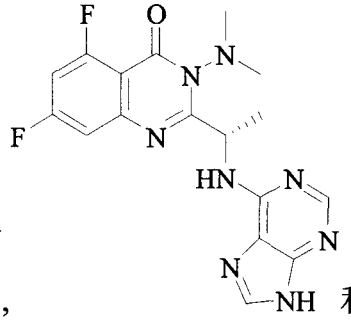
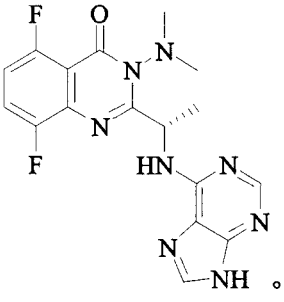
根据技术方案 1a 或技术方案 1-10 中任一个所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物，所述化合物选自：


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

和

。

技术方案 12：

一种药物组合物，其包括技术方案 1a 或技术方案 1-11 中任一个所述的化合物、其药学

上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物，以及一种或多种药用载体。

技术方案 13：

技术方案 1a 或技术方案 1-11 中任一个所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物或者技术方案 12 所述的组合物在制备用于治疗和/或预防炎性疾病和/或肿瘤的药物中的用途。

技术方案 14：

一种治疗和/或预防炎性疾病和/或肿瘤的方法，所述方法包括给予需要其的受试者治疗有效量的技术方案 1a 或技术方案 1-11 中任一个所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物或者治疗有效量的技术方案 12 所述的组合物。

技术方案 15：

技术方案 1a 或技术方案 1-11 中任一个所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物或者技术方案 12 所述的组合物，其用于治疗和/或预防炎性疾病和/或肿瘤。

技术方案 16：

在技术方案 13、14 和 15 中，所述的炎性疾病选自过敏、哮喘、类风湿性关节炎、骨关节炎、过敏性结膜炎、过敏性角膜炎、干眼症、慢性阻塞性肺病（COPD）、红斑狼疮、牛皮癣、多发性硬化和晚期肾病，而所述肿瘤选自白血病、淋巴瘤、骨髓增生症、非霍奇金氏淋巴瘤和慢性自发性骨髓纤维变性。

4、具体实施方式

定义

在本发明中，术语“卤素”是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

在本发明中，术语“烷基”是指直链或支链的、不具有双键或三键的烃基基团。烷基的实例包括 C_{1-6} 烷基、C_{1-5} 烷基、C_{1-4} 烷基、和 C_{1-3} 烷基，其各自具有 1-6 个碳原子、1-5 个碳原子、1-4 个碳原子和 1-3 个碳原子。烷基的具体实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、正戊基、3-甲基丁基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、正己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、和 1,2-二甲基丙基。

在本发明中，术语“环烷基”是指不具有双键或三键的环状的烃基基团。从环烷基的成环碳原子的原子数来看，环烷基包括 3-14 元环烷基、3-12 元环烷基、3-10 元环烷基、

3-8 元环烷基、3-6 元环烷基、5-10 元环烷基、5-8 元环烷基、和 4-6 元环烷基，其各自具有 3-14 个成环碳原子、3-12 个成环碳原子、3-10 个成环碳原子、3-8 个成环碳原子、3-6 个成环碳原子、5-10 个成环碳原子、5-8 个成环碳原子、和 4-6 个成环碳原子。从环烷基的环数来看，环烷基包括单环环烷基和稠环环烷基。单环环烷基仅具有一个环。稠环环烷基是指由两个或更多个单环环烷基彼此共用两个相邻的碳原子所形成的基团。单环环烷基包括 3-8 元单环环烷基、3-6 元单环环烷基、5-8 元单环环烷基、和 5-6 元单环环烷基。单环环烷基的具体实例包括环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、和环辛烷基。单环环烷基还可以进一步被取代，例如被 C_{1-6} 烷基取代的 3-8 元单环环烷基包括但不限于：甲基环丙烷基、二甲基环丙烷基、甲基环丁烷基、二甲基环丁烷基、甲基环戊烷基、二甲基环戊烷基、甲基环己烷基、和二甲基环己烷基。稠环环烷基包括 6-14 元稠环环烷基、6-12 元稠环环烷基、8-12 元稠环环烷基、7-10 元稠环环烷基，如 6-14 元二环环烷基、6-12 元二环环烷基、8-12 元二环环烷基、7-10 元二环环烷基。稠环环烷基的实例包括但不限于：二环[3.1.0]己烷基、二环[4.1.0]庚烷基、二环[2.2.0]己烷基、二环[3.2.0]庚烷基、二环[4.2.0]辛烷基、八氢-1*H*-茚基、十氢化萘基、和十四氢菲基。

在本发明中，术语“烯基”是指含有至少一个双键的直链或支链的烃基基团。烯基包括 C_{2-6} 烯基、C_{2-5} 烯基、C_{2-4} 烯基、和 C_{2-3} 烯基，其各自具有 2-6 个碳原子、2-5 个碳原子、2-4 个碳原子、和 2-3 个碳原子。烯基的实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-1-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、4-甲基-1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-1-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-1-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1,3-二甲基-3-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、3,3-二甲基-1-丁烯基、3,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯

基、1-乙基-1-甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-甲基-1-丙烯基、1-乙基-2-甲基-2-丙烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯、和 1,4-己二烯。

在本发明中，术语“环烯基”是指含有至少一个双键的环状的烃基。环烯基包括 C_{3-8} 环单烯基、C_{3-7} 环单烯基、和 C_{3-6} 环单烯基，其各自具有 3-8 个碳原子、3-7 个碳原子、和 3-6 个碳原子。环烯基还包括 C_{4-8} 环二烯基、C_{4-7} 环二烯基、和 C_{4-6} 环二烯基，其各自具有 4-8 个碳原子、4-7 个碳原子、和 4-6 个碳原子。环烯基还包括环三烯基和环四烯基等。环烯基的具体实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、1,3-环戊二烯基、环己烯基、1,4-环己二烯基、和环辛四烯基。

在本发明中，术语“炔基”是指含有至少一个三键的直链或支链的烃基。炔基包括 C_{2-6} 炔基、C_{2-5} 炔基、C_{2-4} 炔基、和 C_{2-3} 炔基，其各自具有 2-6 个碳原子、2-5 个碳原子、2-4 个碳原子、和 2-3 个碳原子。炔基的具体实例包括但不限于乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、1-乙基-2-丙炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、3-甲基-4-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、1,1-二甲基-2-丁炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基、1,2-二甲基-3-丁炔基、2,2-二甲基-3-丁炔基、1-乙基-2-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-乙基-3-丁炔基、和 1-乙基-1-甲基-2-丙炔基。

在本发明中，术语“烷氧基”是指“烷基氧基”或 “烷基-O-”，其中烷基是如前文所定义的。烷氧基包括 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-5} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-3} 烷氧基，其各自具有 1-6 个碳原子、1-5 个碳原子、1-4 个碳原子、和 1-3 个碳原子。烷氧基的具体实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、新戊氧基、和己氧基。

在本发明中，术语“芳基”是指芳香族的烃基基团。从芳基的成环碳原子的原子数来看，芳基包括 6-14 元芳基、8-14 元芳基、6-10 元芳基、和 6-8 元芳基，其各自具有 6-14 个成环碳原子、8-14 个成环碳原子、6-10 个成环碳原子、6-8 个成环碳原子。从芳基的环数来看，芳基包括单环芳基和稠环芳基。单环芳基仅具有一个环。单环芳基的实例是苯基。稠环芳基是指由两个或更多个单环结构彼此共用两个相邻的碳原子所形成的基团，其中至少一个单环结构是芳香性的。稠环芳基包括“完全芳香性稠环芳基”和“部分芳香性稠环芳基”。完全芳香性稠环芳基是指形成稠环芳基的全部的环是芳香性的。完全芳香性稠环芳基的实例包括但不限于萘和菲。部分芳香性稠环芳基是指形成稠环芳基的一部分的环不是芳香性的，也就是说，部分芳香性稠环芳基是通过芳香族碳环与非芳香族碳环如环单烯基或环二烯基稠合而形成的。部分芳香性稠环芳基包括苯并 C_{3-8} 环单烯基、苯

并 C_{4-8} 环二烯基、C_{3-8} 环单烯并苯基、和 C_{4-8} 环二烯并苯基。部分芳香性稠环芳基的具体实例包括但不限于 2,3-二氢-1*H*-茚基、1*H*-茚基、1,2,3,4-四氢萘基、1,4-二氢萘基等。

在本发明中，“杂环基”是指含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子作为成环原子的环状基团。杂环基可以具有 3-14 个成环原子（简称 3-14 元杂环基，下同）、3-10 个成环原子、3-8 个成环原子、4-12 个成环原子、5-10 个成环原子、5-8 个成环原子、或者 5-6 个成环原子。杂环基包括单环杂环烷基、双环杂环烷基、杂环烯基、单环杂芳基和双环杂芳基。

单环杂环烷基是指这样的单环环烷基，其中至少一个碳原子被选自 N、O 和 S 的杂原子替换。单环杂环烷基可以具有 3-8 个成环原子（简称 3-8 元单环杂环烷基，下同）、3-6 个成环原子、5-6 个成环原子、或者 5-8 个成环原子，并且单环杂环烷基具有 1-2、1-3 或 1-4 个作为成环原子的选自 N、O 和 S 的杂原子。3-8 元单环杂环烷基的实例包括：氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、1,3-二硫杂环己烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基等。进一步地，作为环原子的 CH_2 可以被氧化，另外，单环杂环烷基可以被氧代，例如哌啶-2-酮等。

双环杂环烷基是指这样的具有两个环的稠环环烷基，其中至少一个碳原子被选自 N、O 和 S 的杂原子替换。双环杂环烷基包括 6-10 元双环杂环烷基，其包括 6-10 个成环原子，和 1-2、1-3 或 1-4 个作为成环原子的选自 N、O 和 S 的杂原子。6-10 元双环杂环烷基的实例包括：环丁烷并四氢吡咯基（如 3-氮杂双环[3.2.0]庚烷）、环戊烷并四氢吡咯基（如八氢环戊二烯[c]并吡咯）、和氮杂环丁烷并咪唑烷基（如 2,4,6-三氮杂双环[3.2.0]庚烷）。

杂环烯基是指这样的环烯基，其中至少一个碳原子被选自 N、O 和 S 的杂原子替换。杂环烯基可以具有 3-8 个成环原子（简称 3-8 元杂环烯基，下同）、5-8 个成环原子、或者 5-6 个成环原子，并且具有 1-2、1-3 或 1-4 个作为成环原子的选自 N、O 和 S 的杂原子。3-8 元杂环烯基的实例包括：2,5-二氢噻吩基、4,5-二氢吡唑基、1,2-二氢吡啶基、3,4-二氢-2*H*-吡喃基、5,6-二氢-4*H*-1,3-噁嗪基、氧杂环庚三烯基、硫杂环庚三烯基、氮杂环庚三烯基、1,3-二氮杂环庚三烯基、氮杂环辛四烯基等。另外，杂环烯基可以被氧代，如吡啶-2-酮、和吡喃-4-酮。

单环杂芳基是指 5-6 元单环杂芳基，其具有芳香性并且包括 5-6 个成环原子和 1-4 个作为成环原子的选自 N、O 和 S 的杂原子。单环杂芳基的实例包括：呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、1,4-二氧杂环己二烯基、2*H*-1,2-噁嗪基、4*H*-1,2-噁嗪基、6*H*-1,2-噁嗪基、4*H*-1,3-噁嗪基、

6*H*-1,3-噁嗪基、4*H*-1,4-噁嗪基、哒嗪基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、和 1,2,4,5-四嗪基。

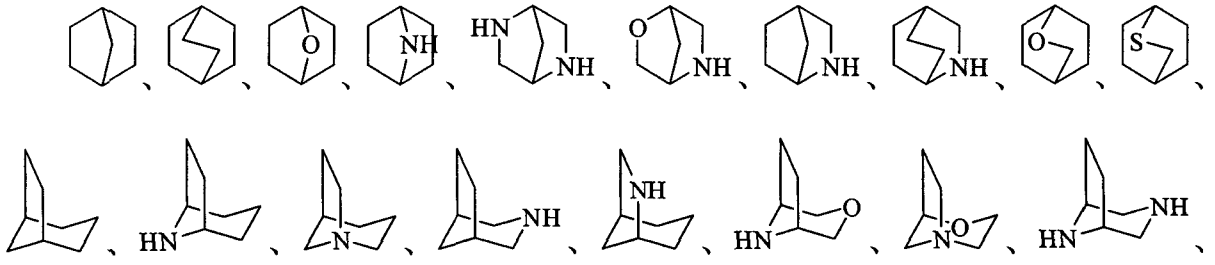
在本发明中，双环杂芳基包括由（苯基或 5-6 元单环杂芳基）与（5-6 元单环杂芳基）稠合得到的双环杂芳基，以及由（苯基或 5-6 元单环杂芳基）与（C_{3-8} 环单烯基、C_{4-8} 环二烯基或 3-8 元杂环烯基）稠合得到的双环杂芳基，例如由（苯基或 5-6 元单环杂芳基）与（C_{5-6} 环单烯基、C_{5-6} 环二烯基或 5-6 元杂环烯基）稠合得到的双环杂芳基。

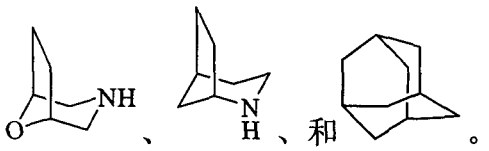
由（苯基或 5-6 元单环杂芳基）与（5-6 元单环杂芳基）稠合得到的双环杂芳基的实例包括：苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、吡啶并吡唑基、吡啶并吡咯基、嘧啶并吡唑基、嘧啶并吡咯基、哒嗪并吡唑基、哒嗪并吡咯基、吖啶基、菲啶基、苯并哒嗪基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喋啶基、嘌呤基、和萘啶基。

由（苯基或 5-6 元单环杂芳基）与（C_{3-8} 环单烯基、C_{4-8} 环二烯基或 3-8 元杂环烯基）稠合得到的双环杂芳基的实例包括：1,3-二氢苯并呋喃基、苯并[*d*][1.3]二氧杂环戊烯基、异吲哚啉基、吲哚啉基、色满基、1,2,3,4-四氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯基、二氢吡咯并吡啶基、二氢吡咯并嘧啶基、二氢吡咯并哒嗪基、四氢吡咯并吡啶基、四氢吡咯并嘧啶基、四氢吡咯并哒嗪基等。

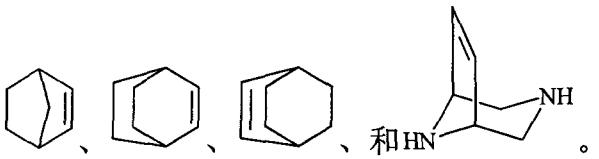
在本发明中，术语“桥环基”是指这样的环状基团，其中两个环共用两个不直接相连的成环原子。成环原子可以全部为碳原子或成环原子可以含有杂原子，所述的杂原子选自氮、氧和硫。桥环基可以包含不饱和键。桥环基的实例包括“7-12 元桥环基”或“7-12 元桥杂环基”（简称 7-12 元桥(杂)环基），其中 7-12 元桥(杂)环基含有 7-12 个成环原子，所述成环原子可以全部为碳原子或所述成环原子可以含有杂原子，所述的杂原子选自氮、氧和硫。所述“7-12 元桥(杂)环基”包括“7-12 元饱和桥(杂)环基”和“7-12 元不饱和桥(杂)环基”。所述“7-12 元饱和桥(杂)环基”是指该桥(杂)环基中的所有环均为饱和的环状基团，其中包括例如“7-10 元饱和桥(杂)环基”、和“7-8 元饱和桥(杂)环基”等。所述“7-12 元不饱和桥(杂)环基”是指该桥(杂)环基中有至少有一个环为不饱和的环状基团，其中包括例如“7-10 元不饱和桥(杂)环基”、和“7-8 元不饱和桥(杂)环基”等。

构成 7-12 元饱和桥(杂)环基的桥(杂)环的具体实例包括但不限于：



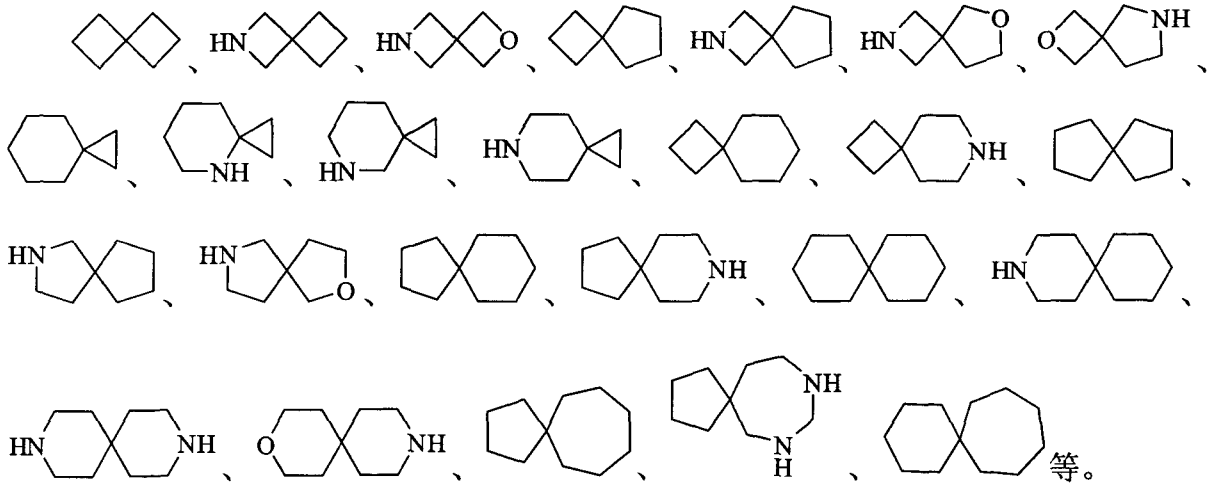


构成 7-12 元不饱和桥(杂)环基的桥(杂)环的具体实例包括但不限于：

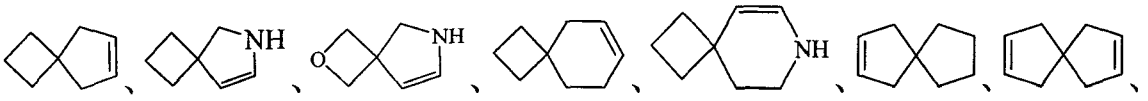


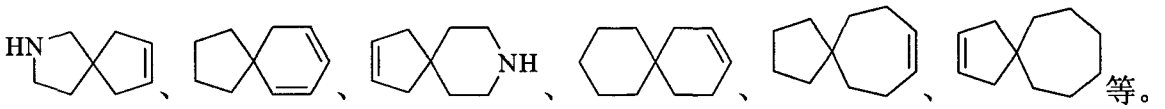
在本发明中，术语“螺环基”是指这样的环状基团，其中至少两个环共享一个成环原子。成环原子可以全部为碳原子或成环原子可以含有杂原子，所述的杂原子选自氮、氧和硫。螺环基可以包含不饱和键。螺环基的实例包括“7-12 元螺环基”和“7-12 元螺杂环基”（简称 7-12 元螺(杂)环基），其含有 7-12 个成环原子，成环原子可以全部为碳原子或成环原子可以含有杂原子，所述的杂原子选自氮、氧和硫；“7-11 元螺(杂)环基”、“8-11 元螺(杂)环基”、和“9-10 元螺(杂)环基”。所述“7-12 元螺(杂)环基”包括“7-12 元饱和螺(杂)环基”和“7-12 元不饱和螺(杂)环基”。所述“7-12 元饱和螺(杂)环基”是指该螺(杂)环基中的所有环均为饱和的环状基团，其中包括例如“7-11 元饱和螺(杂)环基”、“8-11 元饱和螺(杂)环基”、“9-10 元饱和螺(杂)环基”等。所述“7-12 元不饱和螺(杂)环基”是指该螺(杂)环基中至少有一个环为不饱和的环状基团，其中包括例如“7-11 元不饱和螺(杂)环基”、“8-11 元不饱和螺(杂)环基”、“9-10 元不饱和螺(杂)环基”等。

构成 7-12 元饱和螺(杂)环基的螺(杂)环的具体实例包括但不限于：



构成 7-12 元不饱和螺(杂)环基的螺(杂)环的具体实例包括但不限于：



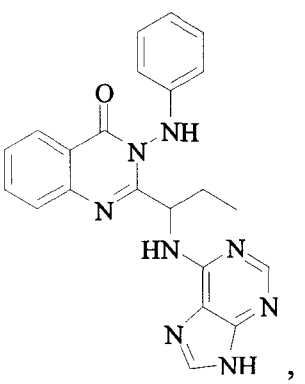


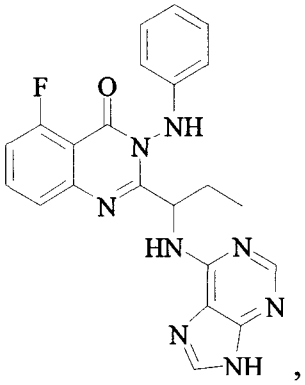
在本发明中，“药学上可接受的盐”包括碱金属盐，如钠盐、钾盐、锂盐等；碱土金属盐，如钙盐、镁盐等；其他金属盐，如铝盐、铁盐、锌盐、铜盐、镍盐、钴盐等；无机碱盐，如铵盐；有机碱盐，如叔辛基胺盐、二苄基胺盐、吗啉盐、葡糖胺盐、苯基甘氨酸烷基酯盐、乙二胺盐、N-甲基葡糖胺盐、胍盐、二乙胺盐、三乙胺盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、氯普鲁卡因盐、普鲁卡因盐、二乙醇胺盐、N-苄基-苯乙基胺盐、哌嗪盐、四甲基胺盐、三(羟甲基)胺基甲烷盐；氢卤酸盐，如氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐等；无机酸盐，如硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、磷酸盐等；低级烷磺酸盐，如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐等；芳基磺酸盐，如苯磺酸盐、对苯磺酸盐等；有机酸盐，如醋酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐、马来酸盐等；氨基酸盐，如甘氨酸盐、三甲基甘氨酸盐、精氨酸盐、鸟氨酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐等。

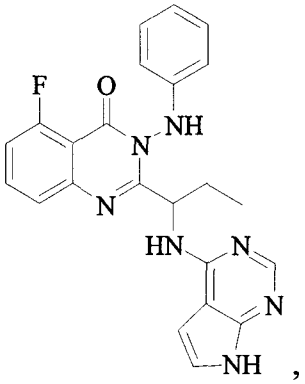
在本发明中，化合物还包括其的“立体异构体”。当化合物结构中存在一个或多个不对称碳原子时，会产生对映异构体；当化合物含有烯基或者环状结构时，会产生顺/反异构体；当化合物存在有酮或者肟时，会产生互变异构体等等。所有这些异构体及混合物都本发明的范畴。

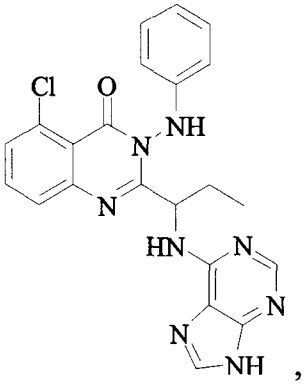
在本发明中，化合物还包括其的“氘代物”。当化合物中的氢原子被其同位素氘（符号为 D）部分或者全部替换时，所产生的物质也属于本发明的范畴。

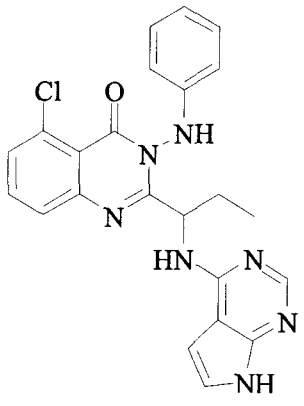
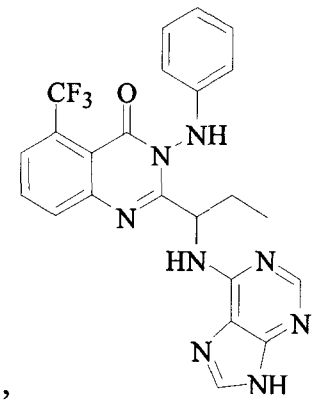
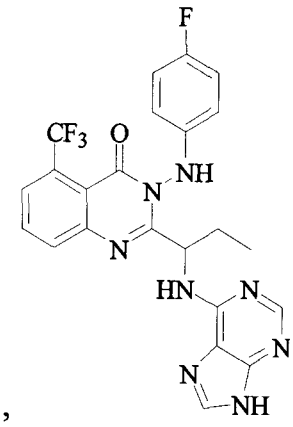
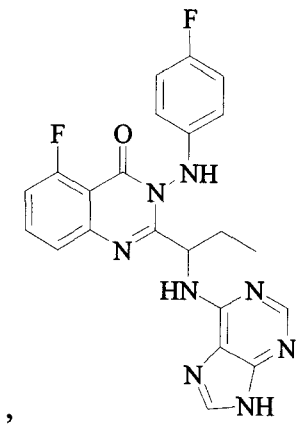
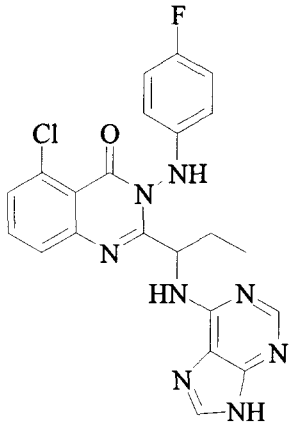
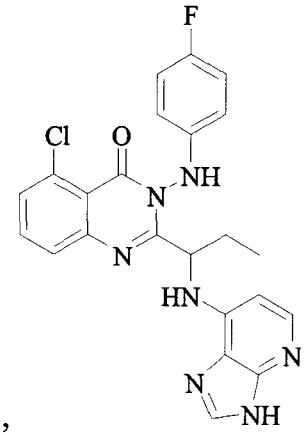
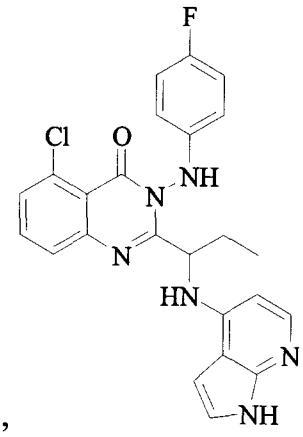
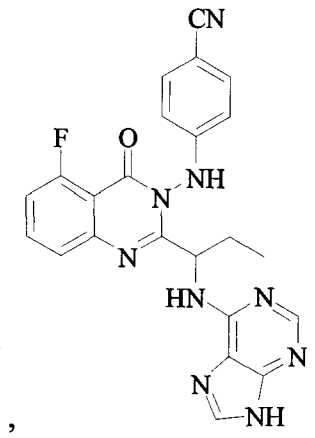
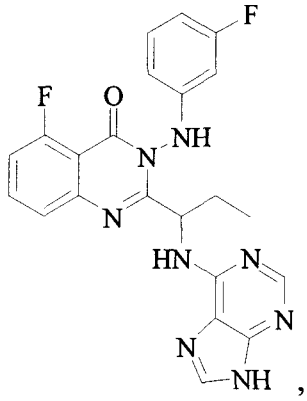
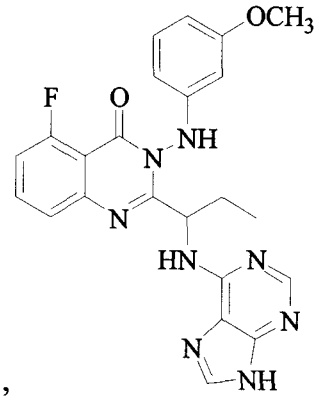
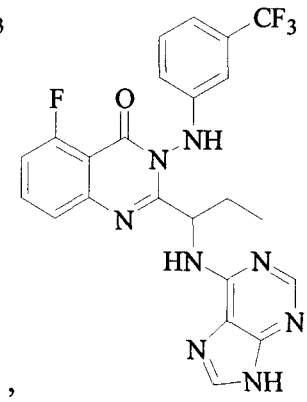
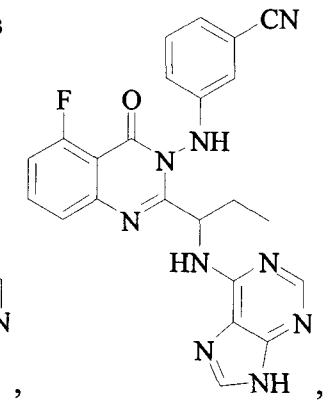
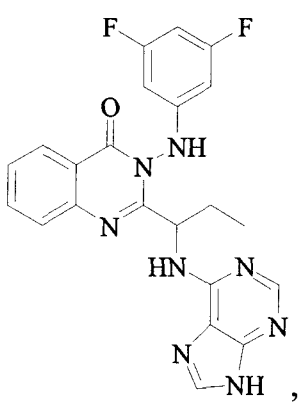
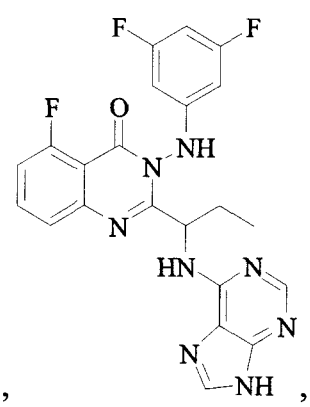
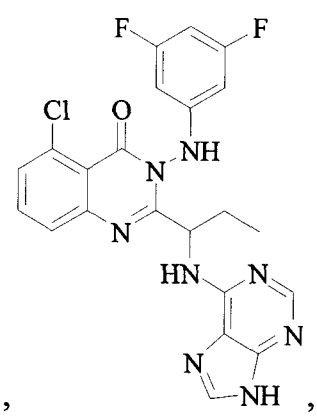
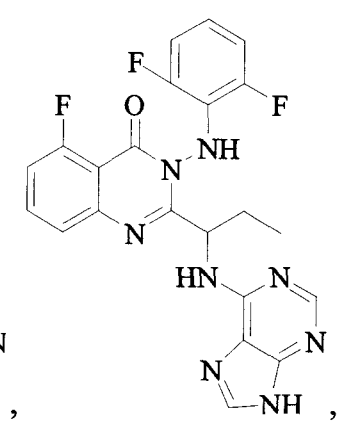
本发明优选的化合物：

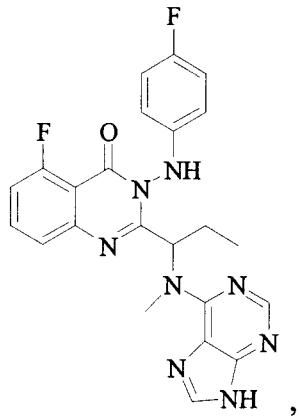
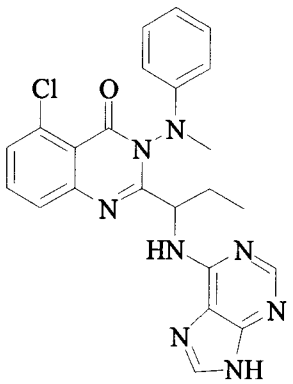
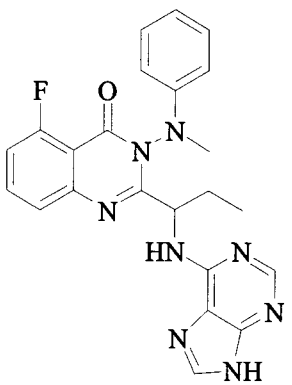
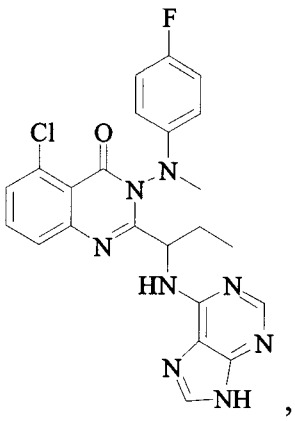
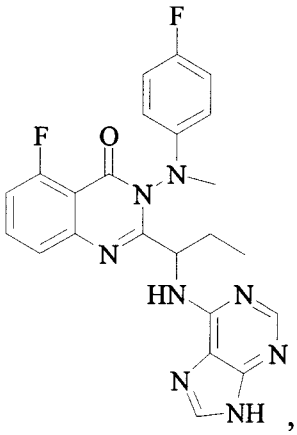
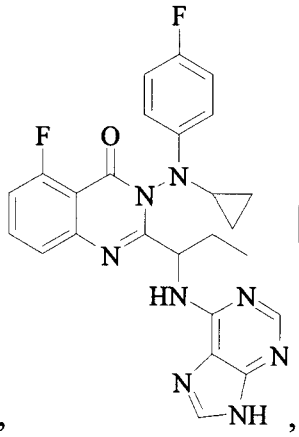
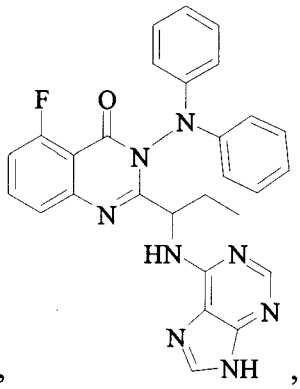
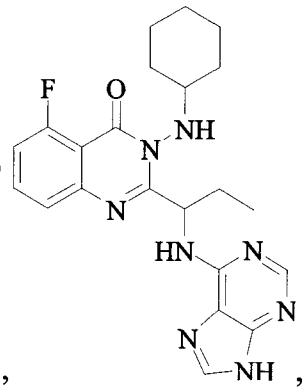
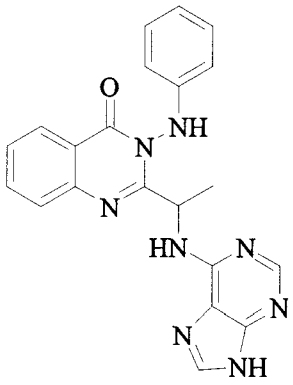
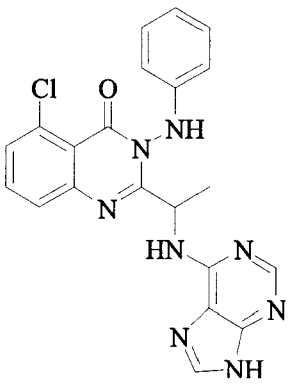
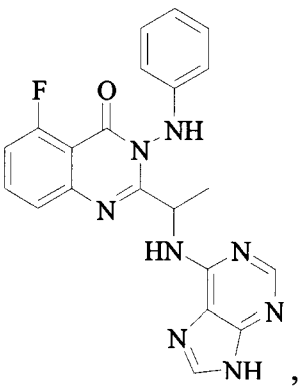
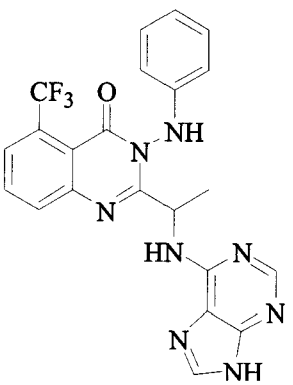
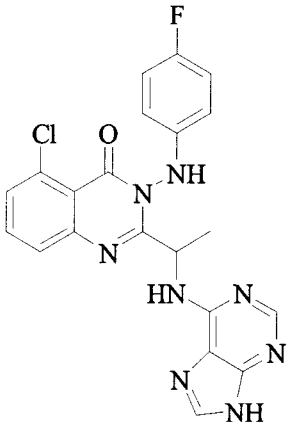
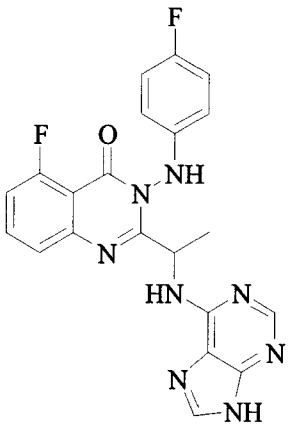
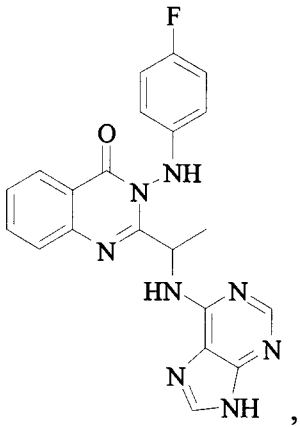
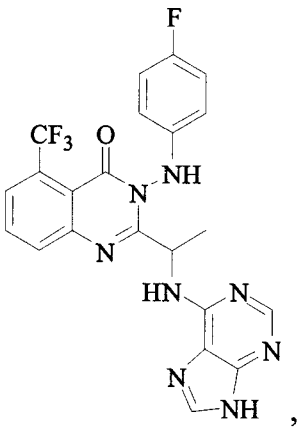


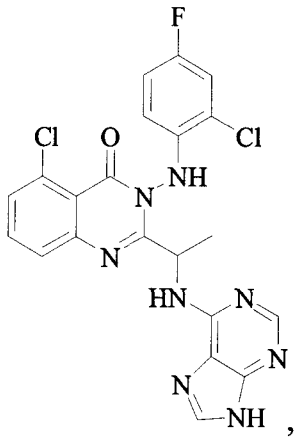
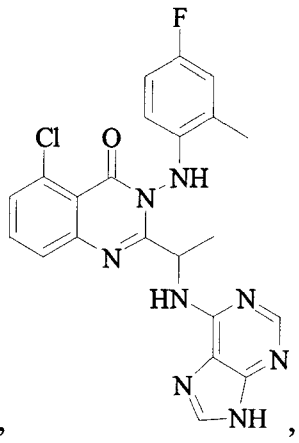
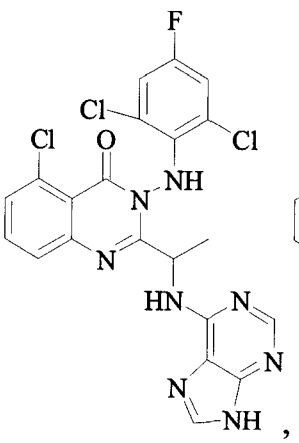
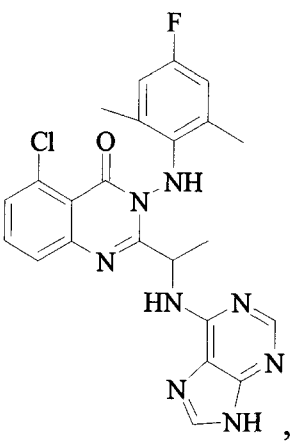
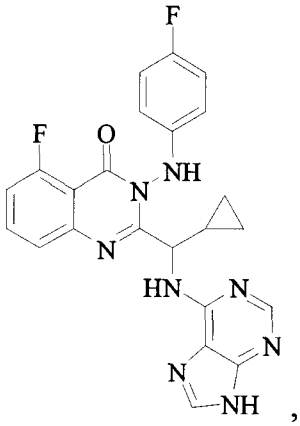
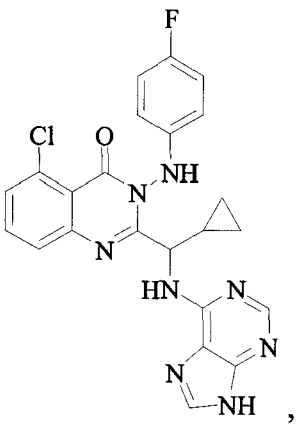
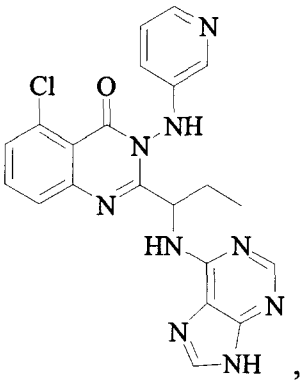
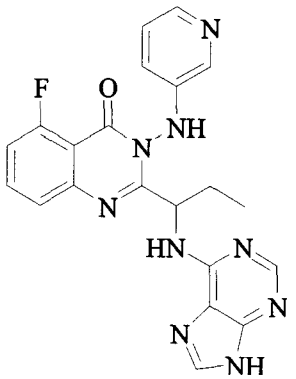
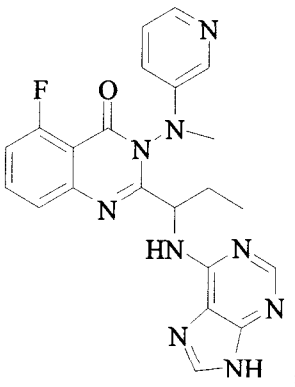
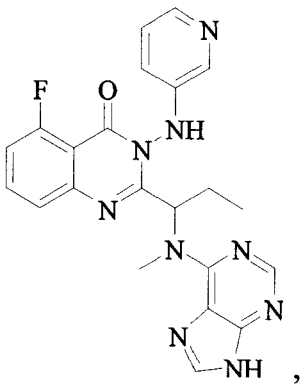
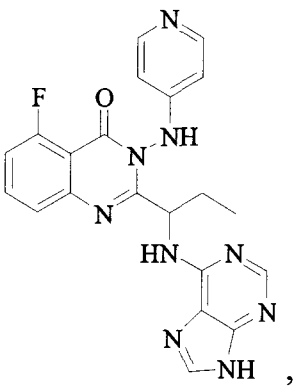
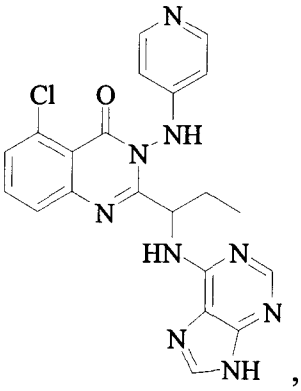
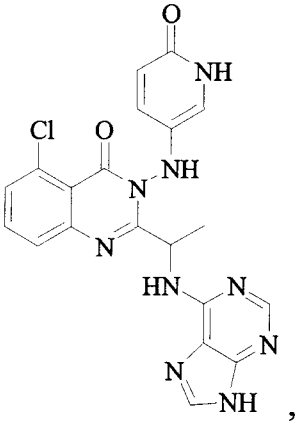
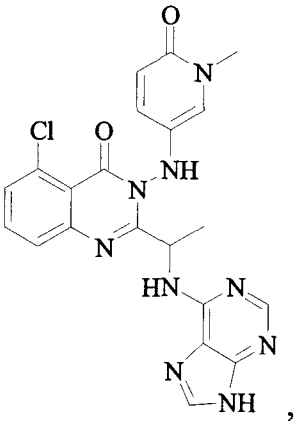
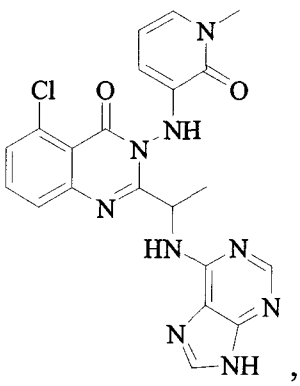
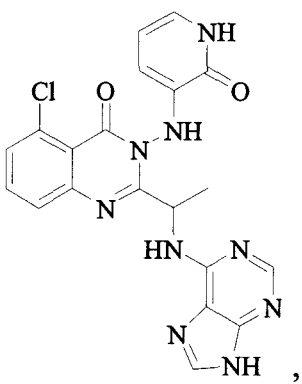


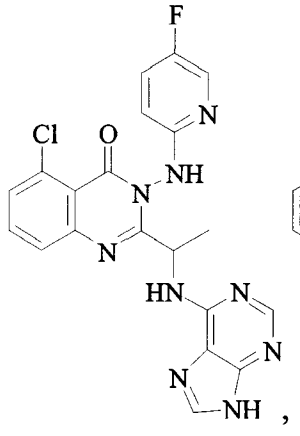
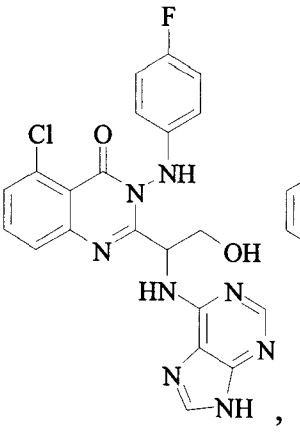
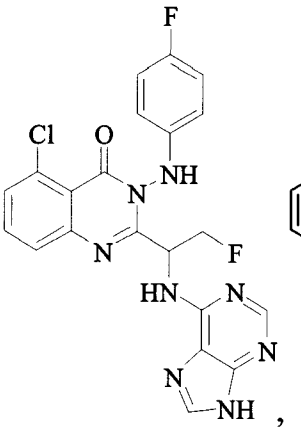
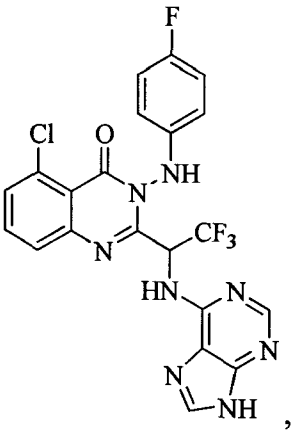
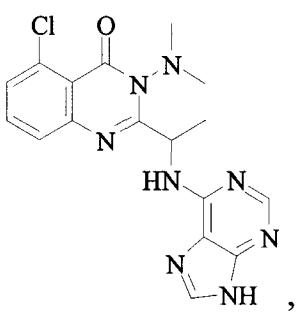
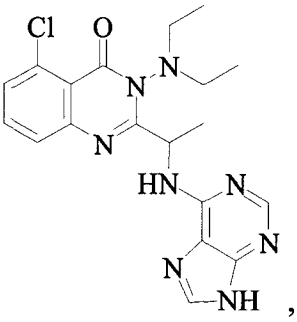
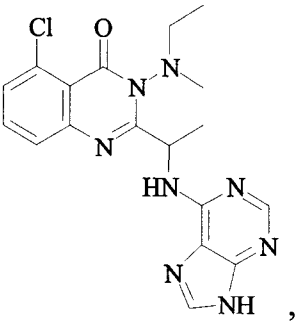
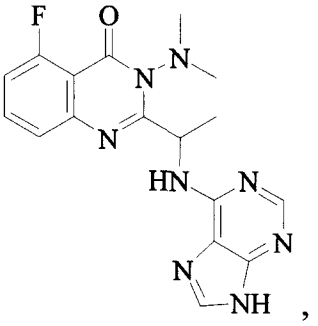
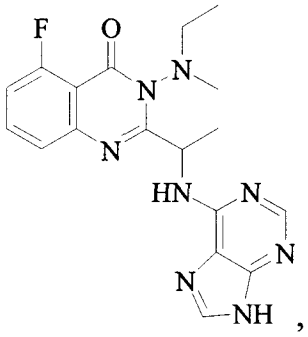
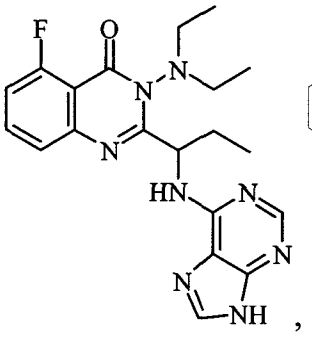
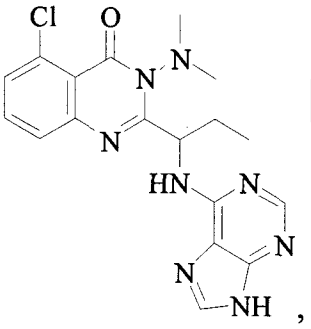
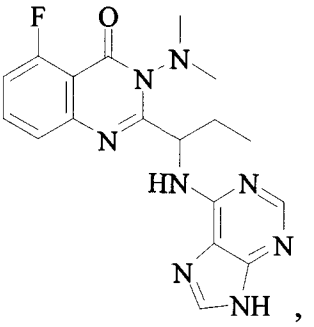
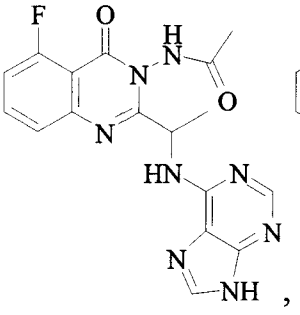
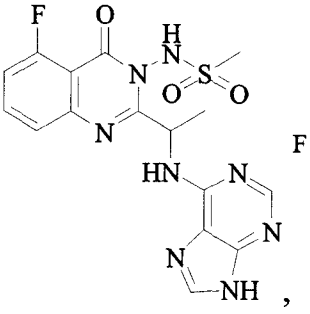
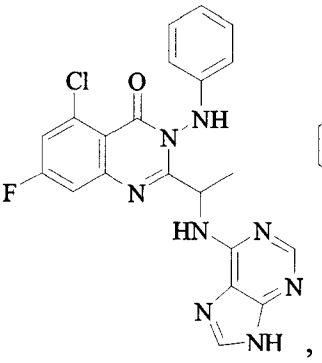
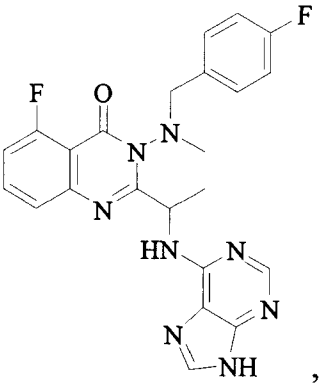
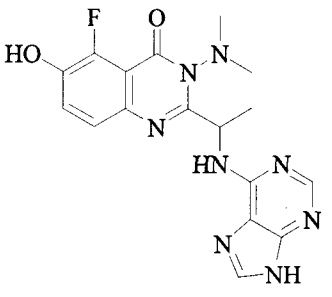
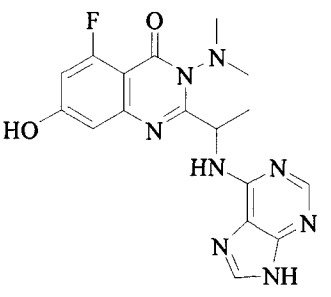
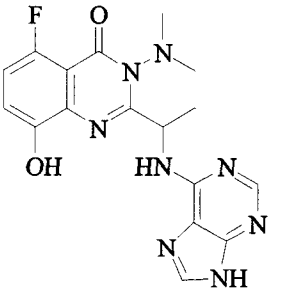


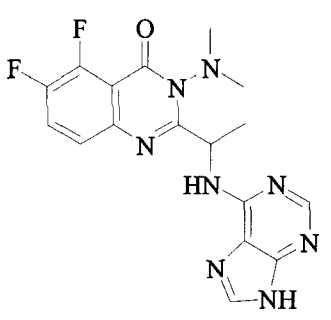
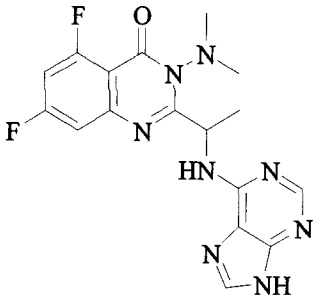
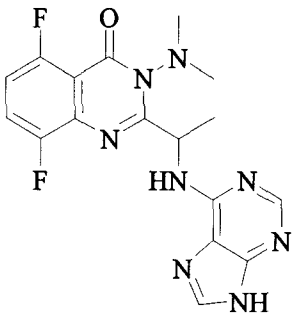
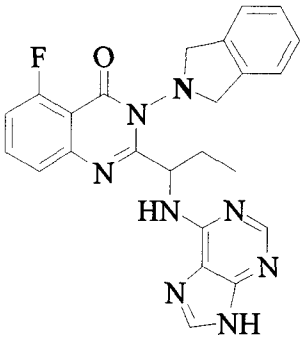
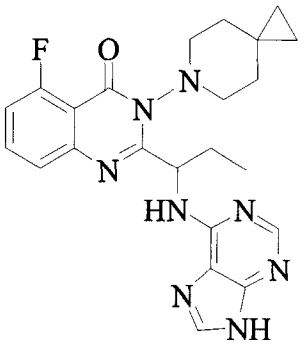
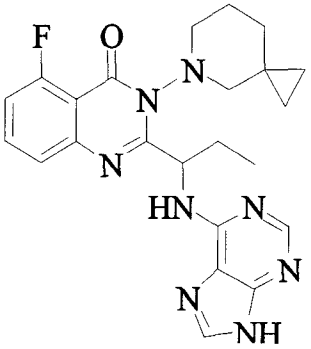
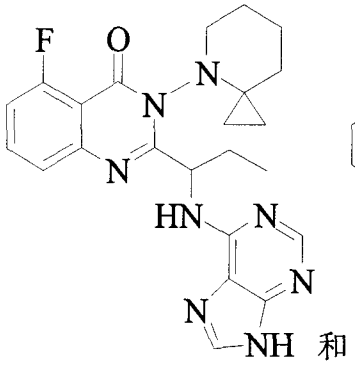
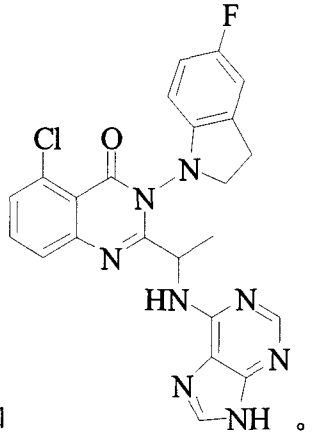



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

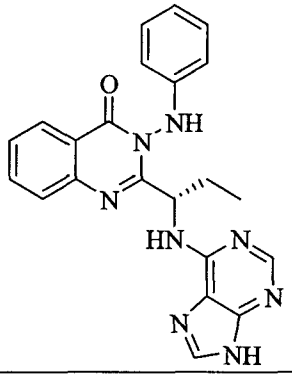
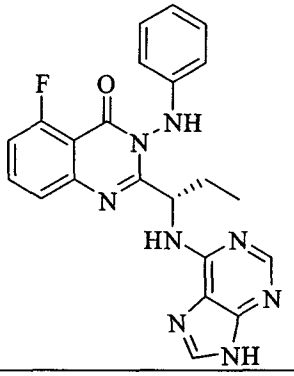

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

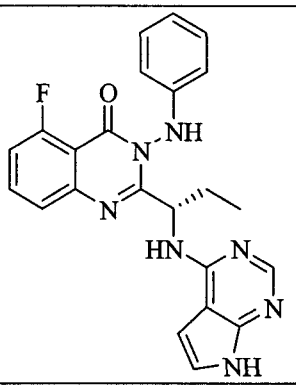
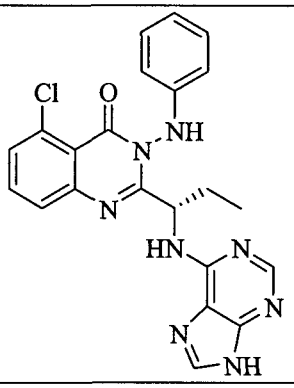
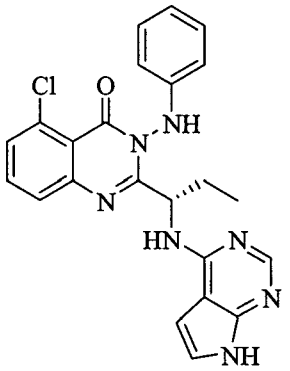
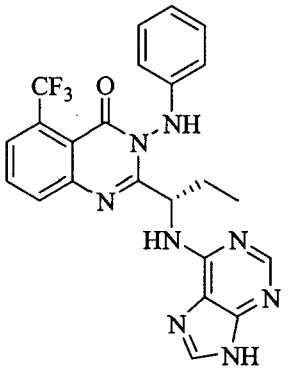
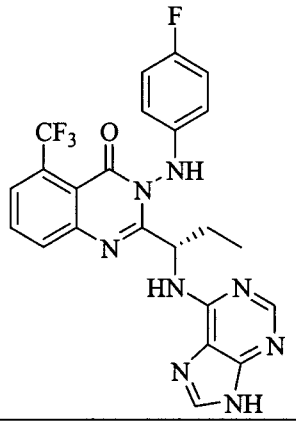
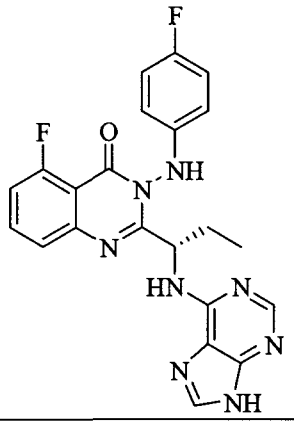
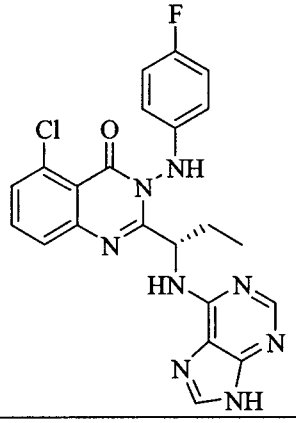
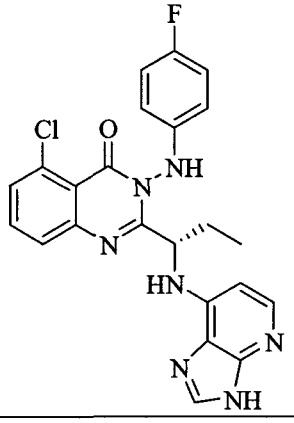

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

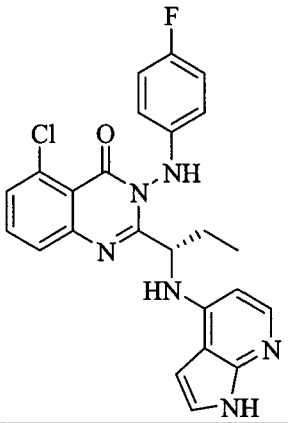
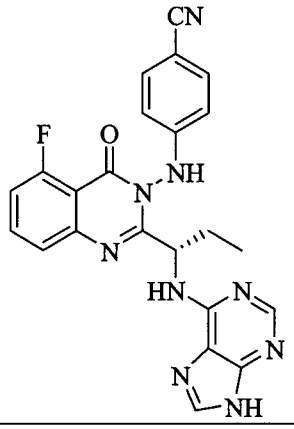
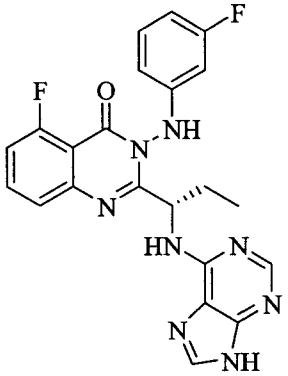
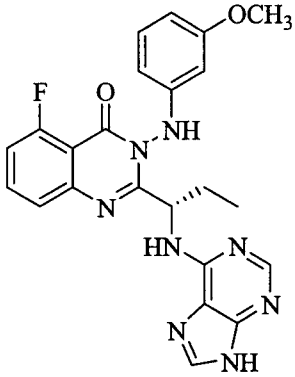
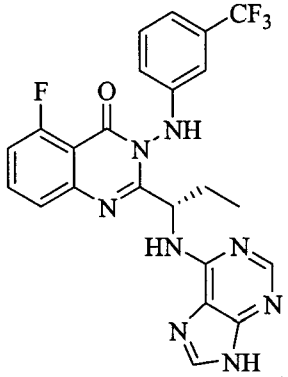
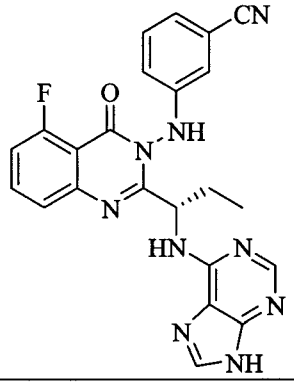
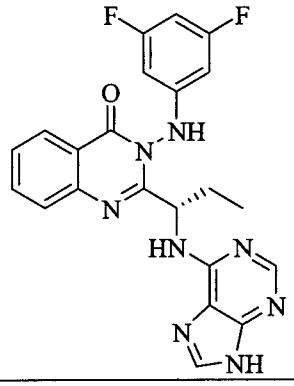
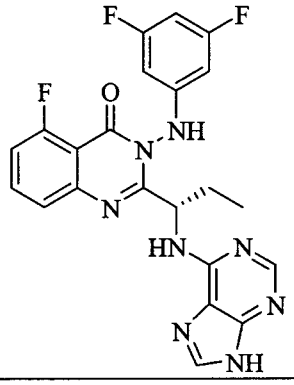

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

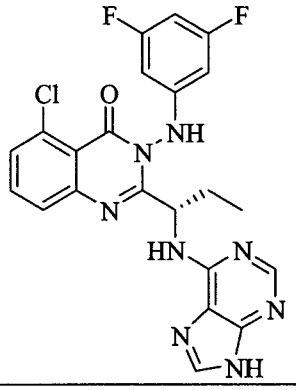
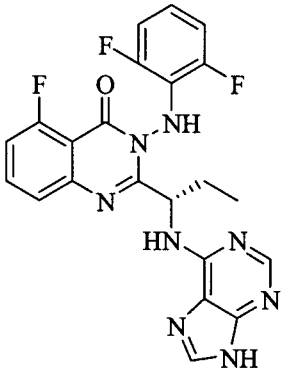
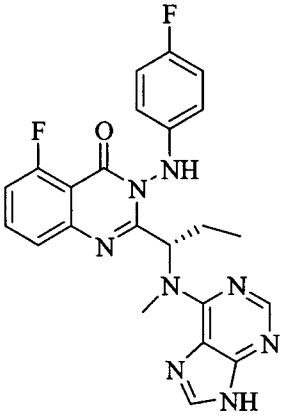
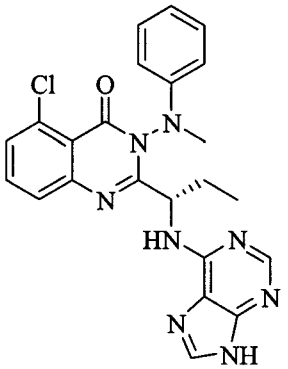
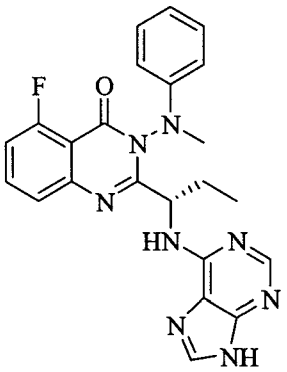
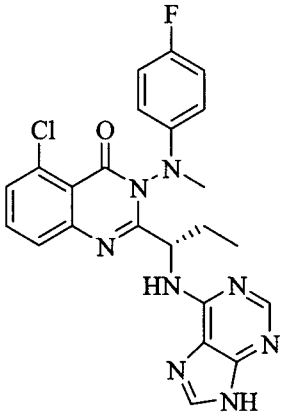
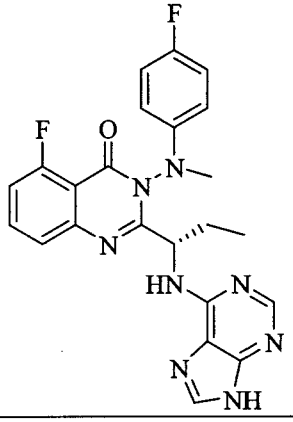
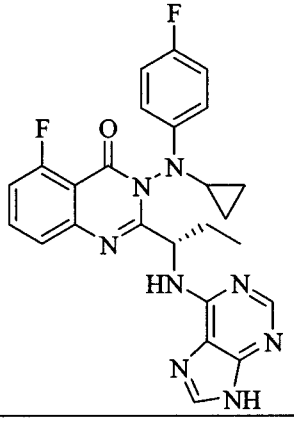

，

，

，

，

，

，

和

。

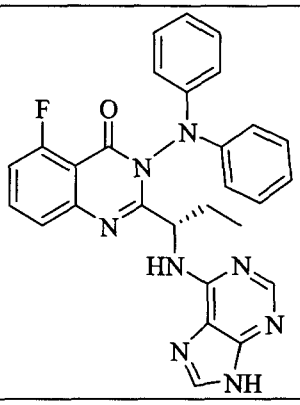
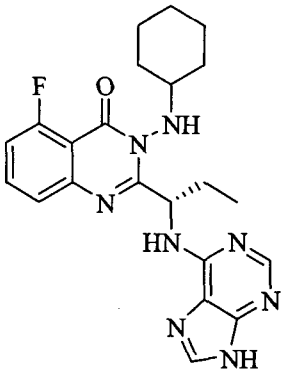
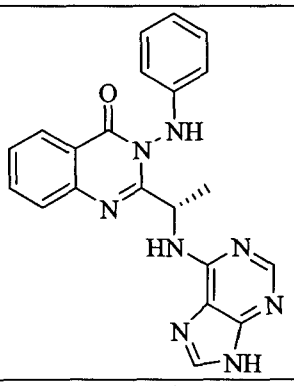
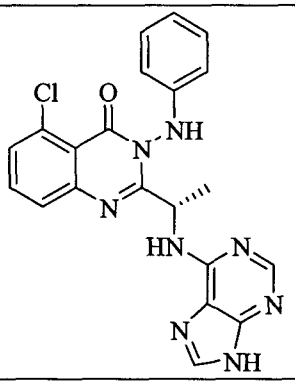
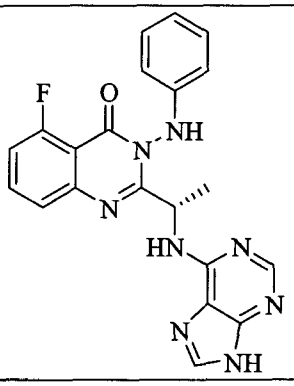
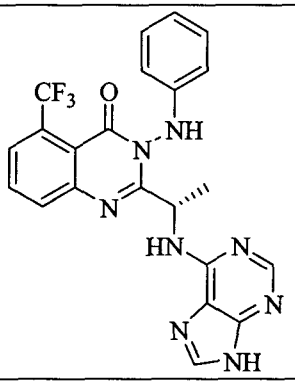
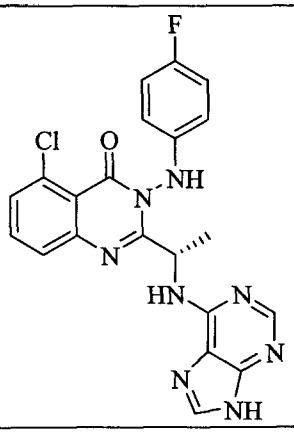
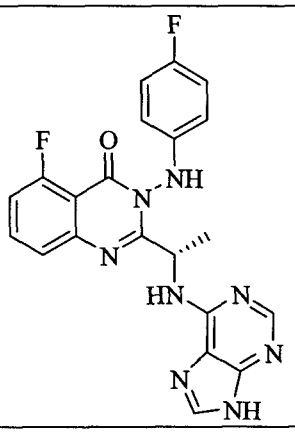
本发明更优选的化合物：

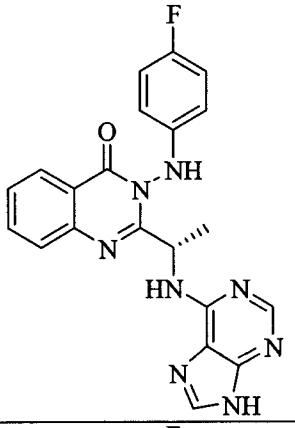
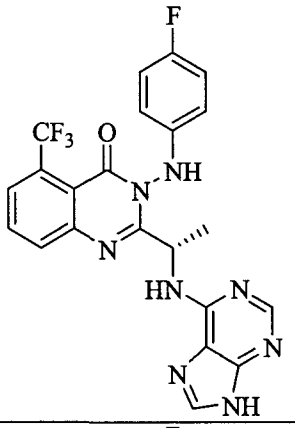
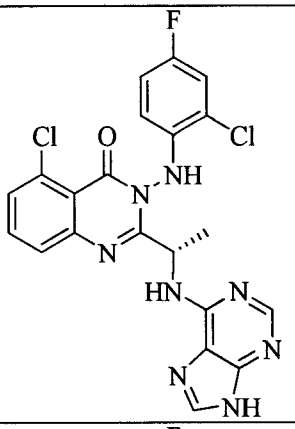
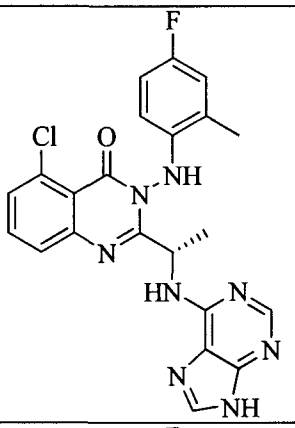
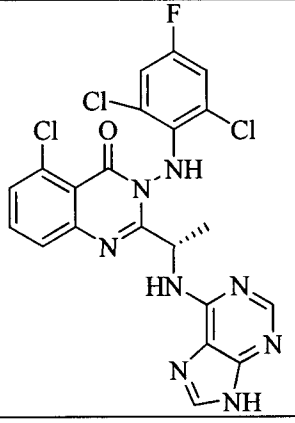
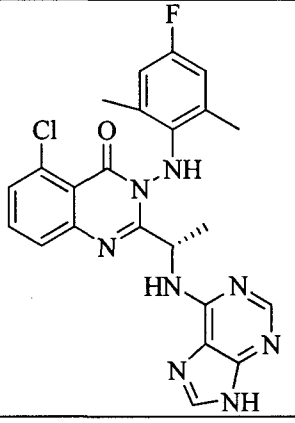
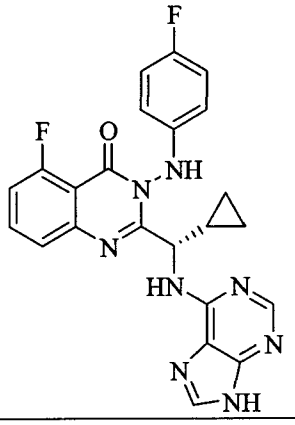
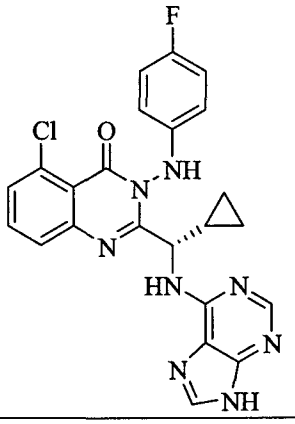
编号	结构式	编号	结构式
1		2	

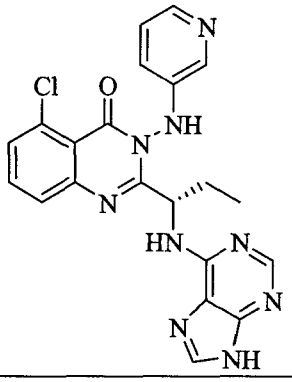
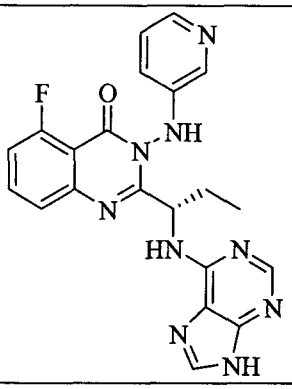
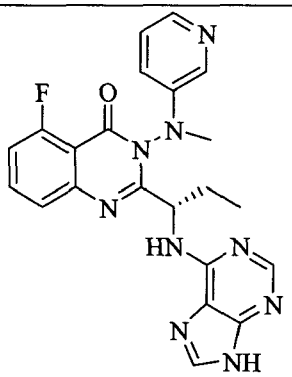
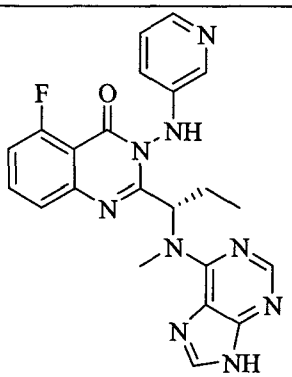
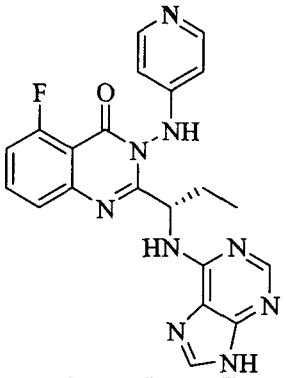
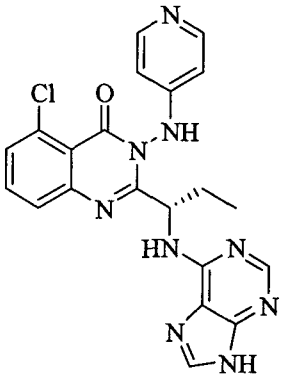
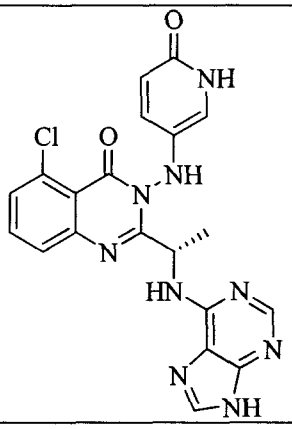
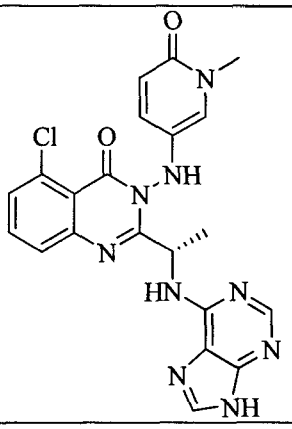
编号	结构式	编号	结构式
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

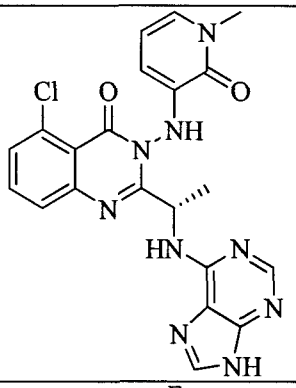
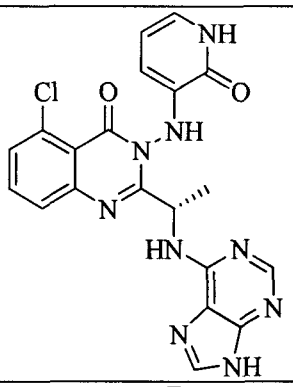
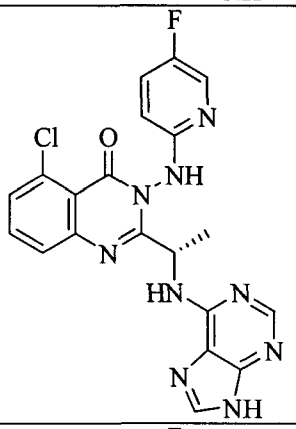
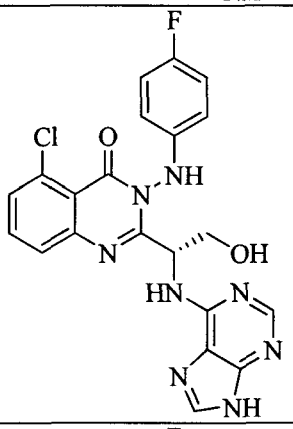
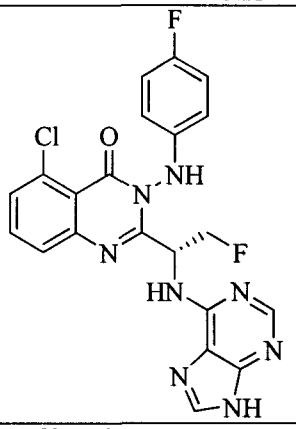
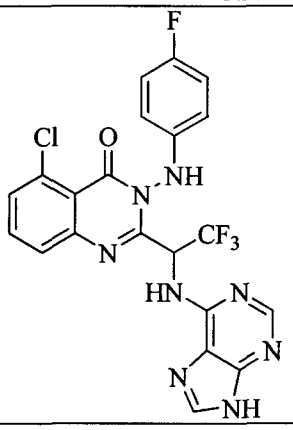
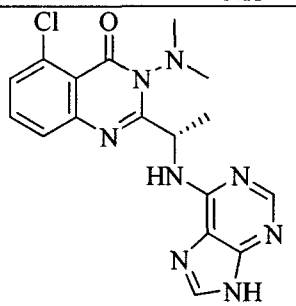
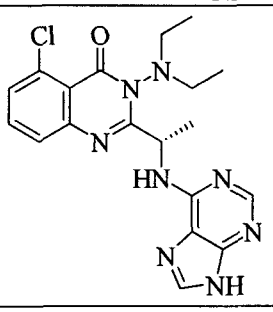
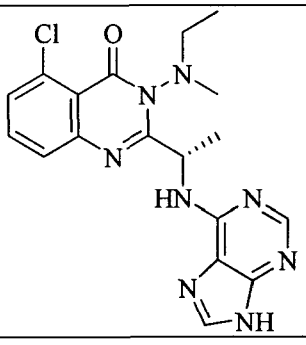
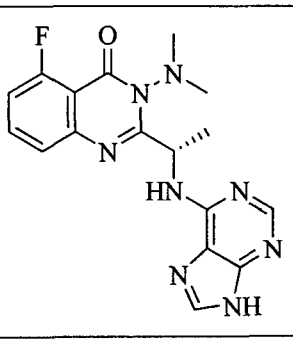
编号	结构式	编号	结构式
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

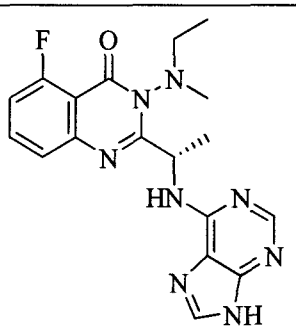
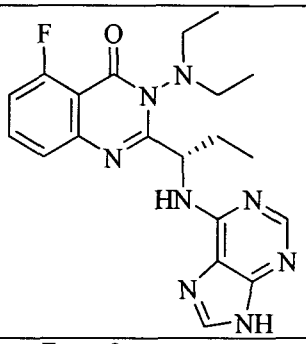
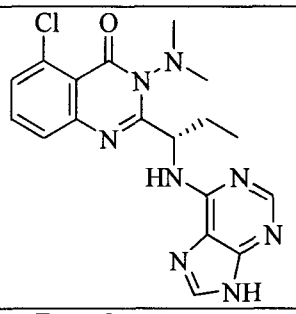
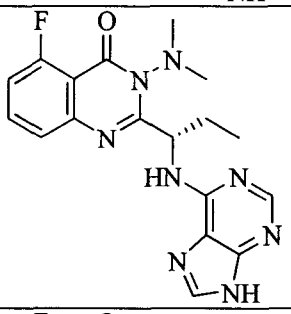
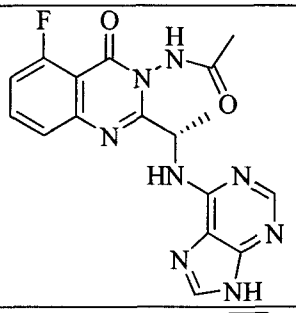
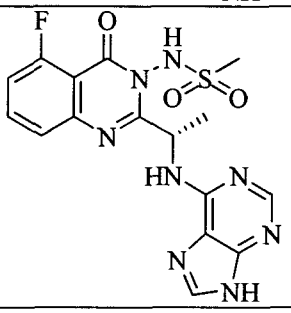
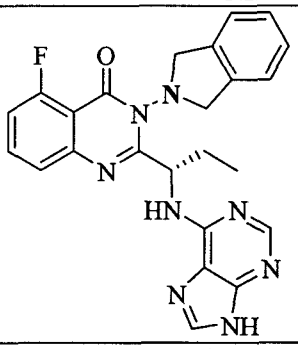
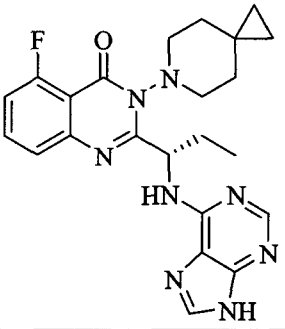
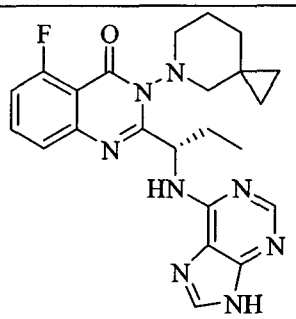
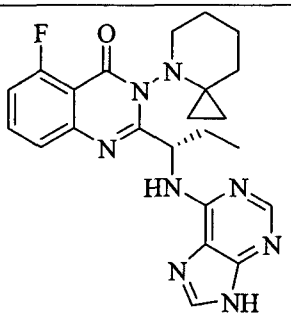
编号	结构式	编号	结构式
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

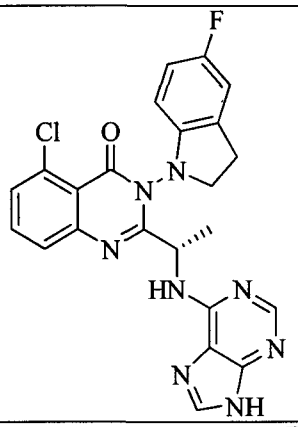
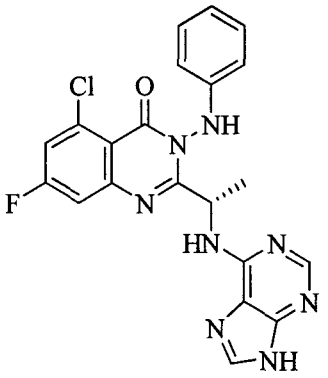
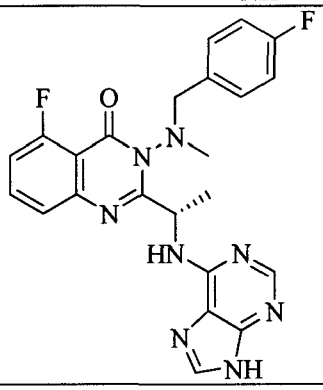
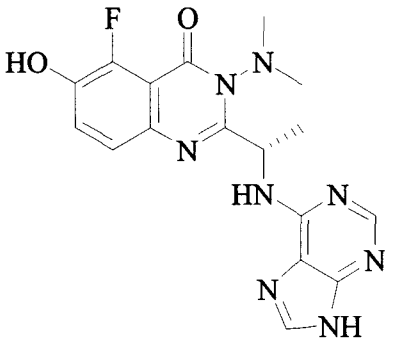
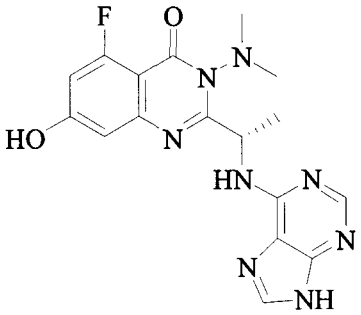
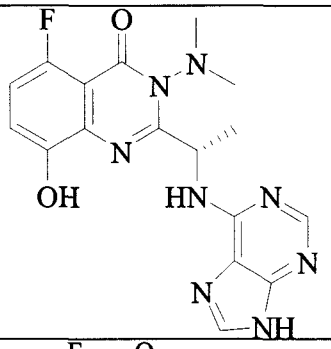
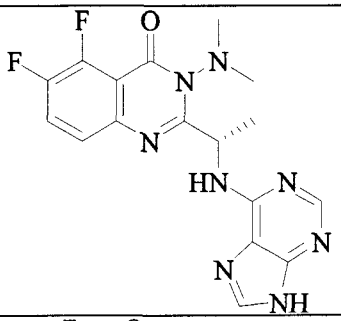
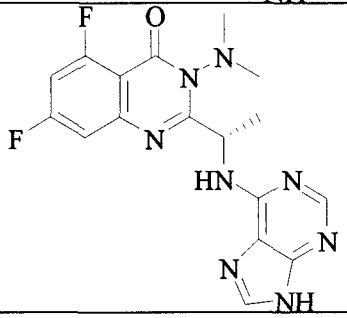
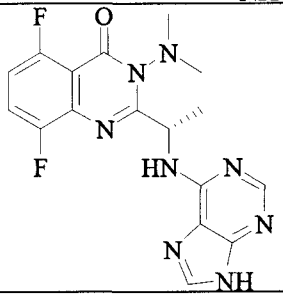
编号	结构式	编号	结构式
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

编号	结构式	编号	结构式
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

编号	结构式	编号	结构式
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

编号	结构式	编号	结构式
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

编号	结构式	编号	结构式
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

编号	结构式	编号	结构式
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79			

本发明还提供了药物组合物。所述药物组合物包括本发明式（Ⅰ）化合物、其氘代

物、其药学上可接受的盐或其立体异构体，以及一种或多种药用载体（如赋形剂、黏合剂、增湿剂、崩解剂、增稠剂等）。

本发明式（Ⅰ）化合物、其氘代物、其药学上可接受的盐或其立体异构体可以与一种或多种药用载体制成药物制剂。所述药物制剂指临床上使用的常规制剂，可以口服或肠胃外给药等方式施用于需要这种治疗的患者。如片剂、颗粒、胶囊、粉末、注射剂、吸入剂、舌下给药制剂、糖浆、凝胶、油膏、栓剂、洗剂、鼻腔滴剂、滴眼剂、喷雾剂、透皮制剂等。这些制剂可以通过常规方法，添加药用载体如赋形剂、黏合剂、增湿剂、崩解剂、增稠剂等制备而成。

本发明还提供了式(Ⅰ)所示的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物在制备治疗和/或预防炎性疾病或肿瘤的药物中的用途。所述的炎性疾病选自过敏、哮喘、类风湿性关节炎、骨关节炎、过敏性结膜炎、过敏性角膜炎、干眼症、慢性阻塞性肺病（COPD）、红斑狼疮、牛皮癣、多发性硬化和晚期肾病等。所述的肿瘤疾病选自白血病、淋巴瘤、骨髓增生症、非霍奇金氏淋巴瘤和慢性自发性骨髓纤维变性等。

本发明还提供了上述化合物的制备方法：

在以下制备方面和随后的实施例中，使用了如下的缩略语：

DIEA：N,N-二异丙基乙胺

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

DMF：N,N-二甲基甲酰胺

Et：乙基

EtOH：乙醇

Bu：丁基

BuOH：丁醇

Boc：叔丁氧羰基

DCM：二氯甲烷

DMAP：4-二甲氨基吡啶

TLC：薄层层析

TFA：三氟乙酸

THF：四氢呋喃

Me：甲基

Py：吡啶

EA：乙酸乙酯

PE：石油醚

Ac：乙酰基

HOAc：乙酸

LS-MS：液相色谱-质谱

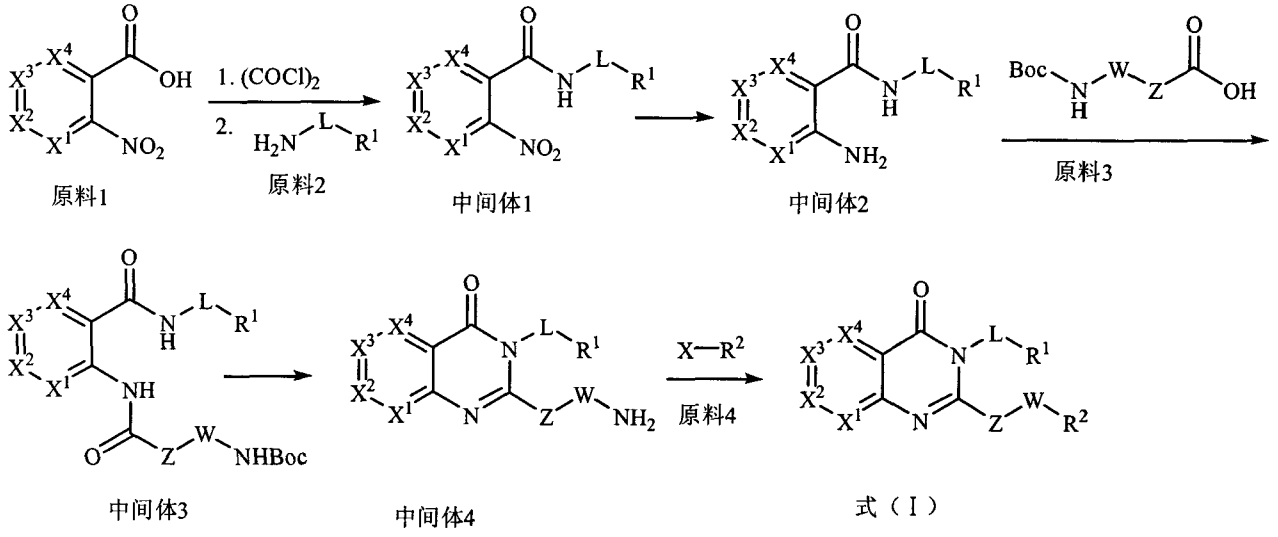
Ts：对甲苯磺酰基

TsCl：对甲苯磺酰氯

THP：四氢吡喃

方案 1

本发明化合物（式 I 中的 Y 为 N 时）可以参考以下制备方法制备：



反应步骤

（1）原料 1（1 当量）溶于二氯甲烷中，滴加少量 DMF，冰浴下滴加草酰氯（例如，1.1-1.5 当量），室温搅拌反应数小时浓缩，加入二氧六环溶解，冰浴下缓慢滴加原料 2 和碳酸氢钠的二氧六环和水的混合溶液，升到室温搅拌，反应结束后，萃取，浓缩，柱层析得中间体 1。

（2）将中间体 1 溶解于适当溶剂中（如甲醇或乙醇等），向其中加入 Pd/C，通氢气，室温下反应，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩后得中间体 2。

（3）干燥的反应瓶中，将中间体 2 (1 当量)、原料 3（例如，1.2-2 当量）、叔胺（如 DIEA 或三乙胺等）(例如，1.2-2 当量)与缩合剂（如 HATU 或 EDCI 等）(例如，1-1.2 当量)加入到二氯甲烷（或是二氯甲烷与 DMF 或 DMA 的混合溶剂），室温搅拌，反应结束

后萃取，减压浓缩，柱层析得中间体 3。

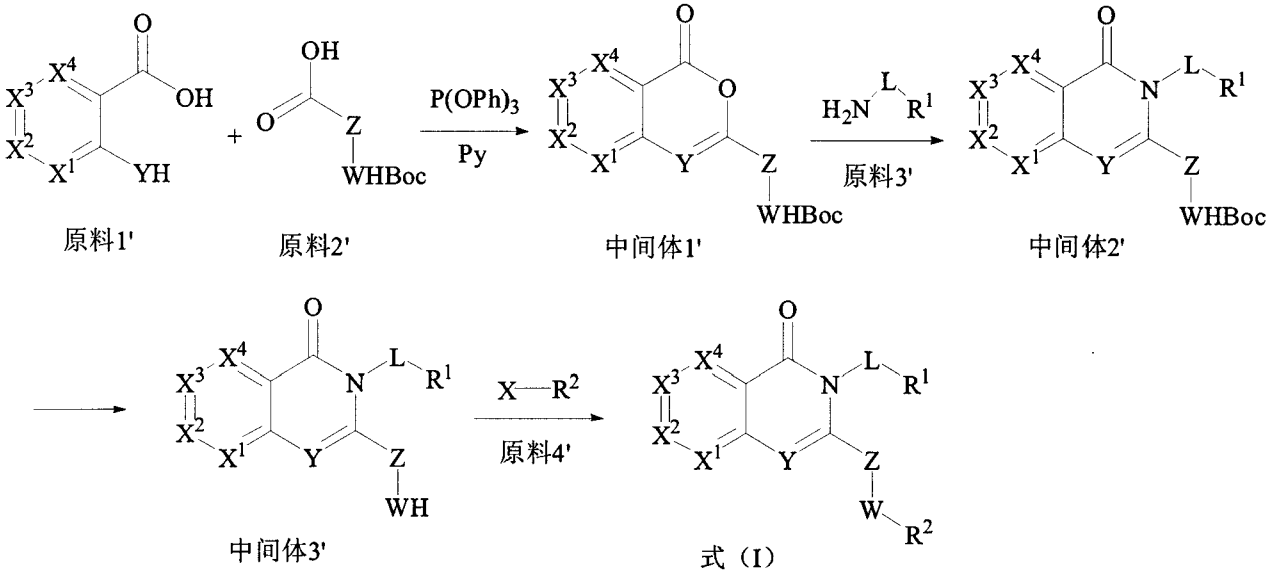
（4）将中间体 3 溶于适当溶剂（如乙醇）中，在冰浴下滴加浓盐酸或者通入盐酸气，将反应加热数小时，冷却后浓缩，得到中间体 4。

（5）将中间体4（1当量）溶于适当溶剂（如叔丁醇），加入原料4（例如，1-1.5当量），碱（如三乙胺或二异丙基(乙基)胺）（例如，2-5当量），加热（一般为溶剂回流）反应至中间体4消失，浓缩，硅胶柱层析或制备液相纯化得式（Ⅰ）化合物。

上反应方程式中的X^1、X^2、X^3、X^4、Z、W、L、R^1、R^2如前文所定义。原料4中，X代表卤素，例如氯、溴、碘等。必要时，可用常规的保护剂对需要保护的官能团进行保护，此后通过常规方法脱去保护基团；必要时，也可对某些化合物进行制备，例如原料1的制备。

方案2

本发明化合物还可以参考以下制备方法制备：



反应步骤

（1）将原料 1’（1 当量），原料 2’（例如，1-1.5 当量），亚磷酸三苯酯（例如，1-1.5 当量）混合，加入溶剂量的吡啶，加热（45 ℃至 85 ℃）下反应数小时，即得中间体 1’，直接进行下一步反应。

（2）将原料 3’（例如，1-1.5 当量）直接加入到上一步的反应体系中，加热（≥100 ℃）反应数小时，冷却后，浓缩，柱层析得中间体 2’。

（3）将中间体 2’（1 当量）溶于适当溶剂（如二氯甲烷、乙醚或甲醇等），室温或者冰水浴冷却，加入三氟乙酸，或通入盐酸气，反应至中间体 2’消失，浓缩，得中间体

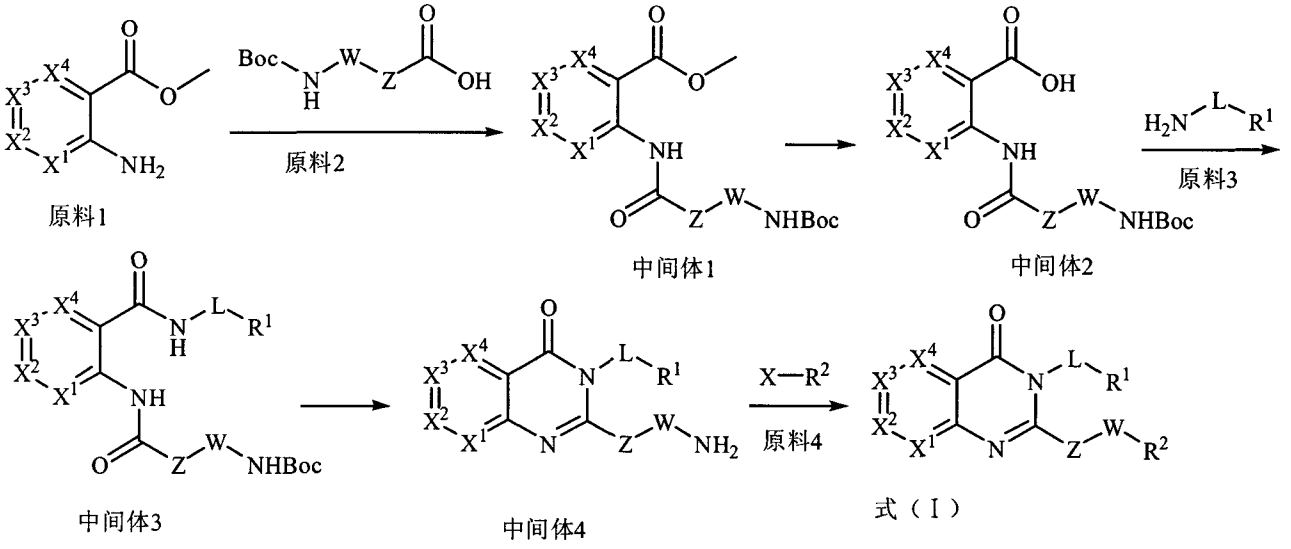
3'。

（4）将中间体 3'（1 当量）溶于适当溶剂（如叔丁醇），加入原料 4' （例如，1-1.5 当量），碱（如三乙胺或二异丙基(乙基)胺）（例如，2-5 当量），加热（一般为溶剂回流）反应至中间体 3'消失，浓缩，硅胶柱层析或制备液相纯化得式（Ⅰ）化合物。

上反应方程式中的X^1、X^2、X^3、X^4、Y、Z、W、L、R^1、R^2如前文所定义。原料4中，X代表卤素，例如氯、溴、碘等。必要时，可用常规的保护剂对需要保护的官能团进行保护，此后通过常规方法脱去保护基团；必要时，也可对某些化合物进行制备。

方案3

本发明化合物还可以参考以下制备方法制备：



反应步骤：

（1）干燥的反应瓶中，将原料 1（一般为甲酯或乙酯）（1 当量）、原料 2（例如，1.2-2 当量）、叔胺（如 DIEA 或三乙胺）（例如，1.5-3 当量）与缩合剂（如 HATU 或 EDCI）(例如，1-1.2 当量)加入到二氯甲烷（或是二氯甲烷与 DMF 或 DMA 的混合溶剂），室温搅拌，反应结束后萃取，减压浓缩，柱层析得中间体 1。

（2）将中间体 1 的酯基在碱性条件下水解，通常加入氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾的水溶液，或是四氢呋喃、甲醇与水的混合溶剂，反应结束后，用稀酸调节 pH 为弱酸性，析出产品，水相萃取一次，合并得中间体 2。

（3）干燥的反应瓶中，将中间体 2（1 当量）、原料 3（例如，1-1.5 当量）、叔胺（如 DIEA 或三乙胺）（例如，1.5-3 当量）与缩合剂（如 HATU 或 EDCI）（例如，1-1.2 当量）加入到二氯甲烷（或是二氯甲烷与 DMF 或 DMA 的混合溶剂），室温搅拌，反应结束后萃取，减压浓缩，柱层析得中间体 3。

步骤 4 和步骤 5 同制备方法 1 的步骤 4 和步骤 5。

上反应方程式中的X^1、X^2、X^3、X^4、Y、Z、W、L、R^1、R^2如前文所定义。原料4中，X代表卤素，例如氯、溴、碘等。必要时，可用常规的保护剂对需要保护的官能团进行保护，此后通过常规方法脱去保护基团；必要时，也可对某些化合物进行制备。

实施例

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

生物活性实验

以下通过本发明化合物的生物活性实验进一步阐述本发明化合物的有益效果，本发明其他化合物与试验中所列举的本发明化合物具有相同的有益效果，但不应将此理解为本发明化合物仅具有下列有益效果。

实验例 1　本发明化合物的体外酶学抑制活性

供试品：本发明化合物，按照制备实施例方法制备；

实验方法：

1. 将化合物用 DMSO 配制为 1mM 的母液保存，实验时，将母液用 100%的 DMSO 稀释 100 倍至 10μM。10μM 为本次实验的最高浓度，然后连续 4 倍稀释，共 10 个浓度，分别为 2.5μM，0.625μM，0.156μM，0.039μM，0.009μM， 0.00244μM，0.61nM，0.15 nM，0.04 nM；
2. 取 4 μL 稀释好的化合物溶液于 96 孔板中；
3. 取 1μL 1×激酶缓冲液加入到 96 孔板中。1×激酶缓冲液：50mM HEPES，pH 7.5; 3mM $MgCl_2$，1mM EGTA，100mM NaCl, 0.03% CHAPS, 2mM DTT；
4. 将步骤 2 和步骤 3 两溶液混匀，孵育 10min；
5. 取 2.5μL 上述混合液于 384 孔板中，复孔，备用；
6. 取 2.5μL 激酶溶液于 384 孔板中，震荡，PI3Kδ 酶的最终浓度为 5.7nM；
7. 取 5μL 于 384 孔板中的底物溶液（PIP_2 ）和 ATP 反应缓冲液于 384 孔板中，震荡；
8. 在室温下孵育 2h；
9. 取 10μL 反应液于 384 孔板中终止反应，震荡 15min，Caliper 读数。

10. IC_{50} 计算

计算抑制率（%）=（最大转换率-转换率）/（最大转换率-最小转换率）×100，采用 XL fit 软件进行曲线拟合，得出 IC_{50} 值。

实验结果：

表 1　本发明化合物的体外酶学抑制活性

供试品	PI3Kδ 酶学抑制活性 IC_{50}（nM）
化合物 1	100
化合物 2	52
化合物 4	13
化合物 5	86.52
化合物 6	33.5
化合物 7	26.2
化合物 8	28.8
化合物 9	14.3
化合物 12	47.5
化合物 13	86
化合物 19	45
化合物 22	16.8
化合物 23	29
化合物 24	11.58
化合物 25	34.5
化合物 28	36.7
化合物 29	27.4
化合物 30	5.4
化合物 31	28
化合物 32	13.6
化合物 33	6.5
化合物 34	7.2
化合物 35	14.3
化合物 36	10
化合物 37	33
化合物 38	27
化合物 41	39

供试品	PI3Kδ 酶学抑制活性 IC_{50}（nM）
化合物 42	11
化合物 43	4.5
化合物 44	85.92
化合物 53	27
化合物 57	9.3
化合物 59	3.3
化合物 60	3.7
化合物 61	4.5
化合物 62	43
化合物 63	8.3
化合物 64	11
化合物 65	44.6
化合物 71	3.6

实验结论：由表 1 可以看出，本发明化合物对 PI3Kδ 酶具有良好的抑制活性。

实验例 2　本发明化合物对体外 B 细胞的抑制活性

供试品：本发明化合物，自制，其化学名称和结构式见各化合物的制备实施例；

实验方法：

1.分离 Balb/c 小鼠 B 细胞

（1） 取Balb/c小鼠脾脏，在MACS（Miltenyl Biotec）缓冲液中捣碎，用40 μm的尼龙细胞筛网过滤得到单细胞悬液。

（2） 将得到的细胞悬液在400 g，4 °C，离心五分钟，去上清，室温下加入1 ml的红细胞裂解液并轻轻地重悬起细胞团。两分钟后，加入预冷的MACS缓冲液。用40 μm的细胞筛网过滤细胞悬液到一个新的离心管中，4 °C，400 g离心5分钟来收集细胞。

（3） 在加入磁珠前，用MACS缓冲液将细胞密度调整到10^7个细胞/40 μl。每10^7个细胞中加入10 μl的生物素化的抗体混合物。混匀后在冰上孵育20分钟，每10^7个细胞中加入30 μl的MACS缓冲液和20 μl的生物素化的抗体混合物的磁珠并在冰上孵育20分钟。离心后用500 μl的MACS缓冲液重悬细胞。将预冷的MACS分选柱置于MACS分选器中，将细胞悬液加到MACS分选柱中。收集流下的未结合抗体的细胞。

（4） 通过流式细胞术用PE anti-biotin 抗体和 CD45R(B220)抗体检测检测分选前和分选后的细胞。

2.细胞毒性实验与 IC_{50} 测定

（1） 用血球计数板计数新鲜分离的小鼠B细胞（步骤1-4），通过眙盼蓝染色法检测细胞活率应在98%以上。

（2） 用培养基将细胞密度调整到每毫升3.89×10^5个细胞，用多道移液器取90 μl细胞悬液到96孔板中，得到最终细胞密度为3.5×10^4个细胞每孔。

（3） 用DMSO溶解稀释被测化合物和阳性化合物形成储存液，加入10 μl配制的一系列化合物溶液到96孔板里（每个化合物的每个浓度做三点重复）。在37 ℃, 5% CO_2 培养箱中孵育30分钟，然后再加入50 μl B细胞刺激混合液：3 μg/ml LPS + 5 ng/ml 重组小鼠IL-4 (终浓度)。

（4） 将细胞板在37 ℃, 5% CO_2培养箱中继续孵育72小时后用CTG的方法进行检测。

（5） 融化CTG试剂并平衡至室温，用多道移液器转入到96孔板中，50 μl CTG试剂/孔，在微孔板快速震荡器上震荡2分钟后在黑暗中放置10分钟，用Envision 检测luminescence读值。

3．数据分析

得到的数据会用 Excel 2007 和 GraphPad Prism 5.0 软件进行分析，为了计算 IC_{50}，将利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得出一条剂量-效应曲线，GraphPad Prism 5.0 软件会自动给出 IC_{50} 值。细胞存活率用以下公式进行计算：V 样品/V2 溶剂对照×100%，V 样品是化合物处理孔的读值，V2 溶剂对照是溶剂对照孔(V2)读值的平均值。

表 2　本发明化合物对体外 B 细胞的抑制活性

供试品	体外 B 细胞的抑制活性 IC_{50}（μM）
化合物 8	0.75
化合物 9	0.65
化合物 30	0.016
化合物 33	0.034
化合物 34	0.12
化合物 53	0.111
化合物 57	0.01
化合物 60	0.032
化合物 61	0.05
化合物 63	0.04
化合物 72	0.32

实验结论：由表 2 可以看出，本发明化合物对 B 细胞具有良好的抑制活性。

实验例 3　本发明化合物的体内药理活性

供试品：本发明化合物，自制，其化学名称和结构式见各化合物的制备实施例；考察本

发明化合物在脂多糖诱导肿瘤坏死因子α释放试验中的药效。

实验方法：

BALB/C小鼠，雄性，22-25 g。 按体重随机分为模型组、化合物30组、化合物33组、化合物53组、CAL-101组，每组5 只，给药剂量为30 mg/kg。模型组灌胃溶媒、给药组灌胃给予相应药物，30 min后腹腔注射脂多糖（LPS）15 mg/kg，LPS诱导1 h后，小鼠眼内眦静脉窦取血500 μl，放入有肝素抗凝剂的1.5 ml一次性离心管中混匀，用eppendorf 5424R离心机3500 rpm，4 ℃离心10 min，血浆保存于-80 ℃，Mouse TNF-alpha Elisa Ready-set-go试剂盒检测血浆中TNF-α的含量。

血浆中TNF-α抑制率=（模型组均值-给药组均值）/模型组均值×100%

实验结果和结论：

表 3 本发明化合物对 TNFα 的抑制作用

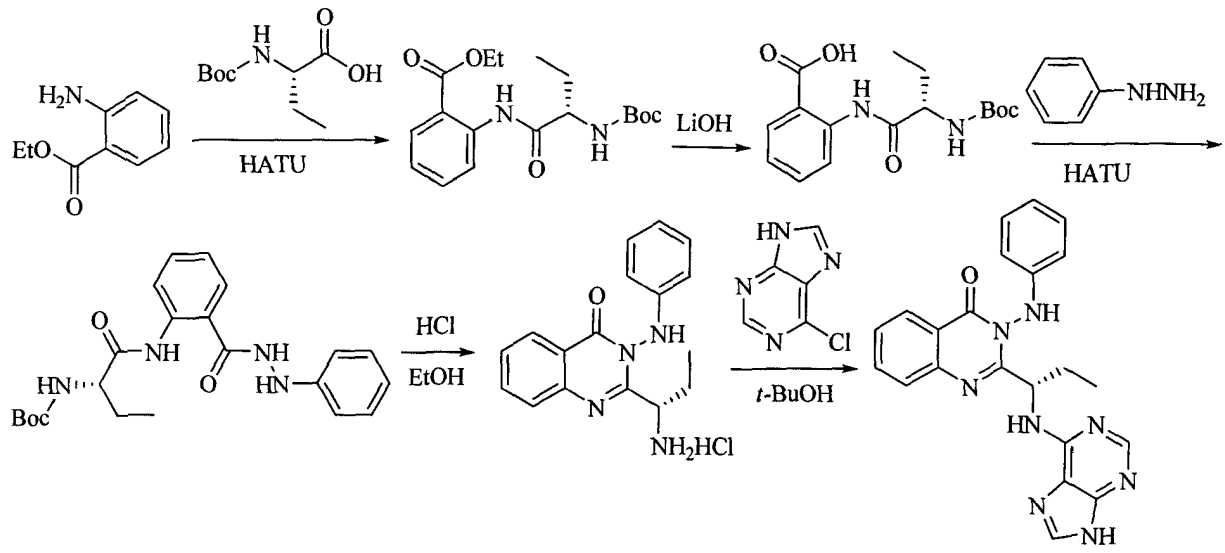
供试品	TNFα 抑制率（%）
化合物 30	52.4
化合物 33	52.0
化合物 53	51.7
CAL-101	41.2

由表 3 可见，与模型组比较，供试品 CAL-101、化合物 30、化合物 33、化合物 53 均能显著降低小鼠血浆中 TNFα 含量，其抑制率为分别为 41.2%（$p<0.01$），52.0%（$p<0.001$），52.4%（$p<0.001$），51.7%（$p<0.001$），与 CAL-101 组比较，本发明化合物对小鼠血浆中的 TNFα 有更显著的抑制作用。

制备实施例

制备实施例中所用原料是市售可得的，例如，购自济南启光科贸(化学试剂)有限公司，上海达瑞精细化学品有限公司，上海景颜化工科技有限公司，北京百灵威科技有限公司，上海德默化学有限公司，阿法埃莎(天津)化学有限公司，南京药石药物研发有限公司等。

实施例 1 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(化合物 1)的制备



(1) (*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]苯甲酸乙酯的制备

干燥的单口瓶中，加入(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(18.33 g, 90.2 mmol)，DIEA(31.3 mL，180 mmol)，HATU(23 g, 60.5 mmol)，150 mL 二氯甲烷和 2 mL DMF 溶解，室温下搅拌 30 min，加入 2-氨基苯甲酸乙酯(10 g, 60.5 mmol)，室温搅拌 16 h，旋转蒸发除二氯甲烷，加入水，乙酸乙酯萃取，浓缩拌样，硅胶柱层析（石油醚:乙酸乙酯=4:1）得白色固体 12.5 g，收率 59.0 %。

(2) (*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]苯甲酸的制备

干燥的反应瓶中，加入(*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]苯甲酸乙酯(2.94 g, 8.4 mmol)，10 mL 甲醇，10 mL 四氢呋喃和 20 mL 水，加入一水合氢氧化锂(0.806 g, 19.2 mmol)，室温搅拌过夜，TLC 监测反应完毕，旋转蒸发除甲醇和四氢呋喃，用 2 N 盐酸水溶液调 pH 至 3-4，有白色固体析出，用乙酸乙酯萃取，旋干得白色固体 2.52 g，收率为 92.9 %。

(3) (*S*)-1-氧代-1-[2-(2-苯肼基甲酰基)苯氨基]丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，加入(*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]苯甲酸(2 g, 6.2 mmol)，DIEA(3.24 mL, 18.6 mmol)，HATU(2.61 g, 6.86 mmol)，40 mL 二氯甲烷和 2 mL DMF 做溶剂，室温下搅拌 30 min，加入苯肼(0.675 g, 6.24 mmol)，室温搅拌 48 h，停止反应，旋转蒸发除二氯甲烷，加入水，乙酸乙酯萃取，浓缩拌样，硅胶柱层析（石油醚:乙酸乙酯=5:1）得白色固体 1.18 g，收率 46.1 %。

(4) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

干燥的反应瓶中，称取(*S*)-1-氧代-1-[2-(2-苯肼基甲酰基)苯氨基]丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.0 g, 2.42 mmol)，加入 40 mL 乙醇溶解，冰水浴搅拌下滴加入 4 mL 浓盐酸，搅拌 30 min，升温至 85 ℃搅拌 16 h，LC-MS 显示反应完成，冷却后浓缩，得到白色固体直

接用于下一步。

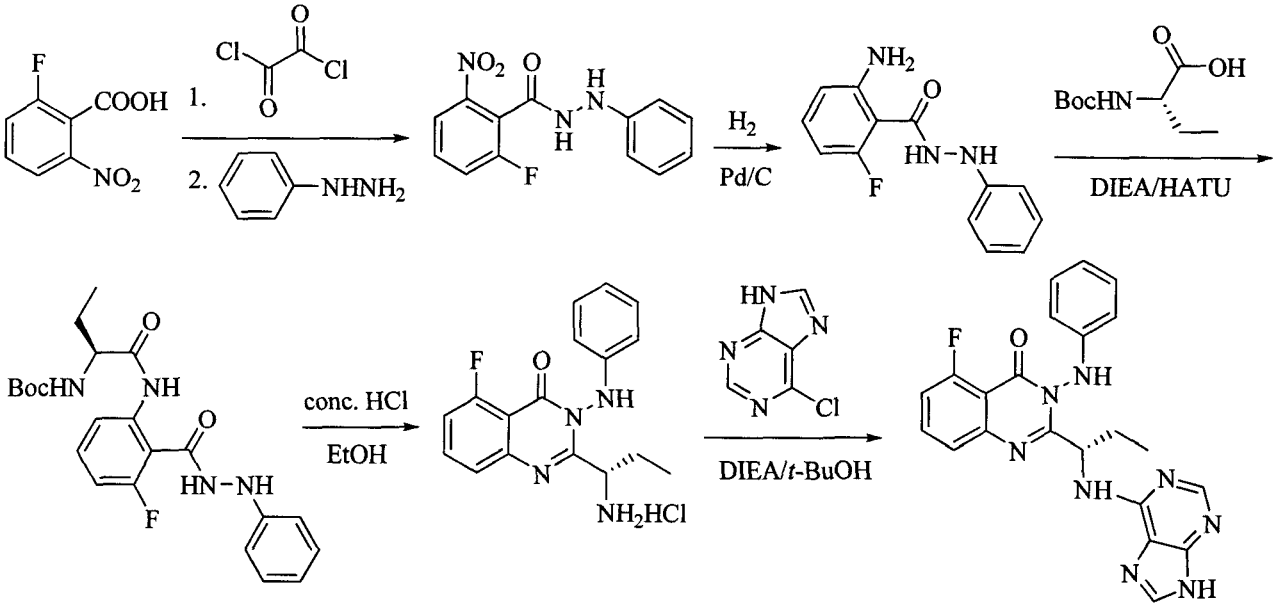
(5) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

上一步产物(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐，用 20 mL 叔丁醇溶解，加入 DIEA(2.1 mL, 12.1 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(376 mg, 2.43 mmol)，85℃下，氮气保护，避光反应 6 h，冷却，浓缩，反相制备得白色固体 116 mg，两步收率 11.6 %。

质谱(M+H)：413.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.9 (1H, br s), 9.10 (1H, s), 8.23-8.12 (1H, m), 8.11-8.02 (2H, m), 7.85-7.76 (1H, m), 7.76-7.68 (1H, m), 7.61 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.26-7.15 (2H, m), 6.94 (2H, d), 6.84 (1H, t), 5.53 (1H, m), 2.22-2.11 (1H, m), 2.05-1.92 (1H, m), 0.995 (3H, t).

实施例 2 2-[(*S*)-1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (化合物 2)的制备



(1) 2-氟-6-硝基-*N*′-苯基苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基苯甲酸(7.4 g, 40.0 mmol)溶解于 50 mL CH_2Cl_2 和 0.4 mL DMF，向其中缓慢滴加草酰氯(7.61 g, 60.0 mmol)，室温搅拌两小时后，浓缩除去溶剂，然后溶解于 8 mL 二氧六环，冷却下将其滴入到苯肼(4.32 g, 40.0 mmol)、$NaHCO_3$ (6.72 g, 80.0 mmol)的二氧六环(20 mL)和水(20 mL)溶液中，滴加完毕升到室温搅拌半小时，减压浓缩至三分之一体积后，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩有机相，硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到白色固体 4.7 g，收率 42.8%。

(2) 2-氨基-6-氟-*N*′-苯基苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基-*N*′-苯基苯甲酰肼(1.5 g, 5.45 mmol)溶解于 20 mL 甲醇中，向其中加入

0.5 g 10%的 Pd/C，通氢气，室温下反应 36 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩后得到 1.3 g，收率 97.2%。

(3) (*S*)-1-[3-氟-2-(2-苯肼甲酰基)苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(166 mg, 0.817 mmol)、2-氨基-6-氟-*N'*-苯基苯甲酰肼(100 mg, 0.408 mmol)、DIEA(0.093 mL, 0.533 mmol)与 HATU(170 mg, 0.448 mmol)加入到 12 mL 二氯甲烷中，室温搅拌 48 h，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)，得到白色固体 153 mg，收率 87.0%。

(4) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

将(*S*)-1-[3-氟-2-(2-苯肼甲酰基)苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(421 mg, 0.978 mmol)溶于 20 mL 乙醇中，在冰浴下向反应瓶中滴加 2 mL 浓盐酸，搅拌半小时后，将反应移入油浴中 85 ℃下反应 16 h，冷却后浓缩，得到白色固体直接用于下一步。

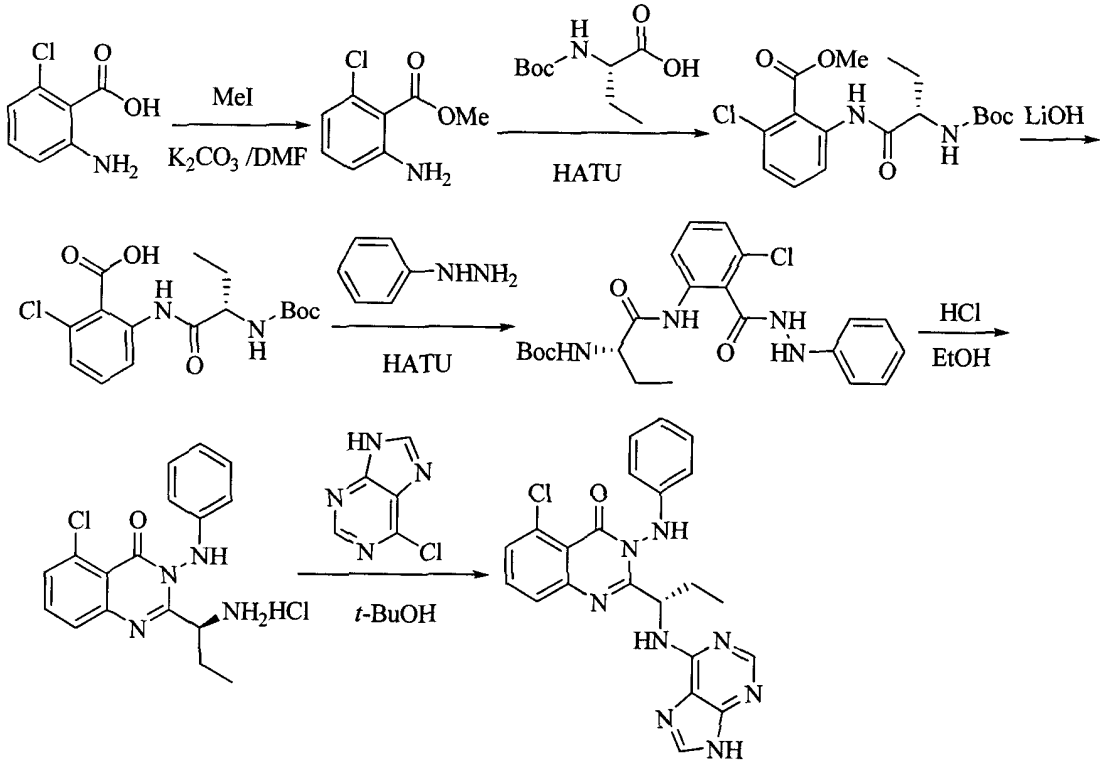
(5) 2-[(*S*)-1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

向 20 mL 叔丁醇中加入上步得到的(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(约 0.978 mmol)和 DIEA(0.68 mL, 3.91 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(152 mg, 0.98 mmol)，升温至 85 ℃反应 24 h，冷却，浓缩，硅胶柱层析(乙酸乙酯)，得到白色固体 178 mg，两步收率 42.3%。

质谱(M+H)：431

^{1}H-NMR(DMSO-d_6, 400 MHz, 80℃)：δ 12.74 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.19-8.00 (2H, m), 7.83-7.74 (1H, m), 7.48 (1H, d), 7.29-7.13 (4H, m), 6.93-6.78 (3H, m), 5.78 (1H, s), 2.24-1.88 (2H, m), 1.03-0.91(3H, m).

实施例 3 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氯-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (化合物 4)的制备



(1) 2-氨基-6-氯苯甲酸甲酯的制备

干燥的反应瓶中加入 2-氨基-6-氯苯甲酸(10 g, 58.3 mmol)，120 mL DMF，冰浴下加入碳酸钾(12 g, 86.8 mmol)，碘甲烷(9.88 g, 69.6 mmol)，室温避光搅拌反应过夜。旋干溶剂，柱层析，得到 10.3 g 无色油状物，收率 95.2%。

(2) (*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]-6-氯苯甲酸甲酯的制备

在反应瓶中分别加入 100 mL DMF，100 mL DCM，2-氨基-6-氯苯甲酸甲酯(10.3 g, 55.5 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(18.0 g, 88.6 mmol)，DIEA(12.6 mL, 72.4 mmol)，HATU(23.3 g, 61.3 mmol)，室温搅拌过夜反应。旋去部分溶剂，加水，乙酸乙酯萃取，水洗，干燥，柱层析得到淡黄色液体 15.8 g，收率 76.8%。

(3) (*S*)- 2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]-6-氯苯甲酸的制备

将(*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]-6-氯苯甲酸甲酯(15.7g, 42.3 mmol)用 200 mL 四氢呋喃和 60 mL 甲醇溶解，加入 200 mL 1M 的氢氧化锂水溶液，室温搅拌过夜反应。旋去部分溶剂，加水，稀盐酸调节至 pH 等于 4，乙酸乙酯萃取多次，干燥，旋干得到浅黄色油状物 15.0 g，收率 99.3%。

(4) (*S*)-1-[3-氯-2-(2-苯肼基甲酰基)苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中分别加入(*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]-6-氯苯甲酸(7.48 g, 21.0 mmol)，50 mL DCM 和 50 mL DMF，DIEA(9.1 mL, 52.3 mmol)，苯肼盐酸盐(4.48 g, 31.0 mmol)，HATU(10.37 g, 27.3 mmol)，室温搅拌过夜。旋转蒸发除去部分溶剂，加水，

乙酸乙酯萃取，水洗，柱层析，得到白色固体 7.96 g，收率 84.8%。

(5) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

在反应瓶中加入(*S*)-1-[3-氯-2-(2-苯肼基甲酰基)苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(500 mg, 1.12 mmol)，10 mL 乙醇，3 mL 浓盐酸，加热回流反应过夜。冷却至室温，析出白色固体，抽滤，冰乙醇和乙醚洗涤滤饼。得到白色固体 200 mg，收率 48.8%。

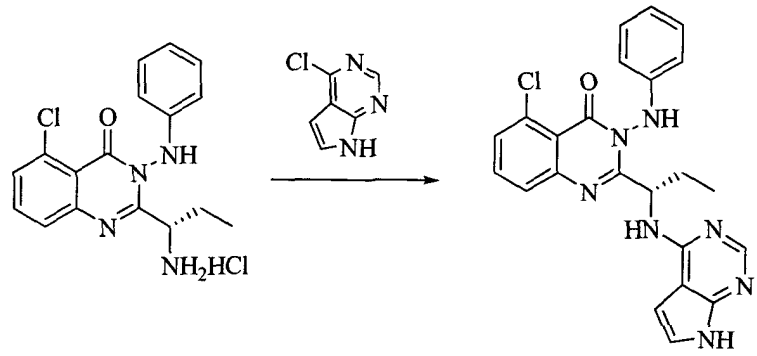
(6) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氯-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中分别加入(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(200mg, 0.547 mmol)，15 mL 叔丁醇，2 mL DIEA，6-氯-9H-嘌呤(113 mg, 0.73 mmol)，加热回流反应 3 天。旋干溶剂，柱层析得到白色固体 110 mg，收率 45.7%。

质谱(M+H)：447.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.97 (1H, br s), 8.99 (1H, s), 8.22-8.12 (1H, m), 8.09 (1H, m), 7.80-7.61 (2H, m), 7.52 (2H, t), 7.28-7.15 (2H, m), 6.99 (2H, d), 6.71 (1H, d), 5.47 (1H, m), 2.21-2.10 (1H, m), 2.04-1.92 (1H, m), 0.999 (3H, t).

实施例 4　(*S*)-2-[1-(7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)丙基]-5-氯-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (化合物 5)的制备

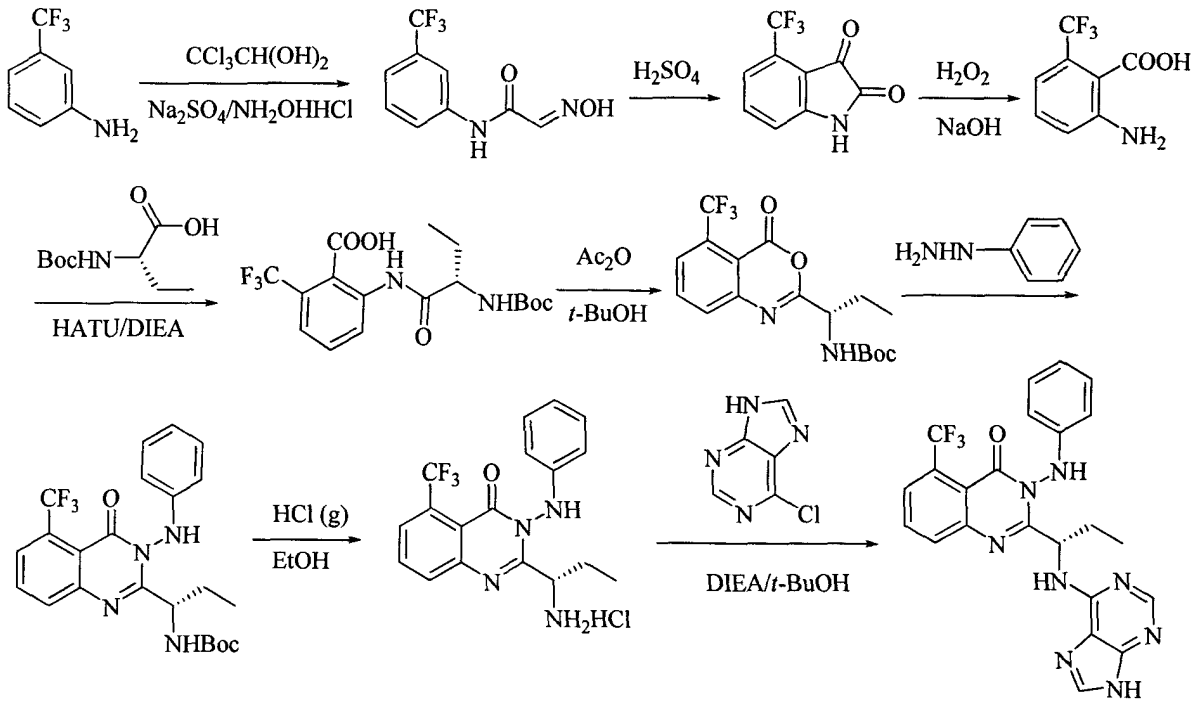


将(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(600 mg, 1.64 mmol)溶于叔丁醇 10 mL，加入 4-氯-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶(300 mg, 1.95 mmol)，再加入 DIEA(0.8 mL, 4.59 mmol)，回流反应 7 天，旋干溶剂，过制备液相得到产物 200 mg，收率 27.3%。

质谱(M+H)：446.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 11.51 (1H, s), 8.93 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.66 (1H, t), 7.47 (2H, t), 7.27 (2H, t), 7.16-7.08 (2H, m), 6.87 (1H, t), 6.80-6.75 (1H, m), 6.74-6.65 (1H, m), 5.45-5.35 (1H, m), 2.20-2.08 (1H, m), 1.95-1.80 (1H, m), 1.06 (3H, t).

实施例 5　(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-苯氨基-5-三氟甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 6）的制备



（1）2-羟基亚氨基-*N*-(3-三氟甲基苯基)乙酰胺的制备

在 2 L 的反应瓶中，水合三氯乙醛(100 g，0.605 mol)和无水硫酸钠（700 g，4.93 mol）溶于 1.4 L 水中，并加热至 35 ℃，将间三氟甲基苯胺(87 g，0.54 mol)溶于 400 mL 水中后加入到上述反应液中，随后滴加 56 mL 浓盐酸并保持温度不变，将溶有盐酸羟胺（135 g，1.94 mol）的 200 mL 溶液加入到体系中，完毕后反应液升温至 90 ℃反应 2 h，然后降温冷却，当温度降至 50 ℃时过滤，淡黄色的滤饼用水洗涤三次后放入真空干燥箱干燥过夜，得到 112 g，收率 89.3%。

（2）4-(三氟甲基)吲哚啉-2,3-二酮的制备

干燥的反应瓶中，86 %的浓硫酸（430 mL）加热至 60 ℃，将干燥的 2-羟基亚氨基-*N*-(3-三氟甲基苯基)乙酰胺（100 g，431 mmol）分批次加入上反应瓶中，加料时间持续 1 h，保持体系温度不超过 65 ℃，完毕后升温至 85 ℃反应 20 分钟，然后降温至室温。倒入到 2 L 的冰水中并搅拌半小时，黄色固体析出，过滤后干燥，得到 20 g 产品，收率 21.6 %。

（3）2-氨基-6-(三氟甲基)苯甲酸的制备

干燥的反应瓶中加入 220 mL 的 5 %氢氧化钠溶液(275 mmol)和 220 mL 的 30 %双氧水溶液，分批次加入 4-(三氟甲基)吲哚啉-2,3-二酮（17 g, 79 mmol）后升温至 50 ℃反应 1 h，然后降温，过滤，滤液调 pH 至 4，有固体析出，过滤，干燥，得到淡黄色固体 11 g，收率 67.8 %。

（4）(*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]-6-(三氟甲基)苯甲酸的制备

干燥的反应瓶中，将 2-氨基-6-(三氟甲基)苯甲酸(5.2 g, 25.3 mmol)、(*S*)-2-(叔丁氧羰基

氨基)丁酸(5.2 g, 25.6 mmol)、DIEA (3.44 g, 26.6 mmol)与 HATU（10.16 g，26.7 mmol）加入到 50 mL DMF 中，室温搅拌 7 天，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后用制备色谱分离得到白色固体 2.6 g，收率 26.3 %。

（5）(*S*)-1-(4-氧代-5-三氟甲基-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，分别加入(*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]-6-(三氟甲基)苯甲酸(2.6 g, 6.66 mmol)，50 mL 叔丁醇，乙酸酐（3.15 g, 30.9 mmol），加热回流反应过夜。溶液减压蒸馏，所得产品直接用于下一步。

（6）(*S*)-1-(4-氧代-3-苯氨基-5-三氟甲基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

将上步产品溶于 15 mL 吡啶中，加入苯肼（756 mg, 6.99 mmol），加热至 100 ℃反应 8 小时。旋干溶剂，柱层析得到浅黄色固体 1.5 g，综合以上两步收率 48.7 %。

（7）(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-苯氨基-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-1-(4-氧代-3-苯氨基-5-三氟甲基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯（1.5 g, 3.24 mmol）溶于无水乙醇（30 mL）中，向体系中通氯化氢气体直到反应完全，旋蒸后得到 1.2 g 固体（盐酸盐），收率 92.9 %。

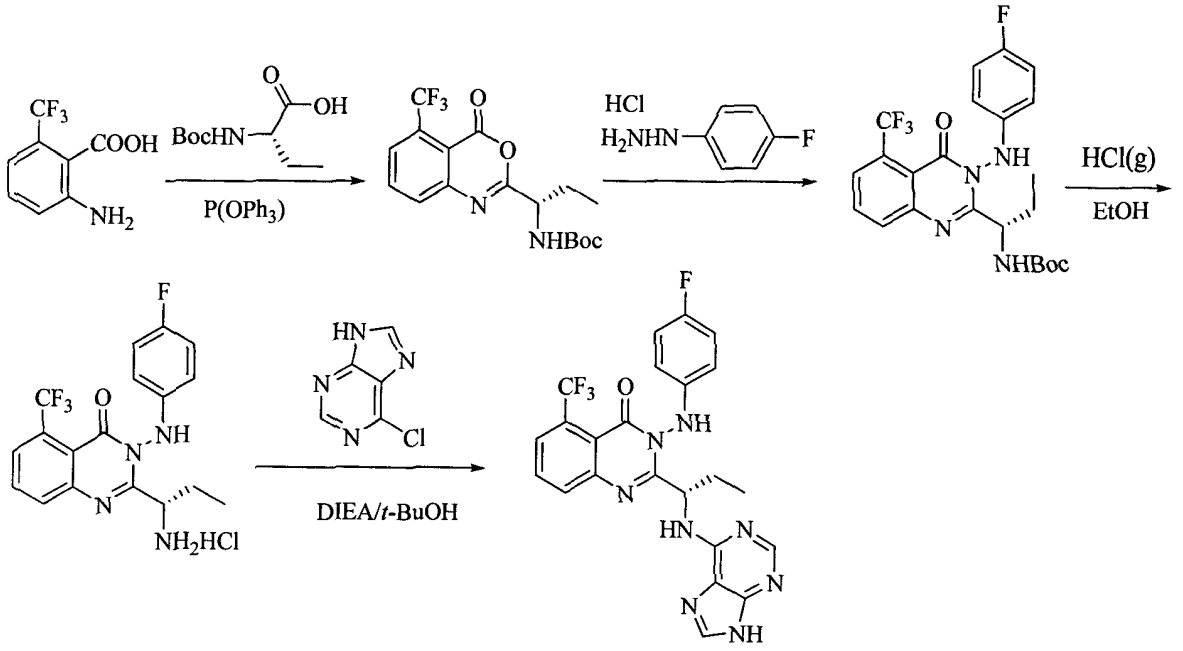
（8）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-苯胺基-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中，向 30 mL 叔丁醇中加入(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-苯氨基-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(800 mg, 2.01 mmol)和 DIEA (1.4 mL, 8.04 mmol)，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(619 mg, 4.00 mmol)，反应在 85 ℃下反应 24 h，冷却，浓缩，制备色谱分离得到白色固体 194 mg，收率 20.1 %。

质谱（M+H）：481.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.92 (1H, br s), 9.13 (1H, s), 8.22-8.11 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.02-7.84 (3H, m), 7.84-7.63 (1H, m), 7.29-7.15 (2H, t), 6.99 (1H, d), 6.86 (1H, t), 6.69 (1H, d), 5.48 (1H, m), 2.25-2.10 (1H, m), 2.02-1.89 (1H, m), 1.01, 0.87 (3H, two triplets).

实施例 6 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(4-氟苯氨基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 7）的制备



（1）(*S*)-1-[4-氧代-5-(三氟甲基)-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将 2-氨基-6-(三氟甲基)苯甲酸(1.5 g, 7.31 mmol)溶于 50 mL 吡啶中，先后加入(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(1.5 g, 7.38 mmol)，亚磷酸三苯酯(2.3 g, 7.41 mmol)后于 60 ℃下反应 24 h，直到原料消失。

（2）(*S*)-1-[3-(4-氟苯氨基)-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

向上述反应液中加入对氟苯肼盐酸盐(1.5 g, 9.23 mmol)，并升温至 100 ℃反应 8 h，直到原料消失。冷却后旋掉有机溶剂并柱层析（PE:EA=6:1）得到淡黄色固体 1.5 g，两步收率 42.7 %。

（3）(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(4-氟苯氨基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-1-[3-(4-氟苯氨基)-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯(1.5 g, 3.12 mmol)溶于 30 mL 无水乙醇中，向体系中通氯化氢气体直到反应完全，旋蒸后得到 1.2 g 固体（盐酸盐），收率 92.3 %。

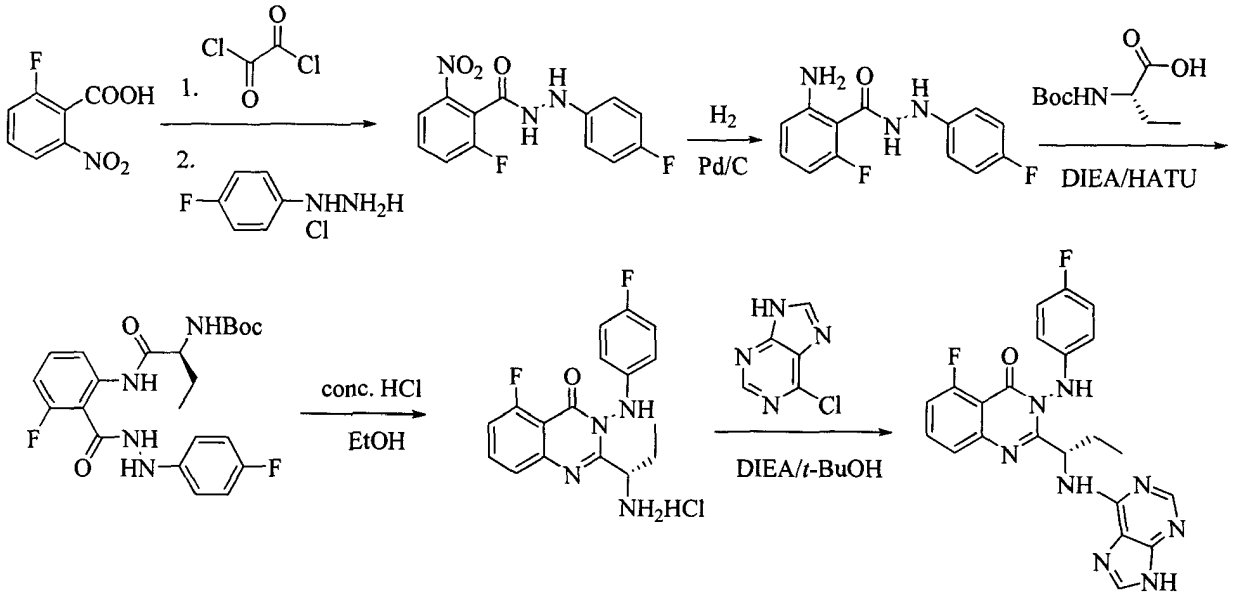
（4）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(4-氟苯胺基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中，向 30 mL 叔丁醇中加入(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(4-氟苯氨基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(1.0 g, 2.40 mmol)和 DIEA(2.0 mL, 11.5 mmol)，6-氯-9*H*-嘌呤(700 mg, 4.53 mmol)，反应在 85 ℃下反应 24 h，冷却，浓缩，制备色谱分离得到白色固体 600 mg，收率 50 %。

质谱（M+H）：499.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.98 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.22-8.10 (2H, m), 8.00-7.81 (4H, m), 7.16-7.00 (4H, m), 5.44 (1H, m), 2.21-1.80 (2H, m), 1.02 (3H, t).

实施例 7 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-(4-氟苯氨基)-喹唑啉-4(3*H*)-酮 (化合物 8)的制备



(1) 2-氟-*N*'-(4-氟苯基)-6-硝基苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基苯甲酸(5.5 g, 29.7 mmol)溶解于 50 mL CH_2Cl_2 和 0.4 mL DMF，向其中缓慢滴加草酰氯(5.66 g, 44.6 mmol)，室温搅拌两小时后，浓缩除去溶剂，然后溶解于 8 mL 二氧六环，冷却下将其滴入到对氟苯肼盐酸盐(4.829 g, 29.7 mmol)、$NaHCO_3$ (6.72 g, 80 mmol)的二氧六环 20 mL 和水 20 mL 溶液中，滴加完毕升到室温搅拌半小时，减压浓缩至三分之一体积后，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩有机相，乙醚重结晶得到淡黄色产品 4.4 g，收率 50.5 %。

(2) 2-氨基-6-氟-*N*'-(4-氟苯基)苯甲酰肼的制备

将 2-氟-*N*'-(4-氟苯基)-6-硝基苯甲酰肼(4.4 g, 15.0 mmol)溶解于 60 mL 甲醇中，向其中加入 0.5 g 10%的 Pd/C，通氢气，室温下反应 36 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩后得到 3.8 g，收率 96.3%。

(3) (*S*)-1-[3-氟-2-[2-(4-氟苯基)肼甲酰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(5.8 g, 28.6mmol)、2-氨基-6-氟-*N*'-(4-氟苯基)苯甲酰肼(3.8 g, 14.4 mmol)、DIEA (3.7 mL, 21.2 mmol)与 HATU(6.0 g, 15.8 mmol)加入到 200 mL 二氯甲烷中，室温搅拌 48 h，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后用制备色谱分

离得到白色固体 3.4 g，收率 52.6%。

(4) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

将(*S*)-1-[3-氟-2-[2-(4-氟苯基)肼甲酰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(3.4 g, 7.58 mmol)溶于 60 mL 乙醇中，在冰浴下向反应瓶中滴加 10 mL 浓盐酸，搅拌半小时后，将反应移入油浴中 85 ℃下反应 16 h，冷却后浓缩制备色谱分离得到 1.6 g 白色固体，收率 57.5%。

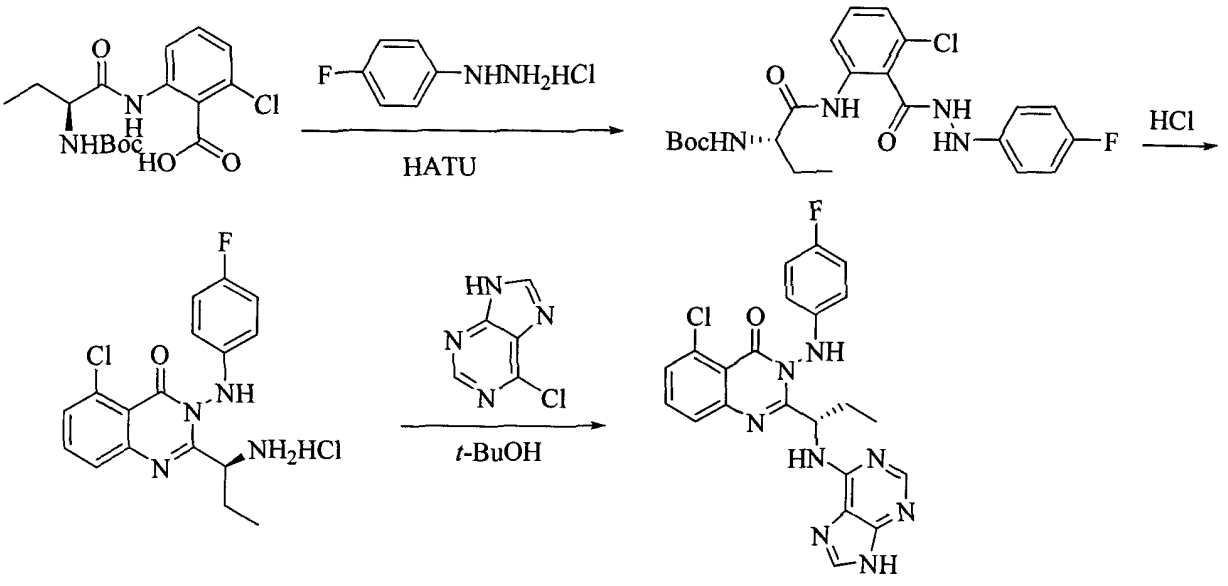
(5) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-(4-氟苯氨基)-喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

向 20 mL 叔丁醇中加入(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(600 mg, 1.64 mmol)和 DIEA (0.71 mL, 4.08 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(378 mg, 2.45 mmol)，反应在 85 ℃下反应 24 h，冷却，浓缩，制备色谱分离得到白色固体 140 mg，收率 19.0%。

质谱(M+H)：449.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.96 (1H, br s), 8.99 (1H, s), 8.22-8.08 (2H, m), 7.66-7.47 (1H, m), 7.38 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.13-6.99 (4H, m), 6.78-6.69 (1H, m), 5.47 (1H, m), 2.20-2.07 (1H, m), 2.06-1.85 (1H, m), 1.01 (3H, t).

实施例 8 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (化合物 9)的制备



(1) (*S*)-1-[3-氯-2-[2-(4-氟苯基)肼甲酰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中分别加入 1.50 g (4.20 mmol) (*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]-6-氯苯甲酸，20 mL DCM 和 10 mL DMF，1.8 mL (10.33 mmol) DIEA，1.03 g (6.33 mmol) 对氟苯肼盐酸盐，2.08 g (5.47 mmol) HATU，室温搅拌过夜。旋去部分溶剂，加水，乙

酸乙酯萃取，水洗，柱层析（石油醚:乙酸乙酯=3:1）得到浅黄色固体 1.95 g，收率 99.8%。

(2) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

在反应瓶中加入(*S*)-1-[3-氯-2-[2-(4-氟苯基)肼甲酰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(640 mg, 1.38 mmol)，10 mL 乙醇，3 mL 浓盐酸，加热回流反应过夜。冷却至室温，析出白色固体，抽滤，冰乙醇和乙醚洗涤滤饼。得到白色固体 200 mg，收率 37.8%。

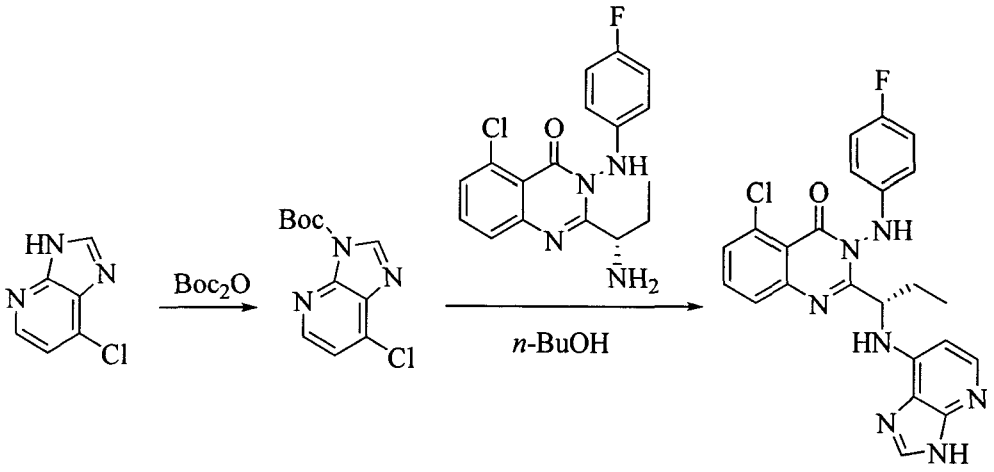
(3) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中分别加入(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(200 mg, 0.522 mmol)，15 mL 叔丁醇，2 mL DIEA，155 mg (1.0 mmol) 6-氯-9*H*-嘌呤，加热回流反应 3 天。旋干溶剂，柱层析（石油醚:乙酸乙酯=1:1-1:3）得到白色固体 200 mg，收率 82.4%。

质谱(M+H)：465.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.97 (1H, br s), 8.98 (1H, s), 8.30-8.08 (2H, m), 7.90-7.59 (2H, m), 7.57-7.46 (2H, m), 7.16-6.98 (4H, m), 5.44 (1H, m), 2.20-2.05 (1H, m), 2.05-1.92 (1H, m), 1.01 (3H, t).

实施例 9 (*S*)-2-[1-(3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-7-基氨基)丙基]-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 10）的制备



（1）7-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，分别加入 10 mL 二氯甲烷，1.34 g (8.73 mmol) 7-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，2.85 g (13.1 mmol)二碳酸二叔丁酯，10 mg DMAP，室温搅拌 1 小时，溶液由混浊变澄清，经 TLC 监测反应结束。旋干溶剂，柱层析（石油醚:乙酸乙酯=10:1）得到白色固体 1.80 g，收率 81.3 %。

（2）(*S*)-2-[1-(3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-7-基氨基)丙基]-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-

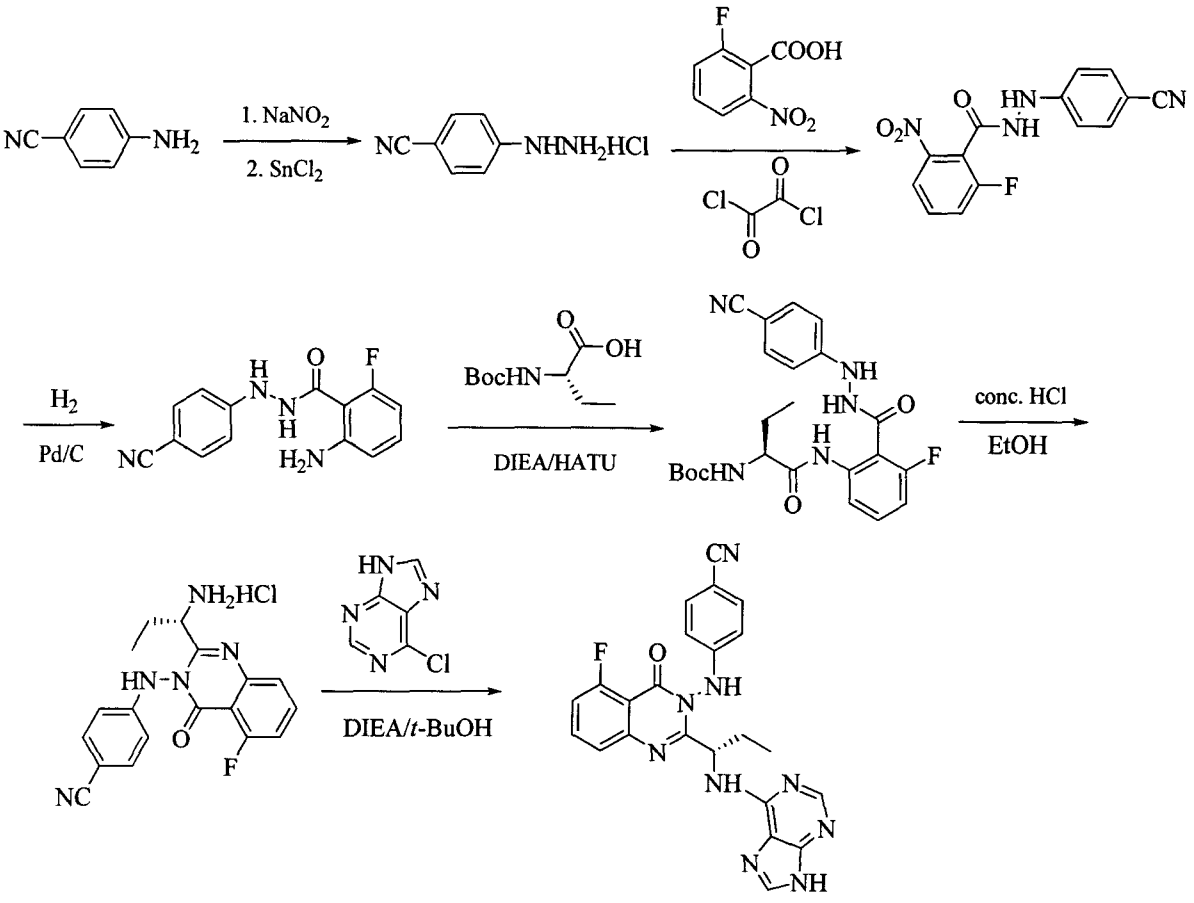
酮的制备

干燥的微波反应管中，分别加入 1.80 g (7.10 mmol) 7-氯-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-甲酸叔丁酯，(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 1.40 g (4.04 mmol)，10 mL 正丁醇，1.4 mL (8.04 mmol) DIEA，微波加热至 180 ℃反应 20 min。旋干溶剂，柱层析（石油醚:乙酸乙酯=1:1-1:3）粗分离，制备液相分离得到淡黄色固体 40 mg，收率 2.1 %。

质谱(M+H)：464.0

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.60 (1H, br s), 9.32-8.93 (1H, m), 8.14-7.59 (5H, m), 7.18-6.91 (2H, m), 6.90-6.60 (4H, m), 5.46 (1H, m), 2.23-2.05 (1H, m), 2.05-1.80 (1H, m), 1.16 (3H, m).

实施例 10 (*S*)-4-[2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基氨基]苯甲腈 (化合物 12)的制备



(1) 4-氰基苯肼盐酸盐的制备

将对氨基苯腈(25 g, 211 mmol)溶于 200 mL 浓盐酸中，在-15 ℃下滴加 100 mL 亚硝酸钠(15.8 g, 229 mmol)的水溶液，滴毕，将反应液在-10 ℃下滴加到二水合氯化亚锡(238 g, 1.05 mol)和 185 mL 浓盐酸的反应体系中，滴毕，在-0 ℃下搅拌 15 min，抽滤固体，

乙醚洗涤固体，干燥，得到 28 g 白色固体，收率 78.2%。

(2) *N'*-(4-氰基苯基)-2-氟-6-硝基苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基苯甲酸(5.55 g, 30.0 mmol)溶解于 50 mL CH_2Cl_2 和 0.3 mL DMF，向其中缓慢滴加草酰氯(5.71 g, 45.0 mmol)，室温搅拌 2 h 后，浓缩除去溶剂，然后溶解于 6 mL 二氧六环，冷却下将其滴入到 4-氰基苯肼盐酸盐(5.09 g, 30.0 mmol)、$NaHCO_3$ (7.56 g, 90.0 mmol)的二氧六环 15 mL 和水 15 mL 溶液中，滴加完毕升到室温搅拌半小时，减压浓缩至三分之一体积后，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩有机相，硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到白色固体 6.53 g，收率 72.6%。

(3) 2-氨基-*N'*-(4-氰基苯基)-6-氟苯甲酰肼的制备

将 *N'*-(4-氰基苯基)-2-氟-6-硝基苯甲酰肼(4.2 g, 14.0 mmol)溶解于 30 mL 甲醇中，向其中加入 0.6 g 10%的 Pd/C，通氢气，室温下反应 18 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩所得固体直接用于下一步反应。

(4) (*S*)-1-[2-[2-(4-氰基苯)肼甲酰基]-3-氟苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将上步得到的 2-氨基-*N'*-(4-氰基苯基)-6-氟苯甲酰肼粗品 (约 14.0 mmol)、(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(4.26 g, 21.0 mmol)、DIEA (3.17 mL, 18.2 mmol)与 HATU(6.38 g, 16.8 mmol)加入到 40 mL 二氯甲烷中，室温搅拌 64 h，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)，得到白色固体 2.65 g，两步总收率 41.6%。

(5) (*S*)-4-[2-(1-氨基丙基)-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基氨基]苯甲腈盐酸盐的制备

将(*S*)-1-[2-[2-(4-氰基苯)肼甲酰基]-3-氟苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.37 g, 3.0 mmol)溶于 30 mL 乙醇中，在冰浴下向反应瓶中滴加 3 mL 浓盐酸，搅拌半小时后，将反应移入油浴中 85 ℃下反应 24 h，冷却后浓缩，得到白色固体直接用于下一步。

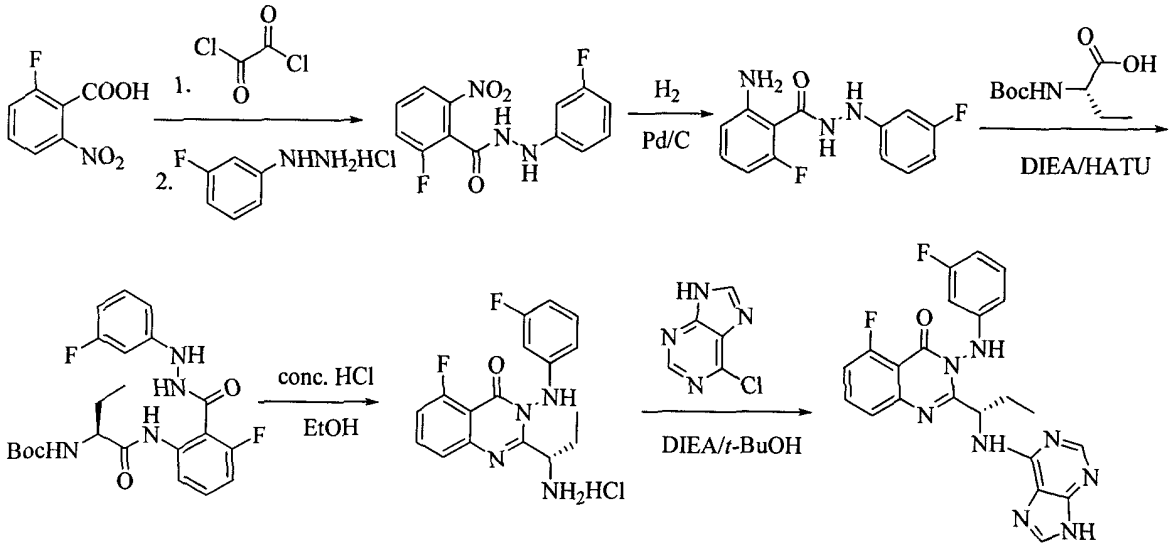
(6) (*S*)-4-[2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基氨基]苯甲腈的制备

向 20 mL 叔丁醇中加入上步得到的(*S*)-4-[2-(1-氨基丙基)-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基氨基)苯甲腈盐酸盐(约 3.0 mmol)和 DIEA(1.56 mL, 9.0 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(556 mg, 3.6 mmol)，反应在 85 ℃下反应 36 h，冷却，浓缩，硅胶柱层析(乙酸乙酯)，得到白色固体 153 mg，两步收率 11.2%。

质谱(M+H)：456.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.94 (1H, s), 9.67 (1H, s), 8.28-8.03 (2H, m), 7.95-7.24 (6H, m), 7.08-6.28 (2H, m), 5.38 (1H, m), 2.20-1.79 (2H, m), 1.01 (3H, m).

实施例 11 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-(3-氟苯氨基)-喹唑啉-4(3*H*)-酮 (化合物 13)的制备



(1) 2-氟-*N*'-(3-氟苯基)-6-硝基苯甲酰肼的制备

将 3-氟苯肼盐酸盐(4.8 g, 29.73 mmol)加到 15 mL 二氧六环和 15 mL 水中，再加 $NaHCO_3$ (5 g, 59.5 mmol)，然后向体系中滴加做好的 2-氟-6 硝基苯甲酰氯(6.05g, 29.73 mmol)的 10 mL 二氧六环溶液，滴加完毕升到室温搅拌 3 h，减压浓缩至三分之一体积后，有固体析出，抽滤得到粗产物，用乙醚和少量乙酸乙酯洗涤，抽滤，干燥得到白色固体 5.67 g，收率 64.9%。

(2) 2-氨基-6-氟-*N*'-(3-氟苯基)苯甲酰肼的制备

将 2-氟-*N*'-(3-氟苯基)-6-硝基苯甲酰肼(5.67 g, 19.3 mmol)溶解于 100 mL 甲醇中，向其中加入 600 mg 10%的 Pd/C，通氢气，室温下反应 24 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩后得到 4.8 g，收率 94.3%。

(3) (*S*)-1-[3-氟-2-[2-(3-氟苯基)肼甲酰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(5.8 g, 28.5 mmol)、2-氨基-6-氟-*N*'-(3-氟苯基)苯甲酰肼(3.8 g, 14.4 mmol)、DIEA (3.7 mL, 21.2 mmol)与 HATU(6.0 g，15.8 mmol)加入到 80 mL DMF 中，室温搅拌 48 h，旋干 DMF，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后过制备液相得到白色固体 3.6 g，收率 55.6%。

(4) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(3-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

将(*S*)-1-[3-氟-2-[2-(3-氟苯基)肼甲酰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(3.6 g, 8 mmol)溶于 40 mL 乙醇中，在冰浴下向反应瓶中滴加 5 mL 浓盐酸，搅拌半小时后，将反应移入油浴中 85 ℃下反应 4 天，冷却后浓缩，过制备液相得到白色固体 650 mg，收

率 22.1%。

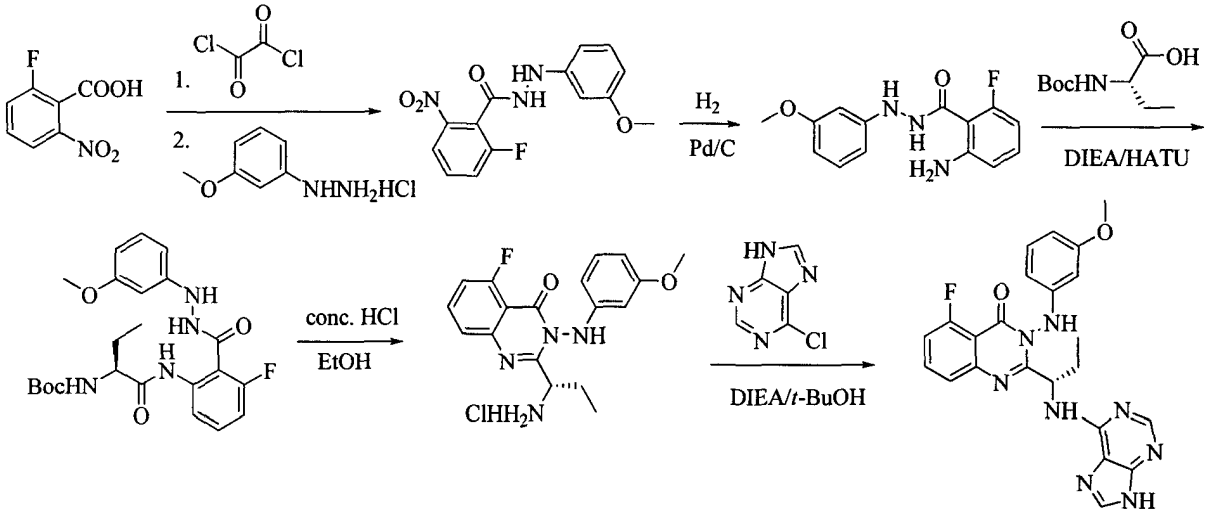
(5) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-(3-氟苯氨基)-喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

向 40 mL 叔丁醇中加入上步得到的(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(3-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(650 mg, 1.77 mmol)和 DIEA(0.92 mL, 5.28 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(819 mg, 5.30 mmol)，反应在 85 ℃下反应 24 h，冷却，浓缩，硅胶柱层析(乙酸乙酯)，得到白色固体 207 mg，收率 26.1%。

质谱(M+H)：449.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.99 (1H, br s), 9.23 (1H, s), 8.22-8.11 (1H, m), 8.05 (1H, s), 7.95-7.70 (2H, m), 7.39 (1H, d), 7.31-7.19 (2H, m), 6.92-6.74 (2H, m), 6.70-6.61 (1H, m), 5.40 (1H, m), 2.17-2.05 (1H, m), 2.04-1.85 (1H, m), 1.02 (3H, t).

实施例 12 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-(3-甲氧基苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(化合物 14)的制备



(1) 2-氟-*N'*-(3-甲氧基苯基)-6-硝基苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基苯甲酸(5.55 g, 30.0 mmol)溶解于 50 mL CH_2Cl_2 和 0.3 mL DMF，向其中缓慢滴加草酰氯(5.71 g, 45.0 mmol)，室温搅拌 2 h，浓缩除去溶剂，然后溶解于 6 mL 二氧六环，冷却下将其滴入到 3-甲氧基苯肼盐酸盐(5.23 g, 30.0 mmol)、$NaHCO_3$ (7.56 g, 90.0 mmol)的二氧六环 15 mL 和水 15 mL 溶液中，滴加完毕升到室温搅拌半小时，减压浓缩至三分之一体积后，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩有机相，硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到白色固体 4.23 g，收率 46.2%。

(2) 2-氨基-6-氟-*N'*-(3-甲氧基苯基)苯甲酰肼的制备

将 2-氟-*N'*-(3-甲氧基苯基)-6-硝基苯甲酰肼(3.05 g,10.0 mmol)溶解于 30 mL 甲醇中，向其中加入 0.5 g 10%的 Pd/C，通氢气，室温下反应 18 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有

机相浓缩后得到 2.7 g，收率 98.1%。

(3) (*S*)-1-[3-氟-2-[2-(3-甲氧基苯)肼甲酰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(3.0 g, 14.76 mmol)、2-氨基-6-氟-*N'*-(3-甲氧基苯基)苯甲酰肼(2.7 g, 9.81 mmol)、DIEA (2.3 mL, 13.3 mmol)与 HATU(4.0 g, 10.5 mmol)加入到 20 mL 二氯甲烷中，室温搅拌 64 h，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)，得到白色固体 1.4 g，收率 31.0%。

(4) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(3-甲氧基苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

将(*S*)-1-[3-氟-2-[2-(3-甲氧基苯)肼甲酰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(600 mg, 1.31 mmol)溶于 20 mL 乙醇中，在冰浴下向反应瓶中滴加 2 mL 浓盐酸，搅拌半小时后，将反应移入油浴中 85 ℃下反应 24 h，冷却后浓缩，得到白色固体直接用于下一步。

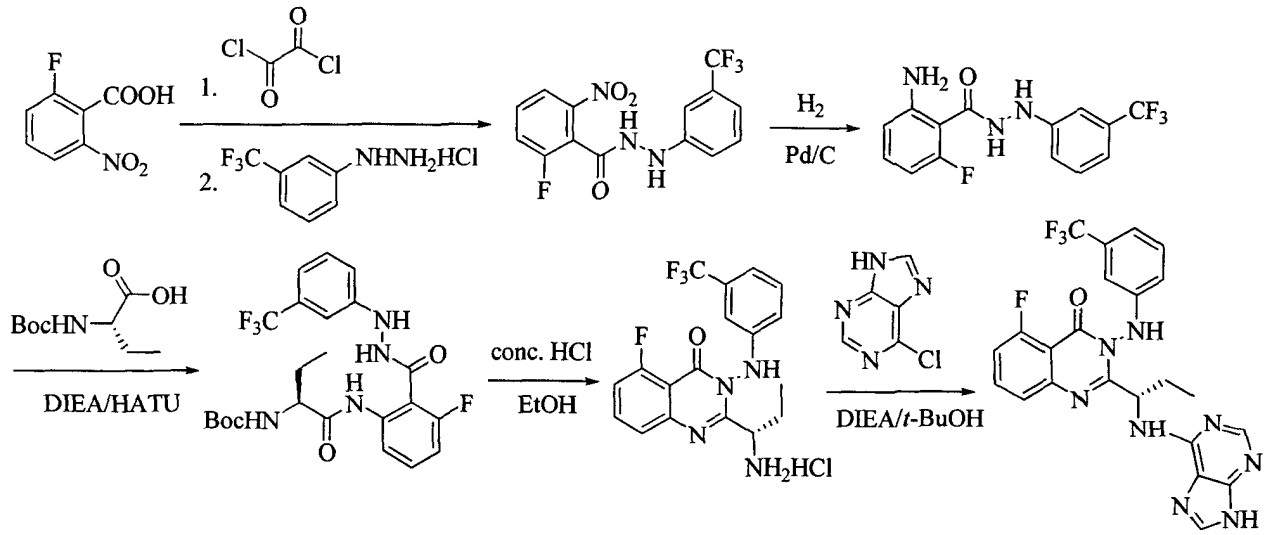
(5) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-(3-甲氧基苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

向 20 mL 叔丁醇中加入上步得到的(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(3-甲氧基苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(约 1.31 mmol)和 DIEA (0.68 mL, 3.91 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(242 mg, 1.57 mmol)，反应在 85 ℃下反应 36 h，冷却，浓缩，硅胶柱层析(乙酸乙酯)，得到白色固体 146 mg，两步收率 24.2%。

质谱(M+H)：461.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz, 80℃)：δ 12.97 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.22-8.05 (2H, m), 7.85-7.69 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.32-7.21 (1H, m), 7.17-7.05 (1H, m), 6.60-6.41 (3H, m), 5.47 (1H, s), 3.68 (3H, s), 2.20-2.08 (1H, m), 2.02-1.92 (1H, m), 0.998 (3H, t).

实施例 13 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-[3-(三氟甲基)苯氨基]-喹唑啉-4(3*H*)-酮 (化合物 15)的制备



(1) 2-氟-6-硝基-*N'*-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰肼的制备

将 3-(三氟甲基)苯肼盐酸盐(6.32 g, 29.73 mmol)加到 15 mL 二氧六环和 15 mL 水中，再加 $NaHCO_3$ (5 g, 59.5 mmol)，然后向体系中滴加做好的 2-氟-6 硝基苯甲酰氯的二氧六环溶液(10 mL, 29.73 mmol)，滴加完毕升到室温搅拌 3 h，减压浓缩至三分之一体积后，有固体析出，抽滤得到粗产物，用乙醚和少量乙酸乙酯洗涤，抽滤，干燥得到白色固体 5.3 g，收率 51.8%。

(2) 2-氨基-6-氟-*N'*-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基-*N'*-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰肼(5.3 g, 15.4 mmol)溶解于 100 mL 甲醇中，向其中加入 600 mg 10%的 Pd/C，通氢气，室温下反应 24 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩后得到 4.76 g，收率 98.7%。

(3) (*S*)-1-[3-氟-2-[2-[3-(三氟甲基)苯基]肼甲酰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(5.8 g, 28.5 mmol)、2-氨基-6-氟-*N'*-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰肼(4.51 g, 14.4 mmol)、DIEA (3.7 mL, 21.2 mmol)与 HATU(6.0 g, 15.8 mmol)加入到 80 mL DMF 中，室温搅拌 48 h，旋干 DMF，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后过制备液相得到白色固体 1.29 g，收率 18.0%。

(4) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-[3-(三氟甲基)苯氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

将(*S*)-1-[3-氟-2-[2-[3-(三氟甲基)苯基]肼甲酰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.29 g, 2.59 mmol)溶于 40 mL 乙醇中，在冰浴下向反应瓶中滴加 5 mL 浓盐酸，搅拌半小时后，将反应移入油浴中 85 ℃下反应 4 天，冷却后浓缩，过制备液相得到白色固体 220 mg，收率 20.4%。

(5) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-[3-(三氟甲基)苯氨基]-喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

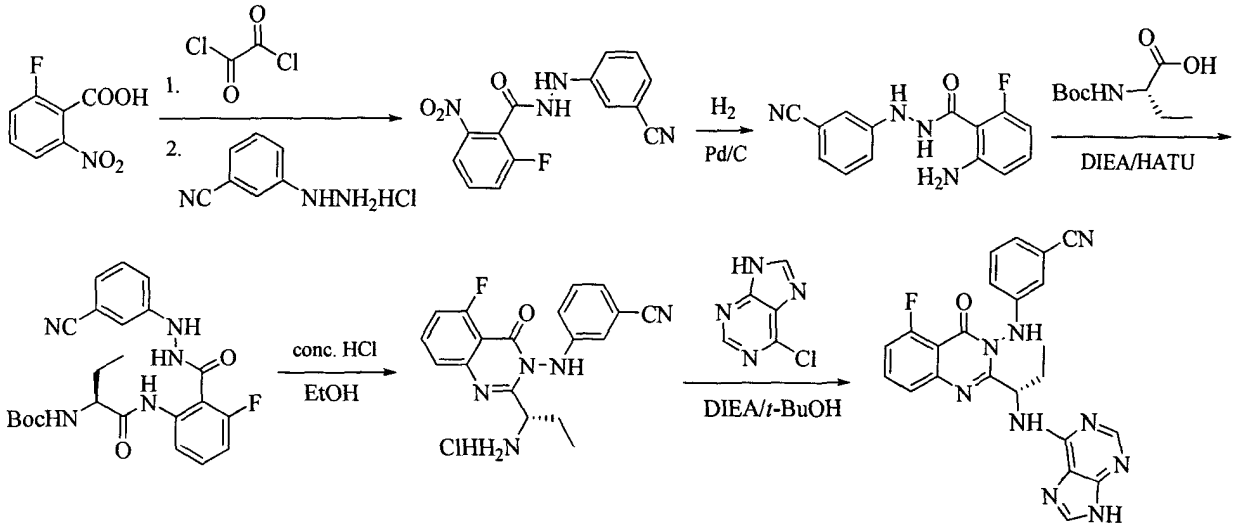
向 40 mL 叔丁醇中加入上步得到的(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-[3-(三氟甲基)苯氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(220 mg, 0.528 mmol)和 DIEA(0.28 mL, 1.61 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(243 mg, 1.57 mmol)，反应在 85 ℃下反应 24 h，冷却，浓缩，柱层析(乙酸乙酯)，得到白色固体 71 mg，收率 27.0%。

质谱(M+H)：499.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.96 (1H, br s), 9.38 (1H, s), 8.19-7.96 (2H, m), 7.92-7.64

(2H, m), 7.56-7.35 (2H, m), 7.31-7.13 (4H, m), 5.43 (1H, m), 2.21-2.06 (1H, m), 2.04-1.98 (1H, m), 1.02 (3H, t).

实施例 14 (*S*)-3-[2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基氨基]苯甲腈（化合物 16）的制备



（1）*N'*-(3-氰基苯基)-2-氟-6-硝基苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基苯甲酸(5.55 g, 30.0 mmol)溶解于 50 mL CH_2Cl_2 和 0.3 mL DMF，向其中缓慢滴加草酰氯(5.71 g, 45.0 mmol)，室温搅拌两小时后，浓缩除去溶剂，然后溶解于 6 mL 二氧六环，冷却下将其滴入到 3-氰基苯肼盐酸盐(5.09 g, 30.0 mmol)、$NaHCO_3$ (7.56 g, 90.0 mmol)的二氧六环（15 mL）和水（15 mL）溶液中，滴加完毕升至室温搅拌半小时，减压浓缩至三分之一体积后，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩有机相，硅胶柱层析（石油醚:乙酸乙酯=2:1）得到白色固体 7.2 g，收率 80.0 %。

（2）2-氨基-*N'*-(3-氰基苯基)-6-氟苯甲酰肼的制备

将 *N'*-(3-氰基苯基)-2-氟-6-硝基苯甲酰肼（4.2 g, 14.0 mmol）溶解于 30 mL 甲醇中，向其中加入 0.6 g 10 %的 Pd/C，通氢气，室温下反应 18 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩所得固体直接用于下一步反应。

（3）(*S*)-1-[2-[2-(3-氰基苯基)肼羰基]-3-氟-苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将上步得到的 2-氨基-*N'*-(3-氰基苯基)-6-氟苯甲酰肼粗品(约 14.0 mmol)、(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(4.26 g, 21.0 mmol)、DIEA (3.3 mL, 19 mmol)与 HATU（6.38 g，16.8 mmol）加入到 40 mL 二氯甲烷中，室温搅拌三天，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析（石油醚:乙酸乙酯=3:1），得到白色固体 2.9 g，两步总收率 45.5 %。

（4）(*S*)-3-[2-(1-氨基丙基)-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基氨基]苯甲腈盐酸盐的制备

将(*S*)-1-[2-[2-(3-氰基苯基)肼羰基]-3-氟-苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.37 g, 3.0 mmol)溶于 30 mL 乙醇中，在冰浴下向反应瓶中滴加 3 mL 浓盐酸，搅拌半小时后，将反应移入油浴中 85 ℃反应 24 h，冷却后浓缩，得到白色固体直接用于下一步。

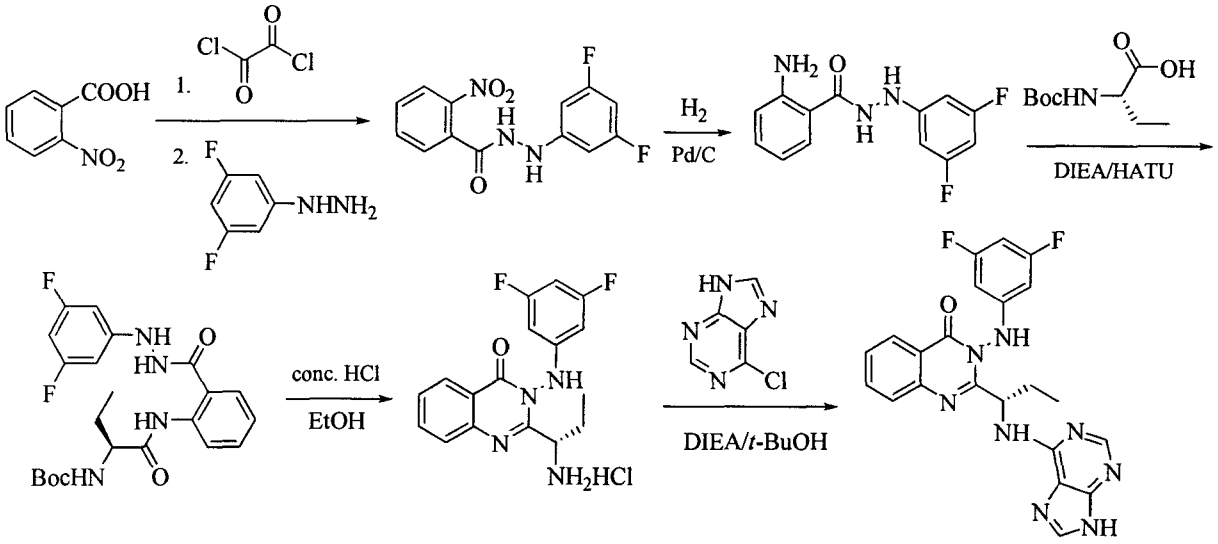
（5）(*S*)-3-[2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基氨基]苯甲腈的制备

向 20 mL 叔丁醇中加入上步得到的(*S*)-3-[2-(1-氨基丙基)-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基氨基]苯甲腈盐酸盐(约 3.0 mmol)和 DIEA (1.56 mL, 9.0 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(556 mg, 3.6 mmol)，反应在 85 ℃下反应 36 h，冷却，浓缩，柱层析（乙酸乙酯 100%体积），得到白色固体 168 mg，两步收率 12.3 %。

质谱（M+H）：456.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.95 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.20-8.07 (2H, m), 7.96-7.72 (2H, m), 7.47-7.20 (6H, m), 5.38 (1H, m), 2.18-1.85 (2H, m), 1.02 (3H, t).

实施例 15 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(3,5-二氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (化合物 17)的制备



(1) *N'*-(3,5-二氟苯基)-2-硝基苯甲酰肼的制备

干燥的反应瓶中，将邻硝基苯甲酸(5 g, 30 mmol)溶解于 50 mL CH_2Cl_2 和 1 mL DMF，冰水浴下向其中缓慢滴加草酰氯(5.71 g, 45 mmol)，滴加完毕后室温搅拌 2 h，旋除溶剂，用 5 mL 二氧六环溶解，将其滴入到冰浴条件含有 3,5-二氟苯肼盐酸盐(5.42 g, 30 mmol)、$NaHCO_3$ (10.08 g, 120 mmol)的二氧六环 20 mL 和水 20 mL 溶液中，滴加完毕升至室温搅拌 30 min，蒸除部分溶剂，加入水，有白色固体析出，过滤，干燥，得白色固体 7.3 g，收率 83 %。

(2) 2-氨基-*N'*-(3,5-二氟苯基)苯甲酰肼的制备

干燥的反应器中，加入*N'*-(3,5-二氟苯基)-2-硝基苯甲酰肼(7.3 g, 24.9 mmol)，60 mL甲醇做溶剂，10 % 的Pd/C 0.8 g，通入干燥的氢气，反应过夜，TLC显示反应完成，过滤，旋干得白色固体6.4 g，收率97.6 %。

(3) (*S*)-1-[2-[2-(3,5-二氟苯基)肼基甲酰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的单口瓶中，加入(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(3.09 g, 15.2 mmol)，DIEA(7.86 mL, 45.1 mmol)，HATU(6.34 g, 16.7 mmol)，80 mL二氯甲烷和2 mL DMF溶解，室温下搅拌30 min，加入2-氨基-*N'*-(3,5-二氟苯基)苯甲酰肼(4 g，15.2 mmol)，室温搅拌72 h，旋除二氯甲烷，加入水，乙酸乙酯萃取，浓缩拌样，柱层析得白色固体1.2 g，收率为 17.6 %。

(4) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(3,5-二氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

干燥的反应瓶中，称取(*S*)-1-[2-[2-(3,5-二氟苯基)肼基甲酰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.2 g, 2.68 mmol)，加入50 mL乙醇溶解，冰水浴搅拌下滴加入5 mL浓盐酸，搅拌30 min，升温至85 ℃搅拌16 h，LC-MS显示反应完成，冷却后浓缩，得到白色固体直接用于下一步。

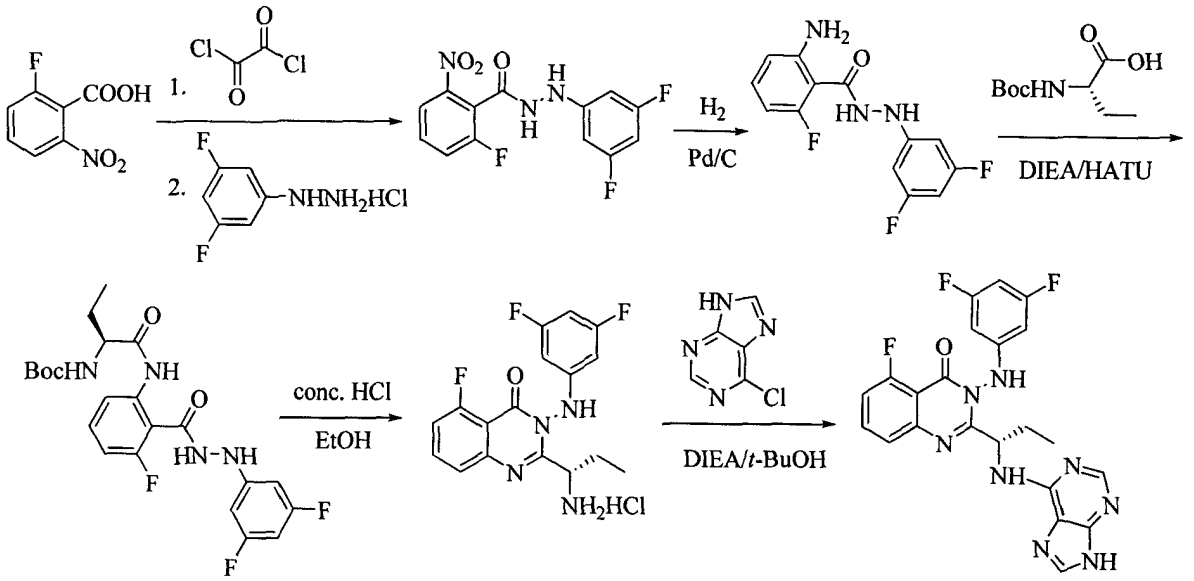
(5) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(3,5-二氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

上一步产物(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(3,5-二氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐，加入 20 mL叔丁醇溶解，加入 DIEA(0.8 mL, 4.6 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入6-氯-9*H*-嘌呤(185 mg, 1.2 mmol)，85 ℃下，氮气保护，避光反应5 h，冷却，浓缩，反相制备得白色固体98 mg，两步收率8.2 %。

质谱(M+H)：449.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.95 (1H, br s), 9.50 (1H, s), 8.21-8.11 (1H, m), 8.07 (1H, d), 8.01 (1H, s), 7.98-7.85 (1H, m), 7.80 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.51 (1H, t), 6.75-6.55 (3H, m), 5.40 (1H, m), 2.17-2.07 (1H, m), 2.02-1.90 (1H, m), 1.03 (3H, t).

实施例16 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(3,5-二氟苯氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮(化合物18)的制备



(1) *N'*-(3,5-二氟苯基)-2-氟-6-硝基苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基苯甲酸(16.51 g, 89.2 mmol)溶解于 100 mL CH_2Cl_2 中，向其中缓慢滴加草酰氯(17 g, 134 mmol)，室温搅拌 2 h，浓缩除去溶剂，然后加入二氧六环成 30 mL 溶液备用。将 3,5-二氟苯肼盐酸盐(5.37 g, 29.73 mmol)加到 30 mL 二氧六环和水(1:1)中，再加 $NaHCO_3$ (5 g, 59.5 mmol)，然后向体系中滴加备用的 10 mL(约 29.73 mmol)2-氟-6-硝基苯甲酰氯的二氧六环溶液，滴加完毕升到室温搅拌 3 h，减压浓缩至三分之一体积后，有固体析出，抽滤得到粗产物，用乙醚和少量乙酸乙酯洗涤，抽滤，干燥得到白色固体 5.8 g，收率 62.6%。

(2) 2-氨基-*N'*-(3,5-二氟苯基)-6-氟苯甲酰肼的制备

将 *N'*-(3,5-二氟苯基)-2-氟-6-硝基苯甲酰肼(5.8 g, 18.6 mmol)溶解于 100 mL 甲醇中，向其中加入 600 mg 10%的 Pd/C，通氢气，室温下反应 24 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩后得到 5.1 g，收率 97.3%。

(3) (*S*)-1-[2-[2-(3,5-二氟苯基)肼甲酰基]-3-氟苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(5.8 g, 28.5 mmol)、2-氨基-*N'*-(3,5-二氟苯基)-6-氟苯甲酰肼(4.06 g, 14.4 mmol)、DIEA(3.7 mL, 21.2 mmol)与 HATU(6.0 g, 15.8 mmol)加入到 80 mL DMF 中，室温搅拌 48 h，旋去大部分 DMF，加入水，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后过制备液相得到白色固体 1.5 g，收率 22.4%。

(4) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(3,5-二氟苯氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

将(*S*)-1-[2-[2-(3,5-二氟苯基)肼甲酰基]-3-氟苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯

(1.5 g, 3.22 mmol)溶于 40 mL 乙醇中，在冰浴下向其中滴加 5 mL 浓盐酸，搅拌半小时后，将反应移入油浴中 85 ℃下反应 4 天，冷却后浓缩，过制备液相得到白色固体 440 mg，收率 35.4%。

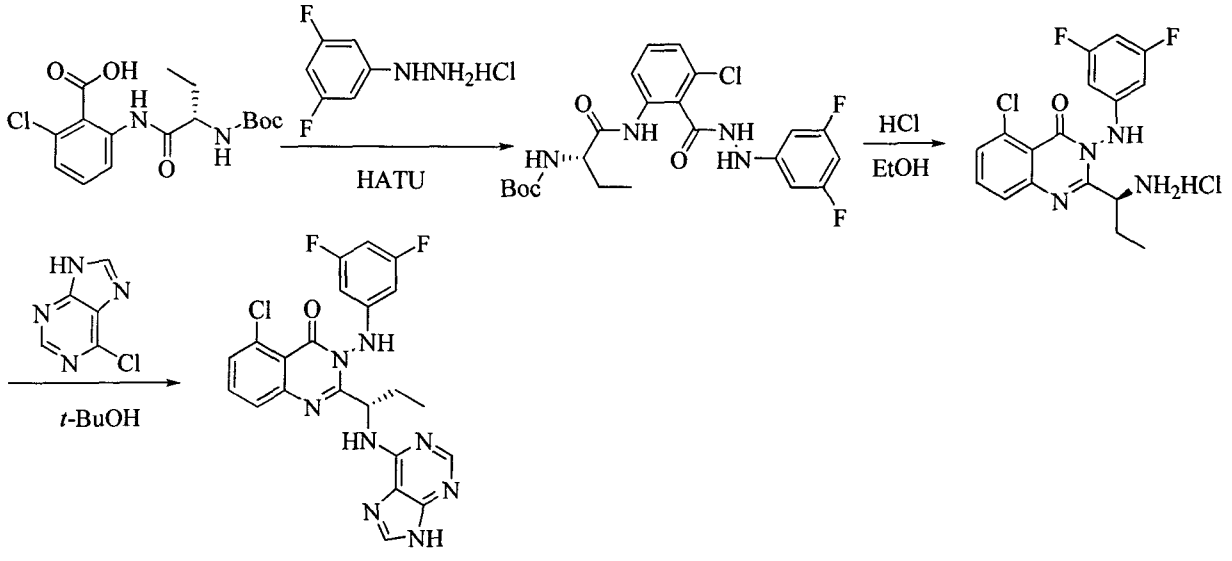
(5) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(3,5-二氟苯氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

向 40 mL 叔丁醇中加入上步得到的(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(3,5-二氟苯氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(440 mg, 1.14 mmol)和 DIEA(0.6 mL, 3.4 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(529 mg, 3.42 mmol)，升温至 85 ℃反应 24 h，冷却，浓缩，硅胶柱层析(乙酸乙酯)，得到白色固体 197 mg，收率 37.0%。

质谱(M+H)：467.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.97 (1H, br s), 9.41 (1H, s), 8.30-7.90 (3H, m), 7.84-7.71 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.32-7.22 (1H, m), 6.80-6.67 (2H, m), 6.65-6.55 (1H, m), 5.36 (1H, m), 2.16-2.00 (1H, m), 1.96-1.82 (1H, m), 1.02 (3H, t).

实施例 17 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氯-3-(3,5-二氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 19）的制备



（1）(*S*)-1-[3-氯-2-[2-(3,5-二氟苯基)肼羰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中分别加入 7.48 g (21.0 mmol) (*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]-6-氯苯甲酸，50 mL DCM 和 50 mL DMF，9.1 mL (52.3 mmol) DIEA，5.60 g (31.0 mmol)3,5-二氟苯肼盐酸盐，10.37 g (27.3 mmol) HATU，室温搅拌过夜。旋转蒸发除去部分溶剂，加水，乙酸乙酯萃取，水洗，柱层析（石油醚:乙酸乙酯=3:1）得到浅黄色固体 7.23 g，收率 71.3 %。

（2）(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

在反应瓶中加入 900 mg (1.86 mmol) (*S*)-1-[3-氯-2-[2-(3,5-二氟苯基)肼羰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯，10 mL 乙醇，3 mL 浓盐酸，加热回流反应过夜。冷却至室温，析出白色固体，抽滤，冰乙醇和乙醚洗涤滤饼。得到白色固体 300 mg，收率 40.2 %。

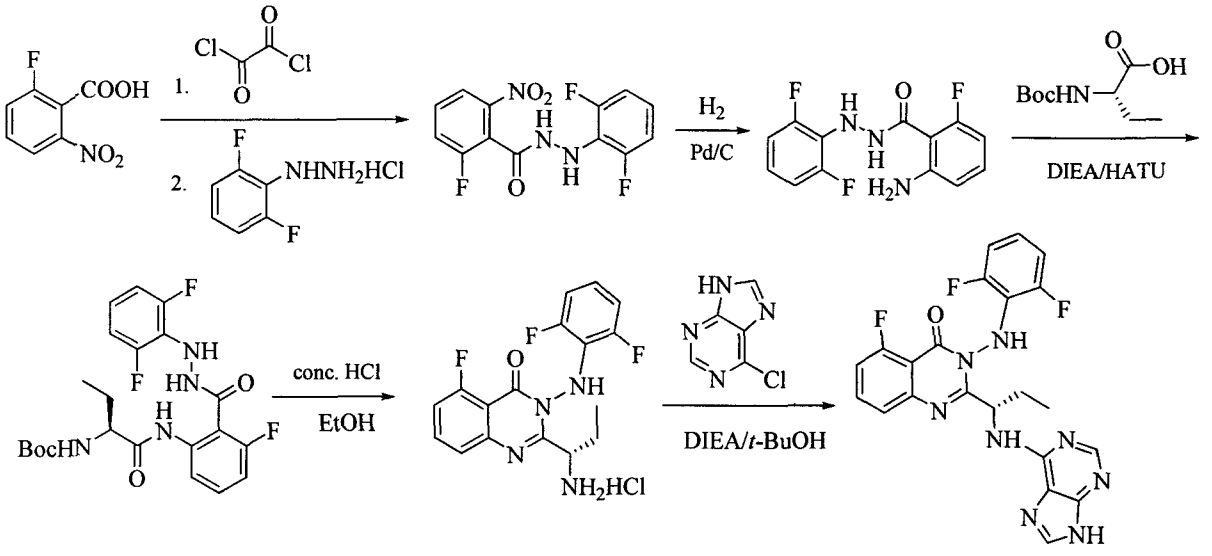
（3）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氯-3-(3,5-二氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中分别加入 300 mg (0.748 mmol) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐，15 mL 叔丁醇，2 mL DIEA，155 mg (1.00 mmol) 6-氯-9H-嘌呤，加热回流反应 3 天。旋转蒸发除去溶剂，柱层析（石油醚:乙酸乙酯 1:1-1:3）得到白色固体 272 mg，收率 75.3 %。

质谱(M+H)：483.1

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.96 (1H, br s), 9.39 (1H, s), 8.20-8.09 (1H, m), 8.02 (1H, s), 7.77-7.60 (2H, m), 7.57-7.48 (2H, m), 6.81-6.69 (2H, m), 6.67-6.56 (1H, m), 5.35 (1H, m), 2.15-1.92 (2H, m), 1.02 (3H, t).

实施例 18 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(2,6-二氟苯氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 20）的制备



（1）*N'*-(2,6-二氟苯基)-2-氟-6-硝基苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基苯甲酸(5.5 g, 29.7 mmol)溶解于 50 mL CH_2Cl_2 和 0.4 mL DMF，向其中缓慢滴加草酰氯(5.66 g, 44.6 mmol)，室温搅拌两小时后，浓缩除去溶剂，然后溶解于 8 mL 二氧六环，冷却，将其滴入到 2,6-二氟苯肼盐酸盐(5.0 g, 27.7 mmol)、$NaHCO_3$ (6.72 g, 80.0 mmol)的二氧六环（20 mL）和水（20 mL）溶液中，滴加完毕升至室温搅拌半小时，减压浓缩至三分之一体积后，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩有机相，

乙醚重结晶得到淡黄色产品 4.8 g，收率 55.7 %。

（2）2-氨基-*N'*-(2,6-二氟苯基)-6-氟苯甲酰肼的制备

将 *N'*-(2,6-二氟苯基)-2-氟-6-硝基苯甲酰肼（4.8 g, 15.4 mmol）溶解于 60 mL 甲醇中，向其中加入 0.5 g 10 %的 Pd/C，通氢气，室温下反应 36 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩后得到 4.2 g，收率 97.0 %。

（3）(*S*)-1-[2-[2-(2,6-二氟苯基)肼羰基]-3-氟苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(6.06 g, 29.8 mmol)、2-氨基-*N'*-(2,6-二氟苯基)-6-氟苯甲酰肼(4.2 g, 14.93 mmol)、DIEA (2.9 mL, 16.7 mmol)与 HATU（6.25 g, 16.4 mmol）加入到 200 mL 二氯甲烷中，室温搅拌 48 h，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后用制备色谱分离得到白色固体 3.0 g，收率 43.1 %。

（4）(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(2,6-二氟苯氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

将(*S*)-1-[2-[2-(2,6-二氟苯基)肼羰基]-3-氟苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(3.0 g, 6.43 mmol)溶于 60 mL 乙醇中，在冰浴下向反应瓶中滴加 10 mL 浓盐酸，搅拌半小时后，将反应移入油浴中 85 ℃反应 16 h，冷却后浓缩制备色谱分离得到 1.3 g 白色固体，收率 52.5 %。

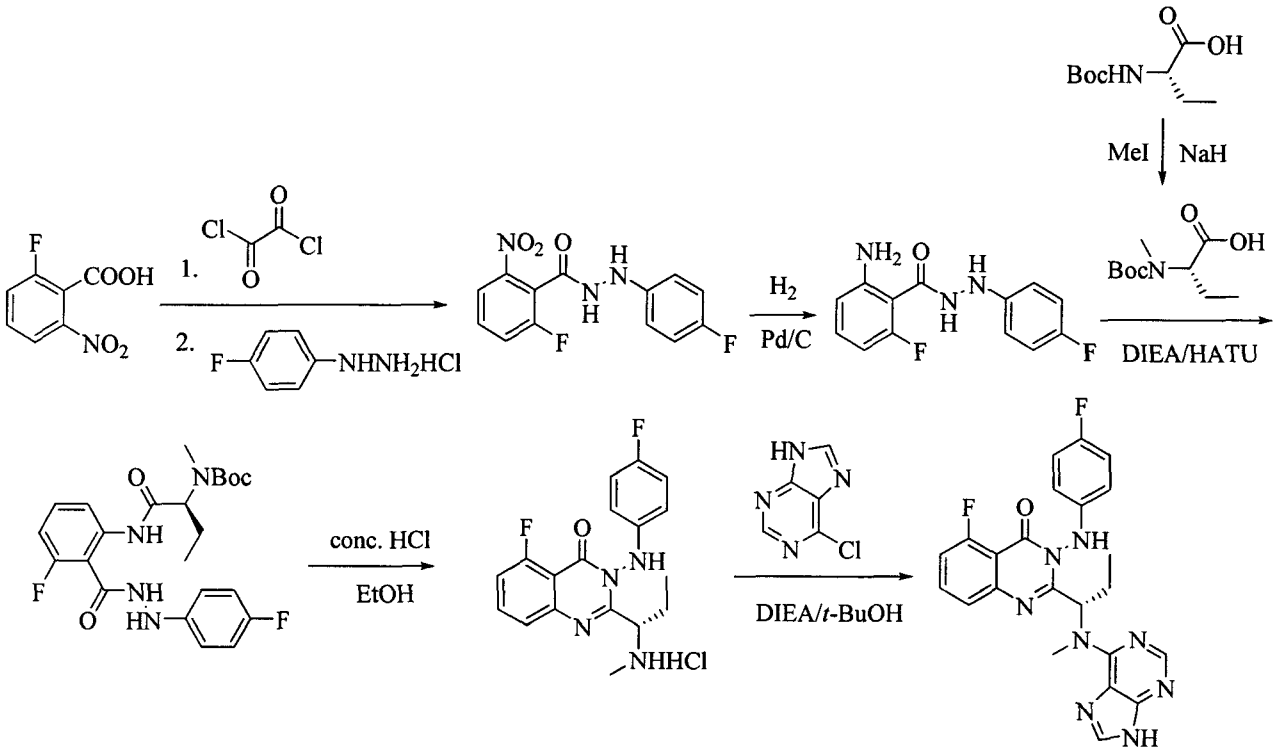
（5）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(2,6-二氟苯氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

向 20 mL 叔丁醇中加入(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(2,6-二氟苯氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(1.3 g, 3.38 mmol)和 DIEA (1.75 mL, 10 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(1.6 g, 10.4 mmol)，反应在 85 ℃下反应 24 h，冷却，浓缩，制备色谱分离得到白色固体 1.01 g，收率 64.1 %。

质谱（M+H）：447.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 13.00 (1H, br s), 9.09 (1H, s), 8.25-8.05 (2H, m), 7.89-7.80 (1H, m), 7.57 (1H, d), 7.39-7.27 (2H, m), 7.06-6.85 (3H, m), 6.05 (1H, m), 2.26-2.12 (1H, m), 2.01-1.88 (1H, m), 0.92 (3H, t).

实施例 19 (*S*)-5-氟-3-(4-氟苯氨基)-2-[1-[甲基(9*H*-嘌呤-6-基)氨基]丙基]喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 21）的制备



（1）2-氟-*N'*-(4-氟苯基)-6-硝基苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基苯甲酸(5.5 g, 29.7 mmol)溶解于 50 mL CH_2Cl_2 和 0.4 mL DMF，向其中缓慢滴加草酰氯(5.66 g, 44.6 mmol)，室温搅拌两小时后，浓缩除去溶剂，然后溶解于 8 mL 二氧六环，冷却下将其滴入到对氟苯肼盐酸盐(4.829 g, 29.7 mmol)、$NaHCO_3$ (6.72 g, 80 mmol)的二氧六环（20 mL）和水（20 mL）溶液中，滴加完毕升到室温搅拌半小时，减压浓缩至三分之一体积后，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩有机相，乙醚重结晶得到淡黄色产品 4.4 g，收率 50.5 %。

（2）2-氨基-6-氟-*N'*-(4-氟苯基)苯甲酰肼的制备

将 2-氟-*N'*-(4-氟苯基)-6-硝基苯甲酰肼（4.4 g, 15.0 mmol）溶解于 60 mL 甲醇中，向其中加入 0.5 g 10 %的 Pd/C，通氢气，室温下反应 36 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩后得到 3.8 g，收率 96.2 %。

（3）(*S*)-2-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)丁酸的制备

冰浴下将(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸（15.0 g, 73.8 mmol）溶于无水 THF (600 mL)，加入 60 %NaH 的煤油分散物（29.6 g, 740 mmol）室温搅拌 30 分钟，滴加 CH_3I（104.92 g, 739 mmol）完毕后反应过夜，旋掉有机溶剂后溶于 200 mL 水中，用 1 N HCl 调 pH≈7，EA 萃取后旋蒸，得到 11.0 g 产物，收率 68.6 %。

（4）(*S*)-1-[3-氟-2-[2-(4-氟苯基)肼羰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-2-(叔丁氧羰基(甲基)氨基)丁酸(5.2 g, 23.9 mmol)、2-氨基-6-氟-*N'*-(4-氟苯基)苯甲酰肼(3.2 g, 12.2 mmol)、DIEA (2.3 mL, 13.2 mmol)与 HATU（5.02 g, 13.2 mmol）加入到 200 mL DMF 中，室温搅拌 7 天，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后用制备色谱分离得到白色固体 2.6 g，收率 46.1 %。

（5）(*S*)-5-氟-3-(4-氟苯氨基)-2-[1-(甲氨基)丙基]喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

将(*S*)-1-[3-氟-2-[2-(4-氟苯基)肼羰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.6 g, 5.62 mmol)溶于 60 mL 乙醇中，在冰浴下向反应瓶中滴加 10 mL 浓盐酸，搅拌半小时后，将反应移入油浴中 85 ℃下反应 64 h，冷却后浓缩制备色谱分离得到 0.40 g 白色固体，收率 18.7 %。

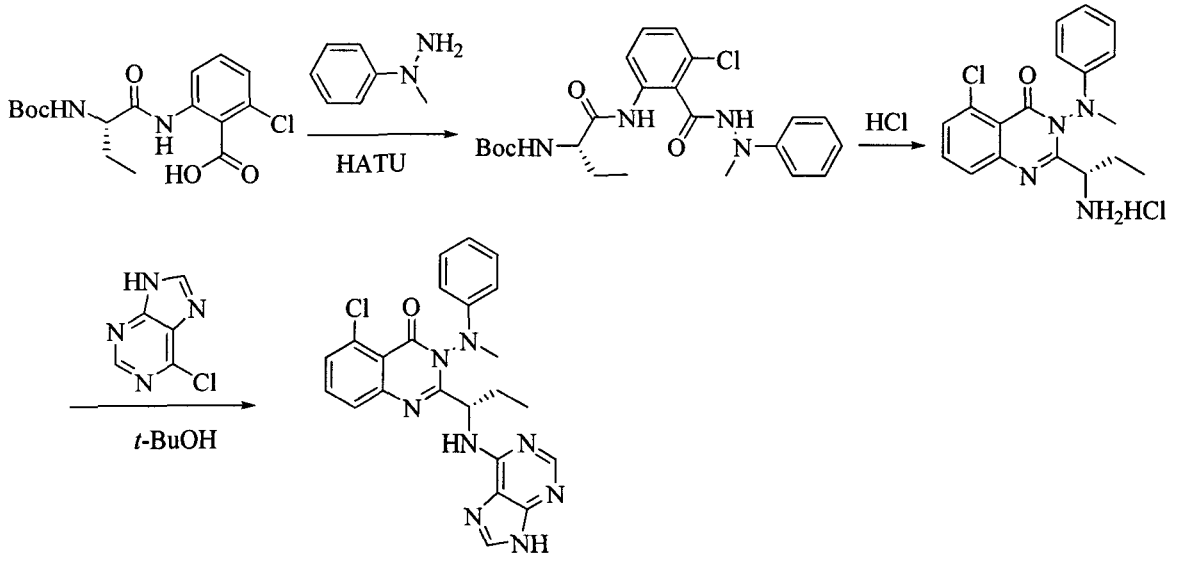
（6）(*S*)-5-氟-3-(4-氟苯氨基)-2-[1-[甲基(9*H*-嘌呤-6-基)氨基]丙基]喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

向 10 mL 叔丁醇中加入(*S*)-5-氟-3-(4-氟苯氨基)-2-[1-(甲氨基)丙基]喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(300 mg, 0.788 mmol)和 DIEA (0.45 mL, 2.58 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(241 mg, 1.56 mmol)，反应在 85 ℃下反应 72 h，冷却，浓缩，制备色谱分离得到黄色固体 140 mg，收率 38.4 %。

质谱（M+H）：463.1

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.82 (1H, s), 8.85-8.47 (2H, m), 8.15-7.46 (4H, m), 7.39-7.26 (1H, m), 7.10-6.86 (1H, m), 6.77-6.66 (1H, m), 6.62-6.51 (1H, m), 6.46-5.94 (1H, m), 3.66-2.94 (3H, d), 2.27-1.98 (2H, m), 0.93 (3H, t).

实施例 20　(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氯-3-[甲基(苯基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮(化合物 22)的制备



(1) (*S*)-1-[3-氯-2-(2-甲基-2-苯肼基甲酰基)苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中分别加入(*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]-6-氯苯甲酸 (1.50 g, 4.20 mmol)，20 mL DCM 和 10 mL DMF，1.47 mL (8.44 mmol) DIEA，770 mg (6.3 mmol) 1-甲基-1-苯肼，2.08 g (5.47 mmol) HATU，室温搅拌过夜。旋转蒸发除去部分溶剂，加水，乙酸乙酯萃取，水洗，柱层析，得到浅黄色固体 750 mg，收率 38.8%。

(2) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-[甲基(苯基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

在反应瓶中加入 (*S*)-1-[3-氯-2-(2-甲基-2-苯肼基甲酰基)苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(750 mg, 1.63 mmol)，10 mL 乙醇，3 mL 浓盐酸，加热回流反应过夜。冷却至室温，析出白色固体，抽滤，冰乙醇和乙醚洗涤滤饼。得到白色固体 450 mg，收率 73.0%。

(3) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氯-3-[甲基(苯基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中分别加入(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-[甲基(苯基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(450 mg, 1.19 mmol)，15 mL 叔丁醇，2 mL DIEA, 6-氯-9*H*-嘌呤(308 mg, 1.99 mmol)，加热回流反应 2 天。旋干溶剂，柱层析得到白色固体 260 mg，进一步反相制备得到在 HPLC 上保留时间较小的异构体 100 mg，在 HPLC 上保留时间较大的异构体 120mg，总收率 40.1%。两个异构体在乙腈水的混合溶剂中放置会互相转化。

质谱(M+H)：461.2

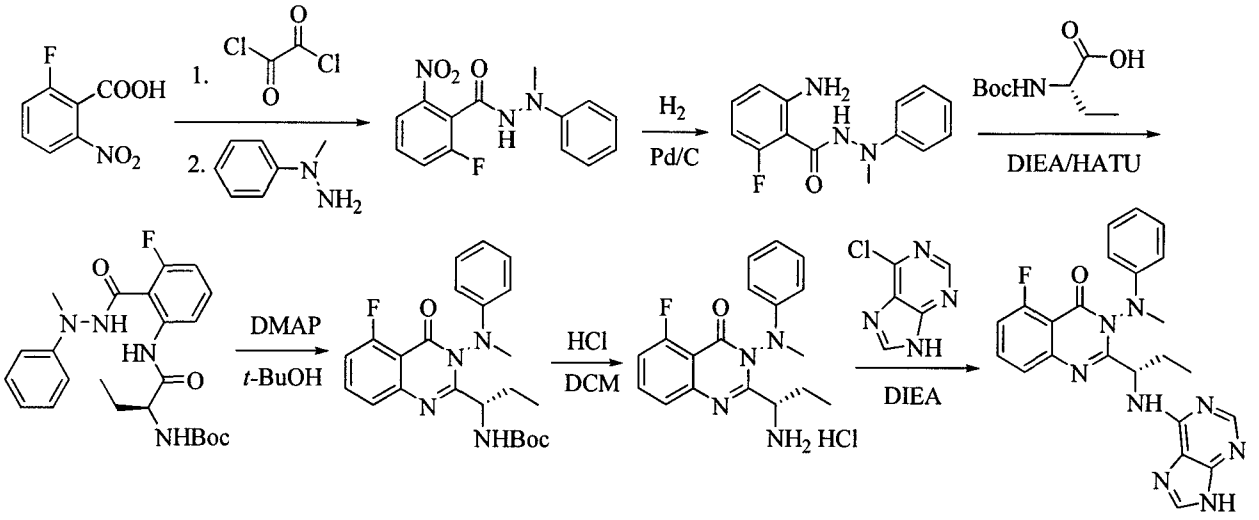
在 HPLC 上保留时间较小的异构体:

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.90 (1H, br s), 8.20-7.99 (2H, m), 7.77-7.65 (2H, m), 7.62-7.48 (2H, m), 7.25-7.10 (2H, m), 6.92-6.70 (3H, m), 5.44 (1H, m), 3.45 (3H, s), 2.20-2.07 (1H, m), 2.07-1.90 (1H, m), 1.01 (3H, t).

在 HPLC 上保留时间较大的异构体:

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.97 (1H, br s), 8.22-8.09 (2H, m), 7.94 (1H, m), 7.74 (1H, t), 7.61 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.24 (2H, t), 6.87 (1H, t), 6.66 (2H, d), 5.50 (1H, m), 3.39 (3H, s), 2.02-1.87 (2H, m), 0.886 (3H, t).

实施例 21 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-[甲基(苯基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮(化合物 23)的制备



(1) 2-氟-*N*'-甲基-6-硝基-*N*'-苯基苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基苯甲酸(3.7 g, 20.0 mmol)溶解于 20 mL CH_2Cl_2 和 0.2 mL DMF，向其中缓慢滴加草酰氯(3.87 g, 30.5 mmol)，室温搅拌 2 h 后，浓缩除去溶剂，然后溶解于 4 mL 二氧六环，冷却下将其滴入到 1-甲基-1-苯基肼(2.4 g, 19.6 mmol)、$NaHCO_3$ (3.36 g, 40.0 mmol)的二氧六环 10 mL 和水 10 mL 溶液中，滴加完毕升到室温搅拌半小时，减压浓缩至三分之一体积后，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩有机相，硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到白色固体 4.9 g，收率 84.7%。

(2) 2-氨基-6-氟-*N*'-甲基-*N*'苯基苯甲酰肼的制备

将 2-氟-*N*'-甲基-6-硝基-*N*'-苯基苯甲酰肼(4.9 g, 16.94 mmol)溶解于 30 mL 甲醇中，向其中加入 0.5 g 10%的 Pd/C，通氢气，室温下反应 36 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩后得到 4.31 g，收率 98.1%。

(3) (*S*)-1-[3-氟-2-(2-甲基-2-苯肼基甲酰基)苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(6.08 g, 29.92 mmol)、2-氨基-6-氟-*N*'-甲基-*N*'苯基苯甲酰肼(4.31 g, 16.62 mmol)、DIEA (4.5 mL, 25.8 mmol)与 HATU(8.36 g, 21.99 mmol)加入到 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(30 mL)中，室温搅拌 48 h，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)，得到白色固体 3.2 g，收率 43.3%。

(4) (*S*)-1-[5-氟-4-氧代-3-(甲基(苯基)氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-1-[3-氟-2-(2-甲基-2-苯肼基甲酰基)苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.31 g, 2.95 mmol)与 DMAP (0.38 g, 3.11 mmol)加入到叔丁醇(30 mL)中，室温搅拌 64 h，冷却，减压浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到白色固体 0.58 g，

收率 46.1%。

(5) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(甲基(苯基)氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-1-[5-氟-4-氧代-3-(甲基(苯基)氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯(0.58 g, 1.36 mmol)溶解于二氯甲烷 10 mL 与乙醇 10 mL 的混合溶液中，向其中滴入 4 mL 浓盐酸，室温下搅拌 2 h，减压浓缩后所得固体直接用于下一步。

(6) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-[甲基(苯基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

向 20 mL 叔丁醇中加入(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(甲基(苯基)氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(约 1.36 mmol)和 DIEA (0.3 mL, 1.72 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(210 mg, 1.36 mmol)，升温至 85 ℃下反应 36 h，冷却，浓缩，硅胶柱层析(乙酸乙酯)，得到白色固体，进一步反相制备得到 30 mg 在 HPLC 上保留时间较小的异构体，95 mg 在 HPLC 上保留时间较大的异构体，总收率 20.7%。两个异构体在乙腈水的混合溶剂中放置会互相转化。

质谱(M+H)：445.2

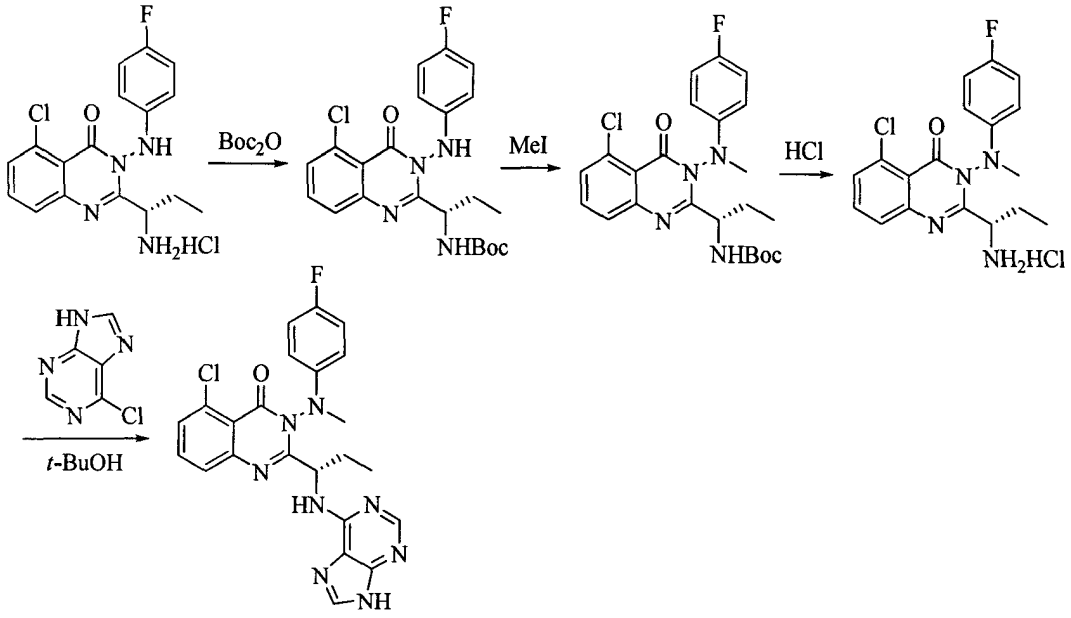
在 HPLC 上保留时间较小的异构体：

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.90 (1H, br s), 8.20-7.90 (2H, m), 7.86-7.65 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.35-7.05 (3H, m), 6.95-6.60 (3H, m), 5.43 (1H, m), 3.45 (3H, s), 2.20-1.80 (2H, m), 1.02 (3H, t).

在 HPLC 上保留时间较大的异构体：

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.98 (1H, br s), 8.22-8.10 (2H, m), 7.94 (1H, m), 7.86-7.77 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.32-7.20 (3H, m), 6.87 (1H, t), 6.75-6.62 (2H, m), 5.51 (1H, m), 3.40 (3H, s), 2.05-1.83 (2H, m), 0.882 (3H, t).

实施例 22 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氯-3-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮 (化合物 24)的制备



(1) (*S*)-1-[5-氯-3-(4-氟苯氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，把(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(840 mg, 2.19 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中，分别加入(0.92 mL, 6.60 mmol)三乙胺，Boc_2O (720 mg, 3.30 mmol)，DMAP(20 mg, 0.16mmol)，室温反应过夜。旋干溶剂，柱层析得到白色固体 800 mg，收率 81.7%。

(2) (*S*)-1-[5-氯-3-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

将(*S*)-1-[5-氯-3-(4-氟苯氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯(800 mg, 1.79 mmol)溶于 10 mL DMF 中，加入碳酸钾(371 mg, 2.68 mmol)，碘甲烷(381 mg, 2.68 mmol)，室温搅拌过夜反应。旋干溶剂，柱层析得到 580 mg 白色固体，收率 70.4%。

(3) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

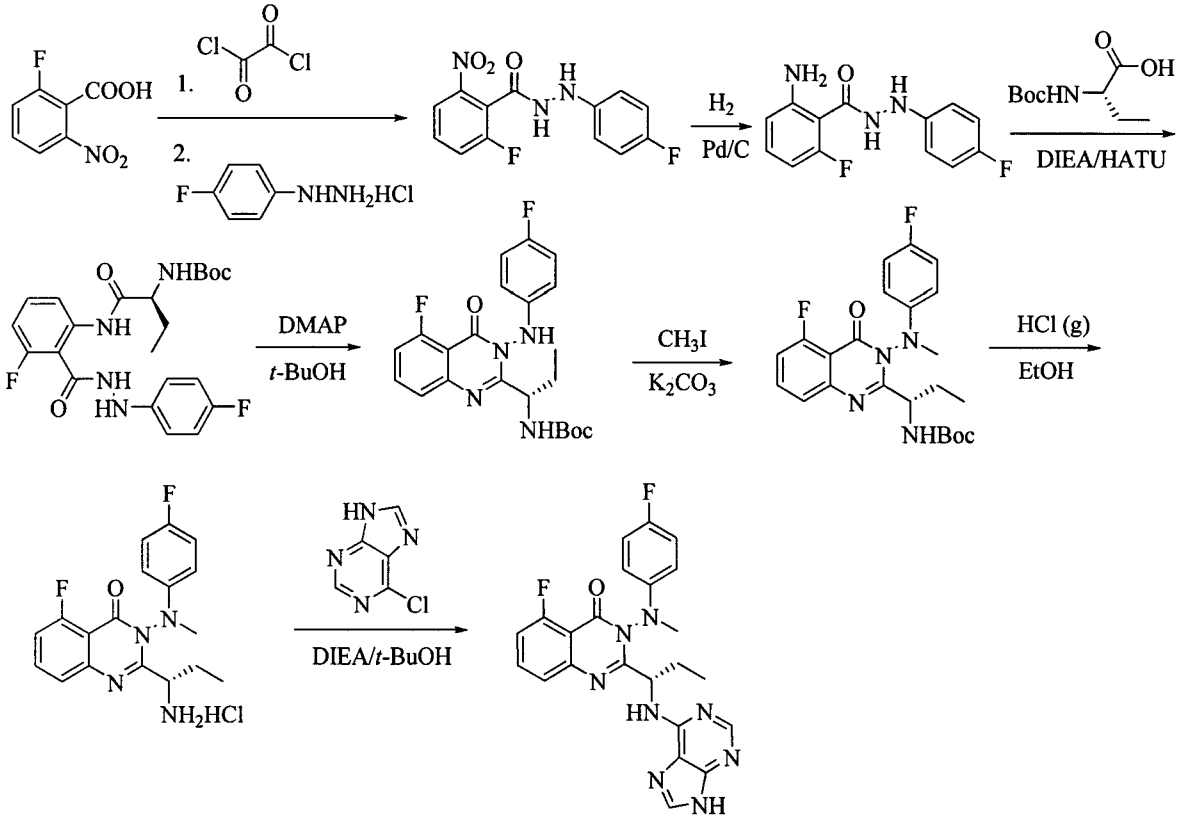
将(*S*)-1-[5-氯-3-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯(580 mg, 1.26 mmol)溶于 15 mL 二氯甲烷中，冰浴条件下通干燥的 HCl 气体 1 h，经 TLC 监测反应结束。直接将溶剂旋干，得到粗品 530 mg 白色固体。

(4) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氯-3-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中，分别加入(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐粗品 530 mg，15 mL 叔丁醇，3 mL DIEA，6-氯-9*H*-嘌呤(300 mg, 1.94 mmol)，加热回流反应 2 天。旋干溶剂，柱层析得到白色固体 370 mg，以上两步收率 61.3%。质谱(M+H)：479.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.94 (1H, d), 8.18-7.93 (2H, m), 7.85-7.66 (2H, m), 7.64-7.50 (2H, m), 7.11-6.95 (2H, m), 6.94-6.65 (2H, m), 5.55-5.35 (1H, m), 3.43-3.38 (3H, d), 2.20-1.85 (2H, m), 1.01-0.897 (3H, m).

实施例 23 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 25）的制备



（1）2-氟-*N*'-(4-氟苯基)-6-硝基苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基苯甲酸(5.5 g, 29.7 mmol)溶解于 50 mL CH_2Cl_2 和 0.4 mL DMF，向其中缓慢滴加草酰氯(5.66 g, 44.6 mmol)，室温搅拌两小时后，浓缩除去溶剂，然后溶解于 8 mL 二氧六环，冷却下将其滴入到对氟苯肼盐酸盐(4.829 g, 29.7 mmol)、$NaHCO_3$ (6.72 g, 80 mmol)的二氧六环（20 mL）和水（20 mL）溶液中，滴加完毕升到室温搅拌半小时，减压浓缩至三分之一体积后，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩有机相，乙醚重结晶得到淡黄色产品 4.4 g，收率 50.5 %。

（2）2-氨基-6-氟-*N*'-(4-氟苯基)苯甲酰肼的制备

将 2-氟-*N*'-(4-氟苯基)-6-硝基苯甲酰肼（4.4 g, 15.0 mmol）溶解于 60 mL 甲醇中，向其中加入 0.5 g 10 %的 Pd/C，通氢气，室温下反应 36 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩后得到 3.8 g，收率 96.2 %。

（3）(*S*)-1-[3-氟-2-[2-(4-氟苯基)肼羰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(5.8 g, 28.6 mmol)、2-氨基-6-氟-*N'*-(4-氟苯基)苯甲酰肼(3.8 g, 14.4 mmol)、DIEA (3.7 mL, 21.2 mmol)与 HATU（6.0 g，15.8 mmol）加入到 200 mL 二氯甲烷中，室温搅拌 48 h，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后用制备色谱分离得到白色固体 3.4 g，收率 52.6 %。

（4）(*S*)-1-[5-氟-3-(4-氟苯氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

将(*S*)-1-[3-氟-2-[2-(4-氟苯基)肼羰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.8 g, 4.01 mmol)溶于 60 mL 叔丁醇中，向反应瓶中加入 DMAP (0.54 g，4.42 mmol)，回流过夜，冷却后减压浓缩得到 1.1 g 白色固体，收率 63.7 %。

（5）(*S*)-1-[5-氟-3-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，(*S*)-1-[5-氟-3-(4-氟苯氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯（1.1 g，2.56 mmol）溶于 20 mL 无水 DMF，加入 CH_3I (1.16 g，8.17 mmol)，K_2CO_3 (0.70 g, 5.06 mmol)，室温搅拌 72 h。将反应液倒入 100 mL 冰水中，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和食盐水洗涤三次后干燥，减压蒸馏后得到 980 mg 白色固体，收率 86.1 %。

（6）(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-1-[5-氟-3-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯（980 mg, 2.20 mmol）溶于无水乙醇（30 mL）中，向体系中通氯化氢气体直到反应完全，旋蒸后得到 800 mg 固体（盐酸盐），收率 95.5 %。

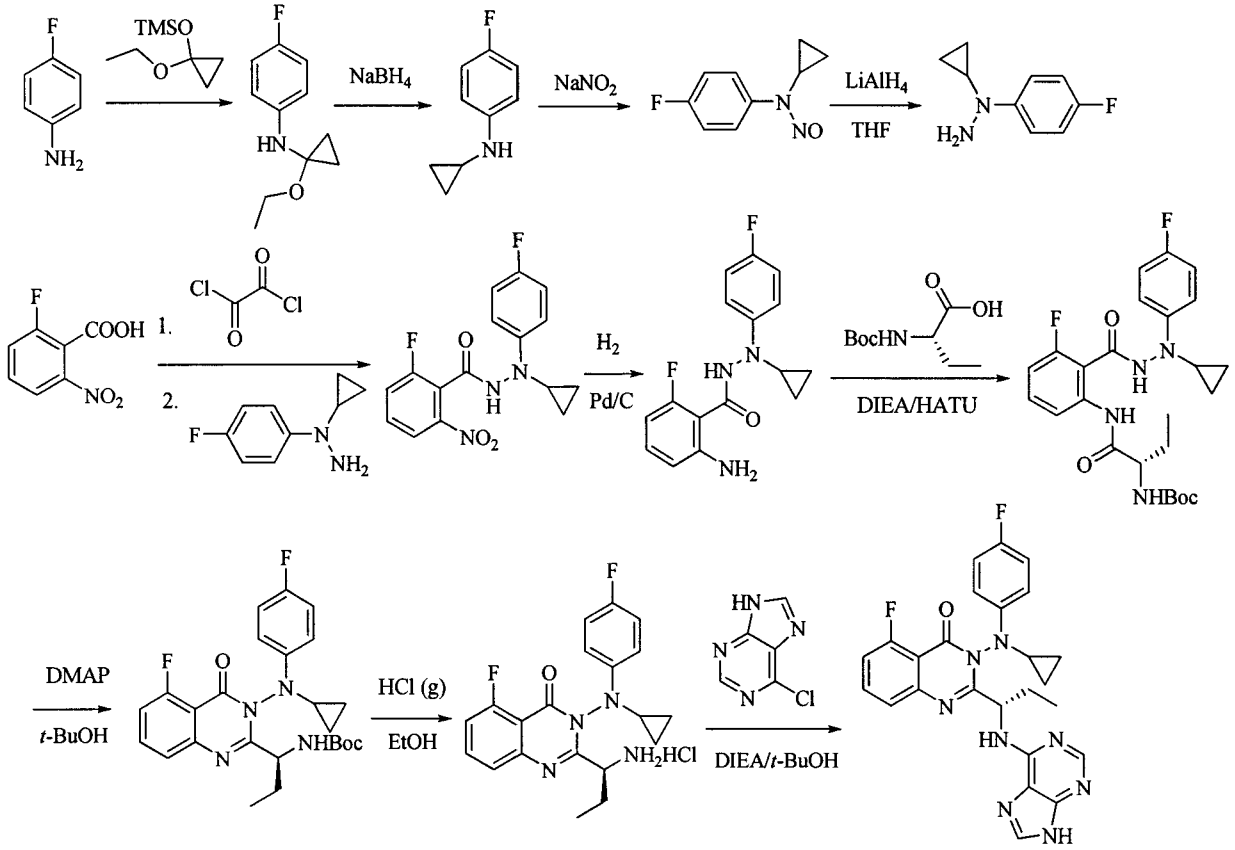
（7）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中，向 30 mL 叔丁醇中加入(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(623 mg, 1.64 mmol)和 DIEA (0.71 mL, 4.07 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(378 mg, 2.45 mmol)，反应在 85 ℃下反应 24 h，冷却，浓缩，制备色谱分离得到白色固体 209 mg，收率 27.6 %。

质谱（M+H）：463.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.88 (1H, br s), 8.19-8.03 (2H, m), 7.85-7.73 (2H, m), 7.51-7.40 (1H, m), 7.32-7.23 (1H, m), 7.11-6.94 (2H, m), 6.92-6.67 (2H, m), 5.45 (1H, m), 3.43 (3H, s), 2.18-1.84 (2H, m), 1.04 (3H, t).

实施例 24 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-[环丙基(4-氟苯基)氨基]-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 26）的制备



（1）*N*-(1-乙氧基环丙基)-4-氟苯胺的制备

干燥的反应瓶中，对氟苯胺（11.1 g, 100 mmol）溶于 250 mL 甲醇，并加入干燥的 4A 分子筛若干，然后加入 50 mL 冰乙酸和 1-乙氧基-1-三甲硅氧基环丙烷（22.6 g, 130 mmol），室温搅拌直到原料消失。

（2）*N*-环丙基-4-氟苯胺的制备

向上步反应液中分批次加入硼氢化钠（28 g, 740 mmol），完毕后在 N_2 保护下回流过夜，冷却，过滤，减压蒸馏后加入 200 mL 冰水，调 pH 至中性后 EA 萃取三次，合并有机相后用 2*N* NaOH 溶液洗涤，干燥，减压浓缩得到 6.8 g 产品，两步收率 45.0 %。

（3）*N*-环丙基-4-氟-*N*-亚硝基苯胺的制备

干燥的反应瓶中，冰浴下，将 *N*-环丙基-4-氟苯胺（6.4 g, 42.3 mmol）溶于 35 mL 冰乙酸，然后向溶液中滴加溶有亚硝酸钠（3.8 g, 55.1 mmol）的 40 mL 水溶液，并保持温度不超过 20 ℃，反应 2 h。冰浴下调 pH 至中性后 EA 萃取三次，合并有机相后减压浓缩，柱层析（PE:EA=5:1）得到白色固体 4.2 g，收率 55.1 %。

（4）1-环丙基-1-(4-氟苯基)肼的制备

干燥的反应瓶中，冰浴下向四氢铝锂（1 M, 22.5 mL）中滴加溶有 *N*-环丙基-4-氟-*N*-

亚硝基苯胺(4.0 g, 22.2 mmol)的 20 mL THF 溶液，并剧烈搅拌，反应完全后滴加 30 mL 乙酸乙酯淬灭，半小时后，再滴加 40 % NaOH 溶液搅拌半小时，分离有机相，水相再用乙酸乙酯洗涤两次，合并有机相后干燥，减压浓缩得到固体 2.6 g，收率 70.5 %。

（5）*N'*-环丙基-2-氟-*N'*-(4-氟苯基)-6-硝基苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基苯甲酸(2.8 g, 15.1 mmol)溶解于 30 mL CH_2Cl_2 和 0.4 mL DMF，向其中缓慢滴加草酰氯(2.8 g, 22.1 mmol)，室温搅拌两小时后，浓缩除去溶剂，然后溶解于 8 mL 二氧六环，冷却下将其滴入到 1-环丙基-1-(4-氟苯基)肼(2.5 g, 15.0 mmol)的 15 mL 二氧六环溶液中，滴加完毕升到室温搅拌半小时，减压浓缩至三分之一体积后，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩有机相得到淡黄色产品 2.4 g，收率 48.0 %。

（6）2-氨基-*N'*-环丙基-6-氟-*N'*-(4-氟苯基)苯甲酰肼的制备

将 *N'*-环丙基-2-氟-*N'*-(4-氟苯基)-6-硝基苯甲酰肼（2.4 g, 7.2 mmol）溶解于 50 mL 甲醇中，向其中加入 0.3 g 10 %的 Pd/C，通氢气，室温下反应 12 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩后得到 2.0 g，收率 91.6 %。

（7）(*S*)-1-[2-[2-环丙基-2-(4-氟苯基)肼羰基]-3-氟苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(1.48 g, 7.3 mmol)、2-氨基-*N'*-环丙基-6-氟-*N'*-(4-氟苯基)苯甲酰肼(2.0 g, 6.6 mmol)、DIEA (1.3 mL, 7.5 mmol)与 HATU (2.77 g, 7.3 mmol)加入到 50 mL DMF 中，室温搅拌 48 h，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后用制备色谱分离得到白色固体 1.8 g，收率 55.8 %。

（8）(*S*)-1-[3-[环丙基(4-氟苯基)氨基]-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

将(*S*)-1-[2-[2-环丙基-2-(4-氟苯基)肼羰基]-3-氟苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.8 g, 3.68 mmol)溶于 60 mL 叔丁醇中，向反应瓶中加入 DMAP (0.54 g, 4.42 mmol)，回流过夜，冷却后减压蒸馏得到 1.1 g 白色固体，收率 63.5 %。

（9）(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-[环丙基(4-氟苯基)氨基]-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

干燥的反应瓶中，(*S*)-1-[3-[环丙基(4-氟苯基)氨基]-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯(1.1 g, 2.34 mmol）溶于 30 mL 无水乙醇中，向体系中通氯化氢气体直到反应完全，旋蒸后得到 700 mg 固体（盐酸盐），收率 73.5 %。

（10）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-[环丙基(4-氟苯基)氨基]-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮的

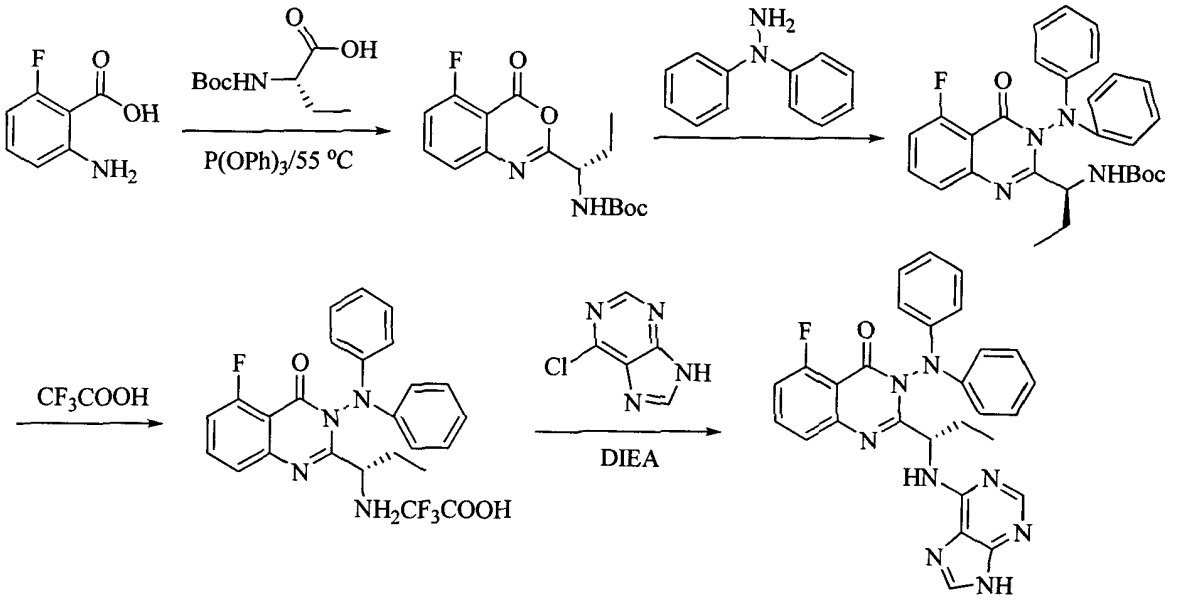
制备

干燥的反应瓶中，向 30 mL 叔丁醇中加入(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-[环丙基(4-氟苯基)氨基]-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(665 mg, 1.63 mmol)和 DIEA(0.71 mL, 4.08 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(378 mg, 2.45 mmol)，反应在 85 ℃下反应 24 h，冷却，浓缩，制备色谱分离得到白色固体 135 mg，收率 17.0 %。

质谱（M+H）：489.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.66 (1H, s), 8.07-7.83 (3H, m), 7.63 (2H, t), 7.34 (1H, dd), 6.70-6.45 (4H, m), 5.67-5.56 (1H, m), 3.29-3.22 (1H, m), 2.26-2.12 (1H, m), 2.01-1.83 (1H, m), 1.46-1.35 (1H, s), 1.13-1.01 (1H, s), 0.97 (3H, t), 0.80-0.57 (2H, m).

实施例 25　(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(二苯基氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 27）的制备



（1）(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入 2-氨基-6-氟苯甲酸(1.00 g, 6.45 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(1.571 g, 7.73 mmol)，然后加入 8.0 mL 吡啶，最后加入亚磷酸三苯酯(2.00 g, 6.45 mmol)，在 55 ℃的油浴中搅拌 10 小时。体系直接用于下一步反应。

（2）(*S*)-1-[3-(二苯基氨基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在制备(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的反应液中直接加入二苯肼（1.305 g, 7.08 mmol），在 100 ℃的油浴中回流搅拌反应 8 小时，然后冷却、减压浓缩，通过柱层析（PE:EA=6:1）纯化得到淡黄色固体 2.00 g，两步收率是 63.5 %。

（3）(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(二苯基氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐的制备

在干燥的100 mL反应瓶中加入(*S*)-1-[3-(二苯基氨基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯(1.00 g, 2.05 mmol)，用20 mL二氯甲烷溶解，在冰浴的条件下滴加三氟乙酸10 mL，滴加完毕，然后拿到室温中继续搅拌，在TLC检测下原料反应完全后，停止反应，然后减压浓缩，所得产物直接用于下一步反应。

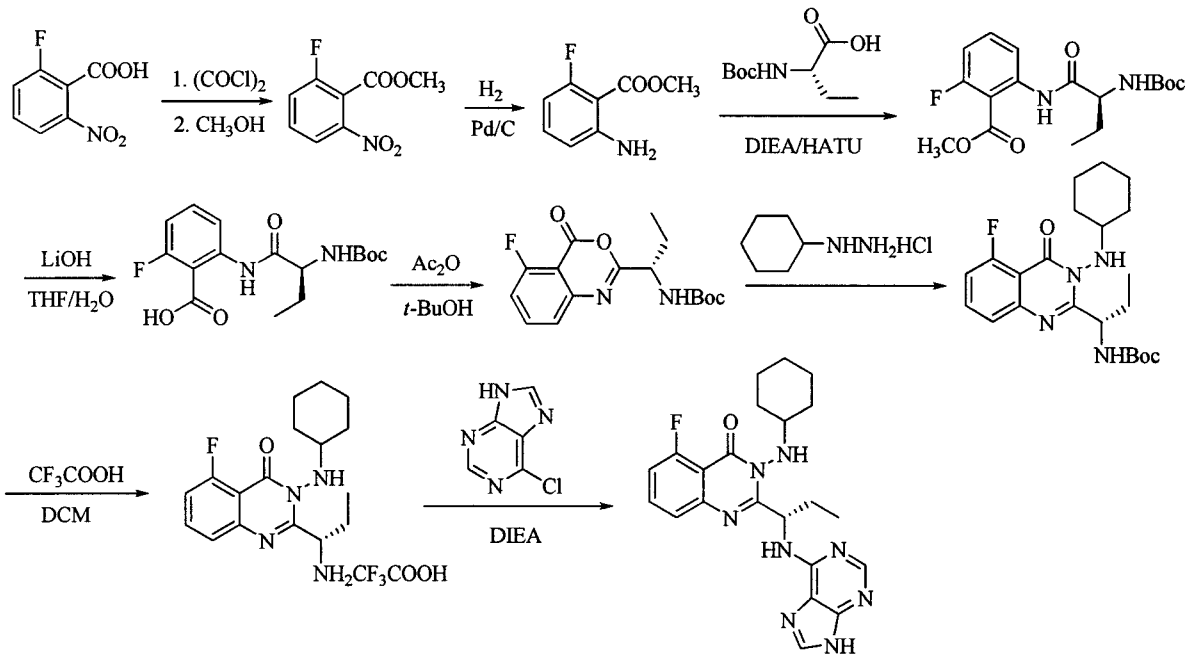
（4）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(二苯基氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

在100 mL干燥的反应瓶中将上一步所得的产物用40 mL叔丁醇溶解，用DIEA将体系调pH至碱性，然后加入6-氯-9*H*-嘌呤（0.380 g, 2.46 mmol），在90 ℃的油浴中回流反应48小时。然后冷却减压浓缩，制备液相纯化得到白色固体0.300 g，两步收率28.9 %。

质谱（M+H）：507.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.95 (1H, s), 8.17-8.04 (2H, m), 7.92-7.77 (2H, m), 7.53-7.42 (1H, m), 7.41-7.10 (11H, m), 5.65 (1H, m), 2.02-1.40 (2H, m), 0.74 (3H, t).

实施例26 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(环己基氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物28）的制备



（1）2-氟-6-硝基苯甲酸甲酯的制备

将2-氟-6-硝基苯甲酸(12.03 g, 65.0 mmol)溶解于50 mL CH_2Cl_2和0.3 mL DMF，向其中缓慢滴加草酰氯(12.35 g, 97.3 mmol)，室温搅拌两小时后，浓缩除去溶剂，然后溶解于8 mL二氧六环，慢慢滴加到冰浴下的100 mL无水甲醇中，滴加完毕后将反应转至室温下反应两小时，减压浓缩，得到白色固体12.70 g，收率98.1 %。

（2）2-氨基-6-氟苯甲酸甲酯的制备

将 2-氟-6-硝基苯甲酸甲酯(12.70 g, 63.8 mmol)溶于 30 mL 甲醇中，加入 10 %的 Pd/C (65 mg)，在氢气氛围下反应 8 小时，过滤掉 Pd/C，浓缩得到 10.60 g 白色固体，收率 98.2 %。

（3）(*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰胺基]-6-氟苯甲酸甲酯的制备

干燥的反应瓶中，将 2-氨基-6-氟苯甲酸甲酯(8.46 g, 50 mmol)、(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(12.19 g, 60 mmol)、DIEA(10.2 mL,58.6 mmol)与 HATU(24.72 g, 65 mmol)加入到 100 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，室温搅拌 64 h，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析（石油醚:乙酸乙酯=3:1），得到白色固体 12.14 g，收率 68.5 %。

（4）(*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]-6-氟苯甲酸的制备

将(*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰胺基]-6-氟苯甲酸甲酯(12.14 g, 34.3 mmol)溶于 100 mL 四氢呋喃中，冰浴下加入溶有一水合氢氧化锂(4.31 g, 103 mmol)的 50 mL 水溶液。室温反应 4 h，经 TLC 监测反应完成。向体系中加水，稀盐酸调节 pH≈3-4，析出固体，过滤，干燥，得到白色固体 10.22 g，收率 87.5 %。

（5）(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

将(*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]-6-氟苯甲酸(3.4 g, 10 mmol)和乙酸酐(4.1 g, 40.2 mmol)溶于 100 mL 叔丁醇中，在 100 ℃下反应 8 小时，冷却，减压浓缩得到白色固体 2.94 g，收率 91.2 %。

（6）(*S*)-1-[3-(环己基氨基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

将(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(806 mg, 2.50 mmol)和环己基肼盐酸盐(452 mg, 3.0 mmol)溶于 30 mL 吡啶中，在 100 ℃搅拌 8 小时，冷却，减压浓缩，所得剩余物经柱层析（PE:EA=1:1）得到淡黄色固体 609 mg，收率 58.2 %。

（7）(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(环己基氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐的制备

将(*S*)-1-[3-(环己基氨基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯（609 mg, 1.46 mmol）溶于二氯甲烷（20 mL）冰浴下慢慢滴加三氟乙酸（6 mL），滴毕，将反应转入室温下搅拌两小时，TLC 监测反应完毕，减压浓缩所得粗品固体直接用于下一步。

（8）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(环己基氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

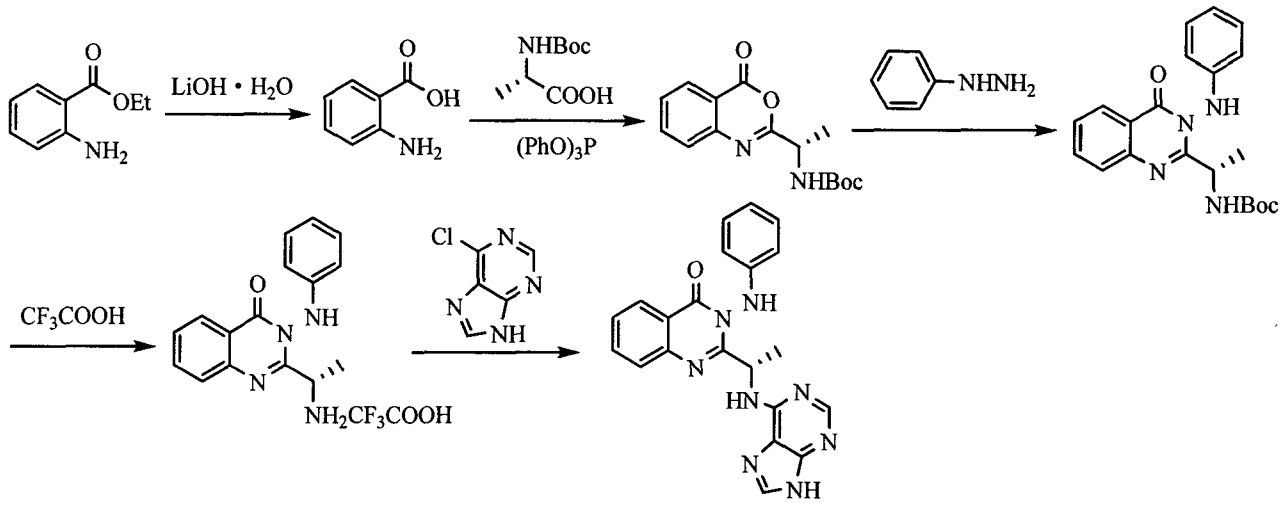
将上步所得固体(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(环己基氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐

(约 1.46 mmol) 溶于 20 mL 叔丁醇中，加入 DIEA(0.76 mL, 4.36 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(271 mg, 1.75 mmol)，反应在 85 ℃下反应 36 h，冷却，浓缩，硅胶柱层析（乙酸乙酯 100 %体积），得到白色固体 135 mg，两步收率 21.2 %。

质谱（M+H）：437.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.85 (1H, br s), 8.22-8.13 (2H, m), 7.82-7.69 (1H, m), 7.52-7.35 (2H, m), 7.26 (1H, t), 6.26 (1H, s), 5.98 (1H, m), 2.15-1.98 (1H, m), 1.92-1.48 (6H, m), 1.35-1.05 (6H, m), 0.945 (3H, m).

实施例 27 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 29）的制备



（1）2-氨基苯甲酸的制备

干燥的反应瓶中加入 2-氨基苯甲酸乙酯（1.652 g, 10 mmol），氢氧化锂一水合物（1.68 g, 40 mmol），加入 30 mL 甲醇，室温下搅拌反应 3 h，TLC 显示反应完毕，停止反应，旋干，加入水，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩至干，得白色粉末状固体 1.31 g，收率为 95.6 %。

（2）(*S*)-1-(4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的单口反应瓶中，加入 2-氨基苯甲酸（1.00 g, 7.29 mmol），(*S*)-2-叔丁氧羰基氨基丙酸（1.52 g, 8.03 mmol）和亚磷酸三苯酯（2.492 g, 8.03 mmol），加入 10 mL 吡啶做溶剂，55 ℃下反应 12 h，不用处理，直接进行下一步反应。

（3）(*S*)-1-[4-氧代-3-(苯氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

上一步的反应体系中，直接加入苯肼（0.868 g, 8.03 mmol），升温至 100 ℃反应 10 h，冷却后直接加入硅胶拌样，柱层析（石油醚:乙酸乙酯=6:1）得白色固体 1.256 g，两步收率为 45.3 %。

（4）(*S*)-2-(1-氨基乙基)-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟醋酸盐的制备

干燥的反应瓶中，加入(*S*)-1-[4-氧代-3-(苯氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯（0.761 g, 2.0 mmol），加入二氯甲烷 5 mL，三氟醋酸 5 mL，室温下搅拌 3 h，停止反应后旋除溶剂，得白色固体 0.758 g，收率为 96.1 %。

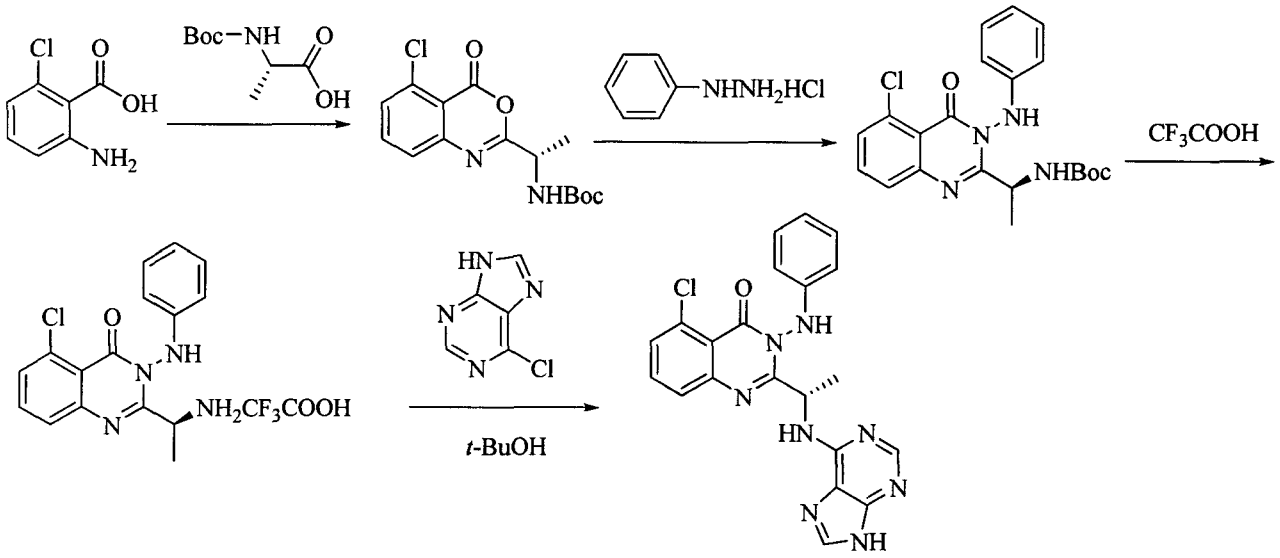
（5）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中加入(*S*)-2-(1-氨基乙基)-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟醋酸盐（0.758 g, 1.92 mmol），6-氯-9*H*-嘌呤（0.326 g, 2.11 mmol），加入 10 mL 叔丁醇，DIEA（1.82 mL, 10.5 mmol），90 ℃下反应 12 h，直接旋干拌样，制备液相纯化得白色固体 0.258 g，收率为 33.7 %。

质谱（M+H）：399.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.99 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.22-8.03 (3H, m), 7.91-7.74 (2H, m), 7.61 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.30-7.15 (2H, m), 6.98 (2H, d), 6.85 (1H, t), 5.52 (1H, m), 1.66 (3H, d).

实施例 28 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (化合物 30)的制备



(1) (*S*)-1-(5-氯-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，分别加入 2-氨基-6-氯苯甲酸(857 mg, 4.99 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(1.13 g, 5.97 mmol)，5 mL 吡啶，亚磷酸三苯酯(1.86 g , 5.99 mmol)，55 ℃反应过夜。经 LC-MS 监测反应结束，直接用于下步反应。

(2) (*S*)-1-[5-氯-4-氧代-3-(苯氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

向上步反应体系中加入苯肼盐酸盐(867 mg, 6.0 mmol)，将温度升至 100 ℃反应 8 小

时。将溶剂旋干，柱层析（石油醚:乙酸乙酯=5:1）得到白色固体 2.0 g，以上两步收率 96.6%。

(3) (*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-1-[5-氯-4-氧代-3-(苯氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯(880 mg, 2.12 mmol)溶于 6 mL 二氯甲烷和 3 mL 三氟乙酸的混合溶液中，冰浴下搅拌 1 h，经 TLC 监测反应结束。将溶剂旋干，所得产物直接用于下步反应。

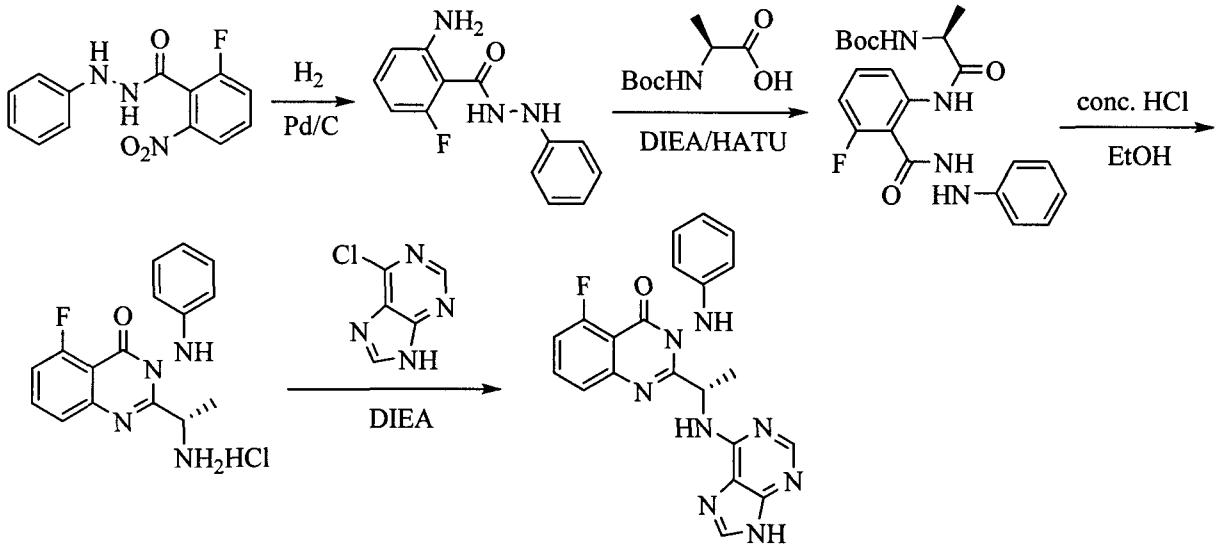
(4) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

将上步得到的(S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐(约 2.12 mmol)溶于 15 mL 叔丁醇中，加入 DIEA (2 mL, 11.5 mmol)，6-氯-9H-嘌呤(395 mg, 2.55 mmol)，加热回流反应两天。旋干溶剂，柱层析（石油醚:乙酸乙酯=1:2-1:4）得到白色固体 356 mg，以上两步收率 38.8%。

质谱(M+H)：433.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.98 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.25-8.07 (2H, m), 7.90-7.60 (2H, m), 7.57-7.48 (2H, m), 7.25 (2H, t), 7.03 (2H, d), 6.86 (1H, t), 5.48 (1H, m), 1.65 (3H, d).

实施例 29 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氟-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 31）的制备



（1）2-氨基-6-氟-*N*'-苯基苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基-*N*'-苯基苯甲酰肼（1.38 g, 5.01 mmol）溶解于 20 mL 甲醇中，向其中加入 0.3 g 10 %的 Pd/C，通氢气，室温下反应 24 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩后得到 1.20 g，收率 97.7 %。

（2）(*S*)-1-[3-氟-2-(2-苯肼羰基)苯氨基]-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(1.11 g, 5.87 mmol)、2-氨基-6-氟-*N*'-苯基苯甲酰肼(1.20 g, 4.89 mmol)、DIEA(1.3 mL, 7.47 mmol)与 HATU(2.23 g, 5.86 mmol)加入到 40 mL 二氯甲烷中，室温搅拌 48 h，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析（石油醚:乙酸乙酯=3:1），得到白色固体 1.55 g，收率 76.1 %。

（3）(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氟-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

将(*S*)-1-[3-氟-2-(2-苯肼羰基)苯氨基]-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.55 g, 3.72 mmol)溶于 30 mL 乙醇中，在冰浴下向反应瓶中滴加 3 mL 浓盐酸，搅拌半小时后，将反应移入油浴中 85 ℃下反应 16 h，冷却后浓缩，得到白色固体直接用于下一步。

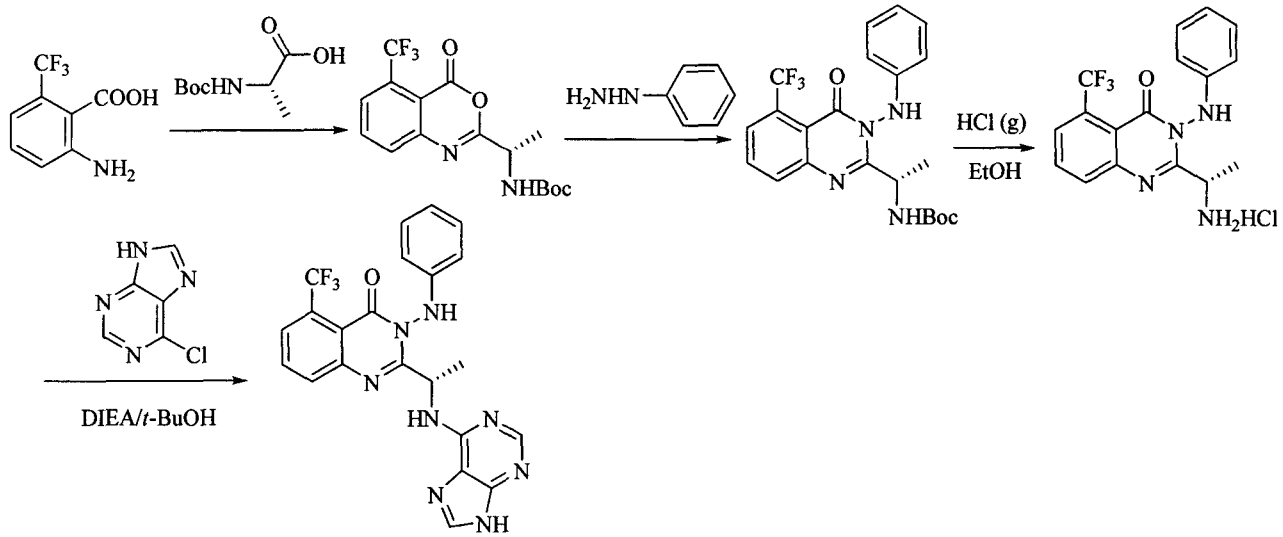
（4）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氟-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

向 20 mL 叔丁醇中加入上步得到的(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氟-3-(苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(约 3.72 mmol)和 DIEA(1.95 mL, 11.2 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(575 mg, 3.72 mmol)，反应在 85 ℃下反应 24 h，冷却，浓缩，柱层析（乙酸乙酯），得到白色固体 612 mg，两步收率 39.5 %。

质谱（M+H）：417.2

^{1}H-NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.98 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.25-8.06 (2H, m), 7.91-7.69 (2H, m), 7.54-7.15 (4H, m), 7.07-6.68 (3H, m), 5.51 (1H, m), 1.65 (3H, d).

实施例 30　(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-3-(苯氨基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 32）的制备



（1）(*S*)-1-[4-氧代-5-(三氟甲基)-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将 2-氨基-6-(三氟甲基)苯甲酸(1.5 g, 7.31 mmol）溶于 50 mL 吡啶中，先后加入(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(1.6 g, 8.46 mmol)，亚磷酸三苯酯(2.3 g, 7.41

mmol)后于 60 ℃下反应 24 h，直到原料消失。

（2）(*S*)-1-[4-氧代-3-(苯氨基)-5-(三氟甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

向上述反应液中加入苯肼(0.95 g, 8.78 mmol)，并升温至 100 ℃反应 8 h，直到原料消失。冷却后旋掉有机溶剂并柱层析（PE:EA=6:1）得到淡黄色固体 1.5 g，收率 45.8 %。

（3）(*S*)-2-(1-氨基乙基)-3-(苯氨基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-1-[4-氧代-3-(苯氨基)-5-(三氟甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯（1.5 g, 3.34 mmol）溶于 30 mL 无水乙醇中，向体系中通氯化氢气体直到反应完全，旋蒸后得到 1.2 g 固体（盐酸盐），收率 93.4 %。

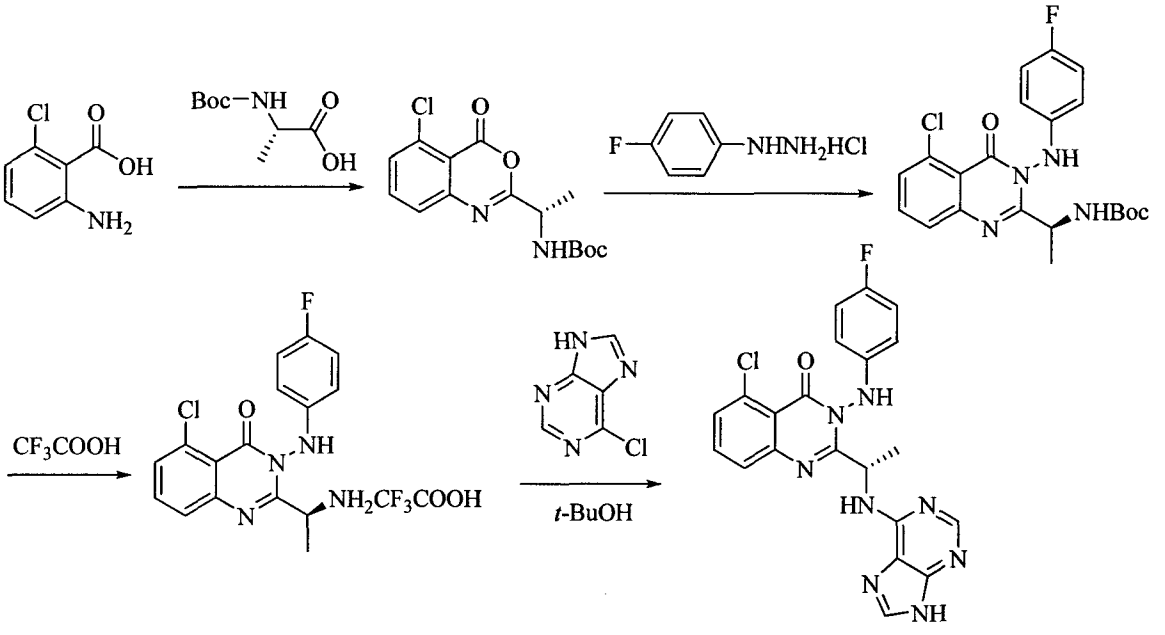
（4）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-3-(苯氨基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中，向 30 mL 叔丁醇中加入(*S*)-2-(1-氨基乙基)-3-(苯氨基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(1.0 g, 2.60 mmol)和 DIEA(2.0 mL, 11.5 mmol)，6-氯-9*H*-嘌呤(700 mg, 4.53 mmol)，反应在 85 ℃下反应 24 h，冷却，浓缩，制备色谱分离得到白色固体 610 mg，收率 50.3 %。

质谱（M+H）：467.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.99 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.16 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.01-7.84 (4H, m), 7.26 (2H, t), 7.03 (2H, d), 6.87 (1H, t), 5.49 (1H, m), 1.67 (3H, d).

实施例 31 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (化合物 33)的制备



(1) (*S*)-1-(5-氯-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，分别加入 2-氨基-6-氯苯甲酸(857 mg, 4.99 mmol)， (*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(1.13 g, 5.97 mmol)，5 mL 吡啶，亚磷酸三苯酯(1.86 g, 5.99 mmol)，55 ℃反应过夜。经 LC-MS 监测反应结束，直接用于下步反应。

(2) (*S*)-1-[5-氯-3-(4-氟苯氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在上步反应体系中加入对氟苯肼盐酸盐(975 mg, 6.0 mmol)，将温度升至 100 ℃反应 8 h。将溶剂旋干，柱层析（石油醚:乙酸乙酯=5:1）得到白色固体 1.92 g，以上两步收率 89.0 %。

(3) (*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-1-[5-氯-3-(4-氟苯氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯(800 mg, 1.85 mmol)溶于 6 mL 二氯甲烷和 3 mL 三氟乙酸的混合溶液中，冰浴下搅拌 1 h，经 TLC 监测反应结束。将溶剂旋干，所得产物直接用于下步反应。

(4) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

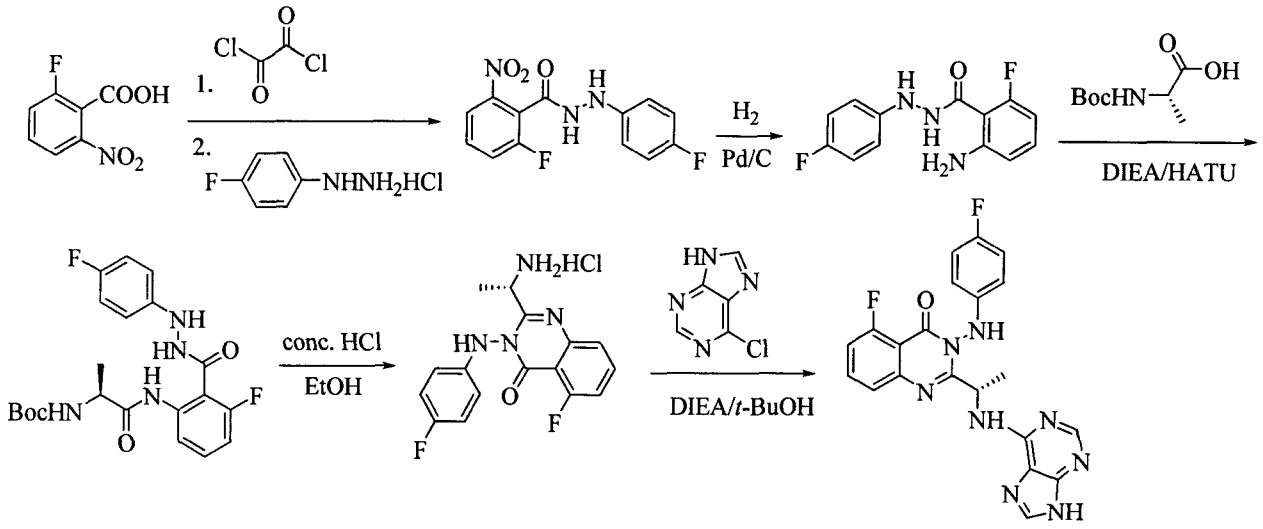
将上步产物(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐(约 1.85 mmol)溶于 15 mL 叔丁醇中，加入 DIEA (2 mL, 11.5 mmol)，6-氯-9H-嘌呤(344 mg, 2.23 mmol)，加热回流反应两天。旋干溶剂，柱层析分离，得到白色固体 390 mg，以上两步收率 46.8%。

正相 HPLC，大赛璐手性分析柱（OD-H，5.0 μm，150×4.6 mm），流动相：正己烷:乙醇=90:10，流速 1.0 mL/min，柱温 35 ℃，检测波长 270 nm，进样浓度 0.5 mg/mL（乙醇溶解），进样体积：10 μL，测定手性纯度是 73.9:26.1（S:R）。

质谱(M+H)：451.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.97 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.30-8.09 (2H, m), 8.00-7.89 (1H, m), 7.77-7.60 (2H, m), 7.57-7.46 (2H, m), 7.16-7.00 (3H, m), 5.48 (1H, m), 1.65 (3H, d).

实施例 32 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氟-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (化合物 34)的制备



(1) 2-氟-*N'*-(4-氟苯基)-6-硝基苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基苯甲酸(19.9 g, 107 mmol)溶解于 150 mL CH_2Cl_2 和 2 mL DMF，向其中缓慢滴加草酰氯(14.1 mL, 161 mmol)，室温搅拌 2 h 后，浓缩除去溶剂，然后溶解于 15 mL 二氧六环，冷却下将其滴入到对氟苯肼盐酸盐(17.5 g, 107 mmol)、$NaHCO_3$ (6.72 g, 80.0 mmol)的二氧六环 20 mL 和水 20 mL 溶液中，滴加完毕升到室温搅拌 0.5 h，减压浓缩至三分之一体积后，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩有机相，乙醚重结晶得到淡黄色产品 16.6 g，收率 52.6 %。

(2) 2-氨基-6-氟-*N'*-(4-氟苯基)苯甲酰肼的制备

将 2-氟-*N'*-(4-氟苯基)-6-硝基苯甲酰肼(4.4 g, 15.0 mmol)溶解于 60 mL 甲醇中，向其中加入 0.5 g 10%的 Pd/C，通氢气，室温下反应 36 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩所得固体直接用于下一步反应。

(3) (*S*)-1-[3-氟-2-[2-(4-氟苯)肼甲酰基]苯氨基]-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将上步得到的 2-氨基-6-氟-*N'*-(4-氟苯基)苯甲酰肼粗品 (约 15.0 mmol)、(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(4.25 g, 22.5 mmol)、DIEA (3.39 mL, 19.5 mmol)与 HATU(6.84 g，18.0 mmol)加入到 200 mL 二氯甲烷中，室温搅拌 48 h，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)，得到白色固体 3.9 g，两步总收率 59.8%。

(4) (*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氟-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

将(*S*)-1-[3-氟-2-[2-(4-氟苯)肼甲酰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(3.4 g, 7.8 mmol)溶于 50 mL 乙醇中，在冰浴下向反应瓶中滴加 5 mL 浓盐酸，搅拌半小时后，将反应移入油浴中 85 ℃下反应 24 h，冷却后浓缩，得到白色固体 2.56 g，收率 93.6%。

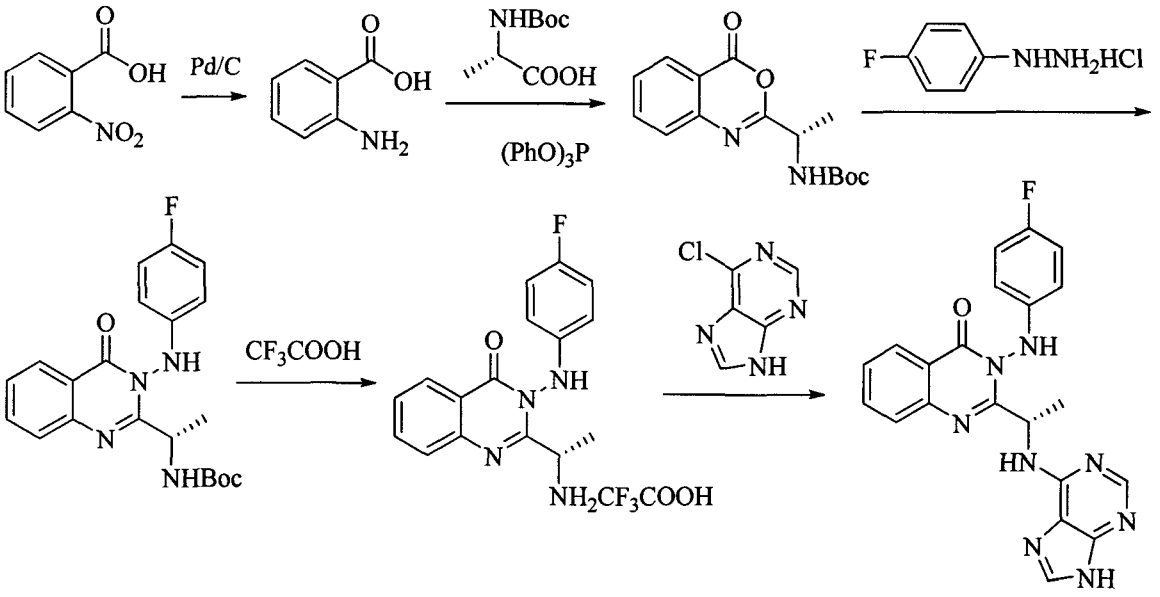
(5) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氟-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

向 40 mL 叔丁醇中加入(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(1.05 g, 3.0 mmol)和 DIEA(1.56 mL, 9.0 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(556 mg, 3.6 mmol)，升温至 85 ℃下反应 36 h，冷却，浓缩，硅胶柱层析(乙酸乙酯)，得到白色固体 282 mg，收率 21.6%。

质谱(M+H)：435.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.99 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.16 (2H, m), 7.95 (1H, m), 7.84-7.69 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.15-7.00 (4H, m), 5.51 (1H, m), 1.65 (3H, d).

实施例 33 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 35）的制备



（1）2-氨基苯甲酸的制备

干燥的反应瓶中加入 2-硝基苯甲酸(10 g, 59.8 mmol)，200 mL 甲醇溶解，缓慢加入 10 %的钯碳 0.5 g，通入氢气，置换空气三次，室温下反应 6 小时，过滤，滤饼甲醇洗涤三次，浓缩，得到浅黄色固体 7.1 g，收率 86.6 %。

（2）(*S*)-1-(4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的单口反应瓶中，加入 2-氨基苯甲酸(2 g, 14.6 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(3 g, 15.9 mmol)和亚磷酸三苯酯(5 g, 16.1 mmol)，加入 15 mL 吡啶做溶剂，55 ℃下反应 12 h，不用处理，直接进行下一步反应。

（3）(*S*)-1-[3-(4-氟苯氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

向上一步的反应体系中，直接加入对氟苯肼盐酸盐(2.6 g, 16.0 mmol)，升温至 100 ℃反应 8 h，冷却后直接加入硅胶拌样，过柱得白色固体 5 g，两步收率为 85.9 %。

（4）(*S*)-2-(1-氨基乙基)-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟醋酸盐的制备

干燥的反应瓶中，加入(*S*)-2-(1-叔丁氧羰基氨基乙基)-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(2 g, 5 mmol)，加入二氯甲烷 10 mL，三氟醋酸 11 mL，室温下搅拌 3 h，停止反应后旋除溶剂，得白色固体 1.9 g，收率为 92.2 %。

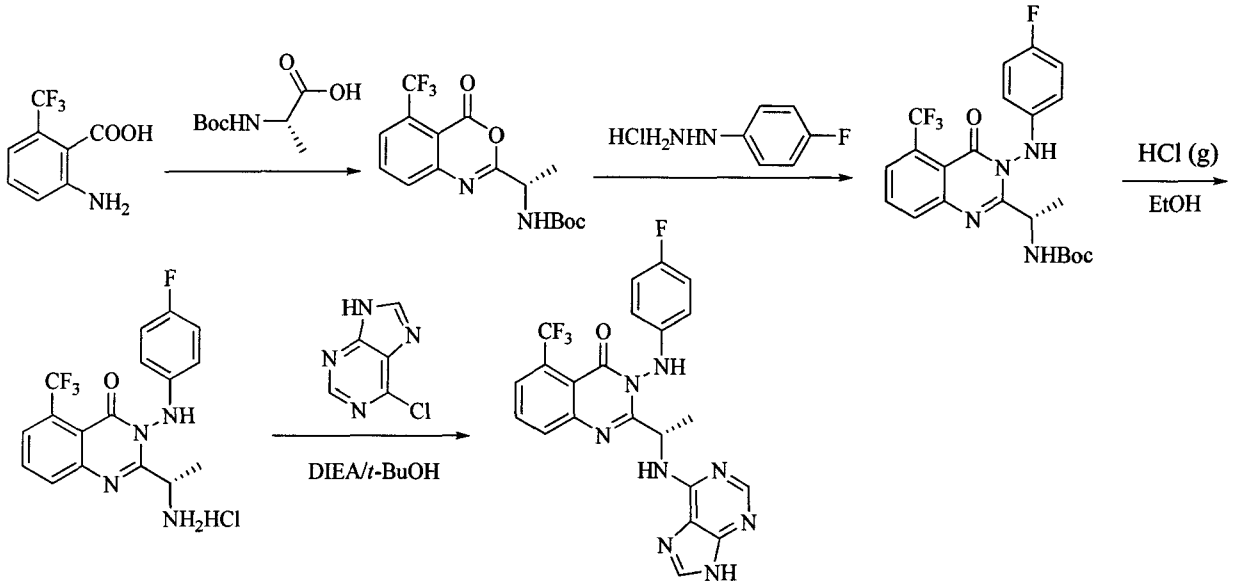
（5）(*S*)-2-(1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基)-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中加入(*S*)-2-(1-氨基乙基)-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟醋酸盐(1.5 g, 3.64 mmol)，6-氯-9*H*-嘌呤(0.93 g, 6 mmol)，加入叔丁醇 10 mL，DIEA(4.7 mL, 27 mmol)，90 ℃下反应 12 h，直接旋干拌样，制备液相纯化得白色固体 0.5 g，收率为 33 %。

质谱（M+H）：417.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.98 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.23-8.02 (2H, m), 8.05 (1H, d), 7.98-7.66 (3H, m), 7.58 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.15-7.00 (3H, m), 5.53 (1H, m), 1.66 (3H, d).

实施例 34 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-3-(4-氟苯氨基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 36）的制备



（1）(*S*)-1-[4-氧代-5-(三氟甲基)-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将 2-氨基-6-(三氟甲基)苯甲酸(1.5 g, 7.31 mmol)溶于 50 mL 吡啶中，先后加入(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(1.6 g, 8.46 mmol)，亚磷酸三苯酯(2.3 g, 7.41 mmol)后于 60 ℃下反应 24 h，直到原料消失。

（2）(*S*)-1-[3-(4-氟苯氨基)-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

向上述反应液中加入对氟苯肼盐酸盐(1.5 g, 9.23 mmol)，并升温至 100 ℃反应 8 h，直到原料消失。冷却后旋掉有机溶剂并柱层析（PE:EA=6:1）得到淡黄色固体 1.6 g，两步收

率 46.9 %。

（3）(*S*)-2-(1-氨基乙基)-3-(4-氟苯氨基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-1-[3-(4-氟苯氨基)-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯(1.6 g, 3.43 mmol)溶于 30 mL 无水乙醇中，向体系中通氯化氢气体直到反应完全，旋蒸后得到 1.3 g 固体（盐酸盐），收率 94.1 %。

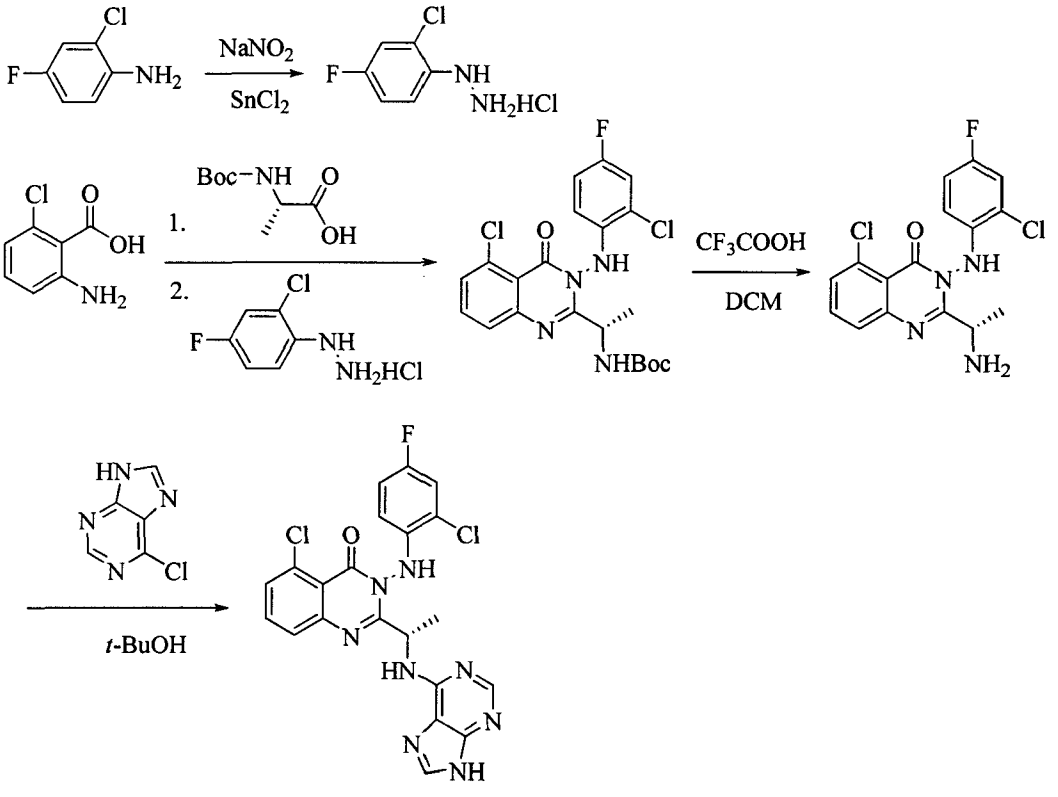
（4）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-3-(4-氟苯胺基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中，向 30 mL 叔丁醇中加入(*S*)-2-(1-氨基乙基)-3-(4-氟苯氨基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(1.0 g, 2.48 mmol)和 DIEA(2.0 mL, 11.5 mmol)，6-氯-9*H*-嘌呤(700 mg, 4.53 mmol)，反应在 85 ℃下反应 24 h，冷却，浓缩，制备色谱分离得到白色固体 500 mg，收率 41.6 %。

质谱（M+H）：485.20

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.99 (1H, s), 9.13 (1H, s), 8.24-8.12 (2H, m), 8.07-7.78 (4H, m), 7.20-7.01 (4H, m), 5.49 (1H, m), 1.66 (3H, d).

实施例 35 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(2-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(化合物 37)的制备



（1）2-氯-4-氟苯肼盐酸盐的制备

将 1.46 g（10 mmol）2-氯-4-氟苯胺加入到 20 mL 浓盐酸和 10 mL 三氟乙酸的混合

溶剂中，加入 828 mg（12 mmol）亚硝酸钠（溶于 6 mL 水中），冰浴下反应 1 小时，缓慢滴加 3.38 g（15 mmol）二水合氯化亚锡的盐酸溶液（15 mL 浓盐酸），加毕，移至室温反应 12 小时。抽滤，乙醚洗涤滤饼，干燥，得到白色固体 1.10 g，收率 55.8%。

（2）(*S*)-1-[5-氯-3-(2-氯-4-氟苯胺基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，分别加入 858 mg (5.00 mmol) 2-氨基-6-氯苯甲酸，1.04 g (5.50 mmol) (*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸，10 mL 吡啶，1.71 g (5.52 mmol)亚磷酸三苯酯，55 ℃反应 10 小时。加入 2-氯-4-氟苯肼盐酸盐 1.10 g (5.58 mmol)，将温度升至 100 ℃反应 8 小时。将溶剂旋干，柱层析（石油醚:乙酸乙酯 = 5:1），得到白色固体 1.30 g，收率 55.6 %。

（3）(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(2-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中，将 1.30 g (2.78 mmol) (*S*)-1-[5-氯-3-(2-氯-4-氟苯胺基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯溶于 10 mL 二氯甲烷和 5 mL 三氟乙酸的混合溶剂中，冰浴下搅拌 2 小时，经 TLC 监测反应结束。将溶剂旋干，所得产物直接用于下步反应。

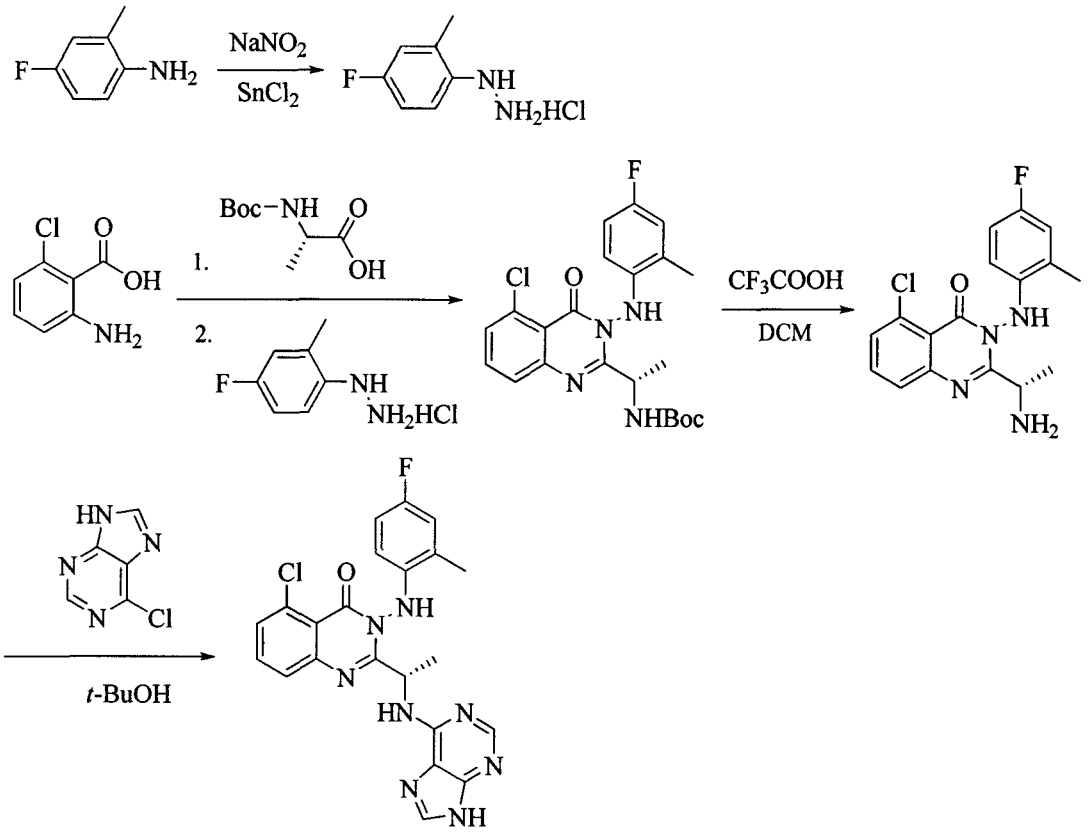
（4）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(2-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

将上步产物(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(2-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(约 2.78 mmol)溶于 15 mL 叔丁醇中，加入 DIEA (2 mL, 11.5 mmol)，474 mg (3.07 mmol) 6-氯-9*H*-嘌呤，加热回流反应两天。旋干溶剂，柱层析（乙酸乙酯:石油醚 = 2:1），得到白色固体 300 mg，以上两步收率 22.3%。

质谱(M+H)：485.1

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.95 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.14 (2H, s), 8.05-7.94 (1H, m), 7.70 (1H, t), 7.59-7.47 (2H, m), 7.43-7.35 (1H, m), 7.30-7.10 (2H, m), 5.44 (1H, s), 1.67 (3H, d).

实施例 36 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(4-氟-2-甲基苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(化合物 38)的制备



（1）4-氟-2-甲基苯肼盐酸盐的制备

将 1.00 g（8 mmol）4-氟-2-甲基苯胺加入到 20 mL 浓盐酸中，加入 1.10 g（15.9 mmol）亚硝酸钠（溶于 6 mL 水中），冰浴下反应 1 小时，缓慢滴加 4.50 g（20 mmol）二水合氯化亚锡的盐酸溶液（15 mL 浓盐酸），加毕，移至室温反应 12 小时。抽滤，乙醚洗涤滤饼，干燥，得到白色固体 800 mg，收率 56.6%。

（2）(*S*)-1-[5-氯-3-(4-氟-2-甲基苯胺基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，分别加入 858 mg (5.00 mmol) 2-氨基-6-氯苯甲酸，1.04 g (5.50 mmol) (*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸，10 mL 吡啶，1.71 g (5.52 mmol)亚磷酸三苯酯，55 ℃反应 10 小时。加入 4-氟-2-甲基苯肼盐酸盐 800 mg (4.53 mmol)，将温度升至 100 ℃反应 8 小时。冷却，将溶剂旋干，柱层析（石油醚:乙酸乙酯 = 5:1），得到白色固体 1.40 g，收率 69.1 %。

（3）(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(4-氟-2-甲基苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中，将 1.40 g (3.13 mmol) (*S*)-1-[5-氯-3-(4-氟-2-甲基苯胺基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯溶于 10 mL 二氯甲烷和 5 mL 三氟乙酸的混合溶剂中，冰浴下搅拌 2 小时，经 TLC 监测反应结束。将溶剂旋干，所得产物直接用于下步反应。

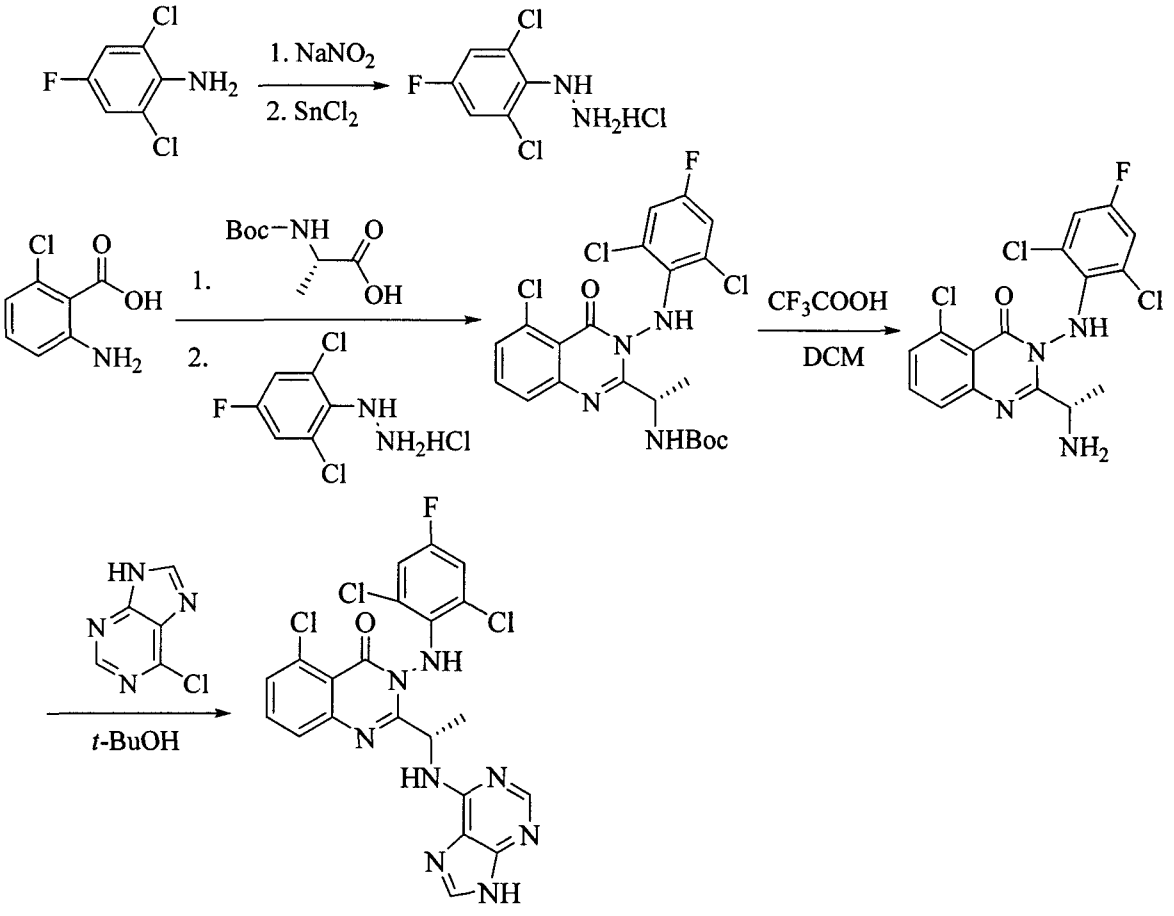
（4）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(4-氟-2-甲基苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

将上步产物(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(4-氟-2-甲基苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(约 3.13 mmol)溶于 20 mL 叔丁醇中，加入 DIEA (2 mL, 11.5 mmol)，534 mg (3.45 mmol) 6-氯-9*H*-嘌呤，加热回流反应两天。冷却，旋干溶剂，柱层析（100%乙酸乙酯），得到白色固体 700 mg，以上两步收率 48.2%。

质谱(M+H)：465.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.95 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.13 (2H, s), 7.95-7.84 (1H, s), 7.70 (1H, t), 7.59-7.47 (2H, m), 7.07-6.85 (2H, m), 5.48 (1H, m), 2.36 (3H, s), 1.73-1.63 (3H, m).

实施例 37 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(2,6-二氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(化合物 39)的制备



（1）2,6-二氯-4-氟苯肼盐酸盐的制备

将 1.80 g（10 mmol）2,6-二氯-4-氟苯胺加入到 20 mL 浓盐酸和 10 mL 三氟乙酸的混合溶剂中，加入 828 mg（12 mmol）亚硝酸钠（溶于 6 mL 水中），冰浴下反应 1 小时，缓慢滴加 3.38 g（15 mmol）二水合氯化亚锡的盐酸溶液（15 mL 浓盐酸），加毕，移至

室温反应 12 小时。抽滤，乙醚洗涤滤饼，干燥，得到白色固体 1.70 g，收率 73.4%。

（2）(*S*)-1-[5-氯-3-(2,6-二氯-4-氟苯胺基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，分别加入 858 mg (5.00 mmol) 2-氨基-6-氯苯甲酸，1.04 g (5.50 mmol) (*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸，10 mL 吡啶，1.71 g (5.52 mmol)亚磷酸三苯酯，55 ℃反应 10 小时。加入 2,6-二氯-4-氟苯肼盐酸盐 1.27 g (5.49 mmol)，将温度升至 100 ℃反应 8 小时。冷却，将溶剂旋干，柱层析（石油醚:乙酸乙酯 = 5:1），得到白色固体 2.10 g，收率 83.7%。

（3）(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(2,6-二氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中，将 2.10 g (4.19 mmol) (*S*)-1-[5-氯-3-(2,6-二氯-4-氟苯胺基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯溶于 10 mL 二氯甲烷和 5 mL 三氟乙酸的混合溶剂中，冰浴下搅拌 2 小时，经 TLC 监测反应结束。将溶剂旋干，所得产物直接用于下步反应。

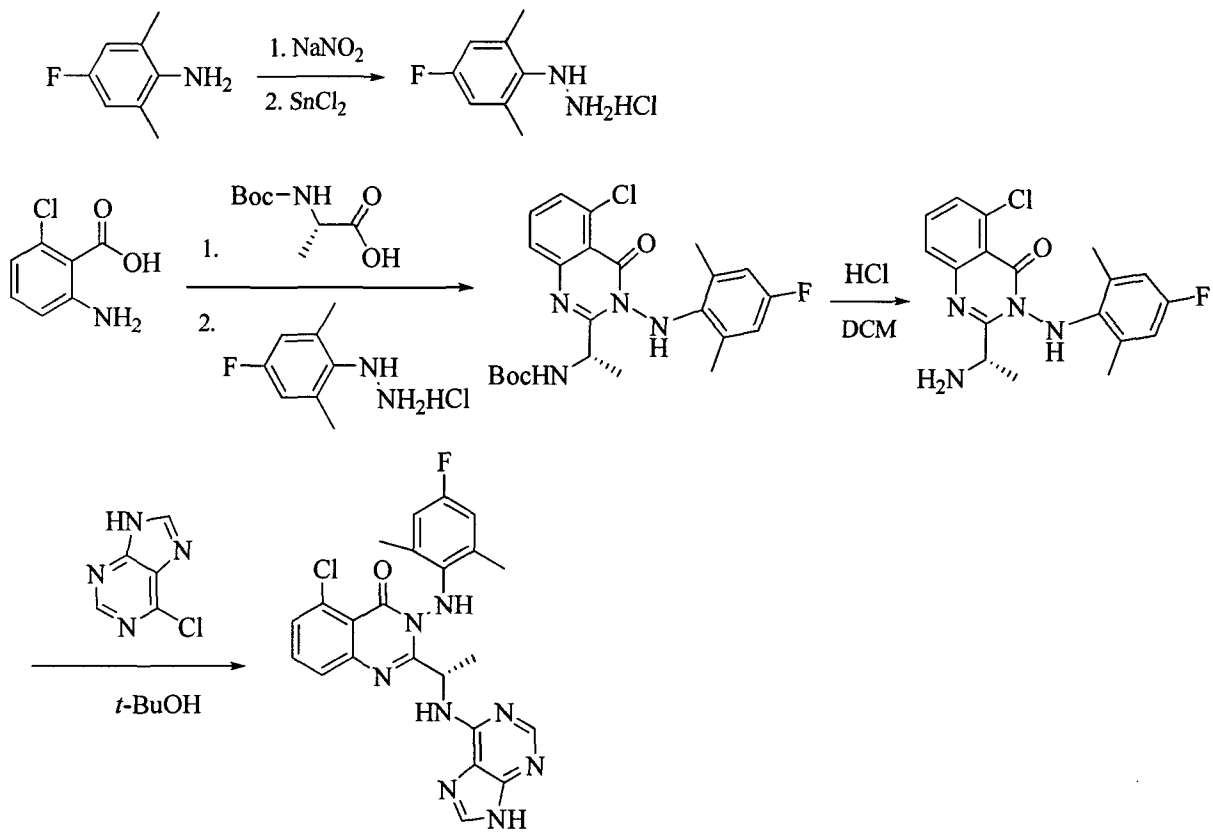
（4）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(2,6-二氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

将上步产物(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(2,6-二氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(约 4.19 mmol)溶于 20 mL 叔丁醇中，加入 DIEA (2 mL, 11.5 mmol)，714 mg (4.62 mmol) 6-氯-9*H*-嘌呤，加热回流反应两天。冷却，旋干溶剂，柱层析（石油醚:乙酸乙酯 = 1:1），得到白色固体 700 mg，以上两步收率 32.2%。

质谱(M+H)：519.1

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 13.04 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.17 (2H, d), 7.80 (1H, t), 7.77-7.71 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.57-7.49 (1H, m), 7.42-7.27 (2H, m), 6.18 (1H, m), 1.65 (3H, m).

实施例 38 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(4-氟-2,6-二甲基苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(化合物 40)的制备



（1）4-氟-2,6-二甲基苯肼盐酸盐的制备

将 1.39 g（10 mmol）2,6-二甲基-4-氟苯胺加入到 20 mL 浓盐酸和 10 mL 三氟乙酸的混合溶剂中，加入 828 mg（12 mmol）亚硝酸钠（溶于 6 mL 水中），冰浴下反应 1 小时，缓慢滴加 3.38 g（15 mmol）氯化亚锡的盐酸溶液（15 mL 浓盐酸），加毕，移至室温反应 15 小时。抽滤，乙醚洗涤滤饼，干燥，得到白色固体 1.14 g，收率 59.8%。

（2）(*S*)-1-[5-氯-3-(4-氟-2,6-二甲基苯胺基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，分别加入 858 mg (5.00 mmol) 2-氨基-6-氯苯甲酸，1.04 g (5.50 mmol) (*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸，10 mL 吡啶，1.71 g (5.52 mmol)亚磷酸三苯酯，55 ℃反应 10 小时。加入 2,6-二甲基-4-氟苯肼盐酸盐 1.14 g (5.98 mmol)，将温度升至 100 ℃反应 8 小时。将溶剂旋干，柱层析（石油醚:乙酸乙酯=5:1），得到白色固体 1.6 g，收率 69.4%。

（3）(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(4-氟-2,6-二甲基苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

干燥的反应瓶中，将 580 mg (1.26 mmol) (*S*)-1-[5-氯-3-(2,6-二甲基-4-氟苯胺基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯溶于 10 mL 二氯甲烷中，冰浴下通入 HCl 气体，15 分钟后经 TLC 监测反应结束。将溶剂旋干，所得产物直接用于下步反应。

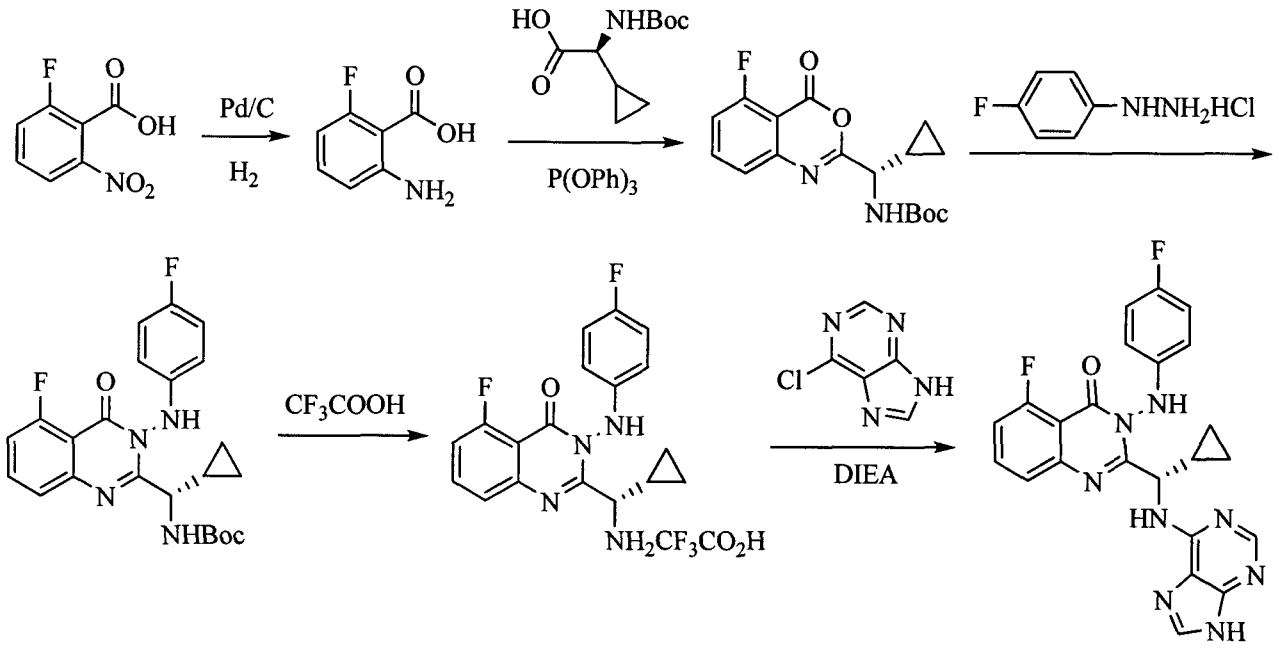
（4）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(4-氟-2,6-二甲基苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

将上步产物(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(2,6-二甲基-4-氟苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(约 1.26 mmol)溶于 20 mL 叔丁醇中，加入 DIEA (2 mL, 11.5 mmol)，232 mg (1.50 mmol) 6-氯-嘌呤，加热回流反应两天。旋干溶剂，制备液相分离得到白色固体 300 mg，以上两步收率 49.7%。

质谱(M+H)： 479.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 13.05 (1H, s), 8.19-8.15 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.77 (1H, t), 7.68 (1H, d), 7.56 (1H, dd), 7.45-7.35 (1H, m), 6.94-6.85 (1H, m), 6.74-6.63 (1H, m), 6.31 (1H, m), 2.38 (3H, s), 1.84 (3H, s), 1.67 (3H, d).

实施例 39 (*S*)-2-[(9*H*-嘌呤-6-基氨基)(环丙基)甲基]-5-氟-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (化合物 41)的制备



(1) 2-氨基-6-氟苯甲酸的制备

在干燥的 250 mL 反应瓶中加入 2-氟-6-硝基苯甲酸(8.325 g, 45.0 mmol)，用甲醇溶解，然后加入 0.900 g 10% 的 Pd/C，室温搅拌过夜，然后将 Pd/C 过滤掉，减压浓缩得到淡黄色固体 6.800 g，收率 97.3%。

(2) (*S*)-环丙基(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯的制备

在干燥的 50 mL 反应瓶中加入 2-氨基-6-氟苯甲酸(1.085 g, 7.0 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)-2-环丙基乙酸 (1.505 g, 7.0 mmol)，然后加入 6.0 mL 吡啶，亚磷酸三苯酯(2.170 g, 7.0 mmol)，在 55 ℃的油浴中搅拌 10 小时。体系直接用于下一步反应。

(3) (*S*)-环丙基[5-氟-3-(4-氟苯氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]甲基氨基甲酸叔丁酯的制备

在制备(*S*)-环丙基(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯的反应液中直接加入对氟苯肼盐酸盐(1.138 g, 7.0 mmol)，在 100 ℃的油浴中回流搅拌反应 8 h，然后冷却、减压浓缩，通过柱层析(PE:EA=6:1)纯化得到淡黄色固体 2.130 g，两步收率是 68.7%。

(4) (*S*)-2-[氨基(环丙基)甲基]-5-氟-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入(*S*)-环丙基[5-氟-3-(4-氟苯氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]甲基氨基甲酸叔丁酯(0.630 g, 1.42 mmol)，用 12.0 mL 二氯甲烷溶解，在冰浴的条件下滴加 6.0 mL 三氟乙酸，滴加完毕，然后拿到室温中继续搅拌，在 TLC 检测下原料反应完全后，停止反应，然后减压浓缩，所得产物直接用于下一步反应。

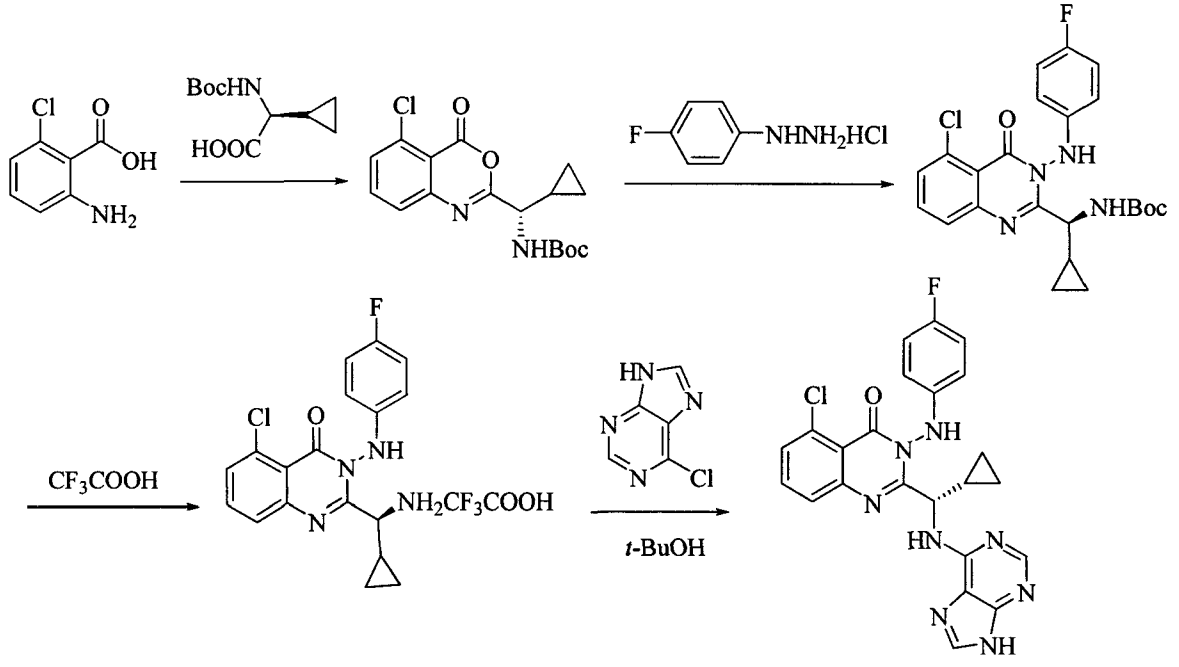
(5) (*S*)-2-[(9*H*-嘌呤-6-基氨基)(环丙基)甲基]-5-氟-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

在 100 mL 干燥的反应瓶中将上一步所得的(*S*)-2-[氨基(环丙基)甲基]-5-氟-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮用 20.0 mL 叔丁醇溶解，用 DIEA 将体系调 pH 至碱性，然后加入 6-氯-9H-嘌呤(0.264 g, 1.71 mmol)，在 90 ℃的油浴中回流反应 48 小时。然后冷却减压浓缩，制备色谱分离得到白色固体 0.311 g，两步收率 47.5%。

质谱(M+H)：461.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.97 (1H, br s), 9.11 (1H, s), 8.22-8.00 (2H, m), 7.88-7.75 (1H, m), 7.60-7.45 (2H, m), 7.28 (1H, t), 7.06-6.84 (3H, m), 6.74-6.63 (1H, m), 5.49-5.27 (1H, m), 1.59-1.40 (1H, m), 0.75-0.30 (4H, m).

实施例 40 (*S*)-2-[(9*H*-嘌呤-6-基氨基)(环丙基)甲基]-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 42）的制备



（1）(*S*)-(5-氯-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)(环丙基)甲基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，分别加入 515 mg (3.0 mmol)2-氨基-6-氯苯甲酸，710 mg (3.3 mmol) (*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)-2-环丙基乙酸，5 mL 吡啶，1.02 g (3.3 mmol)亚磷酸三苯酯，55 ℃反应过夜。经 LC-MS 监测反应结束。

（2）(*S*)-[5-氯-3-(4-氟苯氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基](环丙基)甲基氨基甲酸叔丁酯的制备

在上步反应体系中加入对氟苯肼盐酸盐 536 mg (3.3 mmol)，将温度升至 100℃反应 8 小时。将溶剂旋干，柱层析（石油醚:乙酸乙酯=5:1）得到白色固体 1.2 g，以上两步收率 87 %。

（3）(*S*)-2-[氨基(环丙基)甲基]-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐的制备

干燥的反应瓶中，将 1.2 g (2.61 mmol) (*S*)-[5-氯-3-(4-氟苯氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基](环丙基)甲基氨基甲酸叔丁酯溶于 10 mL 二氯甲烷和 5 mL 三氟乙酸的混合溶液中，冰浴下搅拌 1 小时，经 TLC 监测反应结束。将溶剂旋干，所得产物直接用于下步反应。

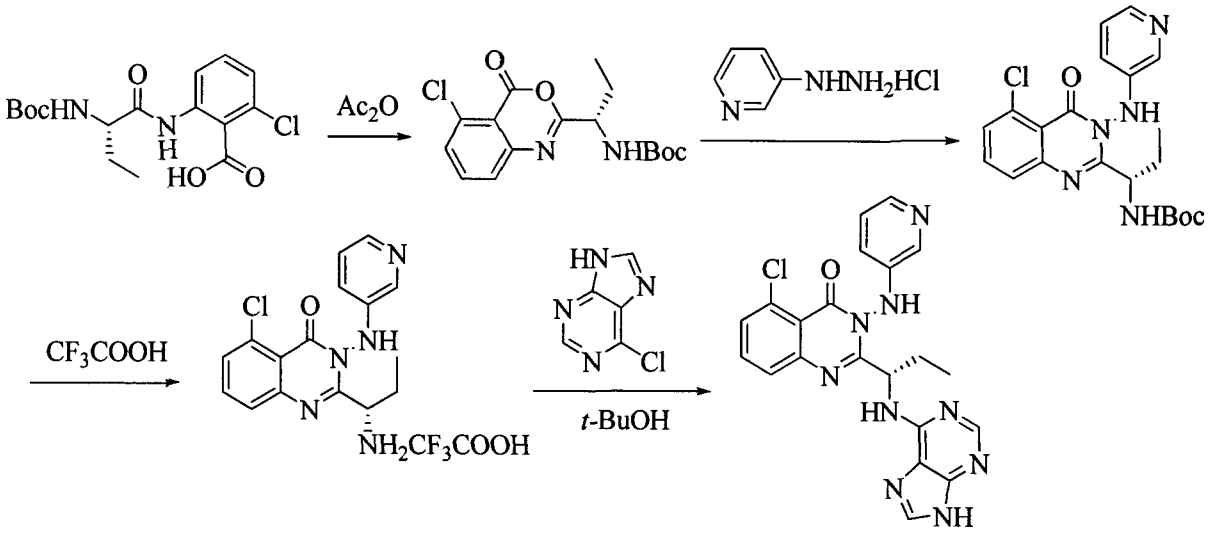
（4）(*S*)-2-[(9*H*-嘌呤-6-基氨基)(环丙基)甲基]-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

将上步得到的(*S*)-2-(氨基(环丙基)甲基)-5-氯-3-(4-氟苯氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐溶于 15 mL 叔丁醇中，加入 2 mL DIEA，445 mg (2.88 mmol) 6-氯-9*H*-嘌呤，加热回流反应两天。旋干溶剂，柱层析（石油醚:乙酸乙酯=1:2）得到粗产物用乙酸乙酯洗涤得到白色固体 200 mg，以上两步收率 16.1 %。

质谱(M+H)：477.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.98 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.29-8.02 (2H, m), 7.82-7.47 (4H, m), 7.06-6.84 (4H, m), 5.40 (1H, m), 1.59-1.41 (1H, m), 0.76-0.32 (4H, m).

实施例 41 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氯-3-(吡啶-3-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(化合物 43)的制备



(1) (*S*)-1-(5-氯-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，分别加入 2.2 g (6.17 mmol) (*S*)-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)丁酰氨基]-6-氯苯甲酸，25 mL 叔丁醇，3.15 g (30.8 mmol)乙酸酐，加热回流反应过夜。将溶剂旋干，直接用于下一步。

(2) (*S*)-1-[5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

取上步产品的一半(约 3.09 mmol)溶于 5 mL 吡啶中，加入 3-肼基吡啶盐酸盐(524 mg, 3.60 mmol)，加热至 100 ℃反应 8 h。旋干溶剂，柱层析（石油醚:乙酸乙酯=1:1）得到浅黄色固体 630 mg，综合以上两步收率 47.6%。

(3) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-(吡啶-3-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐的制备

将(*S*)-1-[5-氯-4-氧代-3-(吡啶-3-基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯(630 mg, 1.47 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷和 5 mL 三氟乙酸的混合溶液中，冰浴下反应 1 h，经 TLC 监测反应结束。将溶剂旋干，得到黄色固体，直接用于下步反应。

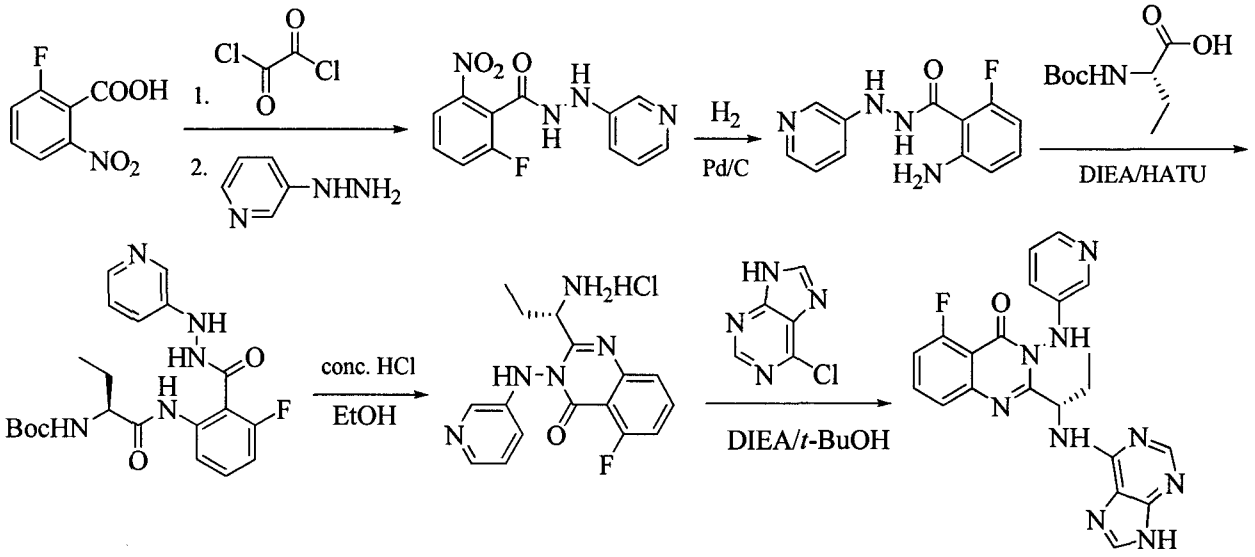
(4) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氯-3-(吡啶-3-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

将(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-(吡啶-3-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐(约 1.47 mmol)溶于 20 mL 叔丁醇中，加入 DIEA (2 mL, 11.5 mmol)，340 mg (2.20 mmol) 6-氯-9*H*-嘌呤，加热回流反应 1 天。将溶剂旋干，柱层析（乙酸乙酯）得到白色固体 150 mg，以上两步收率 22.8%。

质谱(M+H)：448.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.96 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.21-8.01 (3H, m), 7.97-7.86 (1H, m), 7.79-7.60 (1H, m), 7.59-7.48 (2H, m), 7.45-7.34 (1H, m), 7.31-7.05 (1H, m), 5.45 (1H, m), 2.20-1.78 (2H, m), 1.02 (3H, t).

实施例 42 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-(吡啶-3-基氨基)-喹唑啉-4(3*H*)-酮(化合物 44)的制备



(1) 2-氟-6-硝基-*N*'-(吡啶-3-基)苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基苯甲酸(12.03 g, 65.0 mmol)溶解于 50 mL CH_2Cl_2 和 0.3 mL DMF，向其中缓慢滴加草酰氯(12.347 g, 97.3 mmol)，室温搅拌 2 h，浓缩除去溶剂，然后溶解于 12 mL 二氧六环，冷却下将其滴入到 3-肼基吡啶(7.09 g, 65.0 mmol)、$NaHCO_3$ (10.92 g, 130.0 mmol)的二氧六环 30 mL 和水 30 mL 溶液中，滴加完毕升到室温搅拌半小时，减压浓缩至三分之一体积后，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩有机相，得到棕色固体 14.65 g，收率 81.5%。

(2) 2-氨基-6-氟-*N*'-(吡啶-3-基)苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基-*N*'-(吡啶-3-基)苯甲酰肼(14.65 g, 53.0 mmol)溶解于 130 mL 甲醇中，向其中加入 1.5 g 10%的 Pd/C，通氢气，室温下反应 42 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩所得固体直接用于下一步反应。

(3) (*S*)-1-[3-氟-2-[2-(吡啶-3-基)肼基甲酰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将上步得到的 2-氨基-6-氟-*N*'-(吡啶-3-基)苯甲酰肼粗品 (约 53.0 mmol)、 (*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(12.93 g, 63.6 mmol)、DIEA(10.2 mL, 58.5 mmol)与 HATU(24.2 g, 63.7 mmol)加入到 *N*,*N*-二甲基甲酰胺 100 mL 中，室温搅拌 64 h，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)，得到白色固体 6.52 g，两步总收率 28.5%。

(4) (*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(吡啶-3-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

将(*S*)-1-[3-氟-2-[2-(吡啶-3-基)肼基甲酰基]苯氨基]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(6.52 g, 15.11 mmol)溶于 50 mL 乙醇中，在冰浴下向反应瓶中滴加 5 mL 浓盐酸，搅拌半小时后，将反应移入油浴中 85 ℃下反应 24 h，冷却后调 pH≈8，浓缩，反相制备，得到白色固体 0.95 g，收率 18.0%。

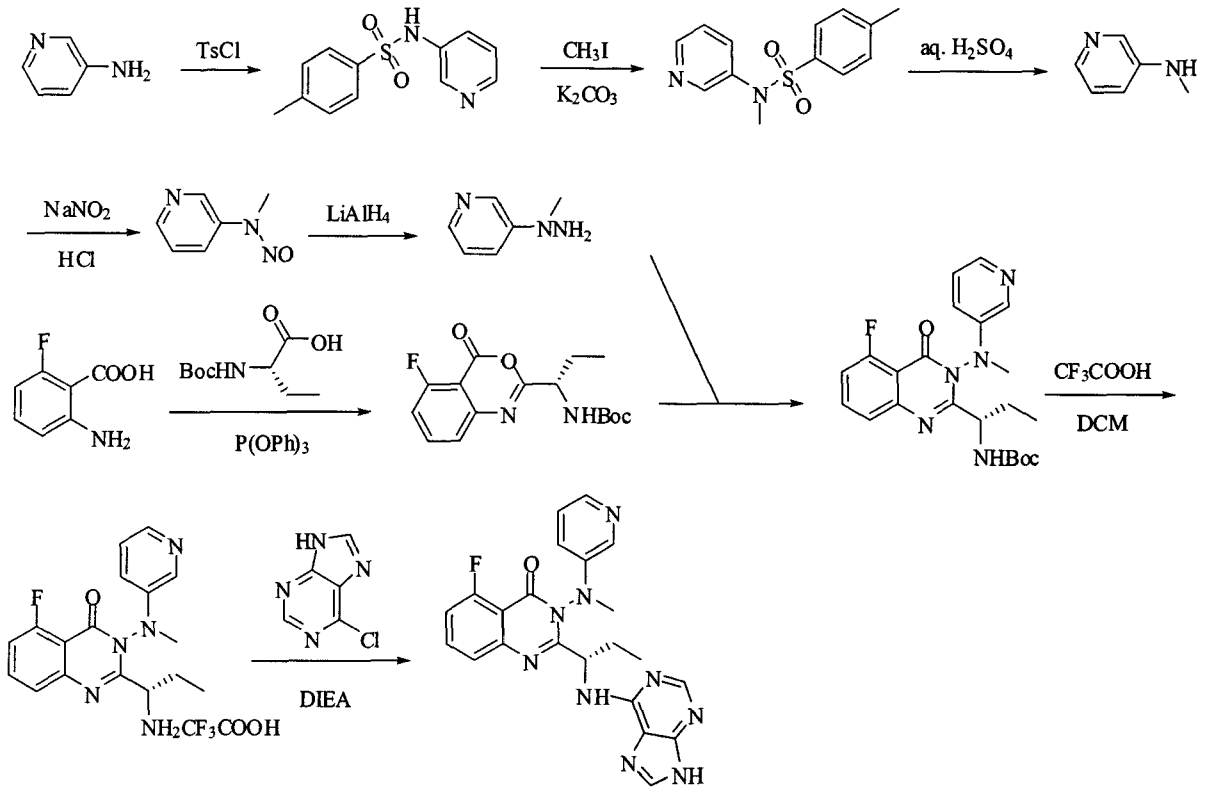
(5) (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-(吡啶-3-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

向 20 mL 叔丁醇中加入(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(吡啶-3-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(0.95 g, 2.72 mmol)和 DIEA(0.6 mL, 3.44 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(562 mg, 3.64 mmol)，反应在 85 ℃下反应 36 h，冷却，浓缩，硅胶柱层析(乙酸乙酯)，得到白色固体 93 mg，收率 7.9%。

质谱(M+H)：432.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.96 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.37-8.30 (1H, m), 8.20-8.11 (1H, m), 8.11-8.02 (2H, m), 7.95-7.72 (2H, m), 7.45-7.34 (2H, m), 7.31-7.18 (2H, m), 5.46 (1H, m), 2.20-1.82 (2H, m), 1.02 (3H, t)。

实施例43 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-[甲基(吡啶-3-基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物45）的制备



(1)4-甲基-*N*-(吡啶-3-基)苯磺酰胺的制备

3-氨基吡啶（14.1 g, 0.15 mol）和对甲苯磺酸氯（30 g, 0.157 mol）溶于 20 mL 吡啶

中，100 ℃下反应 2 小时，冷却，将反应液倒入冰水中，析出固体，抽滤，无水乙醇重结晶，得到白色固体 36 g，收率 96.7%。

(2)*N*,4-二甲基-*N*-(吡啶-3-基)苯磺酰胺的制备

将 4-甲基-*N*-(吡啶-3-基)苯磺酰胺(4.96 g, 20 mmol)和碳酸钾（5.52 g, 40 mmol）在 40 mL 丙酮中加热回流，将碘甲烷(5.67 g, 40 mol)半小时内滴加到反应液中，继续回流反应 2 小时，冷却，抽滤，丙酮洗涤固体，浓缩滤液，得到棕色油状物 4.7 g，收率 89.5%。

(3)*N*-甲基吡啶-3-胺的制备

将 *N*,4-二甲基-*N*-(吡啶-3-基)苯磺酰胺（4.96 g, 18.9 mmol）溶于 80%的浓硫酸（20 mL）中，在 100 ℃下反应 4 小时，冷却，将反应液用氨水调 pH 值至 9，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到棕色油状物 1.86 g，收率 91.0%。

(4)*N*-甲基-*N*-亚硝基吡啶-3-胺的制备

将 *N*-甲基吡啶-3-胺(1.86 g, 17.2 mmol)溶于 25 mL 浓盐酸中，在-15 ℃下滴加亚硝酸钠(1.43 g, 20.7 mmol)的 25 mL 水溶液，滴毕，将反应转入室温下反应一小时，用氨水调 pH 值至 9，用乙酸乙酯萃取，无水碳酸钾干燥，减压浓缩，得到棕色油状物 2.15 g，收率 91.3%。

(5)3-(1-甲基肼基)吡啶的制备

在冰水浴下，将 *N*-甲基-*N*-亚硝基吡啶-3-胺（2.15 g, 15.7 mmol）的无水四氢呋喃（20 mL）溶液慢慢滴加到 1 *N* 的四氢铝锂四氢呋喃溶液（17 mL）中，冰浴下继续搅拌一小时，加入 10 mL 40%的氢氧化钠溶液，用乙酸乙酯萃取，无水碳酸钾干燥，减压浓缩，得到棕色油状物 1.73 g，收率 89.2%。

(6)(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[d][1,3]噁嗪-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

将 2-氨基-6-氟苯甲酸(776 mg, 5.0 mmol)、(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(1.22 g, 6.0 mmol)和亚磷酸三苯酯（1.55 g, 5.0 mmol）溶于 8 mL 吡啶在 55 ℃下搅拌 10 小时，冷却，反应溶液直接用于下一步反应。

(7)(*S*)-1-[5-氟-3-[甲基(吡啶-3-基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

向上步所得的(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[d][1,3]噁嗪-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯（约 5.0 mmol）反应液中直接加入 3-(1-甲基肼基)吡啶（739 mg, 6.0 mmol），将反应升温到 100 ℃搅拌 8 小时，冷却，减压浓缩，所得剩余物经硅胶柱层析（PE:EA=1:1）得到棕黄色固体 603 mg，两步收率是 28.2%。

(8)(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-[甲基(吡啶-3-基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐的制备

将(*S*)-1-[5-氟-3-[甲基(吡啶-3-基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯（603 mg, 1.41 mmol）溶于二氯甲烷（20 mL）冰浴下慢慢滴加三氟乙酸（5 mL），滴毕，将反应转入室温下搅拌两小时，TLC 监测反应完毕，减压浓缩所得粗品固体直接用于下一步。

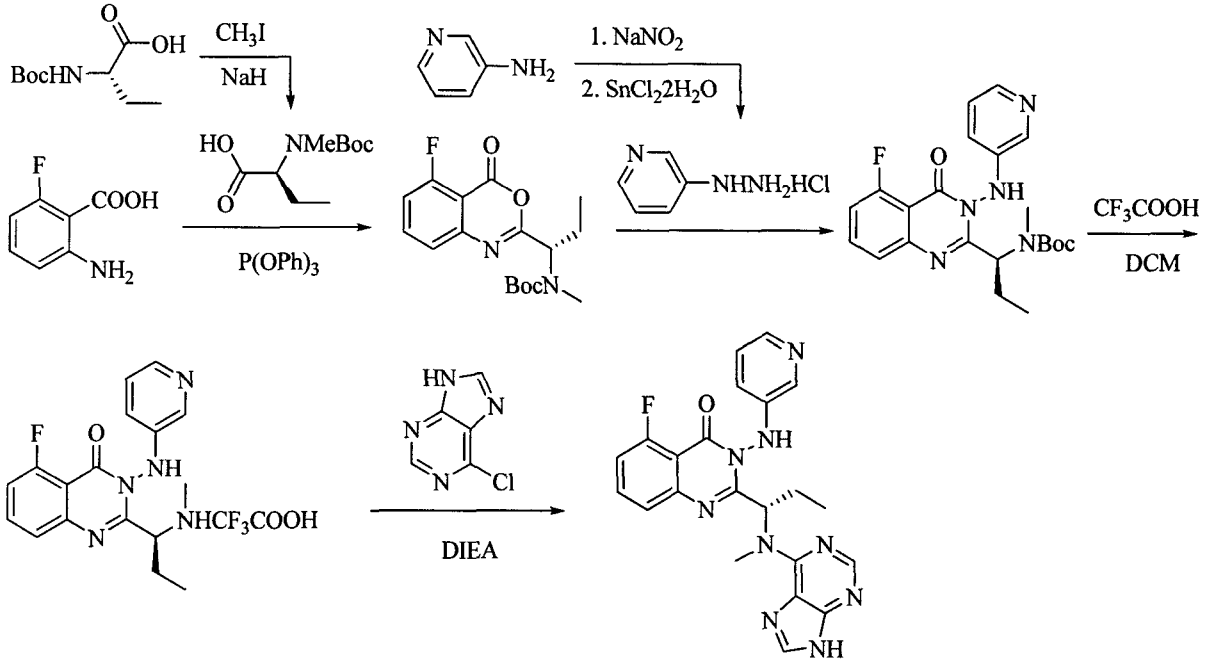
(9)(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-[甲基(吡啶-3-基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

向 20 mL 叔丁醇中加入(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-[甲基(吡啶-3-基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐(约 1.41 mmol)和 DIEA(0.74 mL, 4.24 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(240 mg, 1.55 mmol)，反应在 85 ℃下反应 36 h，冷却，浓缩，硅胶柱层析（乙酸乙酯），得到白色固体 127 mg，两步收率 20.2%。

质谱（M+H）：446.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.97 (1H, s), 8.28-7.77 (6H, m), 7.49 (1H, d), 7.34-7.07 (3H, m), 5.49 (1H, m), 3.50-3.41 (3H,m), 2.18-1.80 (2H, m), 1.30-0.82 (3H, m).

实施例 44 (*S*)-5-氟-2-[1-[甲基(9*H*-嘌呤-6-基)氨基]丙基]-3-(吡啶-3-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 46）的制备



（1）(*S*)-2-[叔丁氧羰基(甲基)氨基]丁酸的制备

冰浴下将(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸（20.32 g, 100 mmol）溶于 600 mL 无水四氢呋喃，加入 60 %的氢化钠(40 g, 1 mol)室温搅拌 30 分钟，滴加 CH_3I (141.9 g, 1 mol)完毕后反应过夜，减压除去大部分有机溶剂后倒入 200 mL 水中，调 pH≈7，乙酸乙酯萃取，无

水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩，粗品在石油醚中重结晶，得到 12.79 g 淡黄色颗粒，收率 58.9 %。

（2）3-肼基吡啶盐酸盐的制备

将 3-氨基吡啶（19.95 g, 212 mmol）溶于浓盐酸（200 mL）中，在-15 ℃下滴加亚硝酸钠（15.80 g, 229 mmol）的水溶液（100 mL），滴毕，将反应液在-10 ℃下滴加到二水合氯化亚锡（58.7 g, 260 mmol）和浓盐酸（185 mL）的反应体系中，滴毕，在 0 ℃下搅拌 15 min 抽滤固体，乙醚洗涤固体，干燥，得到 17.96 g 白色固体，收率 58.0 %。

（3）(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)丙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备

将 2-氨基-6-氟苯甲酸(776 mg，5.0 mmol)、(*S*)-2-[叔丁氧羰基(甲基)氨基]丁酸(1.31 g，6.0 mmol)和亚磷酸三苯酯（1.55 g，5.0 mmol）溶于吡啶（12 mL）在 55 ℃下搅拌 10 小时，冷却，反应溶液直接用于下一步反应。

（4）(*S*)-1-[5-氟-4-氧代-3-(吡啶-3-基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备

向上步所得的(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)丙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯（约 5.0 mmol）反应液中直接加入 3-肼基吡啶盐酸盐（874 mg, 6.0 mmol），将反应升温到 100 ℃搅拌 8 小时，冷却，减压浓缩，所得剩余物经硅胶柱层析（乙酸乙酯 100 % 体积）得到棕黄色固体 624 mg，两步收率是 29.2 %。

（5）(*S*)-5-氟-2-[1-(甲氨基)丙基]-3-(吡啶-3-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐的制备

将(*S*)-1-[5-氟-4-氧代-3-(吡啶-3-基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯（624 mg, 1.46 mmol）溶于二氯甲烷（20 mL）冰浴下慢慢滴加 6 mL 三氟乙酸，将反应转入室温下搅拌两小时，TLC 监测反应完毕，减压浓缩所得粗品固体直接用于下一步。

（6）(*S*)-5-氟-2-[1-[甲基(9*H*-嘌呤-6-基)氨基]丙基]-3-(吡啶-3-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

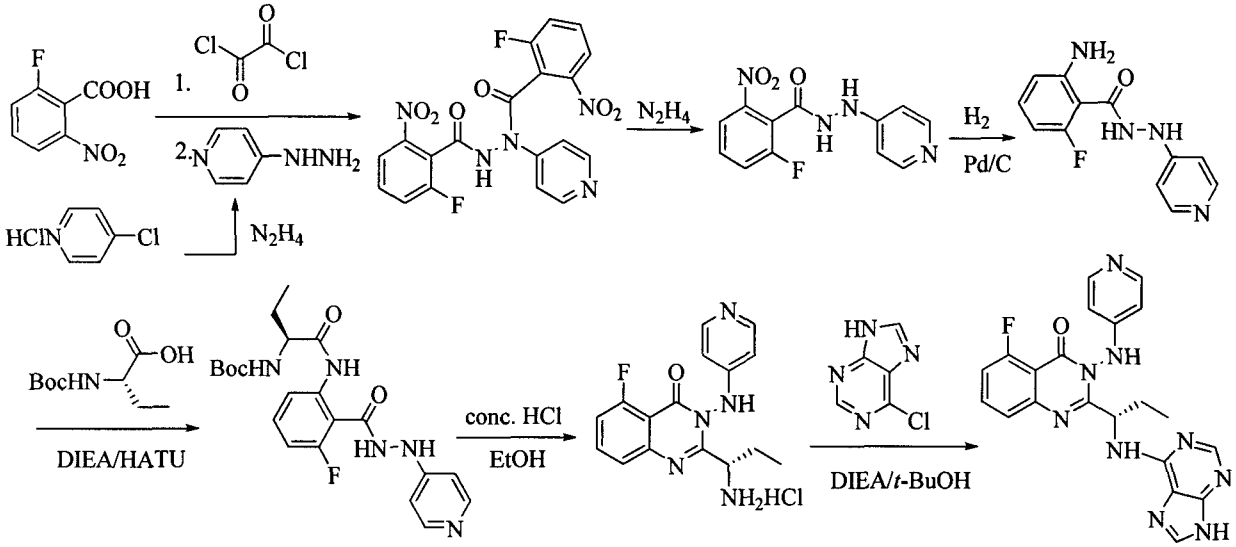
将上步所得固体(*S*)-5-氟-2-[1-(甲氨基)丙基]-3-(吡啶-3-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐(约 1.46 mmol) 溶于 20 mL 叔丁醇中，加入 DIEA(0.76 mL, 4.36 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(271 mg, 1.75 mmol)，在 85 ℃下反应 36 h，冷却，浓缩，柱层析（乙酸乙酯），得到白色固体 118 mg，两步收率 18.1 %。

质谱（M+H）：446.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.82 (1H, s), 9.07, 8.81 (1H, two singlets), 8.11-7.78 (4H,

m), 7.76-7.48 (2H, m), 7.40-7.05 (2H, m), 6.92-6.60 (1H, m), 5.31 (1H, m), 3.65, 2.94 (3H, two singlets), 2.25-1.92 (2H, m), 1.22 (3H, m).

实施例 45 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-(吡啶-4-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 47）的制备



（1）4-肼基吡啶的制备

将对氯吡啶盐酸盐（25.3 g, 168.7 mmol）和 85 %的水合肼（47 mL, 824 mmol）混合在一起回流状态下搅拌一小时，冷却，析出固体，抽滤，用异丙醇洗涤固体，得到 4-肼基吡啶 16.1 g，收率 87.5 %。

（2）2-氟-*N'*-(2-氟-6-硝基苯甲酰基)-6-硝基-*N*-(吡啶-4-基)苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基苯甲酸（12.03 g, 65.0 mmol）溶解于 50 mL CH_2Cl_2 和 0.3 mL DMF，向其中缓慢滴加草酰氯(12.347 g, 97.3 mmol)，室温搅拌两小时后，浓缩除去溶剂，然后溶解于 12 mL 二氧六环，冷却下将其滴入到 4-肼基吡啶(7.09 g, 65.0 mmol)、$NaHCO_3$ (10.92 g, 130 mmol)的二氧六环（30 mL）和水（30 mL）溶液中，滴加完毕升至室温搅拌半小时，减压浓缩至三分之一体积后，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩有机相，得到棕色固体 14.66 g，收率 50.9 %。

（3）2-氟-6-硝基-*N'*-(吡啶-4-基)苯甲酰肼的制备

将 2-氟-*N'*-(2-氟-6-硝基苯甲酰基)-6-硝基-*N*-(吡啶-4-基)苯甲酰肼（14.66 g, 33.1 mmol）溶于 20 mL 无水乙醇中，向溶液中加入 85 %的水合肼（15 mL），室温下搅拌 2 小时，减压浓缩掉大部分溶剂后析出固体，抽滤，石油醚洗涤固体，得到棕色固体 8.45 g，收率 92.4 %。

（4）2-氨基-6-氟-*N'*-(吡啶-4-基)苯甲酰肼的制备

将 2-氟-6-硝基-*N'*-(吡啶-4-基)苯甲酰肼（8.45 g, 30.6 mmol）溶解于 130 mL 甲醇中，

向其中加入 1.5 g 10 %的 Pd/C，通氢气，室温下反应 42 h，反应结束，过滤掉 Pd/C，有机相浓缩所得固体直接用于下一步反应。

（5）(*S*)-1-[3-氟-2-[2-(吡啶-4-基)肼羰基]苯胺]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，将上步得到的 2-氨基-6-氟-*N'*-(吡啶-4-基)苯甲酰肼粗品(约 30.6 mmol)、(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(9.33 g, 45.9 mmol)、DIEA(6.4 mL, 36.75 mmol)与 HATU（13.96 g，36.71 mmol）加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺（80 mL）中，室温搅拌 64 h，加入水与二氯甲烷，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析（石油醚:乙酸乙酯=3:1），得到白色固体 3.76 g，两步总收率 28.5 %。

（6）(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(吡啶-4-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

将(*S*)-1-[3-氟-2-[2-(吡啶-4-基)肼羰基]苯胺]-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(3.76 g, 8.71 mmol)溶于 50 mL 乙醇中，在冰浴下向反应瓶中滴加 5 mL 浓盐酸，搅拌半小时后，将反应移入油浴中 85 ℃下反应 24 h，冷却后调 pH≈8，浓缩，制备液相纯化，得到白色固体 0.95 g，收率 31.2 %。

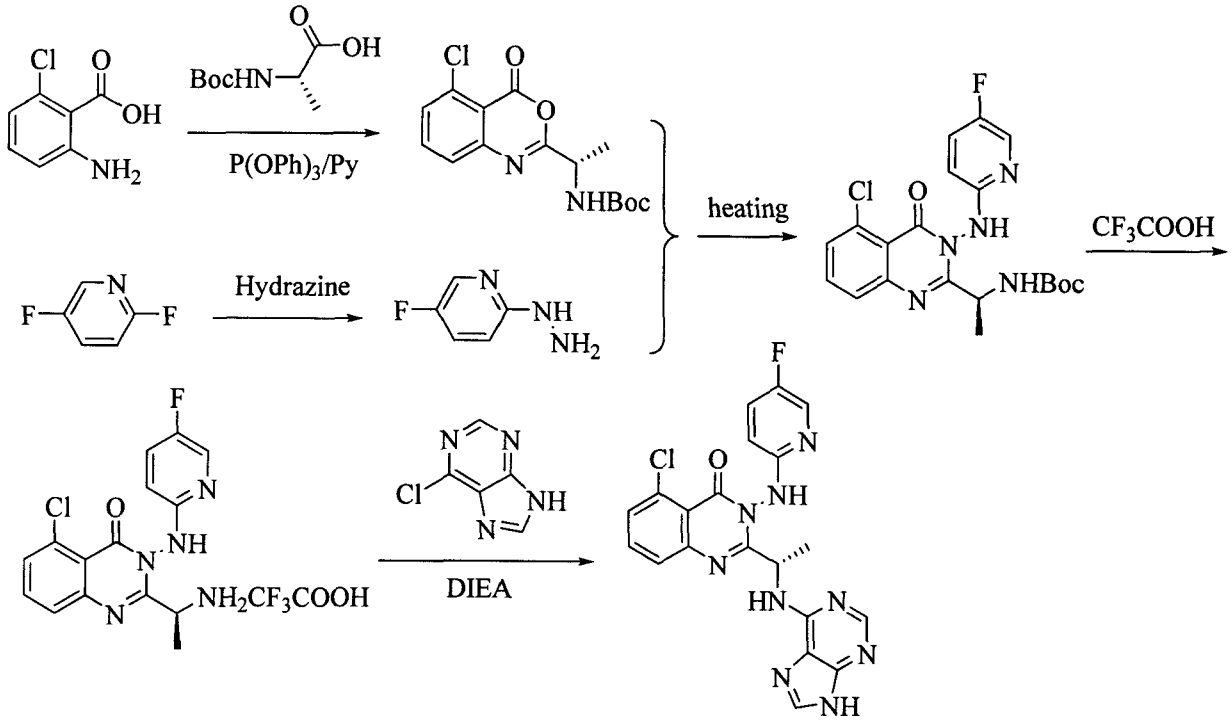
（7）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-(吡啶-4-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

向 20 mL 叔丁醇中加入上步得到的(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(吡啶-4-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(0.65 g, 1.86 mmol)和 DIEA (0.6 mL, 3.44 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(480 mg, 3.1 mmol)，反应在 85 ℃反应 36 h，冷却，浓缩，柱层析（乙酸乙酯），得到白色固体 101 mg，收率 12.6 %。

质谱（M+H）：432.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 9.78 (1H, d), 9.81-9.74 (1H, m), 9.72 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.76 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.29 (1H, t), 7.15 (1H, d), 5.48 (1H, m), 2.27-2.14 (1H, m), 2.03-1.87 (1H, m), 1.06 (3H, t).

实施例 46 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(5-氟吡啶-2-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 53）的制备



（1）5-氟-2-肼基吡啶

在微波管中加入 2,5-二氟吡啶(1.50 g, 13.0 mmol)，80%的水合肼(0.90 mL, 13.7 mmol)，微波加热到 120 ℃，反应 1 小时。冷却至室温，过滤，滤饼用石油醚洗涤，烘干得白色固体 525 mg，收率 31.8%。

（2）(*S*)-1-(5-氯-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入 2-氨基-6-氯苯甲酸(515 mg，3.0 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(624 mg，3.3 mmol)，然后加入吡啶 5.0 mL，最后加入亚磷酸三苯酯（1.10 g，3.55 mmol），在 55 ℃的油浴中搅拌 10 小时。体系直接用于下一步反应。

（3）(*S*)-1-[5-氯-3-(5-氟吡啶-2-基氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在制备(*S*)-1-(5-氯-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的反应液中直接加入 5-氟-2-肼基吡啶(420 mg, 3.3 mmol)，在 100 ℃的油浴中回流搅拌反应 8 小时，然后冷却、减压浓缩，柱层析（PE:EA=10:1）纯化得到淡黄色液体 700 mg，两步收率是 53.7%。

（4）(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(5-氟吡啶-2-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐的制备

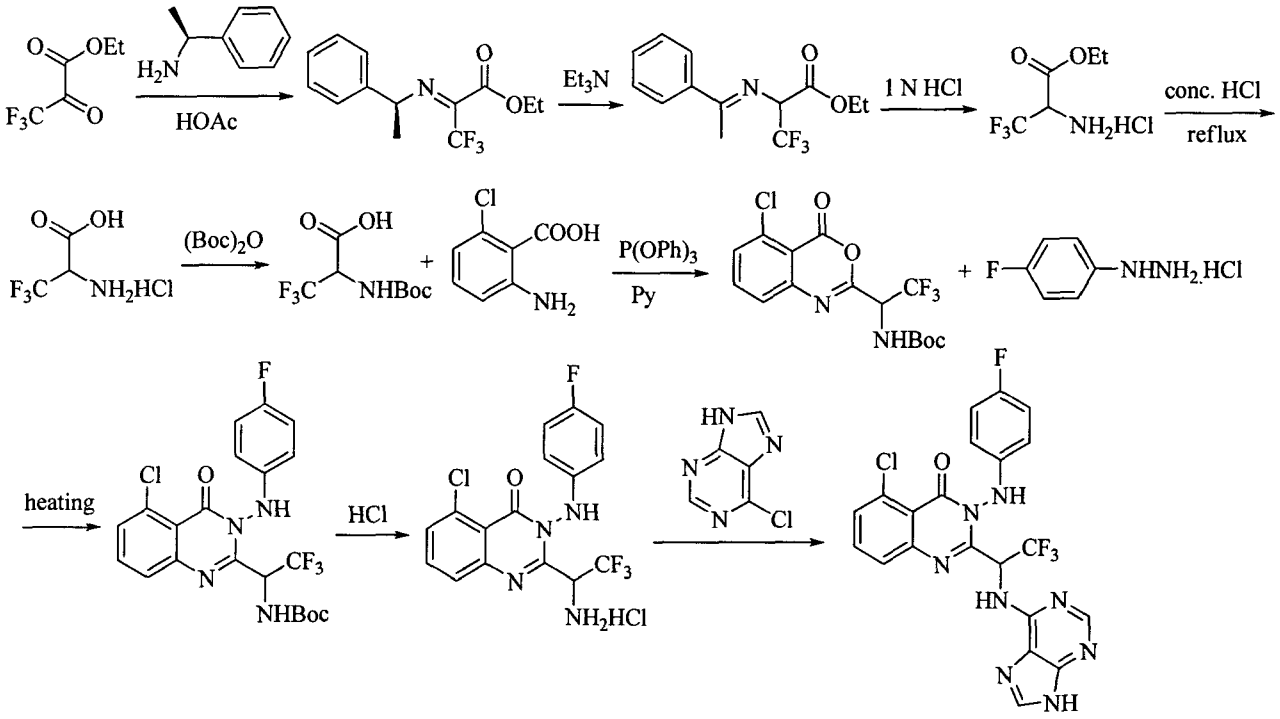
在干燥的 100 mL 反应瓶中加入(*S*)-1-[5-氯-3-(5-氟吡啶-2-基氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯（700 mg，1.61 mmol）用 20.0 mL 二氯甲烷溶解，在冰浴冷却下滴加三氟乙酸 10.0 mL，滴加完毕，然后在室温中继续搅拌，在 TLC 检测下原料反应完全后，停止反应，然后减压浓缩，所得产物直接用于下一步反应。

（5）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(5-氟吡啶-2-基氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮制备

在 100 mL 干燥的反应瓶中将上一步所得产物用 40.0 mL 叔丁醇溶解，用 DIEA 将体系调 pH 至碱性，然后加入 6-氯-9*H*-嘌呤（308 mg，1.99 mmol），在 90 ℃的油浴中回流反应 48 小时。然后冷却减压浓缩，制备色谱分离得到白色固体 0.190 g，两步收率 26.1%。质谱（M+H）：451.7

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.97 (1H, br s), 9.79, 9.64 (1H, two singlets), 8.19-8.07 (2H, m), 8.02-7.93 (1H, m), 7.81-7.58 (4H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.06-6.95 (1H, m), 5.78, 5.56 (1H, two multiplets), 1.61, 1.44 (3H, two doublets).

实施例 47　2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)-2,2,2-三氟乙基]-5-氯-3-(4-氟苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 56）的制备



（1）(*S*)-3,3,3-三氟-2-(1-苯乙基亚胺)丙酸乙酯的制备

将冰乙酸(4.2 g，70 mmol)溶于 20 mL 的氯仿中，室温下加入(S)-1-苯乙胺 (8.47 g，70 mmol)，加毕搅拌 5 min，加入 3,3,3-三氟-2-氧代丙酸乙酯(10.88 g，64 mmol)的 20 mL 氯仿溶液，回流反应 24 h。旋干溶剂，柱层析（PE:EA=100:1）得到产物 8.2 g，收率 46.7%。

（2）3,3,3-三氟-2-(1-苯基亚乙基氨基)丙酸乙酯的制备

将(*S*)-3,3,3-三氟-2-(1-苯乙基亚胺)丙酸乙酯(8.2 g，30 mmol)溶于 20 mL 的三乙胺中，室温下搅拌 16 h。将体系旋干得到 8 g 粗产物直接用于下一步。

（3）2-氨基-3,3,3-三氟丙酸乙酯盐酸盐的制备

将上步粗产物 8 g 溶于 20 mL 的乙醚中，再加入 8 mL 的 1 N HCl，室温下搅拌 16 h。

将体系旋干得到 4 g 粗产物。

（4）2-氨基-3,3,3-三氟丙酸盐酸盐的制备

将上步粗产物 4 g 溶于 10 mL 的浓 HCl，90 °C 下反应 8 h。直接旋干体系得到 2.9 g 粗产物。

（5）2-(叔丁氧羰基氨基)-3,3,3-三氟丙酸的制备

在 100 mL 反应瓶中将上步粗产物 2.9 g 溶于 25 mL THF 与 25 mL 水的混合溶剂中，再加入碳酸钠 (2.8 g，26.4 mmol)，然后加入二碳酸二叔丁酯（2.88 g，13.2 mmol），室温反应 16 h。旋干体系中的 THF，稀盐酸中和至 pH=2-3，乙酸乙酯萃取，干燥，旋干得到产物 1.95 g。

（6）1-(5-氯-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)-2,2,2-三氟乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入 2-氨基-6-氯苯甲酸(987 mg，5.75 mmol)，2-(叔丁氧羰基氨基)-3,3,3-三氟丙酸(1.95 g，8.0 mmol)，然后加入吡啶 6 mL，最后加入亚磷酸三苯酯（1.84 g，5.9 mmol），在 55 °C 的油浴中搅拌 15 h。体系直接用于下一步反应。

（7）1-[5-氯-3-(4-氟苯胺基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]-2,2,2-三氟乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在上步的反应液中直接加入对氟苯肼盐酸盐（1.07 g，6.58 mmol），在 100 °C 的油浴中回流搅拌反应 8 小时，然后冷却、减压浓缩，通过柱层析（PE:EA=10:1-4:1）纯化得到固体 330 mg，两步收率是 11.8%。

（8）2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)-5-氯-3-(4-氟苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入 1-[5-氯-3-(4-氟苯胺基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]-2,2,2-三氟乙基氨基甲酸叔丁酯（330 mg，0.68 mmol），用 20.0 mL 二氯甲烷溶解，在冰浴的条件下通 HCl 气，反应 2 h， TLC 检测原料反应完全后，停止反应，然后减压浓缩，得粗产物 300 mg。

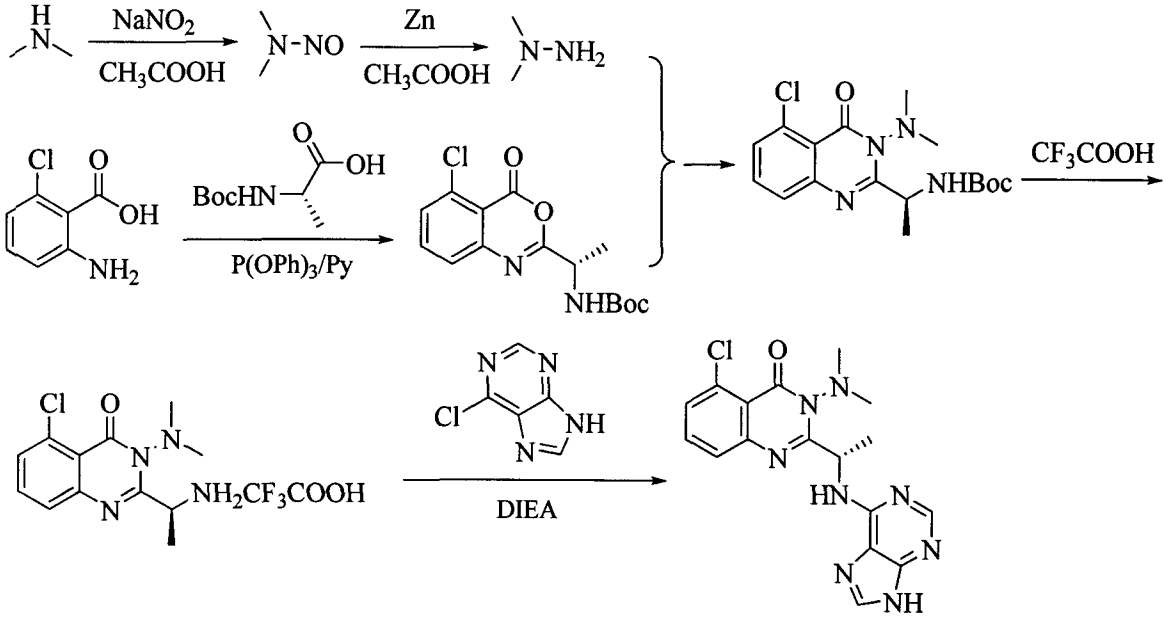
（9）2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)-2,2,2-三氟乙基]-5-氯-3-(4-氟苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

在 100 mL 干燥的反应瓶中将上一步所得产物 300 mg 用 20.0 mL 叔戊醇溶解，然后加入 6-氯-9H-嘌呤（195 mg，1.26 mmol），再加入 5 滴冰醋酸，然后 90 °C 的油浴中反应 24 h。然后冷却，用饱和碳酸氢钠水溶液中和至中性，减压浓缩，柱层析（PE:EA=10:1-1:3）得到白色固体 110 mg，两步收率 32.0%。

质谱（M+H）：505.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.96 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.50-8.20 (1H, m), 8.18-8.05 (2H, m), 7.85 (1H, t), 7.78 (1H, d), 7.66 (1H, t), 7.25-6.95 (1H, m), 6.80-6.45 (4H, m).

实施例 48 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(二甲氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 57）的制备



（1）*N*-甲基-*N*-亚硝基甲胺的制备

在干燥的 250 mL 反应瓶中加入二甲胺盐酸盐（4.89 g, 60.0 mmol），然后慢慢加入 50 mL 冰乙酸，在冰浴的条件下滴加亚硝酸钠（5.38 g, 78.0 mmol）的 40 mL 水溶液，滴加完毕室温搅拌过夜。LC-MS 下检测无原料后，停止反应，所得反应液直接用于下一步反应。

（2）1,1-二甲基肼的制备

在制备 *N*-甲基-*N*-亚硝基甲胺的反应液中冰浴的条件下慢慢加入锌粉（15.60 g, 239 mmol），加完室温搅拌，直至 TLC 检测下无原料，停止反应，过滤锌粉，所得滤液直接用于第（4）步反应。

（3）(*S*)-1-(5-氯-4-氧代-4*H*-苯并[d][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入 2-氨基-6-氯苯甲酸(1.72 g, 10.0 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(2.08 g, 11.0 mmol)，然后加入吡啶 10.0 mL，最后加入亚磷酸三苯酯（3.10 g, 10.0 mmol），在 55 ℃的油浴中搅拌 10 小时。体系直接用于下一步反应。

（4）(*S*)-1-[5-氯-3-(二甲氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在制备(*S*)-1-(5-氯-4-氧代-4*H*-苯并[d][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的反应液中直接加入 1,1-二甲基肼，在 100 ℃的油浴中回流搅拌反应 8 小时，然后冷却、减压浓缩，

通过柱层析（PE:EA=10:1）纯化得到淡黄色液体 1.42 g，两步收率是 38.7%。

（5）(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(二甲氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟乙酸盐的制备

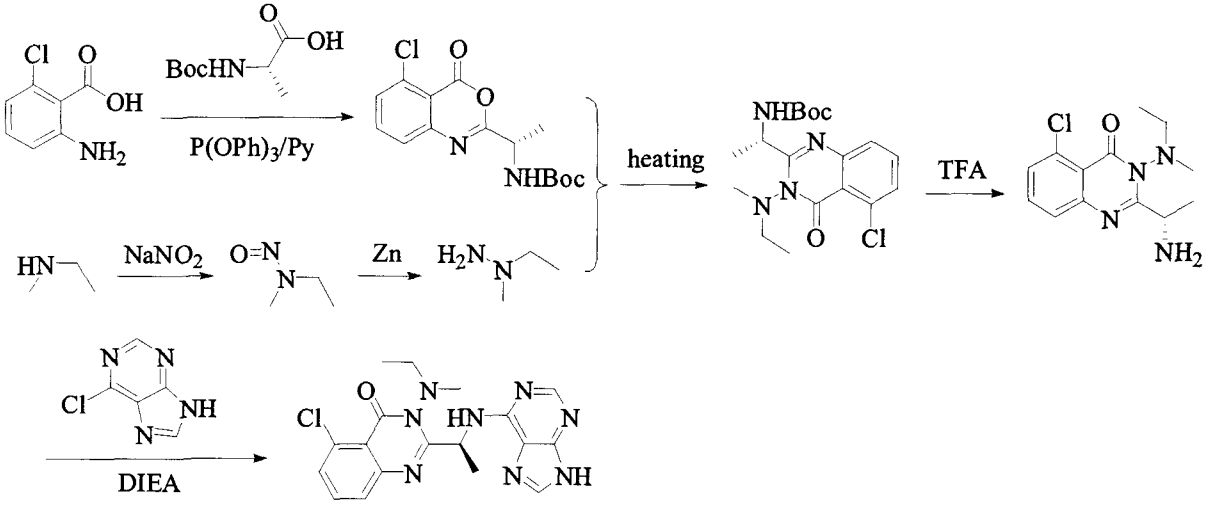
在干燥的 100 mL 反应瓶中加入(*S*)-1-[5-氯-3-(二甲氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯（0.710 g，1.94 mmol）用 20.0 mL 二氯甲烷溶解，在冰浴的条件下滴加三氟乙酸 10.0 mL，滴加完毕，然后在室温中继续搅拌，在 TLC 检测下原料反应完全后，停止反应，然后减压浓缩，所得产物直接用于下一步反应。

（6）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(二甲氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮制备

在 100 mL 干燥的反应瓶中将上一步所的产物用 40.0 mL 叔丁醇溶解，用 DIEA 将体系调 pH 至碱性，然后加入 6-氯-9*H*-嘌呤（0.330 g，2.13 mmol），在 90 ℃的油浴中回流反应 48 小时。然后冷却减压浓缩，制备色谱分离得到白色固体 0.270 g，两步收率 36.2%。质谱（M+H）：384.80

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.96 (1H, s), 8.15 (2H, s), 7.86-7.77 (1H, m), 7.66 (1H, t), 7.52-7.45 (2H, m), 5.83 (1H, m), 3.09, 3.07 (6H, two singlets), 1.57 (3H, d).

实施例 49　(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-[甲基(乙基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 59）的制备



(1)*N*-甲基-*N*-亚硝基乙胺的制备

将 *N*-甲基乙基胺(5.9 g， 100 mmol)溶解于冰醋酸(50 mL)中，置于冰浴下搅拌 10 分钟。将亚硝酸钠(9.0 g, 130mmol)溶解于水(40 mL)中后缓慢滴加到体系中，滴加完毕后移至室温反应 2 小时。LC-MS 监测反应结束，体系直接用于下一步。

(2) *N*-甲基乙基肼的制备

将制备 *N*-甲基-*N*-亚硝基乙胺的反应液移至冰浴下搅拌，并慢慢的加入锌粉(26 g, 400 mmol)，加料完毕后在冰浴下搅拌半小时再移至室温反应 12 小时。TLC 监测反应结

束。抽滤，滤饼用乙酸乙酯洗，滤液旋干，得无色油状物 5.8 g，收率 78.3%。

(3)(*S*)-1-(5-氯-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入 2-氨基-6-氯苯甲酸(1.72 g，10.0 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(2.37 g，12.5 mmol)，然后加入吡啶 25 mL，最后加入亚磷酸三苯酯（3.40 g，11.0 mmol），在 55 ℃的油浴中搅拌 10 小时。体系直接用于下一步反应。

(4)(*S*)-1-[5-氯-3-[甲基(乙基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在制备(*S*)-1-(5-氯-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的反应液中直接加入 *N*-甲基乙基肼(1.11 g, 15.0 mmol)，在 100 ℃的油浴中回流搅拌反应 12 小时，然后冷却、减压浓缩，柱层析（PE:EA=1:1）纯化得到白色固体 1.48 g，两步收率是 38.9%。

(5)(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-[甲基(乙基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入(*S*)-1-[5-氯-3-[甲基(乙基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯(0.148 g，0.389 mmol)用 10.0 mL 二氯甲烷溶解，在冰浴的条件下滴加三氟乙酸 5.0 mL，滴加完毕，室温继续搅拌，在 TLC 检测下原料反应完全后，停止反应，然后减压浓缩，所得产物直接用于下一步反应。

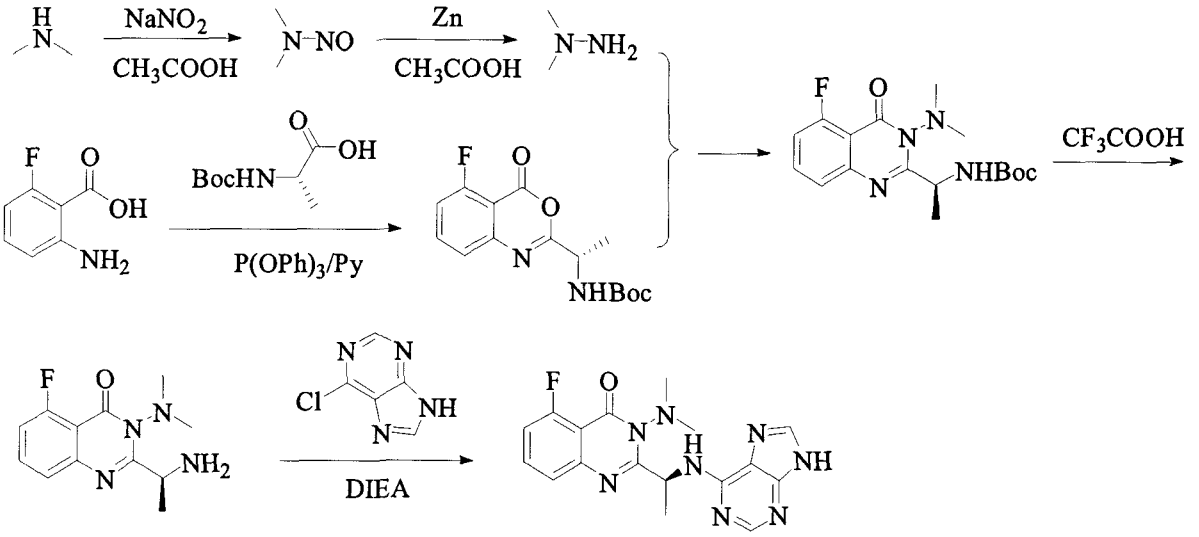
(6)(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-[甲基(乙基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮制备

在 100 mL 干燥的反应瓶中将上一步所得(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-[甲基(乙基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮用 20.0 mL 叔丁醇溶解，用 DIEA 将体系调 pH 至碱性，然后加入 6-氯-9*H*-嘌呤（60 mg，0.39 mmol），在 90 ℃的油浴中回流反应 48 小时。然后冷却减压浓缩，制备色谱分离得到白色固体 73 mg，两步收率 47%。

质谱（M+H）：399.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.95 (1H, br s), 8.19-8.10 (2H, m), 7.89-7.80 (0.5H, m), 7.73-7.62 (1.5H, m), 7.55-7.45 (2H, m), 6.10-5.81 (1H, m), 3.60-3.37 (1.5H, m), 3.26-3.14 (0.5H, m), 3.04, 3.01 (3H, two singlets), 1.60-1.53 (3H, m), 1.06 (3H, q).

实施例 50 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]- 3-(二甲氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 60）的制备



(1)*N*-甲基-*N*-亚硝基甲胺的制备

在干燥的 250 mL 反应瓶中加入二甲胺盐酸盐（4.89 g, 60.0 mmol），然后慢慢加入 50 mL 冰乙酸，在冰浴的条件下滴加亚硝酸钠（5.38 g, 78.0 mmol）的 40 mL 水溶液，滴加完毕室温搅拌过夜。LC-MS 下检测无原料后，停止反应，所得反应液直接用于下一步反应。

(2)1,1-二甲基肼的制备

在制备 *N*-甲基-*N*-亚硝基甲胺的反应液中冰浴的条件下慢慢加入锌粉（15.60 g, 239 mmol），加完室温搅拌，直至 TLC 检测下无原料，停止反应，过滤锌粉，浓缩滤液，直接用于第四步反应。

(3)(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入 2-氨基-6-氟苯甲酸(1.55 g, 10.0 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(2.08 g, 11.0 mmol)，然后加入吡啶 10.0 mL，最后加入亚磷酸三苯酯（3.10 g, 10.0 mmol）在 55 ℃的油浴中搅拌 10 小时。体系直接用于下一步反应。

(4)(*S*)-1-[3-(二甲氨基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在制备(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的反应液中直接加入 1,1-二甲基肼的吡啶溶液，在 100 ℃的油浴中回流搅拌反应 8 小时，然后冷却、减压浓缩，通过柱层析（PE:EA=10:1）纯化得到淡黄色液体 2.42 g，两步收率是 69.1%。

(5)(*S*)-2-(1-氨基乙基)- 3-(二甲氨基) -5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

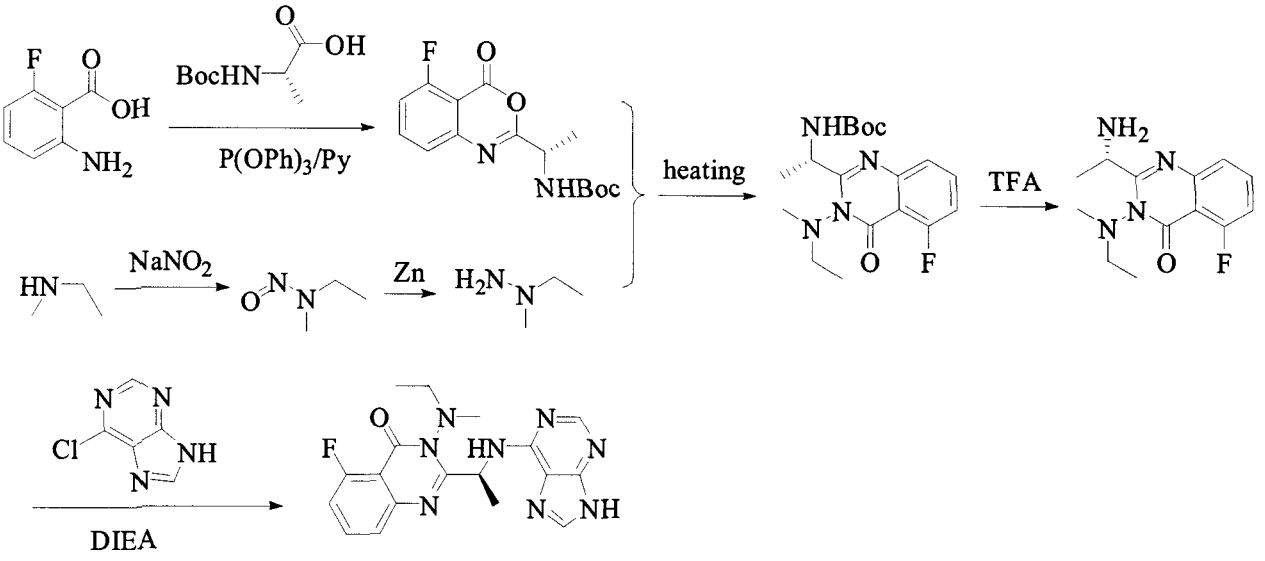
在干燥的 100 mL 反应瓶中加入(*S*)-1-[3-(二甲氨基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯（2.42 g，6.91 mmol）用 20.0 mL 二氯甲烷溶解，在冰浴的条件下滴加三氟乙酸 10.0 mL，滴加完毕，在室温下继续搅拌，在 TLC 检测下原料反应完全后，停止反应，然后减压浓缩，所得产物直接用于下一步反应。

(6)(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]- 3-(二甲氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮制备

在 100 mL 干燥的反应瓶中将上一步所得产物用 40.0 mL 叔丁醇溶解，用 DIEA 将体系调 pH 至碱性，然后加入 6-氯-9H-嘌呤（0.80 g, 5.18 mmol），在 90 ℃的油浴中回流反应 48 小时。然后冷却减压浓缩，制备色谱分离得到白色固体 0.260 g，两步收率 10.2%。质谱（M+H）：369.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.96 (1H, s), 8.15 (2H, s), 7.84-7.77 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.36 (1H, d), 7.22 (1H, dd), 5.84 (1H, m), 3.09, 3.07 (6H, two singlets), 1.58 (3H, d).

实施例 51 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-3-(甲基(乙基)氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 61）的制备



(1)*N*-甲基-*N*-亚硝基乙胺的制备

将 *N*-甲基乙基胺(5.9 g， 100 mmol)溶解于冰醋酸(50 mL)中，置于冰浴下搅拌 10 分钟。将亚硝酸钠(9.0 g, 130mmol)溶解于水(40 mL)中后缓慢滴加到体系中，滴加完毕后移至室温反应 2 小时。LC-MS 监测反应结束，体系直接用于下一步。

(2)*N*-甲基乙基肼的制备

将制备 *N*-甲基-*N*-亚硝基乙胺的反应液移至冰浴下搅拌，并慢慢的加入锌粉(26 g, 400 mmol)，加料完毕后在冰浴下搅拌半小时再移至室温反应 12 小时。TLC 监测反应结束。抽滤，滤饼用乙酸乙酯洗，滤液旋干，得无色油状物 5.8 g，以上两步反应的收率 78.3%。

(3)(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入 2-氨基-6-氟苯甲酸(4.2 g，27.1 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(6.4 g，33.8 mmol)，然后加入吡啶 42 mL，最后加入亚磷酸三苯酯（9.2 g，29.7 mmol），在 55 ℃的油浴中搅拌 10 小时。体系直接用于下一步反应。

(4)(*S*)-1-[3-(甲基(乙基)氨基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在制备(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的反应液中直接加入*N*-甲基乙基肼(2.2 g, 29.7 mmol)，在 100 ℃的油浴中回流搅拌反应 8 小时，然后冷却、减压浓缩，柱层析（PE:EA=1:1）纯化得到淡黄色液体 3.5 g，两步收率是 35.4%。

(5)(*S*)-2-(1-氨基乙基)-3-(甲基(乙基)氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入(*S*)-1-[3-(甲基(乙基)氨基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯(1.0 g，2.74 mmol)用 15.0 mL 二氯甲烷溶解，在冰浴的条件下滴加三氟乙酸 5.0 mL，滴加完毕，室温继续搅拌，在 TLC 检测下原料反应完全后，停止反应，然后减压浓缩，所得产物直接用于下一步反应。

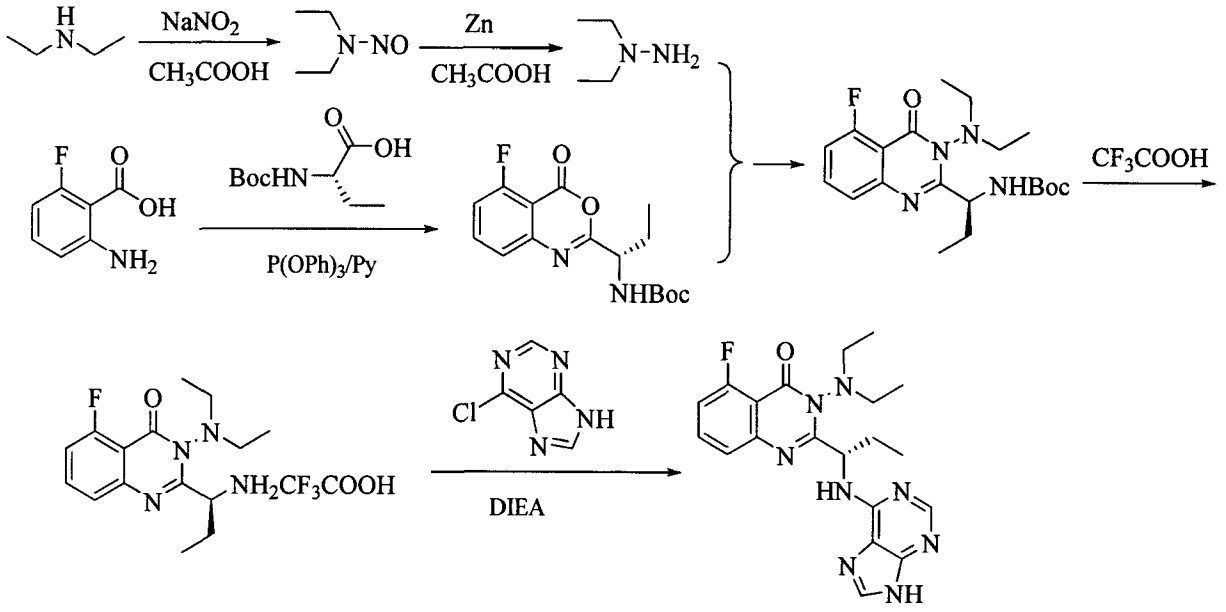
(6)(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-3-(甲基(乙基)氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮制备

在 100 mL 干燥的反应瓶中将上一步所得(*S*)-2-(1-氨基乙基)-3-(甲基(乙基)氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮用 15.0 mL 叔丁醇溶解，用 DIEA 将体系调 pH 至碱性，加入 6-氯-9H-嘌呤（424 mg, 2.74 mmol），在 90 °C 的油浴中回流反应 48 小时。然后冷却减压浓缩，制备色谱分离得到白色固体 80 mg，两步收率 7.7%。

质谱（M+H）：383.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.96 (1H, s) , 8.25-8.06 (2H, m), 7.90-7.58 (2H, m), 7.43-7.34 (1H, m), 7.27-7.17 (1H, m), 6.09-5.82 (1H, m), 3.61-3.37 (1.5H, m), 3.27-3.15 (0.5 H, m), 3.05, 3.01 (3H, two singlets), 1.61-1.52 (3H, m), 1.06 (3H, q).

实施例 52 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(二乙氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 62）的制备



（1）*N*-乙基-*N*-亚硝基乙胺的制备

在干燥的 500 mL 反应瓶中加入二乙胺（10.95 g，150.0 mmol），然后慢慢加入 120 mL 冰乙酸，在冰浴的条件下滴加亚硝酸钠（13.46 g，195.0 mmol）的 120 mL 水溶液，滴加完毕室温搅拌过夜。然后用稀碱调 pH 至中性，用二氯甲烷萃取水相，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析（PE:EA=6:1）纯化得到淡黄色液体 13.31 g，收率是 87 %。

（2）1,1-二乙基肼的制备

在干燥的 50 mL 反应瓶中加入 *N*-乙基-*N*-亚硝基乙胺（1.02 g，10.0 mmol），然后加入 3.0 mL 冰乙酸，在冰浴的条件下慢慢加入锌粉（2.60 g，40.0 mmol），加完室温搅拌，直至 TLC 检测下无原料，停止反应，过滤锌粉，所得滤液直接用于第四步反应。

（3）(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入 2-氨基-6-氟基苯甲酸(0.50 g，3.22 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(0.787 g，3.87 mmol)，然后加入吡啶 8.0 mL，最后加入亚磷酸三苯酯（1.10 g，3.55 mmol），在 55 ℃的油浴中搅拌 10 小时。体系直接用于下一步反应。

（4）(*S*)-1-[3-(二乙基氨基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在制备(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的反应液中直接加入 1,1-二乙基肼，在 100 ℃的油浴中回流搅拌反应 8 小时，然后冷却、减压浓缩，柱层析（PE:EA=10:1）纯化得到淡黄色液体 0.710 g，两步收率是 56.2 %。

（5）(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(二乙氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入(*S*)-1-[3-(二乙基氨基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-

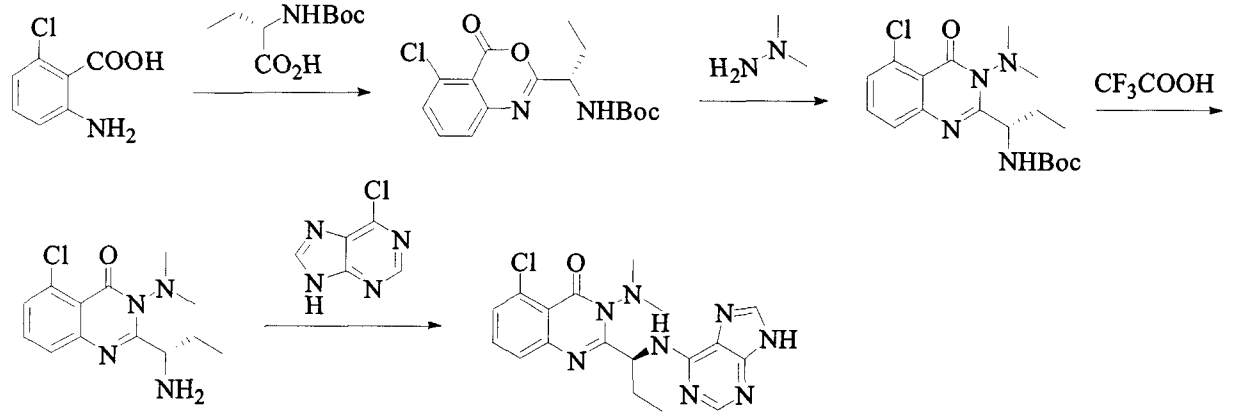
基]丙基氨基甲酸叔丁酯（0.710 g，1.81 mmol）用 20.0 mL 二氯甲烷溶解，在冰浴的条件下滴加三氟乙酸 10.0 mL，滴加完毕，然后室温条件下继续搅拌，在 TLC 检测下原料反应完全后，停止反应，然后减压浓缩，所得产物直接用于下一步反应。

（6）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(二乙氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮制备

在 100 mL 干燥的反应瓶中将上一步所的产物用 40.0 mL 叔丁醇溶解，用 DIEA 将体系调 pH 至碱性，然后加入 6-氯-9*H*-嘌呤（0.308 g，1.99 mmol），在 90 ℃的油浴中回流反应 48 小时。然后冷却减压浓缩，制备色谱分离得到白色固体 0.260 g，两步收率 35 %。质谱（M+H）：411.20

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.99 (1H, s), 8.25-8.13 (2H, m), 7.81-7.73 (1H, m), 7.50-7.38 (2H, m), 7.32-7.15 (1H, m), 6.12 (1H, m), 3.71-3.20 (4H, m), 2.16-1.80 (2H, m), 1.22 (3H, m), 1.05-0.92 (6H, m).

实施例 53 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氯-3-(二甲氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 63）的制备



(1)(*S*)-1-(5-氯-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在干燥的反应瓶中加入 2-氨基-6-氯苯甲酸(1.71 g, 10.0 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸 (2.23 g, 11.0 mmol)和亚磷酸三苯酯(3.10 g, 10.0 mmol)，加入 10 mL 吡啶溶解，55 ℃搅拌反应 8 小时，不用处理直接用于下一步反应。

(2)(*S*)-1-[5-氯-3-(二甲氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

向上一步的反应体系中直接加入 1,1-二甲基肼(0.66 g, 11.0 mmol)，升温至 100 ℃反应 8 h，冷却后直接加入硅胶拌样，柱层析(石油醚-石油醚:乙酸乙酯=5:1)得淡黄色油状物 2.5 g，两步收率为 65.6%。

(3)(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氯-3-(二甲氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

在干燥的反应瓶中加入(*S*)-1-[5-氯-3-(二甲氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯(2.5 g, 6.56 mmol)，加入 20 mL 二氯甲烷溶解，在冰浴的条件下滴加三氟

乙酸 10 mL，滴加完毕后移至室温反应 2 小时，停止反应后旋除溶剂和三氟醋酸，所得产物直接用于下一步反应。

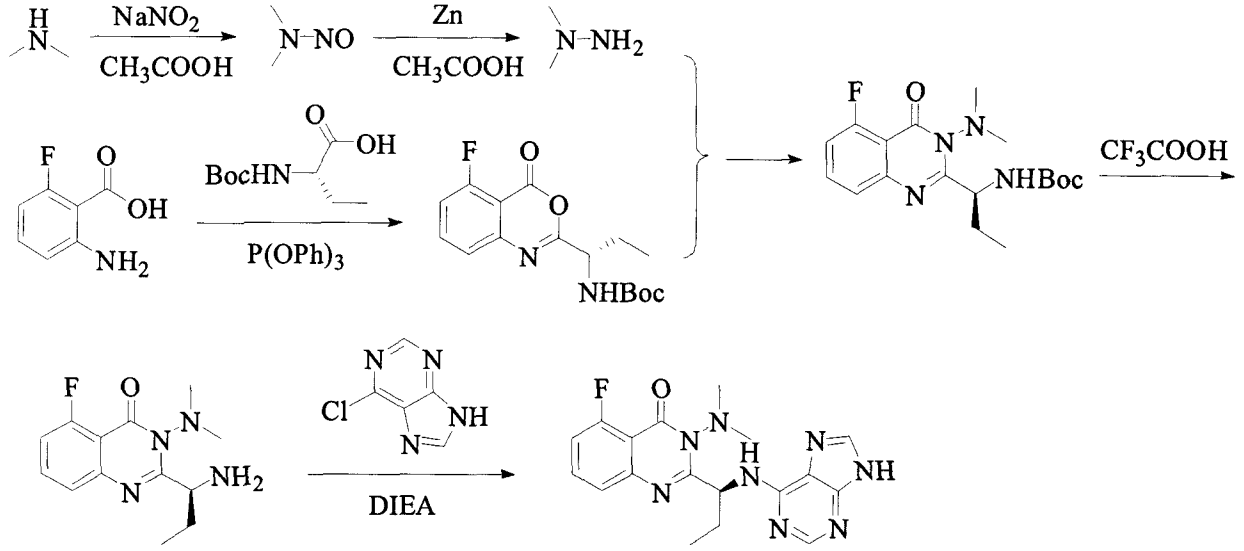
(4)(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氯-3-(二甲氨基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

将上一步所的产物用 30 mL 叔丁醇溶解，加入 6-氯-9H-嘌呤(1.11 g, 7.18 mmol)，DIEA (3.25 mL, 18.7 mmol)，在 90 ℃的油浴中回流反应 48 小时。冷却，减压浓缩，制备色谱分离得到白色固体 0.230 g，两步收率 8.8%。

质谱(M+H)：399.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.88 (1H, s), 8.15 (2H, s), 7.71-7.64 (1H, m), 7.64 (1H, t), 7.50-7.44 (2H, m), 5.78 (1H, m), 3.09, 3.06 (6H, two singlets), 2.05-1.86 (2H, m), 1.03 (3H, t).

实施例 54 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(二甲氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 64）的制备



(1)*N*-甲基-*N*-亚硝基甲胺的制备

在干燥的 250 mL 反应瓶中加入二甲胺盐酸盐（4.89 g, 60.0 mmol），然后慢慢加入 50 mL 冰乙酸，在冰浴的条件下滴加亚硝酸钠（5.38 g, 78.0 mmol）的 40 mL 水溶液，滴加完毕室温搅拌过夜。LC-MS 下检测无原料后，停止反应，所得反应液直接用于下一步反应。

(2)1,1-二甲基肼的制备

在制备 *N*-甲基-*N*-亚硝基甲胺的反应液中冰浴的条件下慢慢加入锌粉（15.60 g, 239 mmol），加完室温搅拌，直至 TLC 检测下无原料，停止反应，过滤锌粉，浓缩滤液，直接用于第(4)步反应。

(3)(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入 2-氨基-6-氟苯甲酸(1.55 g, 10.0 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(2.23 g, 11.0 mmol)，然后加入吡啶 10.0 mL，最后加入亚磷酸三苯酯（3.10 g, 10.0 mmol），在 55 ℃的油浴中搅拌 10 小时。体系直接用于下一步反应。

(4)(*S*)-1-[3-(二甲氨基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在制备(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的反应液中直接加入 1,1-二甲基肼的吡啶溶液，在 100 ℃的油浴中回流搅拌反应 8 小时，然后冷却、减压浓缩，通过柱层析（PE:EA=10:1）纯化得到淡黄色液体 2.12 g，两步收率是 58.2%。

(5)(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(二甲氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入(*S*)-1-[3-(二甲氨基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯（2.12 g, 5.82 mmol）用 20.0 mL 二氯甲烷溶解，在冰浴的条件下滴加三氟乙酸 10.0 mL，滴加完毕，然后拿到室温中继续搅拌，在 TLC 检测下原料反应完全后，停止反应，然后减压浓缩，所得产物直接用于下一步反应。

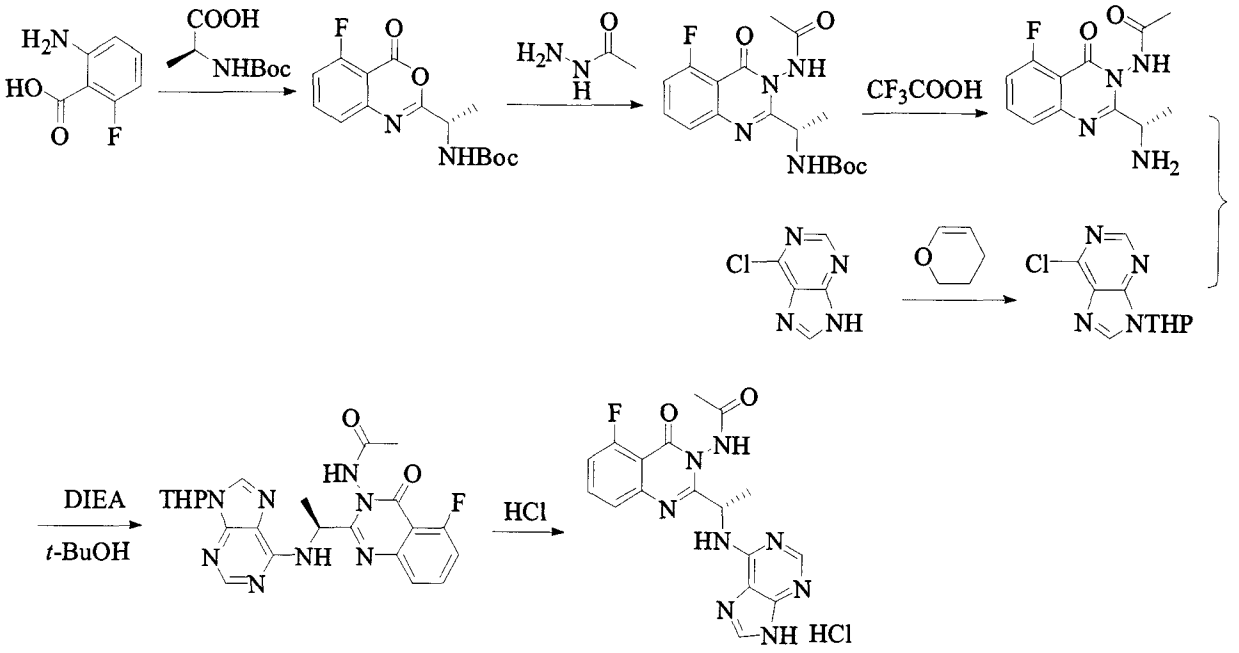
(6)(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-(二甲氨基)-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮制备

在 100 mL 干燥的反应瓶中将上一步所的产物用 40.0 mL 叔丁醇溶解，用 DIEA 将体系调 pH 至碱性，然后加入 6-氯-9H-嘌呤（0.80 g, 5.18 mmol），在 90 ℃的油浴中回流反应 48 小时。然后冷却减压浓缩，制备色谱分离得到白色固体 0.230 g，两步收率 10.3%。

质谱（M+H）：383.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.95 (1H, s), 8.15 (2H, s), 7.76-7.63 (2H, m), 7.35 (1H, d), 7.21 (1H, t), 5.80 (1H, m), 3.09, 3.07 (6H, two singlets), 2.06-1.88 (2H, m), 1.03 (3H, t).

实施例 55 (*S*)-*N*-[2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基]乙酰胺盐酸盐（化合物 65）的制备



(1)(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入 2-氨基-6-氟苯甲酸(1.550 g, 10.0 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(2.079 g, 11.0 mmol)，然后加入吡啶 10.0 mL，最后加入亚磷酸三苯酯（3.100 g, 10.0 mmol)，在 55 ℃的油浴中搅拌 10 小时。体系直接用于下一步反应。

(2)(*S*)-1-(3-乙酰氨基-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在制备(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的反应液中直接加入乙酰肼（0.814 g, 11.0 mmol)，在 100 ℃的油浴中回流搅拌反应 8 小时，然后冷却、减压浓缩，通过柱层析（PE:EA=2:1-100%EA）纯化得到淡黄色固体 0.53 g，两步收率是 14.5%。

(3)(*S*)-*N*-[2-(1-氨基乙基)-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基]乙酰胺的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入(*S*)-1-(3-乙酰氨基-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯（0.45 g, 1.23 mmol)，用 20.0 mL 二氯甲烷溶解，在冰浴的条件下滴加三氟乙酸 5.0 mL，滴加完毕，然后拿到室温中继续搅拌，在 TLC 检测下原料反应完全后，停止反应，然后减压浓缩，所得产物直接用于下一步反应。

(4)6-氯-9-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-9*H*-嘌呤的制备

在干燥的 100 mL 的反应瓶中加入 6-氯-9H-嘌呤（25.36 g, 164 mmol)、一水合对甲基苯磺酸（0.565 g, 2.97 mmol）和二氢吡喃（44.9 mL，492 mmol ）在 90 ℃的油浴中回流 2 小时，冷却到室温，用 2 N 的 $NaHCO_3$（2×100mL)、饱和的食盐水（50 mL）洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，旋干得白色固体 36.1 g，收率：92.1%。

(5)*N*-[5-氟-4-氧代-2-[(1*S*)-1-[9-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-9*H*-嘌呤-6-基氨基]乙基]喹唑啉

-3(4*H*)-基]乙酰胺的制备

在 50 mL 干燥的反应瓶中将第(3)步得到的(*S*)-*N*-[2-(1-氨基乙基)-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基]乙酰胺用 5.0 mL 正丁醇溶解，用 DIEA 将体系调 pH 至碱性，然后加入 6-氯-9-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-9*H*-嘌呤（0.351 g, 1.47 mmol），在 110 ℃的油浴中回流反应 4 小时。然后冷却减压浓缩，制备板分离（二氯甲烷:甲醇=13:1）得到淡黄色固体 0.135 g，两步收率 23.5%。

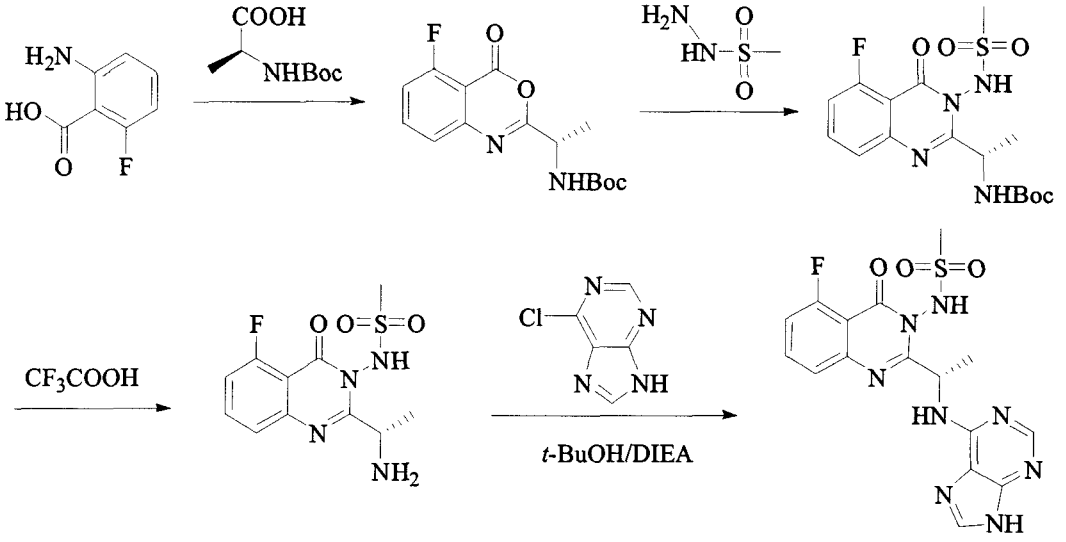
(6)(*S*)-*N*-[2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基]乙酰胺盐酸盐的制备

将 *N*-[5-氟-4-氧代-2-[(1*S*)-1-[9-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-9*H*-嘌呤-6-基氨基]乙基]喹唑啉-3(4*H*)-基]乙酰胺（0.13 g, 0.279 mmol）溶于 5 mL 甲醇，向体系加入 2 滴浓盐酸，反应搅拌 2 小时后，旋干得到 0.13 g 黄色固体。将黄色固体用 3 mL 甲醇溶解，然后缓慢滴加乙醚 10 mL，析出固体，过滤后得到谈黄色固体 57 mg，收率 48.7%。

质谱（M+H）：483.1

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 11.00 (1H, br s), 9.56-9.08 (1H, m), 8.65-8.51 (2H, m), 7.92-7.81 (1H, m), 7.62-7.51 (1H, m), 7.42-7.31 (1H, m), 5.77-5.55 (1H, m), 2.06, 2.02 (3H, two singlets), 1.62, 1.55 (3H, two doublets).

实施例 56 (*S*)-*N*-[2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基]甲磺酰胺（化合物 66）的制备



(1)(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入 2-氨基-6-氟苯甲酸(1.550 g, 10.0 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(2.079 g, 11.0 mmol)，然后加入吡啶 10.0 mL，最后加入亚磷酸三苯酯（3.100 g, 10.0 mmol），在 55 ℃的油浴中搅拌 10 小时。体系直接用于下一步反应。

(2)(*S*)-1-[5-氟-3-(甲磺酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在制备(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的反应液中直接加入甲磺酰肼（1.22 g, 11.1 mmol），在 100 ℃的油浴中回流搅拌反应 8 小时，然后冷却、减压浓缩，通过柱层析（PE:EA=4:1-2:1）纯化得到淡黄色固体 1.10 g，两步收率是 27.50%。

(3)(*S*)-*N*-[2-(1-氨基乙基)-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基]甲磺酰胺的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入(*S*)-1-[5-氟-3-(甲磺酰胺基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯（0.52 g, 1.30 mmol），用 20.0 mL 二氯甲烷溶解，在冰浴的条件下滴加三氟乙酸 10.0 mL，滴加完毕，在室温下继续搅拌，在 TLC 检测下原料反应完全后，停止反应，减压浓缩，所得产物直接用于下一步反应。

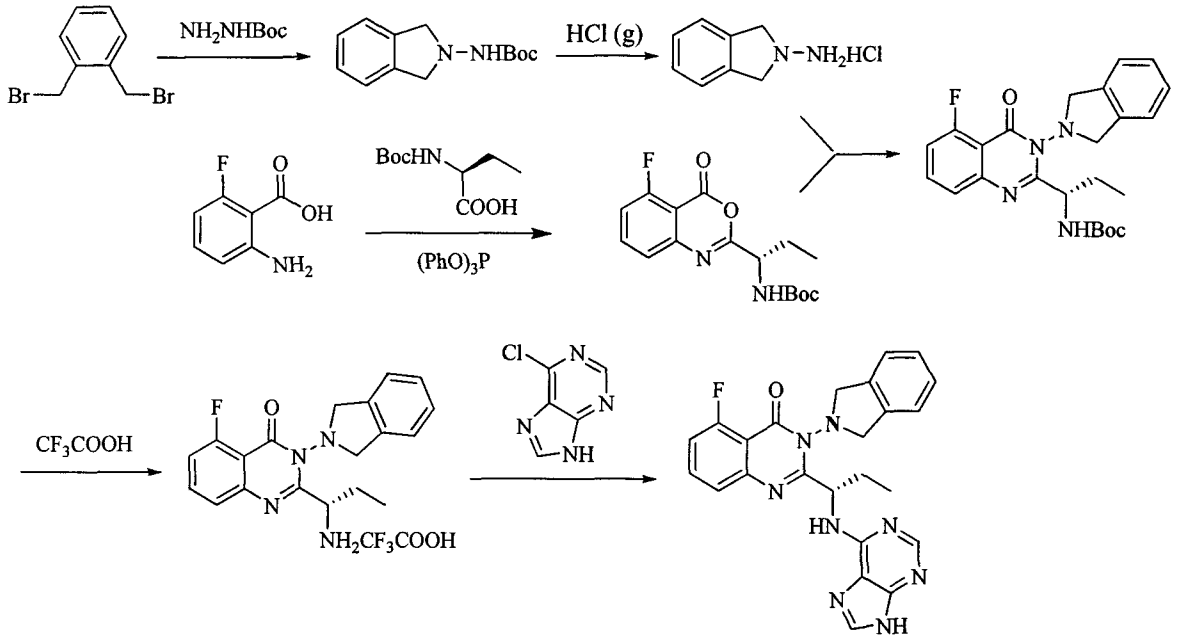
(4)(*S*)-*N*-[2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氟-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基]甲磺酰胺的制备

在 50 mL 干燥的反应瓶中将上一步所得产物用 10.0 mL 叔丁醇溶解，用 DIEA 将体系调 pH 至碱性，然后加入 6-氯-9*H*-嘌呤（0.239 g, 1.55 mmol），在 90 ℃的油浴中回流反应 48 小时。然后冷却减压浓缩，制备色谱分离得到白色固体 0.152 g，两步收率 27.9%。

质谱（M+H）：419.1

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 13.01 (1H, s), 11.12 (1H, br s), 8.24-8.10 (2H, m), 7.89-7.78 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.33 (1H, t), 5.83 (1H, m), 3.35 (3H, s), 1.59 (3H, m).

实施例 57 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-(异吲哚啉-2-基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 67）的制备



（1）异吲哚啉-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中加入 1,2-二(溴甲基)苯(5.28 g, 20 mmol)和叔丁氧羰基肼(2.64 g, 20 mmol)，10 mL 干燥的 DMF 溶解，升温至 50 ℃，缓慢加入三乙胺(5.6 mL, 40.2 mmol)，维持该温度反应半小时，之后冷却至室温继续反应 3 小时，加水，乙酸乙酯萃取三次，有机相用水洗涤，干燥，浓缩得到粗品 4.0 g，粗收率 85.4 %。

（2）异吲哚啉-2-胺盐酸盐的制备

干燥反应瓶中，加入异吲哚啉-2-基氨基甲酸叔丁酯(4.0 g, 17.1 mmol)和 10 mL 无水甲醇，通入干燥的氯化氢气体，反应 1 小时，过滤，得到白色固体 2.7 g，收率 92.5 %。

（3）(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的单口反应瓶中，加入 6-氟-2-氨基苯甲酸(1.0 g, 6.45 mmol)，(*S*)-2-叔丁氧羰基氨基丁酸(1.44 g, 7.09 mmol)和亚磷酸三苯酯(2.36 g, 7.61 mmol)，加入 10 mL 吡啶做溶剂，55 ℃下反应 12 h，不用处理，直接进行下一步反应。

（4）(*S*)-1-[5-氟-3-(异吲哚啉-2-基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

上一步的反应体系中，直接加入异吲哚啉-2-氨基盐酸盐(1.21 g, 7.09 mmol)，升温至 100 ℃反应 10 h，冷却后直接加入硅胶拌样，柱层析（石油醚:乙酸乙酯=3:1）得白色固体 1.4 g，两步收率为 49.5 %。

（5）(*S*)-2-(1-氨基丙基)-5-氟-3-(异吲哚啉-2-基)喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟醋酸盐的制备

干燥的反应瓶中，加入(*S*)-1-[5-氟-3-(异吲哚啉-2-基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基氨基甲酸叔丁酯 (0.65 g, 1.48 mmol)，加入二氯甲烷 5 mL，三氟醋酸 5 mL，室温下搅拌 3 h，停止反应后旋除溶剂，得油状物 0.64 g，收率为 95.6 %。

（6）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-(异吲哚啉-2-基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

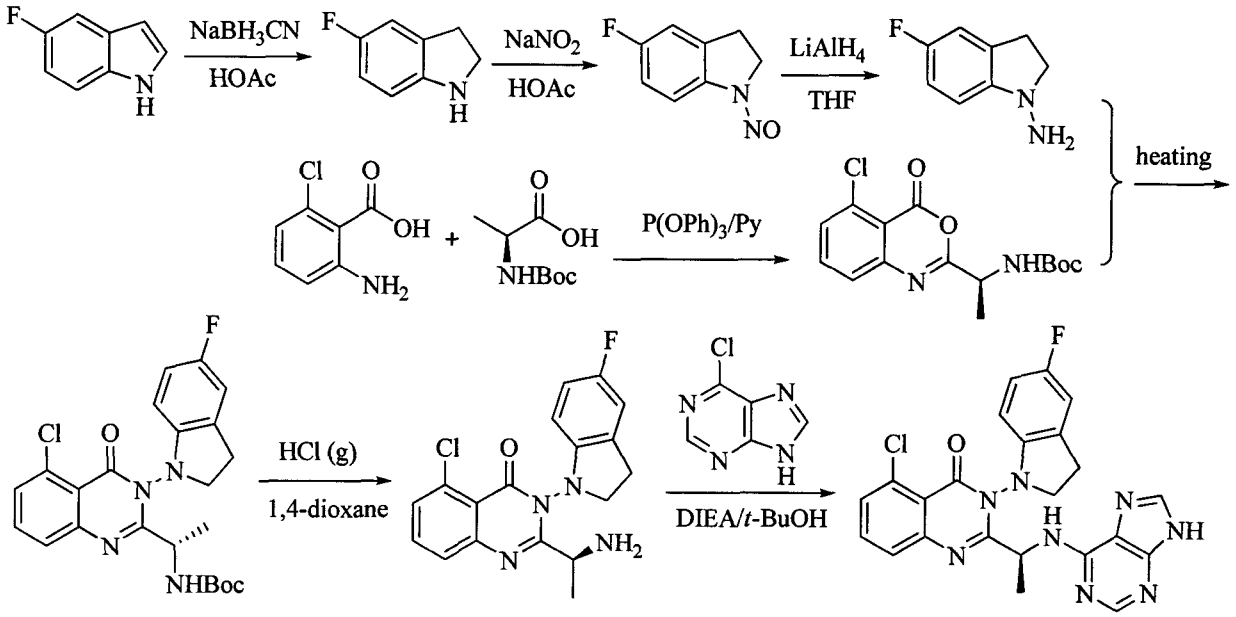
干燥的反应瓶中加入(*S*)-2-(1-氨基丙基)-3-(异吲哚啉-2-基)-5-氟-喹唑啉-4(3*H*)-酮三氟醋酸盐(0.64 g, 1.41 mmol)，6-氯-9*H*-嘌呤(0.26 g, 1.68 mmol)，加入 10 mL 叔丁醇，DIEA(1.45 mL, 8.33 mmol)，90 ℃下反应 12 h，直接旋干，制备液相纯化得白色固体 0.29 g，收率为 45.1 %。

质谱（M+H）：457.2

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.95 (1H, s), 8.15 (2H, s), 7.86-7.70 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.37-7.19 (5H, m), 5.95 (1H, m), 4.91 (1H, d), 4.82-4.69 (2H, m), 4.51 (1H, d), 2.13-1.92 (2H, m), 1.02 (3H, t).

实施例 58 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(5-氟吲哚啉-1-基)喹唑啉-4(3*H*)-酮

（化合物 71）的制备



（1）5-氟吲哚啉的制备

在 250 mL 的圆底烧瓶中，加入冰乙酸 150 mL 和 5-氟-1*H*-吲哚（12 g, 88.8 mmol），称取氰基硼氢化钠（11.2 g, 178 mmol）分批加入到体系中，LC-MS 监测反应进程，室温 2.5 小时反应完全。将体系倒入冰水中，用 40%的氢氧化钠调节 pH 值至中性，用二氯甲烷萃取三次，合并有机相，旋干得产品 11.4 g，产率 93.6%。

（2）5-氟-1-亚硝基吲哚啉的制备

在 250 mL 的圆底烧瓶中，冰浴下，5-氟吲哚啉（10 g，72.9 mmol）溶于 75 mL 的冰乙酸中，然后向溶液中滴加溶有亚硝酸钠（5.5 g，79.7 mmol）的 80 mL 水溶液，控制体系温度不超过 20 ℃，LC-MS 监测反应进程，反应 3 小时。冰浴下用 40%的氢氧化钠调节 pH 值至中性，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，浓缩，柱层析（PE:EA=10:1）得棕色固体 10.5 g，产率 86.7%。

（3）5-氟吲哚啉-1-胺的制备

在 500 mL 干燥的三颈瓶中，加入 5-氟-1-亚硝基吲哚啉（10 g, 60.2 mmol），干燥的四氢呋喃 150 mL，体系用氮气置换。将体系置于冰水浴中，向体系中加入 1M 的四氢铝锂 90 mL, 冰水浴中反应 4 小时。反应完全后，滴加 120 mL 乙酸乙酯淬灭，1 小时后滴加 40%的氢氧化钠溶液 100 mL 搅拌 30 分钟，乙酸乙酯萃取，分液，浓缩有机相，柱层析(DCM:CH_3OH=20:1)得褐色固体 6.3 g，产率为 68.8%。

（4）(*S*)-1-(5-氯-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，分别加入 2-氨基-6-氯苯甲酸(2 g, 11.7 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨

基)丙酸（2.4 g, 12.7 mmol），20 mL 吡啶，亚磷酸三苯酯（3.63 g, 11.7 mmol），在 55 ℃油浴中反应 10 小时，直接用于下一步反应。

（5）(*S*)-1-[5-氯-3-(5-氟吲哚啉-1-基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

向上步反应体系中，加入 5-氟吲哚啉-1-胺（1.78 g，11.7 mmol），加热至 100 ℃反应，LC-MS 监测反应进程，反应 16 小时大部分原料消失。旋干溶剂，用制备色谱分离得到米黄色固体 2 g，综合以上两步收率：37.3%。

（6）(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(5-氟吲哚啉-1-基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-1-[5-氯-3-(5-氟吲哚啉-1-基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯（1 g, 2.2 mmol）溶于 20 mL 1,4-二氧六环中，向体系中通氯化氢气体，LC-MS 监测反应进程，4 小时反应完全，旋蒸除去溶剂，得产品（盐酸盐）0.86 g，收率 99%。

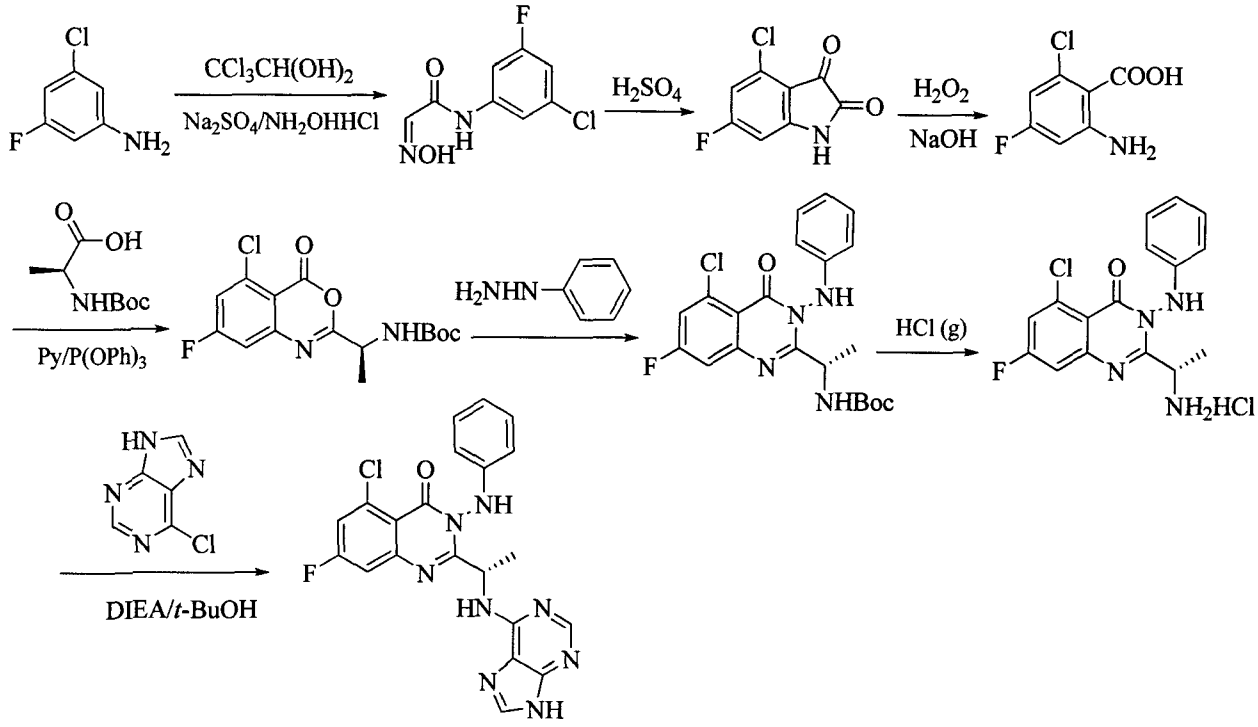
（7）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-3-(5-氟吲哚啉-1-基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中，向 30 mL 叔丁醇中加入(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(5-氟吲哚啉-1-基)喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(0.2 g, 0.51 mmol)和 DIEA (0.261 g, 2.02 mmol)，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(86 mg, 0.56 mmol)，反应在 90 ℃下反应 18 小时，冷却，浓缩，制备色谱分离得到淡黄色固体 35 mg，收率 14.4%。

质谱（M+H）：476.8

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.90 (1H, br s), 8.25-7.97 (3H, m), 7.76-7.64 (1H, m), 7.61-7.45 (2H, m), 7.07 (1H, d), 6.81 (1H, t), 6.63-6.52 (1H, m), 5.84 (1H, m), 4.17-4.03 (1H, m), 4.03-3.88 (1H, m), 3.24-3.13 (1H, m), 3.05-2.86 (1H, m), 1.55 (3H, d).

实施例 59 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-7-氟-3-(苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 72）的制备



（1）*N*-(3-氯-5-氟苯基)-2-(羟基亚胺)乙酰胺的制备

在 2 L 的反应瓶中，水合三氯乙醛(6.19 g，37.4 mmol)和无水硫酸钠（53 g, 373 mmol）溶于 100 mL 水中，加入 2.6 mL 浓盐酸。将 3-氯-5-氟苯胺(5.0 g, 34.3 mmol)加入到上述反应液中，将溶有盐酸羟胺（7.3 g, 105 mmol）的 30 mL 溶液加入到体系中，完毕后反应液升温至回流反应 2 h，然后降温冷却，当温度降至 50 ℃时过滤，淡黄色的滤饼用清水洗涤三次后干燥，得到 5.5 g，收率 74.1%。

（2）4-氯-6-氟吲哚啉-2,3-二酮的制备

干燥的反应瓶中，浓硫酸 20 mL 加热至 55 ℃，将干燥的 *N*-(3-氯-5-氟苯基)-2-(羟基亚胺)乙酰胺（5 g, 23.1 mmol）分批次加入上反应瓶中，保持体系温度不超过 65 ℃，完毕后升温至 100 ℃反应 1 小时，然后降温至室温。倒入到 200 mL 的冰水中并搅拌半小时，褐色固体析出，过滤后干燥，得到 3.2 g 产品，收率 69.3 %。

（3）2-氨基-6-氯-4-氟苯甲酸的制备

干燥的反应瓶中加入 42 mL 的 5%氢氧化钠溶液和 42 mL 的 30%双氧水溶液，分批次加入 4-氯-6-氟吲哚啉-2,3-二酮（3 g, 15 mmol）后升温至 50 ℃反应 1 h，然后降温，过滤，滤液调 pH 至 4，有固体析出，过滤，用乙酸乙酯萃取滤液，旋干，合并滤饼，干燥得到淡黄色固体 1.7 g，收率 59.8%。

（4）(*S*)-1-(5-氯-7-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

干燥的反应瓶中，分别加入 2-氨基-6-氯-4-氟苯甲酸(1.5 g, 7.91 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸（1.7 g, 8.99 mmol），10 mL 吡啶，亚磷酸三苯酯（2.4 g, 7.73 mmol），

在 55 ℃油浴中反应 10 小时，直接用于下一步反应。

（5）(*S*)-1-[5-氯-7-氟-4-氧代-3-(苯胺基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

向上步反应体系中，加入苯肼盐酸盐（1.27 g，8.78 mmol），加热至 100 ℃反应 8 小时。旋干溶剂，柱层析(石油醚:乙酸乙酯 6:1)得到浅黄色固体 2.0 g，两步收率：58.4%。

（6）(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-7-氟-3-(苯胺基)-喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐的制备

干燥的反应瓶中，将(*S*)-1-[5-氯-7-氟-4-氧代-3-(苯胺基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯（0.86 g, 2.0 mmol）溶于乙酸乙酯（40 mL）中，向体系中通氯化氢气体直到反应完全，旋蒸除去溶剂，得产品 0.7 g，收率 95%。

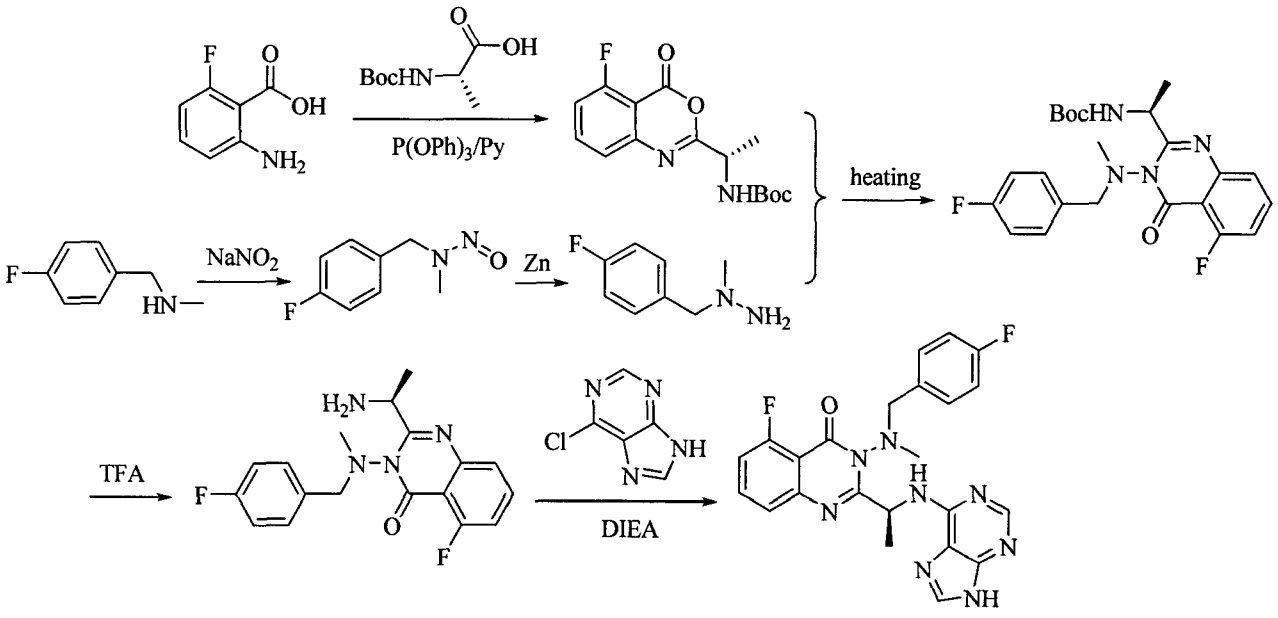
（7）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氯-7-氟-3-(苯胺基)喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

干燥的反应瓶中，向 30 mL 叔丁醇中加入(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-7-氟-3-(苯胺基)-喹唑啉-4(3*H*)-酮盐酸盐(0.7 g, 1.9 mmol)和 DIEA (0.98 g, 7.6 mmol)，然后向其中加入 6-氯-9*H*-嘌呤(0.29 g, 1.9 mmol)，反应在 90 ℃下反应两天，冷却，浓缩，制备色谱分离得到白色固体 120 mg，收率 14.0%。

质谱（M+H）：451.1

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz)：δ 12.98 (1H, br s), 9.22, 9.02 (1H, two singlets), 8.25-8.08 (2H, m), 7.94-7.71 (1H, m), 7.61-7.51 (1H, m), 7.48-7.15 (3H, m), 7.10-6.71 (3H, m), 5.85, 5.49 (1H, two br s), 1.65, 1.46 (3H, two doublets).

实施例 60 (*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氟-3-[(4-氟苄基)(甲基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮（化合物 73）的制备



（1）*N*-(4-氟苄基)-*N*-亚硝基甲胺的制备

将 1-(4-氟苯基)-*N*-甲基甲胺 (4.2 g, 30 mmol)溶解于冰醋酸(60 mL)中，置于冰浴下搅拌 10 分钟。将亚硝酸钠(9.0 g, 130 mmol)溶解于水(40 mL)中后缓慢滴加到体系中，滴加完毕后移至室温反应 2 小时。LC-MS 监测反应结束，体系直接用于下一步。

（2）1-(4-氟苄基)-1-甲基肼的制备

将上一步的反应液移至冰浴下搅拌，并慢慢的加入锌粉(7.8 g, 119 mmol)，加料完毕后在冰浴下搅拌半小时再移至室温反应 12 小时。TLC 监测反应结束。抽滤，滤饼用乙酸乙酯洗，滤液旋干，得白色固体 2.3 g。收率 49.7%。

（3）(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入 2-氨基-6-氟基苯甲酸(1.55 g，10.0 mmol)，(*S*)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(2.37 g，12.5 mmol)，然后加入吡啶 25 mL，最后加入亚磷酸三苯酯（3.40 g，11.0 mmol），在 55 ℃的油浴中搅拌 10 小时。体系直接用于下一步反应。

（4）(*S*)-1-[5-氟-3-[(4-氟苄基)(甲基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

在制备(*S*)-1-(5-氟-4-氧代-4*H*-苯并[*d*][1,3]噁嗪-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯的反应液中直接加入 1-(4-氟苄基)-1-甲基肼(1.85 g, 12.0 mmol)，在 100 °C 的油浴中回流搅拌反应 12 小时，然后冷却、减压浓缩，柱层析（PE:EA=10:1）纯化得白色固体 1.92 g，两步收率是 43.2%。

（5）(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氟-3-[(4-氟苄基)(甲基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

在干燥的 100 mL 反应瓶中加入(*S*)-1-[5-氟-3-[(4-氟苄基)(甲基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]乙基氨基甲酸叔丁酯(890 mg，2.0 mmol)用 7.0 mL 二氯甲烷溶解，在冰浴的条件下滴加三氟乙酸 3.0 mL，滴加完毕，室温继续搅拌，在 TLC 检测下原料反应完全后，停止反应，然后减压浓缩，所得产物直接用于下一步反应。

（6）(*S*)-2-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-氟-3-[(4-氟苄基)(甲基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮的制备

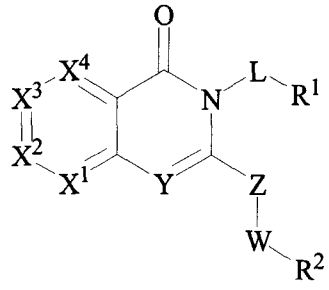
在 100 mL 干燥的反应瓶中将上一步所得(*S*)-2-(1-氨基乙基)-5-氟-3-[(4-氟苄基)(甲基)氨基]喹唑啉-4(3*H*)-酮用 20.0 mL 叔丁醇溶解，用 DIEA 将体系调 pH 至碱性，然后加入 6-氯-9*H*-嘌呤（308 mg，2.0 mmol），在 90 °C 的油浴中回流反应 24 小时。然后冷却减压浓缩，制备色谱分离得到白色固体 0.260 g，两步收率 28.1%。

质谱（M+H）：463.3

^{1}H-NMR(d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12.94 (1H, s) , 8.25-8.08 (2H, m), 7.97-7.60 (2H, m), 7.58-7.43 (2H, m), 7.39 (1H, t), 7.25 (1H, dd), 7.19 (1H, t), 7.06 (1H, t), 6.19-5.95 (1H, m), 4.72-4.41 (2H, m), 3.02-2.90 (3H, m), 1.54, 1.46 (3H, two doublets).

权 利 要 求

1、通式（Ⅰ）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：



（Ⅰ）

其中：

X^1，X^2，X^3，X^4，Y 分别独立地为 N 或 CR^3，R^3 为氢、卤素、羟基、羧基、三氟甲基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、$-N(R^a)(R^{a'})$、氰基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、氨基甲酰基、C_{1-6} 烷基甲酰基、氨基磺酰基、3-14 元环烷基、6-14 元芳基、3-14 元杂环基、7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基；

L 为共价键或$-N(R^a)-$；

L 为共价键时，R^1 为苯并 C_{3-8} 环单烯基、苯并 C_{4-8} 环二烯基、C_{3-8} 环单烯并苯基、和 C_{4-8} 环二烯并苯基、由（苯基或 5-6 元单环杂芳基）与（C_{3-8} 环单烯基、C_{4-8} 环二烯基或 3-8 元杂环烯基）稠合得到的双环杂芳基、7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基，且 R^1 任选地被 1-3 个 R^b 取代，

L 为$-N(R^a)-$时，R^1 为 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基甲酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、3-14 元环烷基、6-14 元芳基、6-14 元芳基 C_{1-4} 烷基、3-14 元杂环基、7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基，且 R^1 任选地被 1-3 个 R^b 取代，

R^a、$R^{a'}$独立地代表氢，C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 烯基，C_{2-6} 炔基，3-14 元环烷基，6-14 元芳基，3-14 元杂环基，7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基；

Z 为-O-，$-C(R^{4'}R^4)-$或$-N(R^4)-$；

W 为-O-，$-C(R^{5'}R^5)-$或$-N(R^5)-$；

R^4，$R^{4'}$，R^5，$R^{5'}$分别独立地为氢，未被取代或被至少一个羟基或至少一个卤素取代的 C_{1-6} 烷基或 3-14 元环烷基；

R^2 为未被取代或被至少一个 R^b 取代的 6-10 元双环杂环烷基、由（苯基或 5-6 元单环杂芳基）与（5-6 元单环杂芳基）稠合得到的双环杂芳基、7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基；

R^b为氢，氧代，卤素，氰基，羟基，氨基，C_{1-6}烷基胺基，二(C_{1-6}烷基)胺基，羧基，氨基磺酰基，氨基甲酰基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，卤代C_{1-6}烷基，卤代C_{1-6}烷氧基，羟基C_{1-6}烷基，氨基C_{1-6}烷氧基，羧基C_{1-6}烷基，氨基甲酰基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷基羰氧基，C_{1-6}烷氧基羰基，C_{1-6}烷基羰基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，3-14元环烷基，3-14元环烷基氧基，6-14元芳基，6-14元芳基氧基，3-14元杂环基，3-14元杂环基氧基，7-12元螺环基或7-12元桥环基。

2、如权利要求1所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：

其中：

X^1，X^2，X^3，X^4分别独立地为CR^3，R^3为氢、卤素、羟基、三氟甲基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-N(R^a)($R^{a'}$)、氰基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-8元单环环烷基、苯基或3-8元单环杂环烷基、3-8元杂环烯基、5-6元单环杂芳基；

Y为N；

L为共价键时，R^1为苯并C_{3-8}环单烯基、苯并C_{4-8}环二烯基、C_{3-8}环单烯并苯基、和C_{4-8}环二烯并苯基、由（苯基或5-6元单环杂芳基）与（C_{3-8}环单烯基、C_{4-8}环二烯基或3-8元杂环烯基）稠合得到的双环杂芳基、7-12元螺环基或7-12元桥环基，且R^1任选地被1-3个R^b取代，

L为-N(R^a)-时，R^1为C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基甲酰基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-14元环烷基、6-14元芳基、6-14元芳基C_{1-4}烷基、3-14元杂环基、7-12元螺环基或7-12元桥环基，且R^1任选地被1-3个R^b取代，

R^a、$R^{a'}$独立地代表氢，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，3-14元环烷基，6-14元芳基，3-14元杂环基，7-12元螺环基或7-12元桥环基；

Z为-C($R^{4'}R^4$)-；

W为-N(R^5)-；

R^4，$R^{4'}$，R^5分别独立地为氢，未被取代或被至少一个羟基或至少一个卤素取代的C_{1-6}烷基或3-14元环烷基；

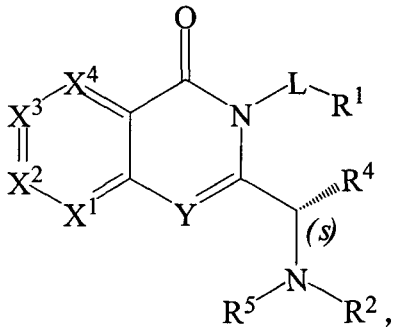
R^2为未被取代或被至少一个R^b取代的6-10元双环杂环烷基、由（苯基或5-6元单环杂芳基）与（5-6元单环杂芳基）稠合得到的双环杂芳基、7-12元螺环基或7-12元桥环基；

R^b为氢，氧代，卤素，氰基，羟基，氨基，C_{1-6}烷基胺基，二(C_{1-6}烷基)胺基，羧基，

氨基磺酰基，氨基甲酰基，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，卤代C_{1-6}烷基，卤代C_{1-6}烷氧基，羟基C_{1-6}烷基，氨基C_{1-6}烷氧基，羧基C_{1-6}烷基，氨基甲酰基C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷基羰氧基，C_{1-6}烷氧基羰基，C_{1-6}烷基羰基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，3-8 元环烷基，3-8 元环烷基氧基，苯基，苯基氧基，3-8 元单环杂环烷基、3-8 元杂环烯基、5-6 元单环杂芳基、3-8 元单环杂环烷基氧基、3-8 元杂环烯基氧基、5-6 元单环杂芳基氧基。

3、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物，

其中：通式（Ⅰ）的化合物具有以下结构：



其中X^1，X^2，X^3，X^4，Y，L，R^1，R^2，R^4和R^5具有如权利要求 1 中所述的含义。

4、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物，

其中：

X^1，X^2，X^3，X^4分别独立地为CR^3，R^3为氢、卤素、羟基、三氟甲基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或氨基；

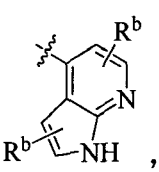
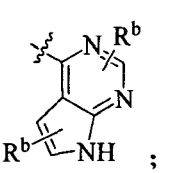
Y 为 N；

L 为共价键，R^1为由（苯基或 5-6 元单环杂芳基）与（C_{3-8}环单烯基、C_{4-8}环二烯基或 3-8 元杂环烯基）稠合得到的双环杂芳基或 7-12 元螺杂环基，且R^1任选地被 1-3 个R^b取代，

Z 为-CH(R^4)-；

W 为-N(R^5)-；

R^4，R^5分别独立地为氢、未被取代或被至少一个羟基或至少一个卤素取代的C_{1-3}烷基或 3-5 元环烷基；

R^2为 ，， 或；

R^b为氢，氧代，卤素，氰基，C_{1-3}烷基，C_{1-3}烷氧基，三氟甲基，氨基或3-8元单环杂环烷基、3-8元杂环烯基、5-6元单环杂芳基。

5、如权利要求1所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：

其中：

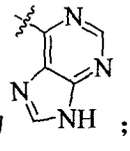
X^1，X^2，X^3，X^4分别独立地为CR^3，R^3为氢、氟、氯、三氟甲基或甲基；

Y为N；

L为共价键，R^1为由（苯基或5-6元单环杂芳基）与（C_{5-6}环单烯基、C_{5-6}环二烯基或5-6元杂环烯基）稠合得到的双环杂芳基或7-12元螺杂环基，且R^1任选地被1-3个R^b取代，

Z为-CH(R^4)-，R^4为氢、未被取代或至少被一个羟基或氟取代的C_{1-3}烷基或环丙基；

W为-N(R^5)-，R^5分别独立地为氢或甲基；

R^2为；

R^b为卤素。

6、如权利要求1所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：

其中：

X^1，X^2，X^3，X^4分别独立地为CR^3，R^3为氢、卤素、羟基、三氟甲基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-N(R^a)($R^{a'}$)或氰基；

Y为N；

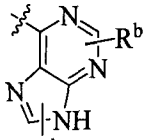
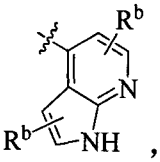
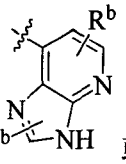
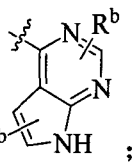
L为-N(R^a)-，R^1为C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基甲酰基、C_{1-6}烷基磺酰基、3-6元环烷基、6-14元芳基、6-14元芳基C_{1-3}烷基、3-14元杂环基、7-12元螺环基或7-12元桥环基，且R^1任选地被1-3个R^b取代，

R^a、$R^{a'}$独立地代表氢，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基，3-14元环烷基，6-14元芳基，3-14元杂环基，7-12元螺环基或7-12元桥环基；

Z为-CH(R^4)-；

W为-N(R^5)-；

R^4，R^5分别独立地为氢，未被取代或被至少一个羟基或至少一个卤素取代的C_{1-3}烷基或3-5元环烷基；

R^2 为  ， ， 或 ；

R^b 为氢，氧代，卤素，氰基，羟基，氨基，C_{1-6} 烷基胺基，二(C_{1-6} 烷基)胺基，羧基，氨基磺酰基，氨基甲酰基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基，3-6 元环烷基，3-6 元环烷基氧基，3-8 元单环杂环烷基、3-8 元杂环烯基、5-6 元单环杂芳基、3-8 元单环杂环烷基氧基、3-8 元杂环烯基氧基、5-6 元单环杂芳基氧基。

7、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：

其中：

X^1，X^2，X^3，X^4 分别独立地为 CR^3，R^3 为氢、卤素、羟基、三氟甲基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

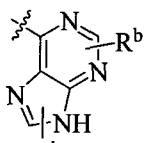
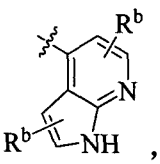
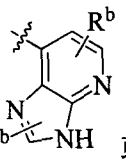
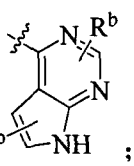
Y 为 N；

L 为-N(R^a)-，R^1 为 C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷基甲酰基、C_{1-3} 烷基磺酰基、3-6 元环烷基、6-14 元芳基、6-14 元芳基 C_{1-3} 烷基、5-6 元单环杂环烷基、5-6 元杂环烯基、5-6 元单环杂芳基、6-10 元双环杂环烷基、7-12 元螺环基或 7-12 元桥环基，且 R^1 任选地被 1-3 个 R^b 取代，

R^a 代表氢，C_{1-6} 烷基、3-14 元环烷基或 6-14 元芳基；

Z 为-CH(R^4)-，R^4 为氢、未被取代或被至少一个羟基或至少一个卤素取代的 C_{1-3} 烷基或环丙基；

W 为-N(R^5)-，R^5 分别独立地为氢或甲基；

R^2 为  ， ， 或 ；

R^b 为氢，氧代，卤素，氰基，羟基，氨基，C_{1-6} 烷基胺基，二(C_{1-6} 烷基)胺基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基，3-6 元环烷基，3-6 元环烷基氧基，5-6 元单环杂环烷基、5-6 元杂环烯基、5-6 元单环杂芳基、5-6 元单环杂环烷基氧基、5-6 元杂环烯基氧基、5-6 元单环杂芳基氧基。

8、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：

其中：

X^1，X^2，X^3，X^4 分别独立地为 CR^3，R^3 为氢、氟、氯，羟基、三氟甲基或甲基；

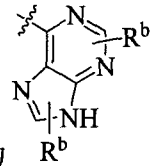
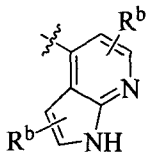
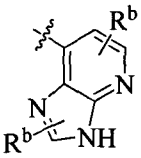
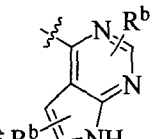
Y 为 N；

L 为-N(R^a)-，R^1 为 C_{1-3} 烷基、乙酰基、甲基磺酰基、苯基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、咪唑烷基、吡唑烷基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、吡啶并吡唑基、嘌呤基、哌嗪基、喹啉基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、吡嗪基、吡啶-2-酮基、环己基、环戊基或苄基，且 R^1 任选地被 1-3 个 R^b 取代，

R^a 代表氢，C_{1-3} 烷基、3-8 元环烷基或 6-14 元芳基；

Z 为-CH(R^4)-，R^4 为氢、未被取代或被至少一个羟基或至少一个氟取代的 C_{1-3} 烷基或环丙基；

W 为-N(R^5)-，R^5 分别独立地为氢或甲基；

R^2 为 ，，，或；

R^b 为氢，氧代，卤素，氰基，羟基，氨基，C_{1-6} 烷基胺基，二(C_{1-6} 烷基)胺基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基，3-6 元环烷基，3-6 元环烷基氧基，5-6 元单环杂环烷基、5-6 元杂环烯基、5-6 元单环杂芳基、5-6 元单环杂环烷基氧基、5-6 元杂环烯基氧基、5-6 元单环杂芳基氧基。

9、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：

其中：

X^1，X^2，X^3，X^4 分别独立地为 CR^3，R^3 为氢、氟、氯、羟基、三氟甲基或甲基；

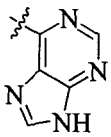
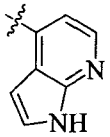
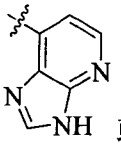
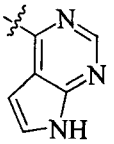
Y 为 N；

L 为-N(R^a)-，R^1 为 C_{1-3} 烷基、乙酰基、甲基磺酰基、苯基、吡啶基、吡啶-2-酮基、环己基、环戊基或苄基，且 R^1 任选地被 1-3 个 R^b 取代，

R^a 代表氢，甲基，乙基，环丙基或苯基；

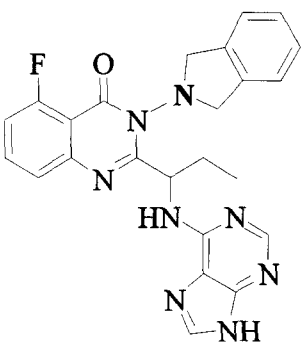
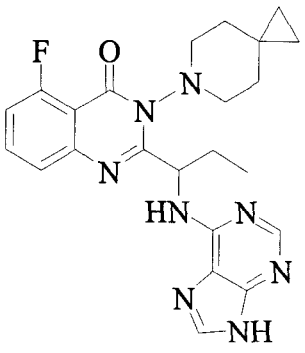
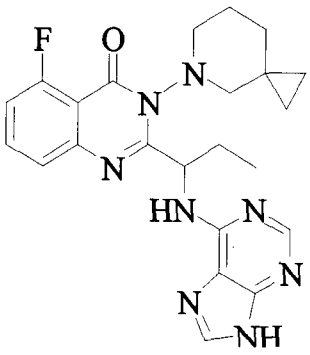
Z 为-CH(R^4)-，R^4 为氢、未被取代或被至少一个羟基或至少一个氟取代的 C_{1-3} 烷基或环丙基；

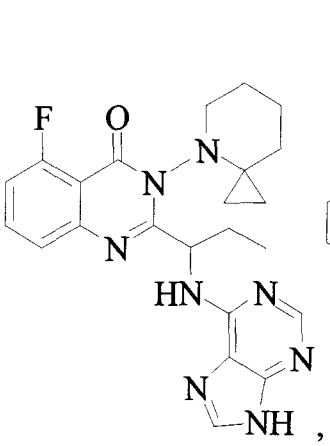
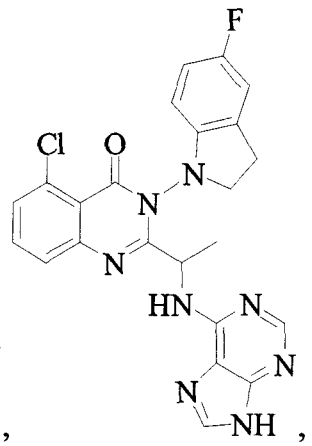
W 为-N(R^5)-，R^5 分别独立地为氢或甲基；

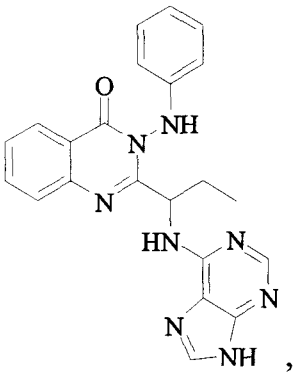
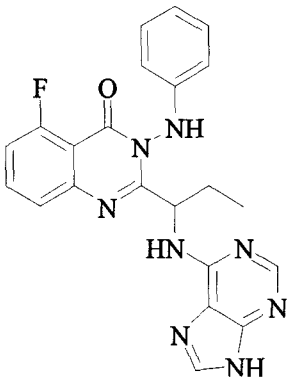
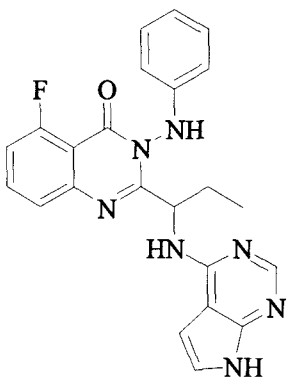
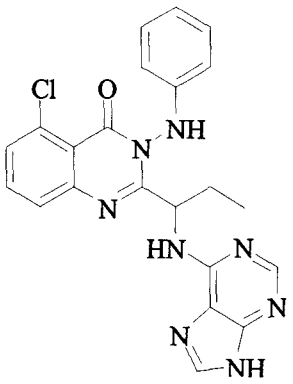
R^2 为  ，  ，  或  ；

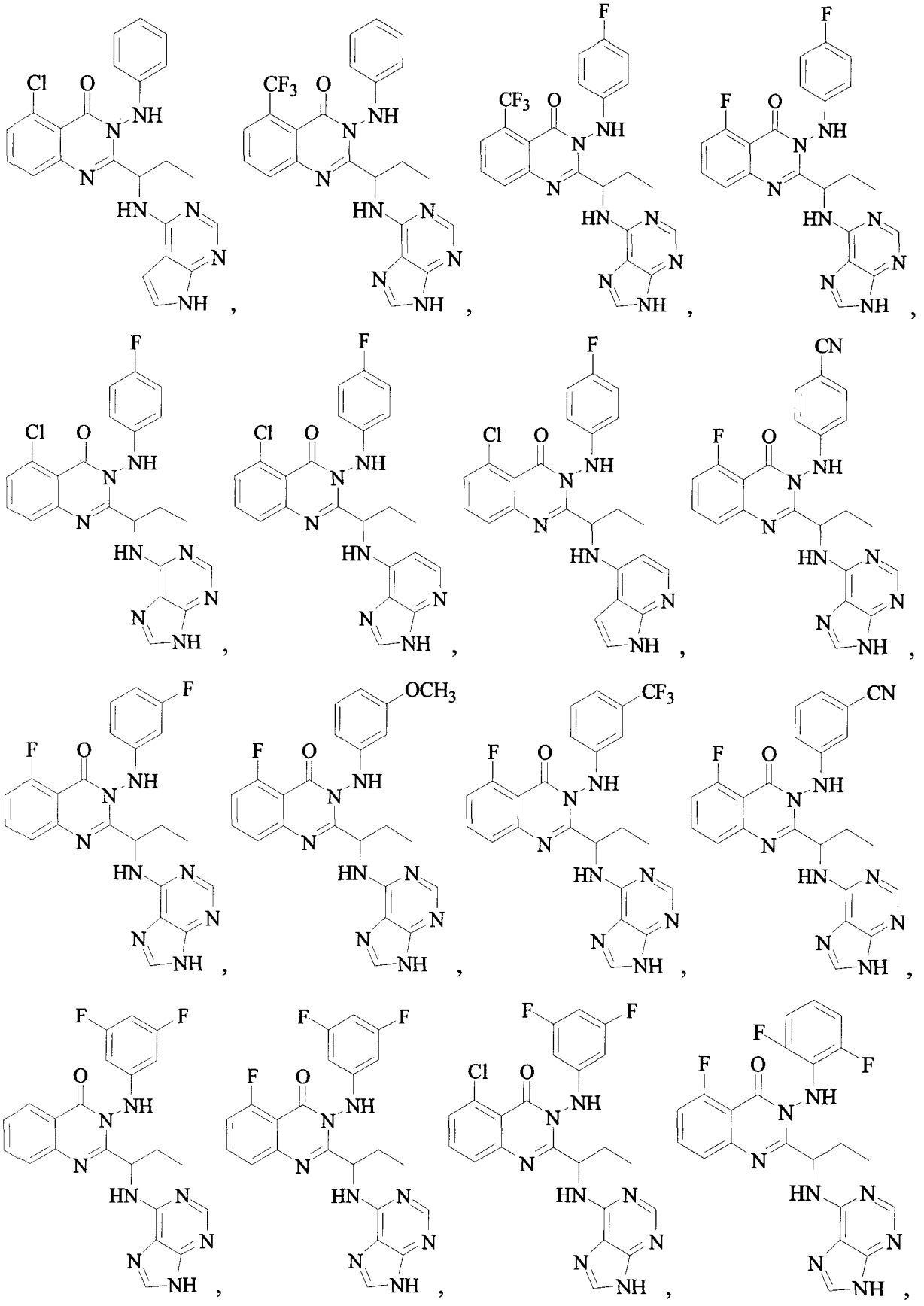
R^b 为氢，氧代，卤素，氰基，C_{1-3} 烷基，C_{1-3} 烷氧基或三氟甲基。

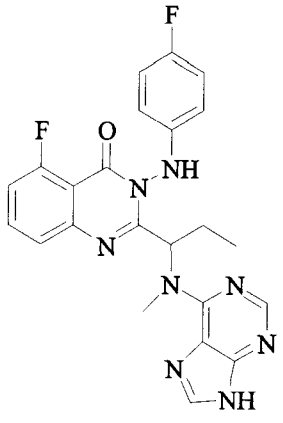
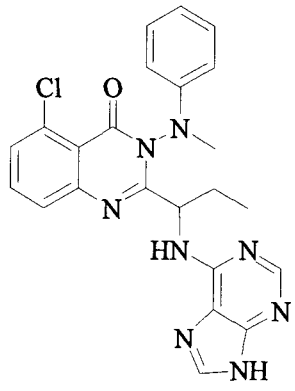
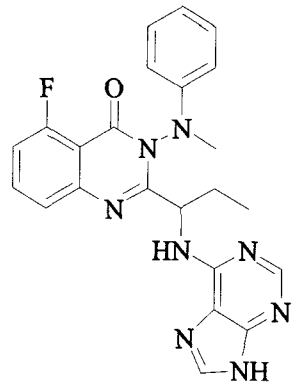
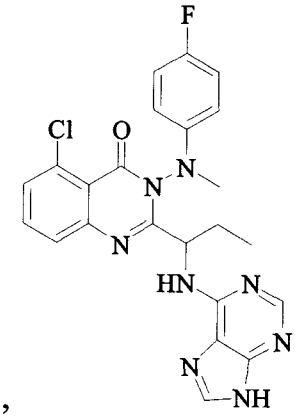
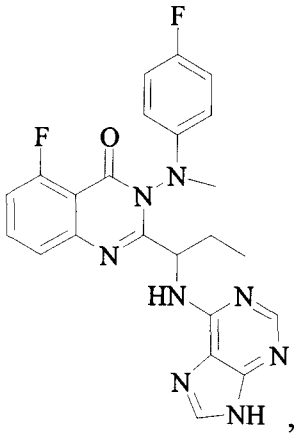
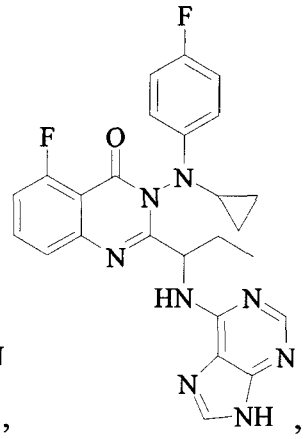
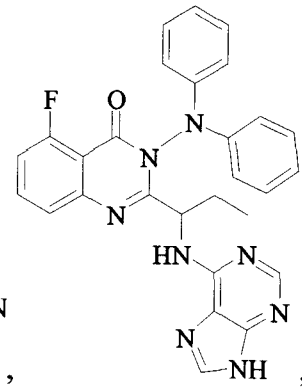
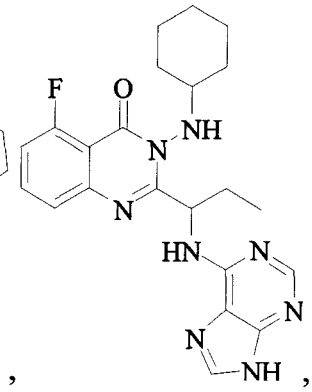
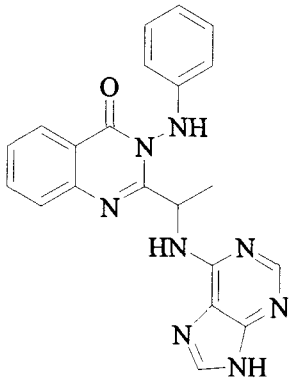
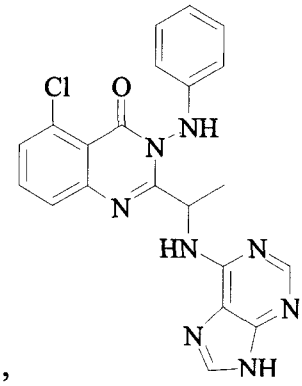
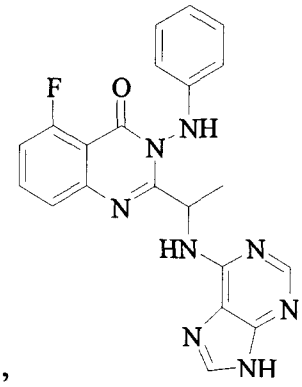
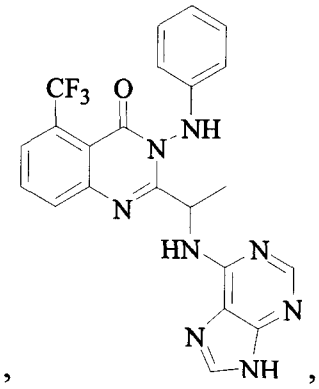
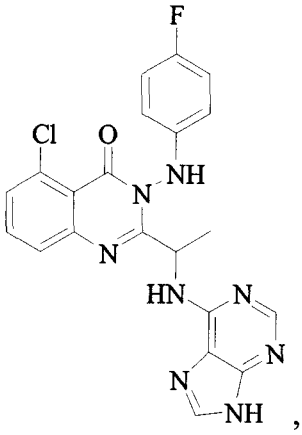
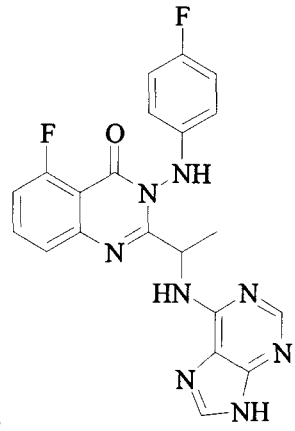
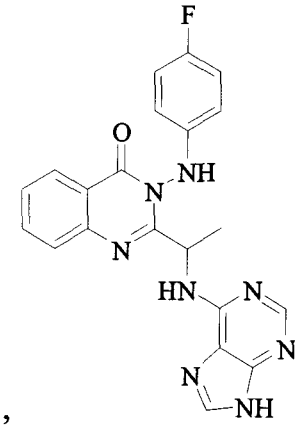
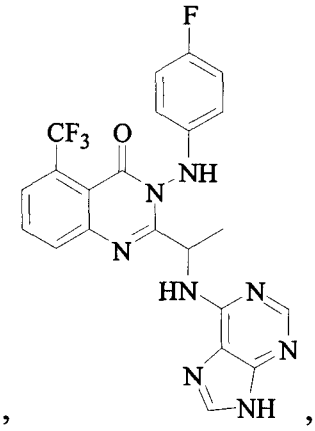
10、选自以下的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：

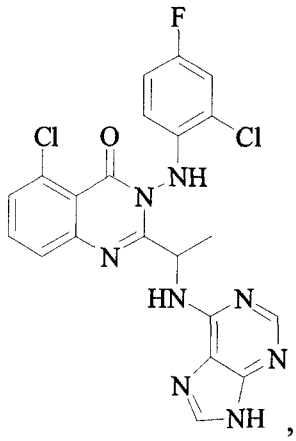
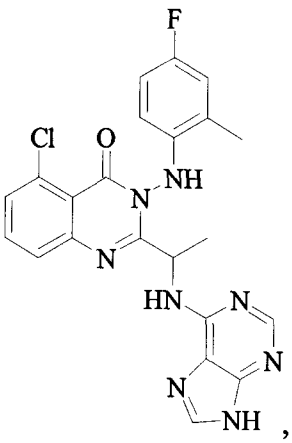
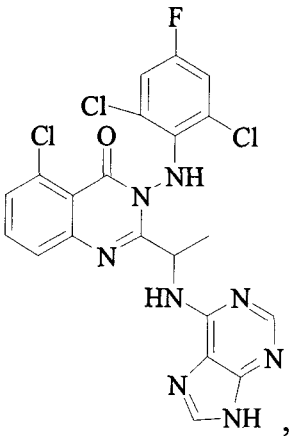
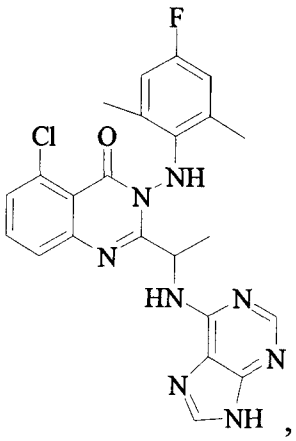
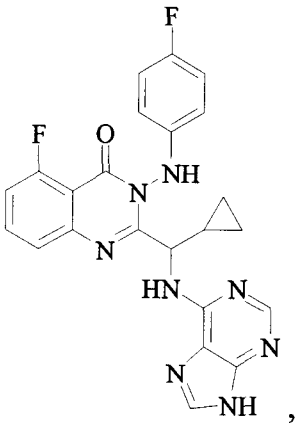
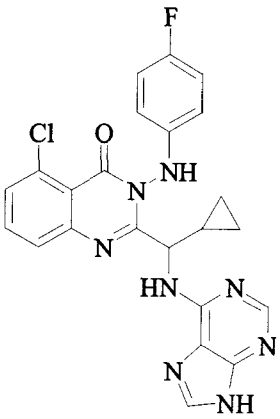
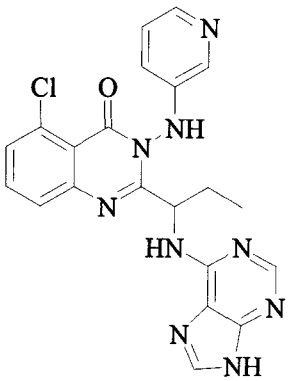
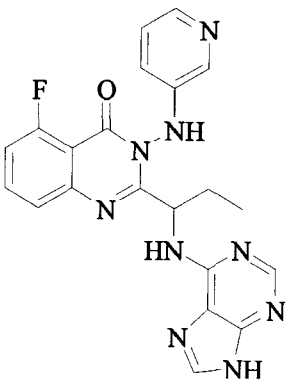
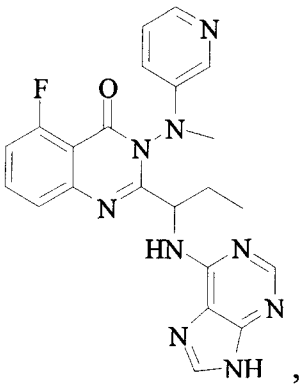
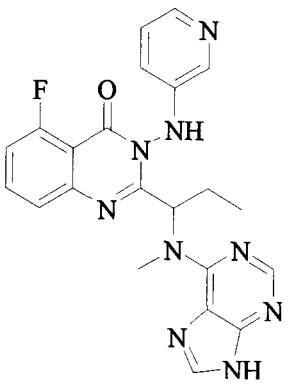
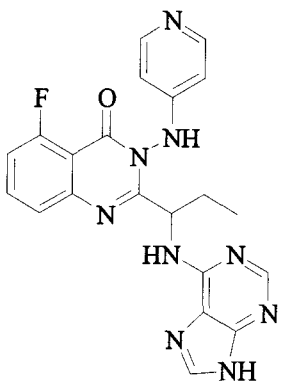
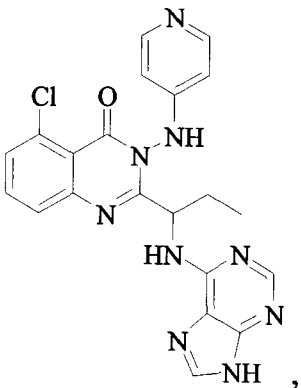
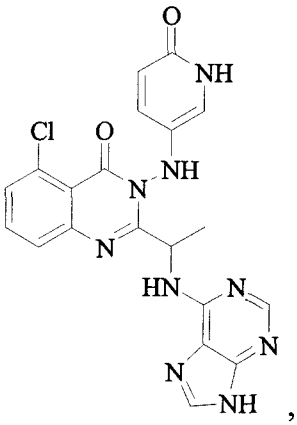
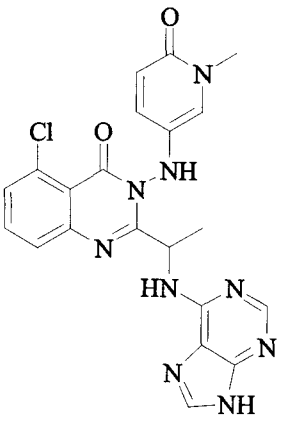
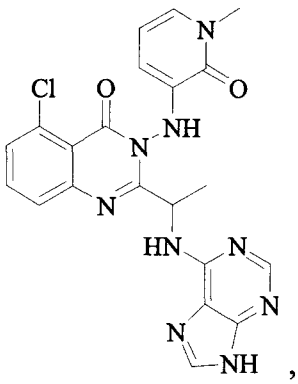
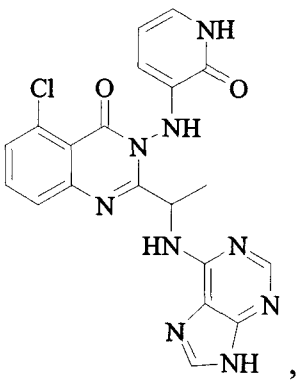
 ，  ，  ，

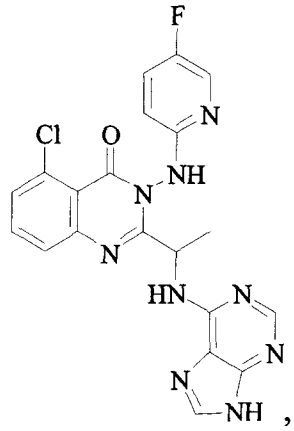
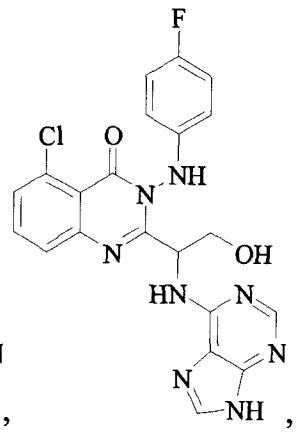
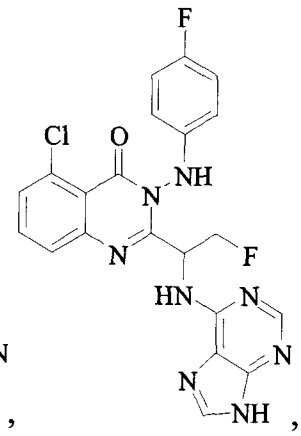
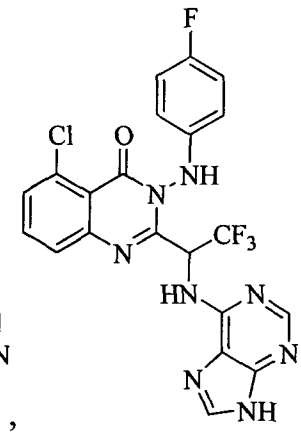
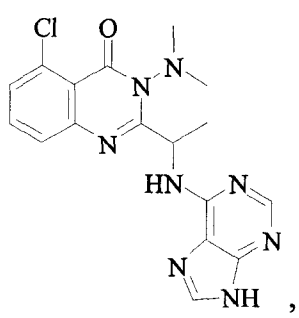
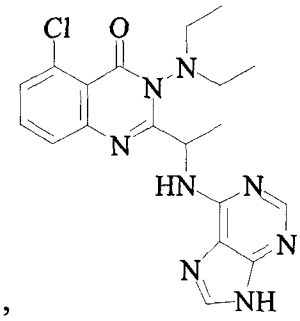
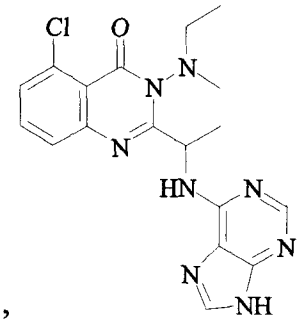
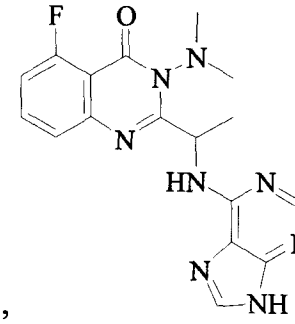
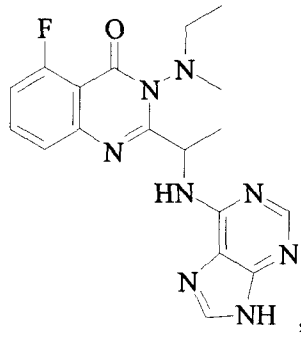
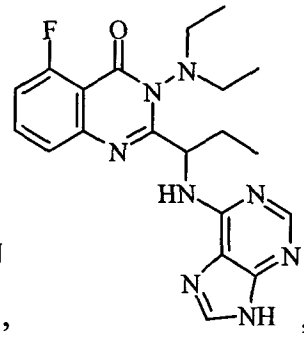
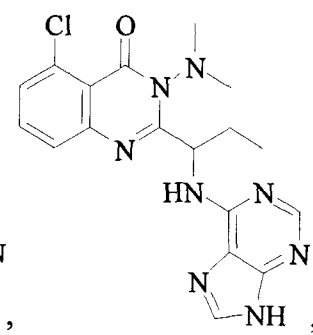
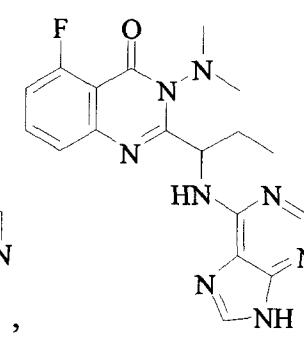
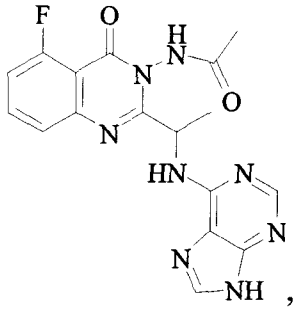
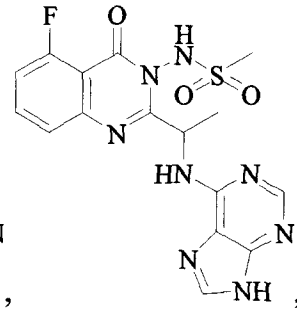
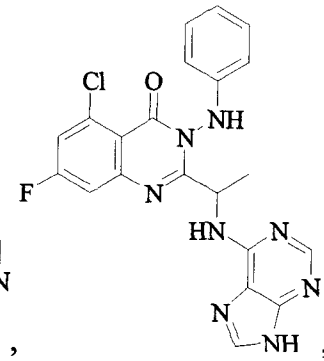
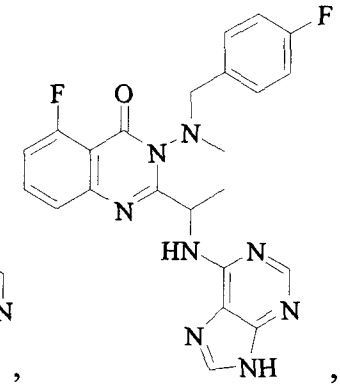
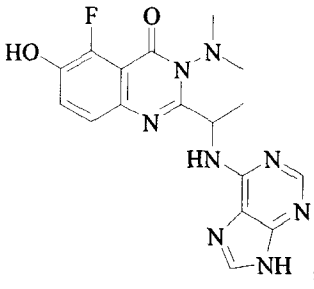
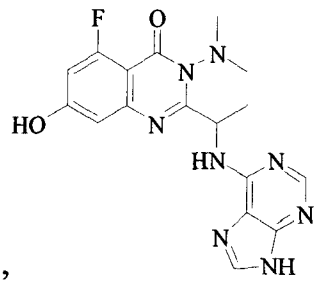
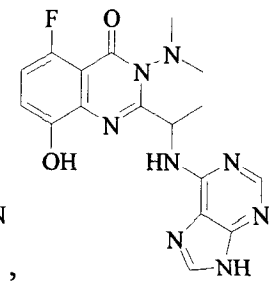
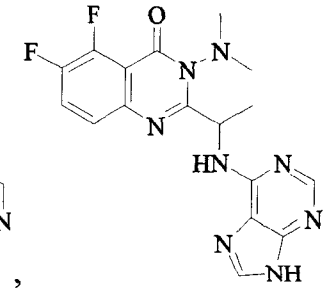
 ，  ，

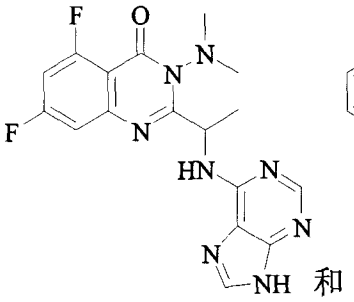
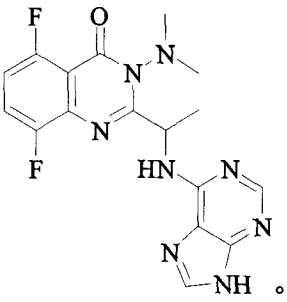
 ，  ，  ，  ，



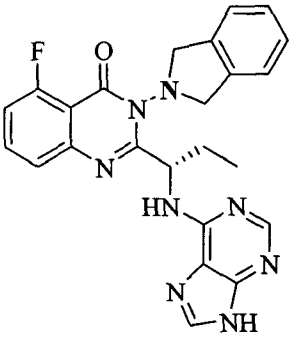
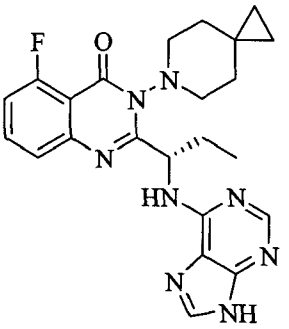
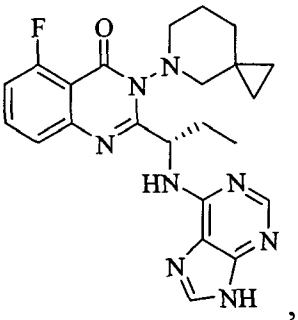
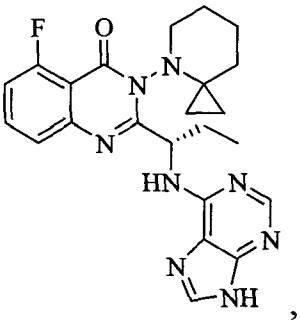
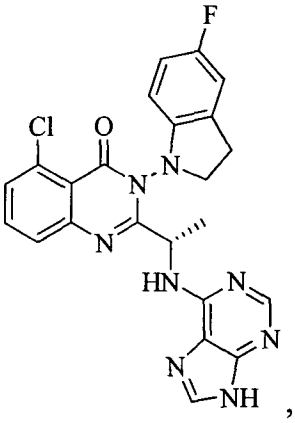
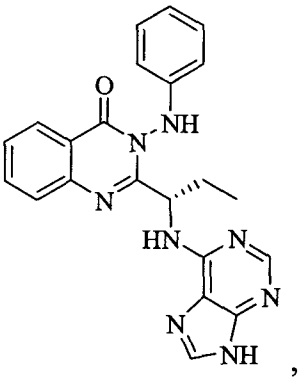
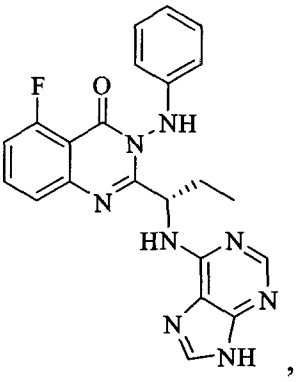
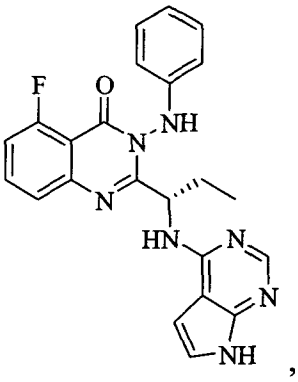
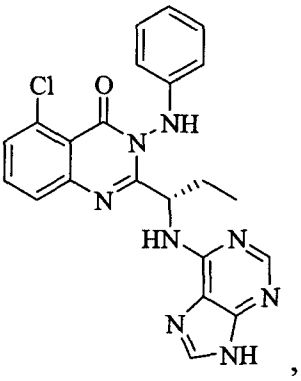

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

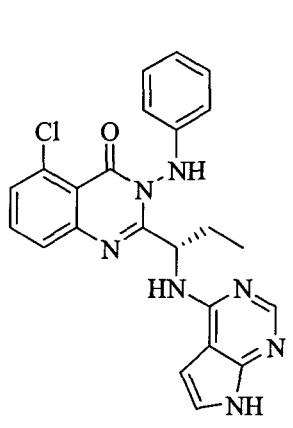
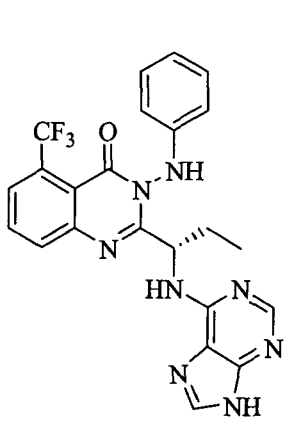
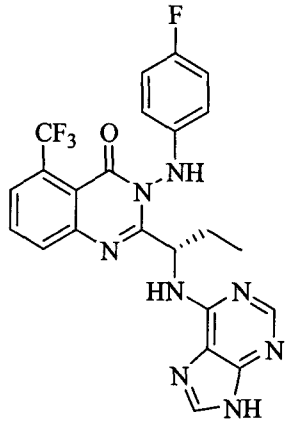
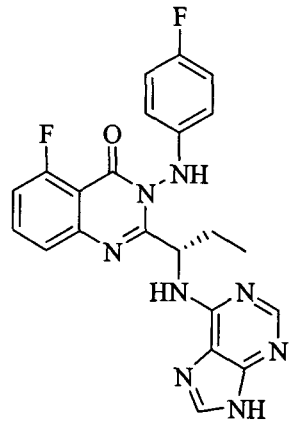
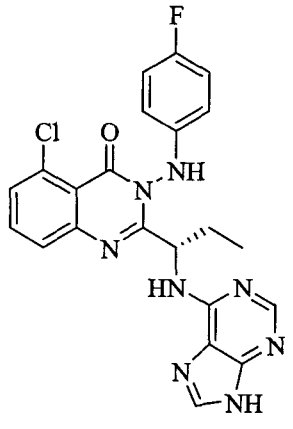
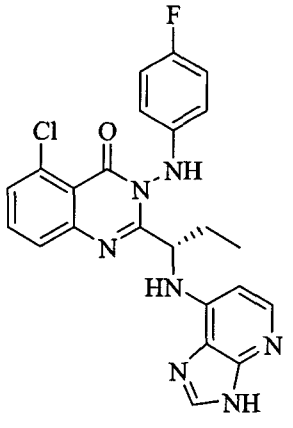
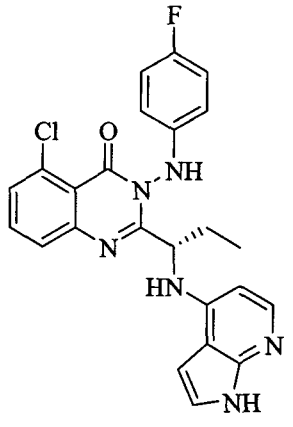
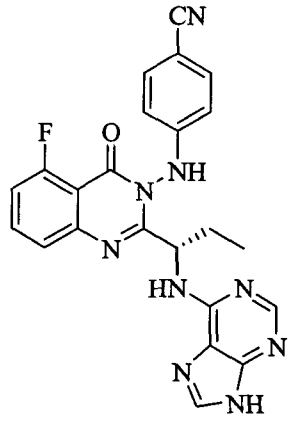
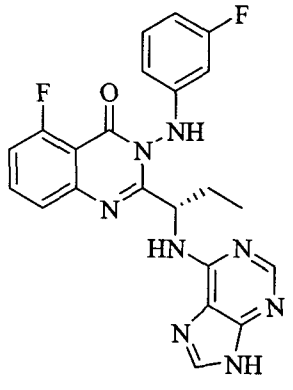
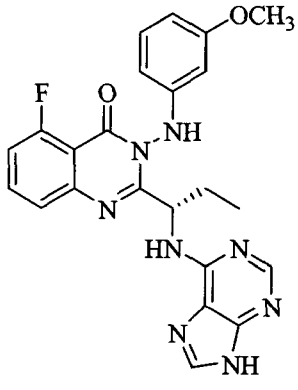
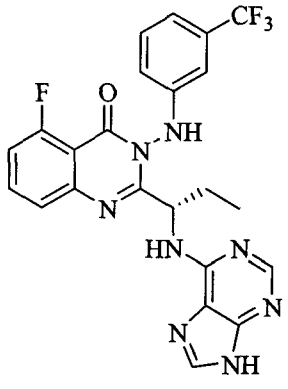
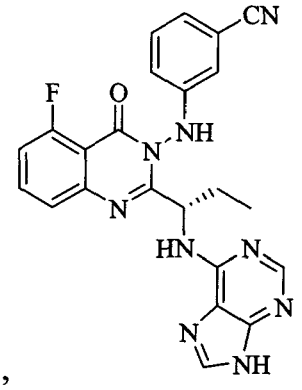
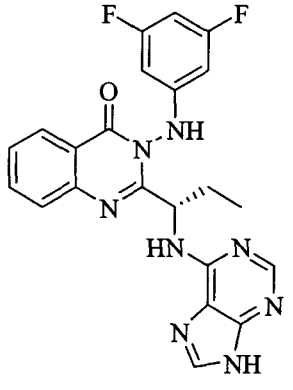
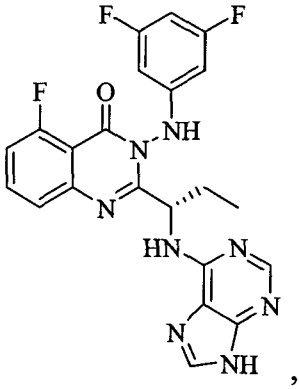
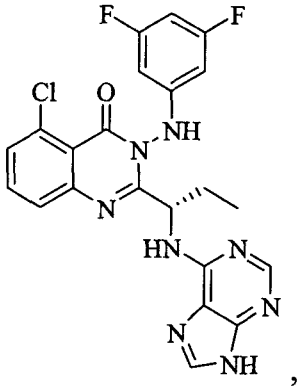
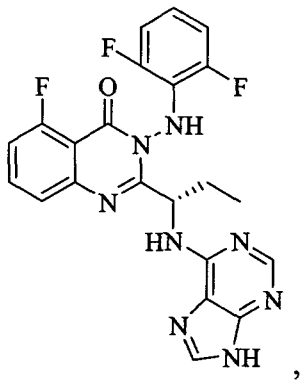

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

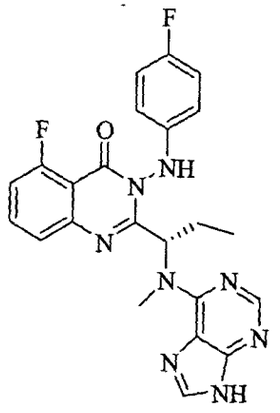
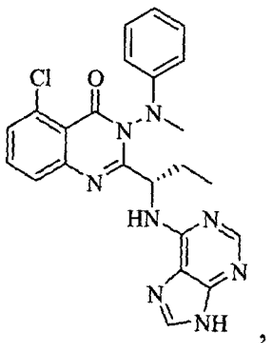
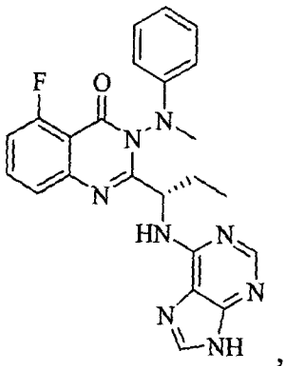
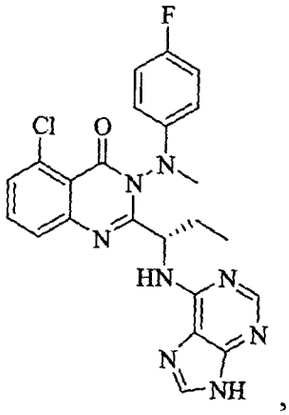
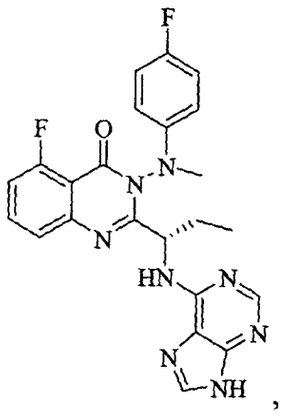
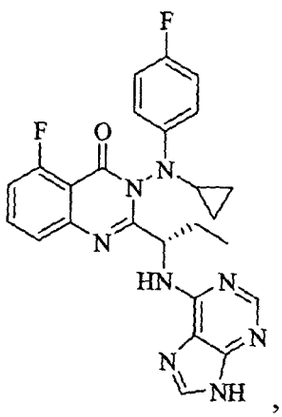
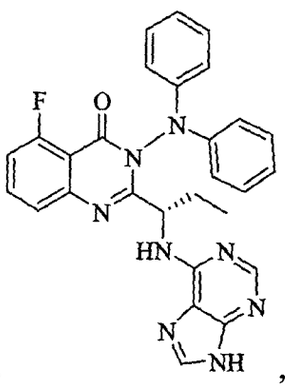
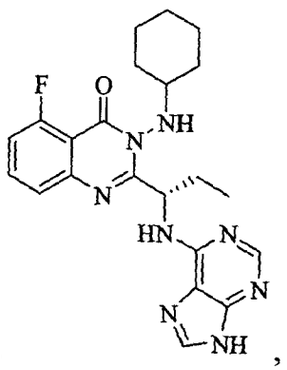
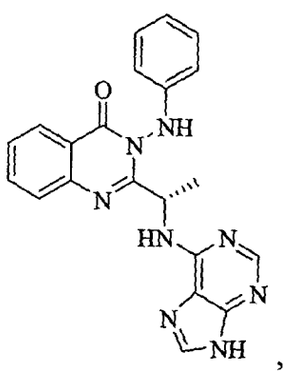
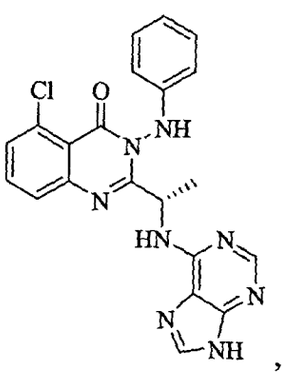
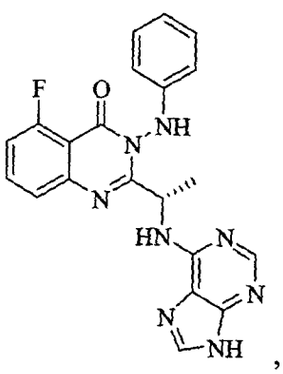
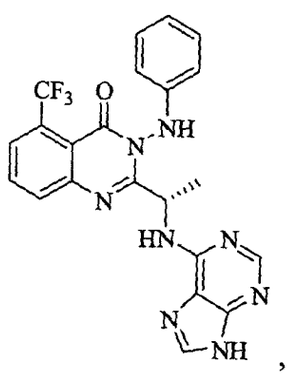
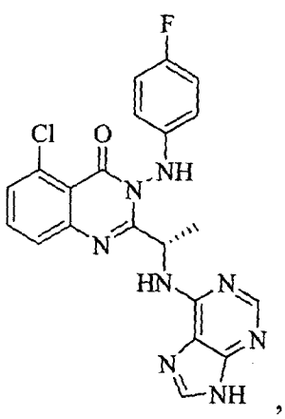
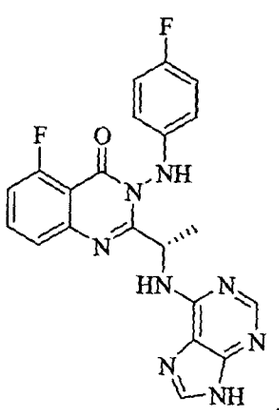
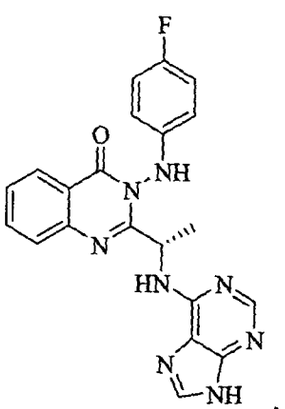
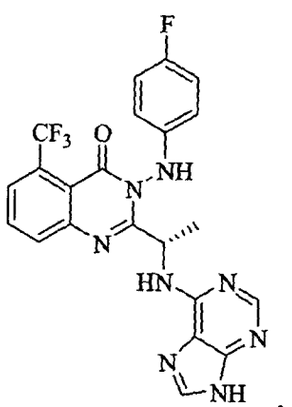

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

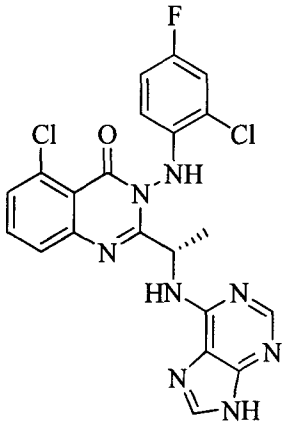
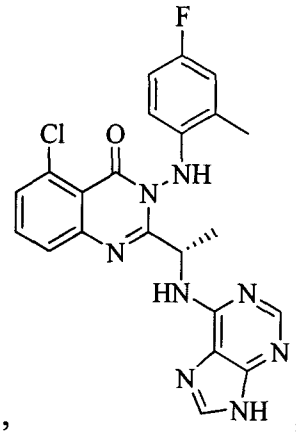
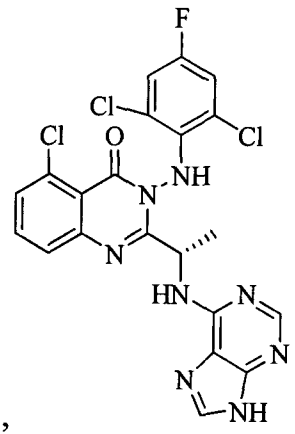
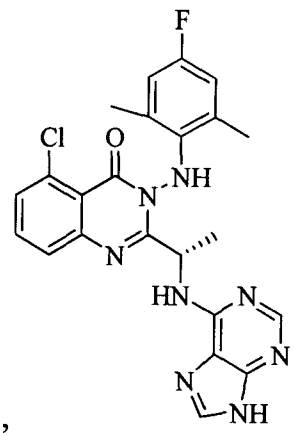
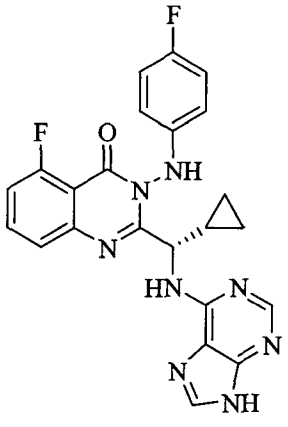
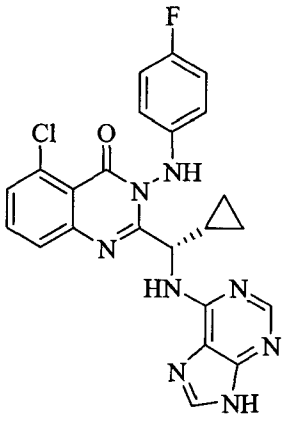
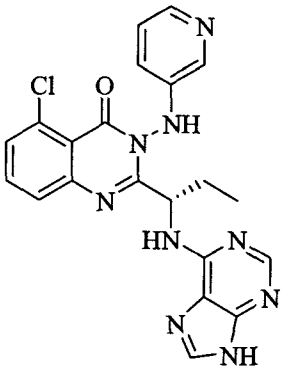
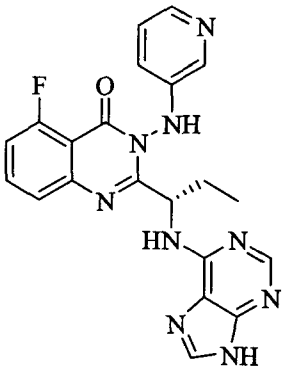
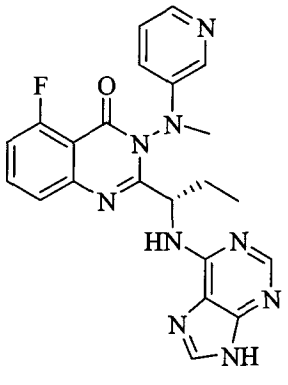
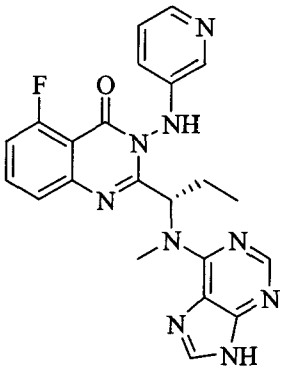
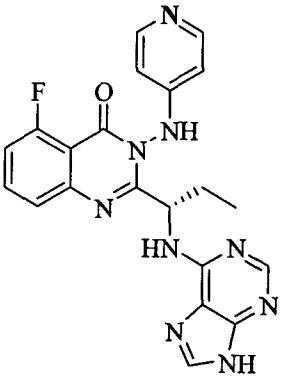
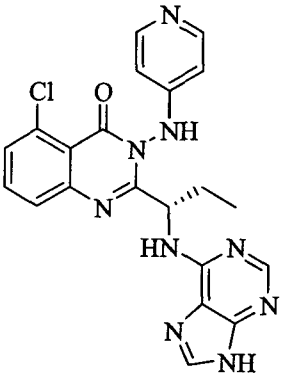
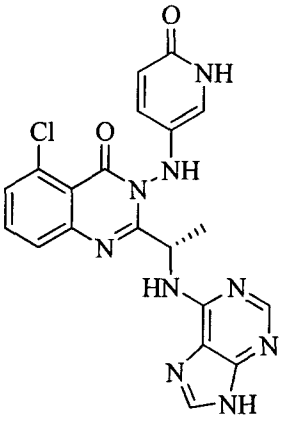
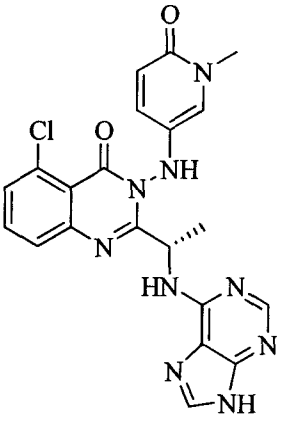
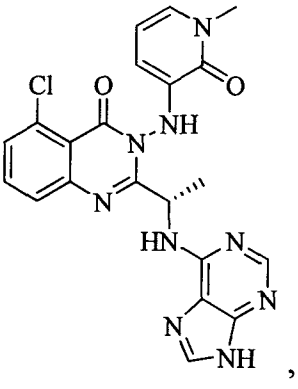
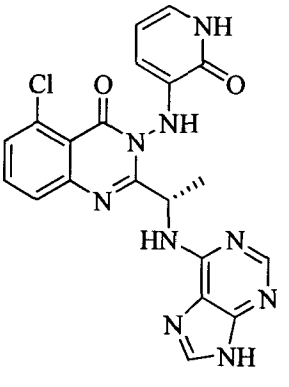

和

。

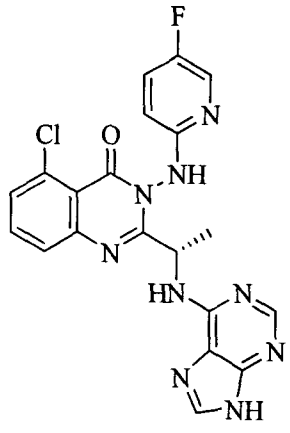
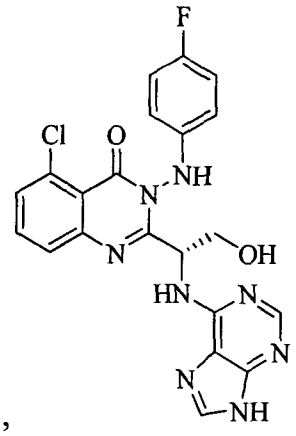
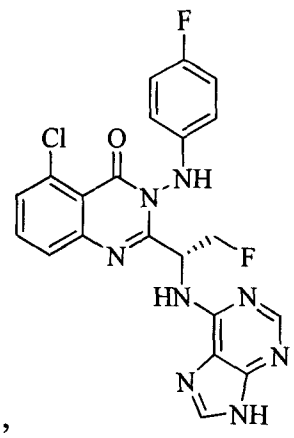
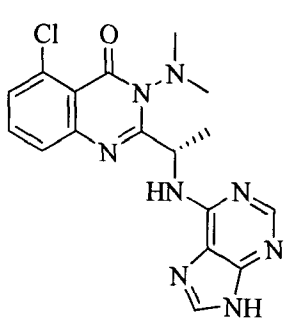
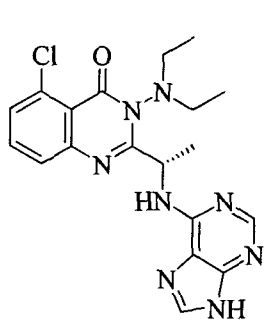
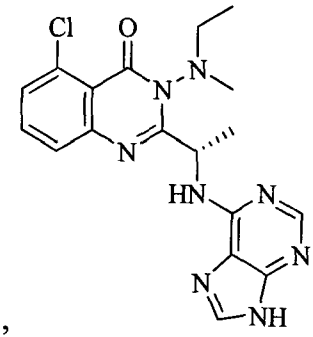
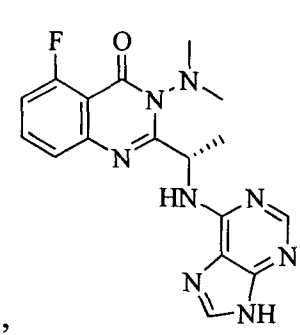
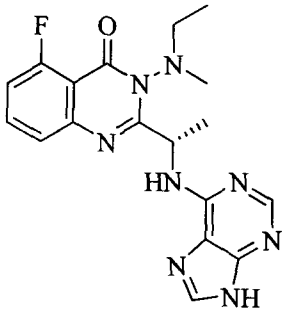
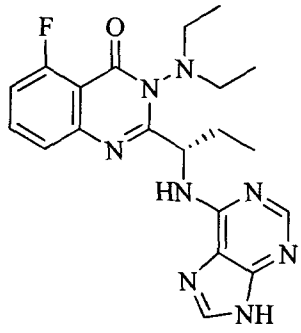
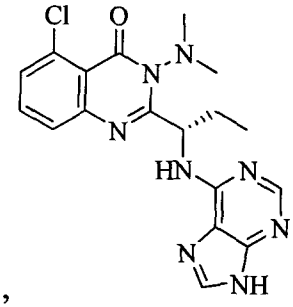
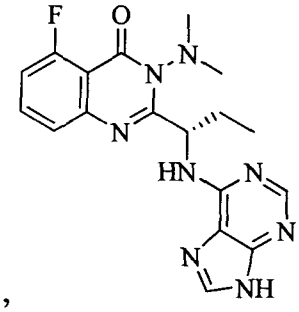
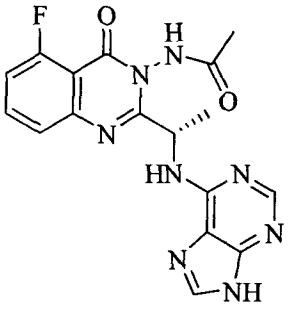
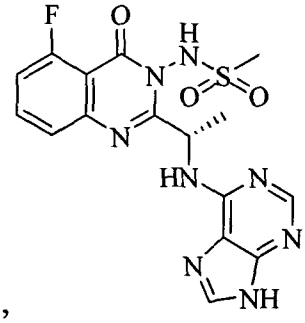
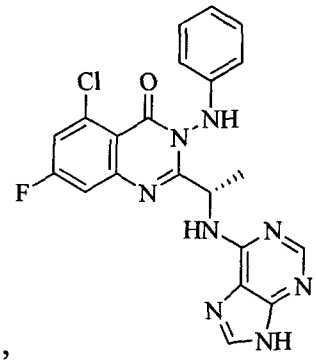
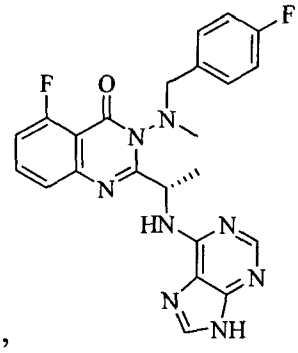
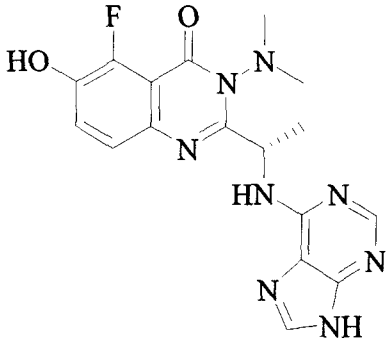
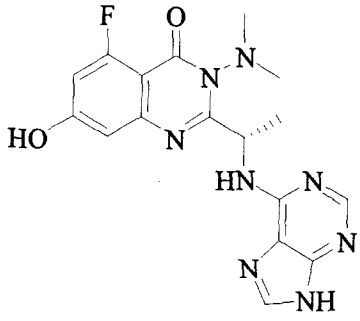
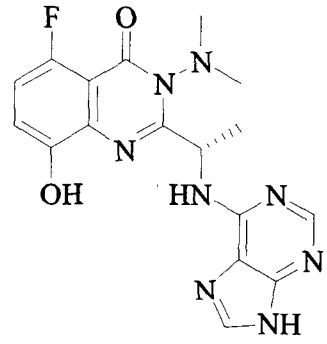
11、选自以下的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物：

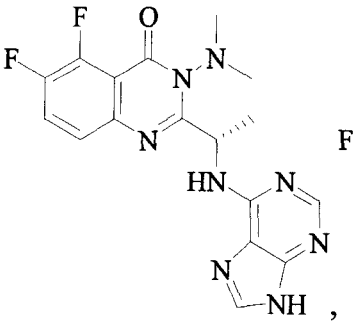
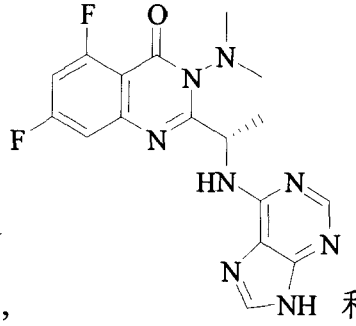
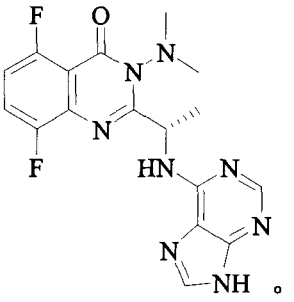

，

，

，

，

，

，

，

，

，


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


，

和

。

12、一种药物组合物，其包括权利要求 1-11 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物，以及一种或多种药用载体。

13、权利要求 1-11 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或其氘代物或者权利要求 12 所述的组合物在制备用于治疗和/或预防炎性疾病和/或肿瘤的药物中的用途。

14、权利要求 13 所述的用途，其中所述炎性疾病选自过敏、哮喘、类风湿性关节炎、骨关节炎、过敏性结膜炎、过敏性角膜炎、干眼症、慢性阻塞性肺病（COPD）、红斑狼疮、牛皮癣、多发性硬化和晚期肾病，而所述肿瘤选自白血病、淋巴瘤、骨髓增生症、非霍奇金氏淋巴瘤和慢性自发性骨髓纤维变性。