



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110003174 A

(43)申请公布日 2019.07.12

(21)申请号 201811593540.X

(22)申请日 2012.10.05

(30)优先权数据

10-2011-0101422 2011.10.05 KR

(62)分案原申请数据

201280049302.7 2012.10.05

(71)申请人 韩美科学株式会社

地址 韩国京畿道

(72)发明人 房极赞 文荣沪 张永信

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 张英 沈敬亭

(51)Int.Cl.

C07D 401/12(2006.01)

权利要求书3页 说明书11页

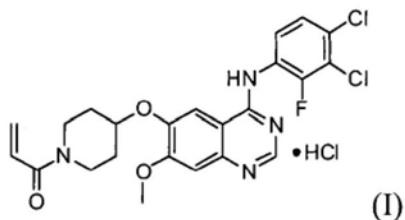
(54)发明名称

一种盐酸盐化合物的制备方法

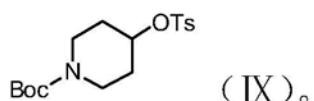
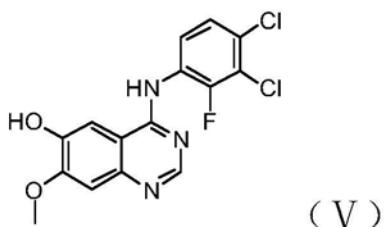
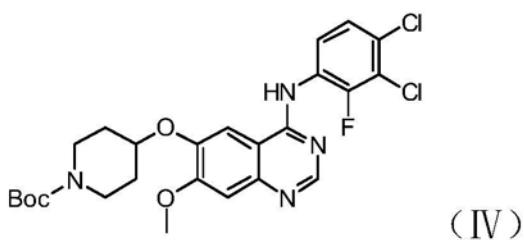
(57)摘要

本发明涉及一种盐酸盐化合物的制备方法。本发明涉及用于制备1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮盐酸盐的改良方法,其选择性地并有效地抑制由表皮生长因子受体(EGFR)诱导的癌细胞的生长并且预防由酪氨酸激酶突变引起的抗药性的发展,以及其中使用的中间产物。

1. 一种用于制备式(I)的1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氨基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮盐酸盐的方法,所述方法包括以下步骤:



在碱存在下,在60℃至100℃的温度下,使式(V)的化合物与式(IX)的化合物在惰性溶剂中反应,以产生式(IV)的化合物,其中,基于1摩尔当量的所述式(V)的化合物,以1至5摩尔当量的量使用所述碱



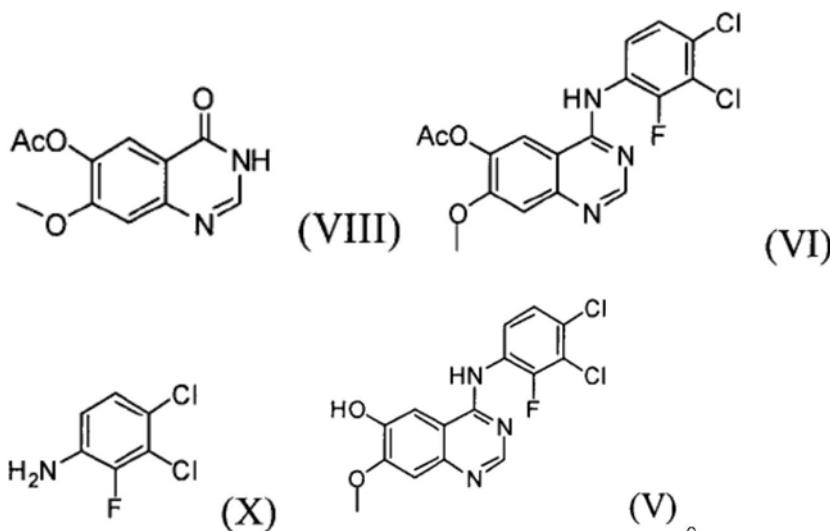
2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述惰性溶剂选自由N,N-二甲基甲酰胺、NN-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮、二甲亚砜和它们的混合物所组成的组中。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述碱是选自由碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸铯和它们的混合物所组成的组中的碱金属碳酸盐。

4. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括在权利要求1的步骤之前,

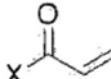
(a) 在有机碱存在下使式(VIII)的化合物与卤化剂反应,随后与式(X)的化合物反应,以产生式(VI)的化合物;以及

(b) 使所述式(VI)的化合物与氨溶液在极性质子溶剂中反应,以产生式(V)的化合物

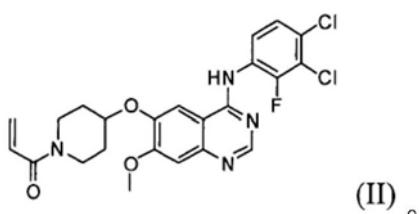


5. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括在权利要求1的步骤之后,

(d) 使所述式(IV)的化合物与盐酸在惰性溶剂中反应,以产生式(III)化合物;

(e) 在碱存在的情况下,使所述式(III)的化合物与  (其中X是卤素)进行丙烯酰化反应,以产生式(II)的化合物;以及

(f) 使所述式(II)的化合物与盐酸反应,以产生所述式(I)的化合物



6. 根据权利要求4所述的方法,其中,在选自由甲苯、苯和它们的混合物所组成的组中的溶剂中进行步骤(a)。

7. 根据权利要求4所述的方法,其中,步骤(a)中的所述有机碱选自由二异丙胺、三乙胺、二异丙基乙胺、二乙胺、吡啶、4-二甲基吡啶、吗啉和它们的混合物所组成的组中。

8. 根据权利要求4所述的方法,其中,步骤(a)中的所述卤化剂选自由亚硫酰氯、三氯氧磷和它们的混合物所组成的组中。

9. 根据权利要求4所述的方法,其中,步骤(a)中的所述极性质子溶剂选自由甲醇、乙醇、丙醇和它们的混合物所组成的组中。

10. 根据权利要求5所述的方法,其中,步骤(d)中的所述惰性溶剂选自由甲醇、乙醇、丙醇、乙酸乙酯、乙酸甲酯、丙酮和它们的混合物所组成的组中。

11. 根据权利要求5所述的方法,其中,基于1摩尔当量的所述式(IV)的化合物,以3至10摩尔当量的量使用步骤(d)中的所述盐酸。

12. 根据权利要求5所述的方法,其中,在选自由四氢呋喃、乙酸乙酯、丙酮、1,4-二氧六环、乙腈、二氯甲烷、四氯化碳、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砜所组成的组中的有机溶剂中,或在所述有机溶剂和水的混合物中进行步骤(e)。

13. 根据权利要求5所述的方法,其中,步骤(e)中的所述碱选自由碳酸钠、碳酸钙、碳酸

钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸铯、二异丙胺、三乙胺、二异丙基乙胺和二乙胺所组成的组中。

14. 根据权利要求5所述的方法,其中,基于1摩尔当量的所述式(III)的化合物,以3至5摩尔当量的量使用步骤(e)中的所述碱。

15. 根据权利要求5所述的方法,其中,步骤(e)进一步包括,基于所述式(III)的化合物的量,用15至30(w/v)倍的量的丙酮水溶液重结晶所述式(II)的化合物。

16. 根据权利要求5所述的方法,其中,在选自由甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙酸乙酯、丙酮、四氢呋喃、乙腈、1,4-二氧六环和它们的混合物所组成的组中的有机溶剂中进行步骤(f)。

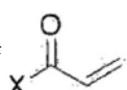
17. 一种用于制备式(I)的1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氨基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮盐酸盐的方法,所述方法包括以下步骤:

(1) 在约50℃至约150℃的范围的温度下,在有机碱存在下,使式(VIII)的化合物与卤化剂反应,随后与式(X)的化合物反应,以产生式(VI)的化合物;

(2) 使所述式(VI)的化合物与氨溶液在极性质子溶剂中反应,以产生式(V)的化合物;

(3) 在碱存在下,在60℃至100℃的温度下,使式(V)的化合物与式(IX)的化合物在极性质子溶剂中反应,以产生式(IV)的化合物;

(4) 使所述式(IV)的化合物与盐酸在惰性溶剂中反应,以产生式(III)化合物;

(5) 在碱存在的情况下,使所述式(III)的化合物与  (其中X是卤素) 进行丙烯酰化反应,以产生式(II)的化合物;以及

(6) 使所述式(II)的化合物与盐酸反应,以产生所述式(I)的化合物。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中,步骤(2)中的所述极性质子溶剂选自由甲醇、乙醇、丙醇和它们的混合物所组成的组中。

19. 根据权利要求17所述的方法,其中,步骤(3)中的所述极性质子溶剂选自由N,N-二甲基甲酰胺、NN-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮、二甲亚砜和它们的混合物所组成的组中。

一种盐酸盐化合物的制备方法

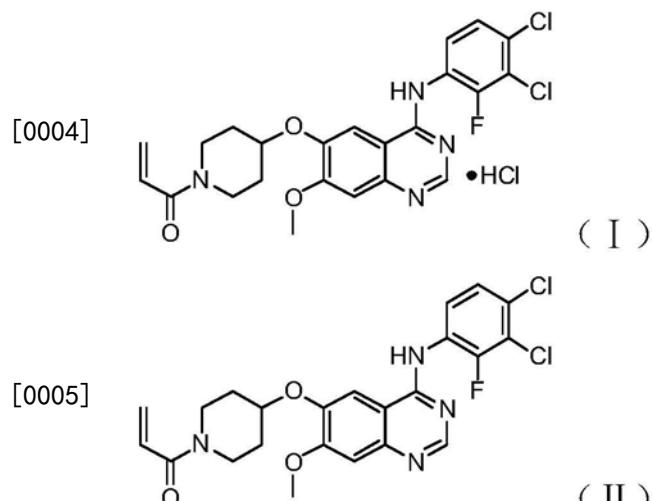
[0001] 本申请是申请日为2012年10月05日的题为“用于制备1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮盐酸盐的方法及其中使用的中间产物”的中国专利申请第201280049302.7号的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于制备1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮盐酸盐的改良方法,其选择性地并有效地抑制由表皮生长因子受体诱导的癌细胞的生长并且预防由酪氨酸激酶突变引起的抗药性的发展,以及其中使用的中间产物。

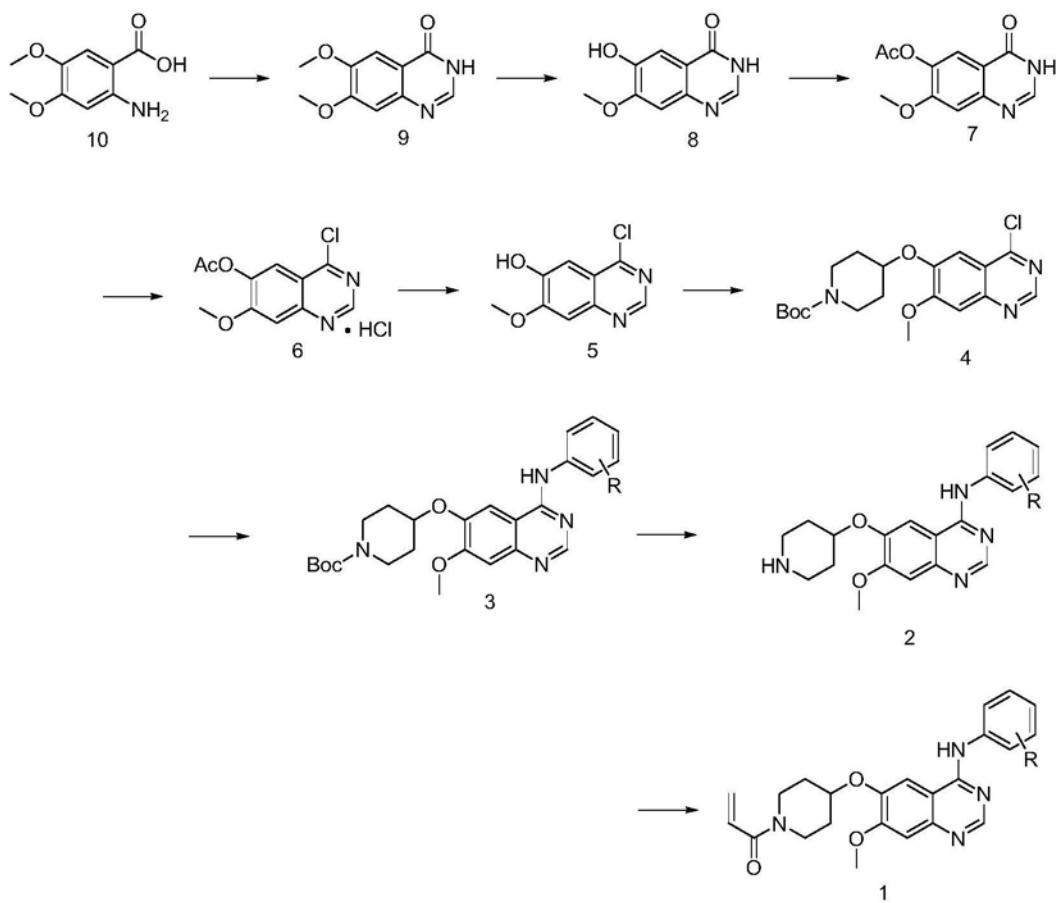
背景技术

[0003] 下面式(I)的1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮盐酸盐是具有抗恶性细胞增生活性(如抗肿瘤活性)的重要的药物,其可被用于选择性地和有效地处理由酪氨酸激酶突变引起的抗药性。它的游离碱形式,即,具有下面的式(II)的1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮被识别为CAS登记号1092364-38-9。



[0006] 例如,通过韩国专利号1013319中公开的方法制备式(II)的化合物,在下面的反应方案1中显示它的反应机理。然后,可将根据反应方案1制备的式(II)的化合物与盐酸反应,以便产生式(I)的化合物。

[0007] <反应方案1>



[0009] 其中R是卤素。

[0010] 在反应方案1中,在高温下(例如,210℃),使式10的化合物与甲脒盐酸盐进行缩合反应,以产生式9的化合物,然后在有机酸(例如,甲磺酸)中使其与L-蛋氨酸进行反应,由此去除式9的化合物的C-6位置上的甲基,以便产生式8的化合物。

[0011] 随后,在碱(例如,哌啶)和无水的乙酸中,使式8的化合物进行保护反应,以便产生式7的化合物,然后,在回流条件下,在催化剂量的N,N-二甲基甲酰胺存在下,使其与无机酸(例如,氯化亚砜或三氯氧磷)进行反应,以便产生盐酸盐形式的式6的化合物。

[0012] 在搅拌下,将式6的化合物添加到含氨的醇溶液中(例如,7N含氨的甲醇溶液),由此去除乙酰基,以产生式5的化合物。使式5的化合物与叔丁基4-羟基哌啶-1-羧酸盐进行光延反应(Mitsunobu reaction),以产生式4的化合物,然后,在有机溶剂中(例如,2-丙醇或乙腈),使其与苯胺进行取代反应,以产生式3的化合物。可将偶氮二甲酸二异丙基酯、偶氮二甲酸二乙基酯或偶氮二甲酸二叔丁基酯、和三苯基膦用于光延反应。在有机溶剂中(例如,二氯甲烷),使式3的化合物与有机或无机酸(例如,三氟乙酸或重盐酸(heavy hydrochloric acid))进行反应,由此去除叔丁基羰基基团,以产生式2的化合物。

[0013] 随后,为了生产式1的化合物(即,本发明的式(II)的化合物),在无机或有机碱(例如,碳酸氢钠、吡啶或三乙胺)存在的情况下,在有机溶剂(例如,四氢呋喃)和水的混合物中,或在二氯甲烷中,使式2的化合物与丙烯酰氯进行酰化反应。可替换地,在偶联剂(例如,1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)或2-(1H-7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU))存在的情况下,使式2的化合物与丙烯酸进行缩合反应。

[0014] 然而,根据上述的方法,用于制备式9的化合物的步骤是危险的,因为是在没有溶

剂的情况下在高温下进行该步骤,并且反应不能均匀地发生。进一步地,在用于制备式5的化合物的步骤中使用过量的亚硫酰氯(thionyl choloride),引起随后步骤中的困难。因此,这个方法对于商业化是不可行的。

[0015] 用于制备式(I)的化合物的上述方法的主要弊端存在于,丙烯酸反应中的最终产物的产率非常低(即,13%),并且反应伴随有许多副反应,其需要通过柱层析法的纯化步骤。同样地,当通过光延反应制备式3的化合物时,将形成多种副产物,其需要通过柱层析法的纯化步骤。因为在这样的情况下需要昂贵的硅凝胶和过量的移动相溶剂,上述方法对于商业化是不可行的。

[0016] 因此,发明人努力研制用于制备高纯度和高产率的式(I)的化合物的新的方法,该方法是经济的和适于商业化。

发明内容

[0017] 因此,本发明的目的是提供用于制备1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮盐酸盐的方法。

[0018] 本发明的另一个目的是提供在制备1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮盐酸盐中使用的中间产物。

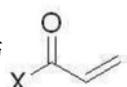
[0019] 根据本发明的一个方面,提供了用于制备式(I)的1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮盐酸盐的方法,其包括下列步骤:

[0020] (1) 在有机碱存在的情况下使式(VIII)的化合物与卤化剂进行反应,然后与式(X)的化合物进行反应,以产生式(VI)的化合物;

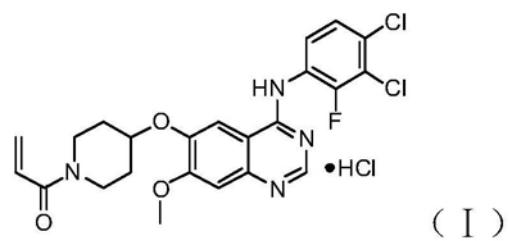
[0021] (2) 在极性质子溶剂中,使式(VI)的化合物与氨溶液进行反应,以产生式(V)的化合物;

[0022] (3) 在碱存在的情况下,在惰性极性质子溶剂中使式(V)的化合物与式(IX)的化合物进行反应,以产生式(IV)的化合物;

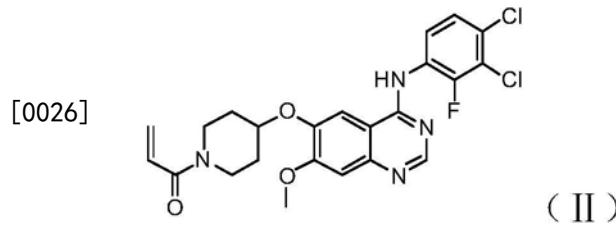
[0023] (4) 在惰性溶剂中,使式(IV)的化合物与盐酸进行反应,以产生式(III)的化合物;

[0024] (5) 在碱存在的情况下,使式(III)的化合物与  (其中X是卤素) 进行丙烯酰化反应(acrylation reaction),以产生式(II)的化合物;以及

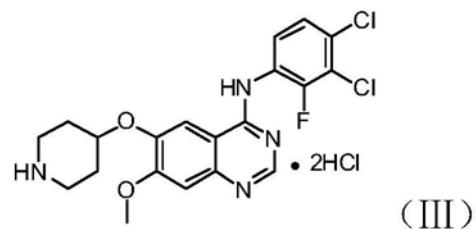
[0025] (6) 使式(II)的化合物与盐酸反应,以产生式(I)的化合物:



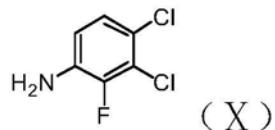
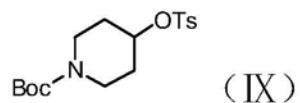
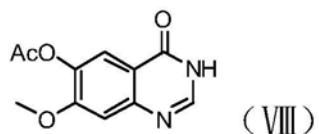
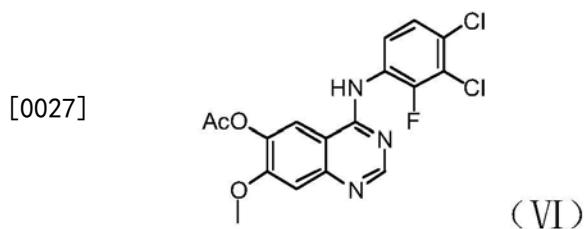
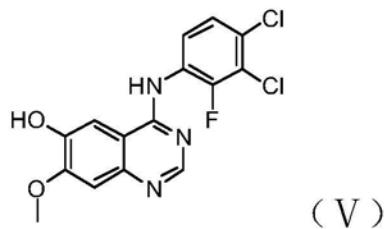
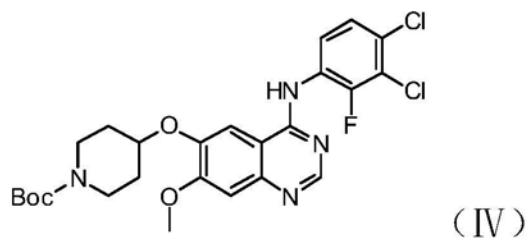
(I)



(II)



(III)



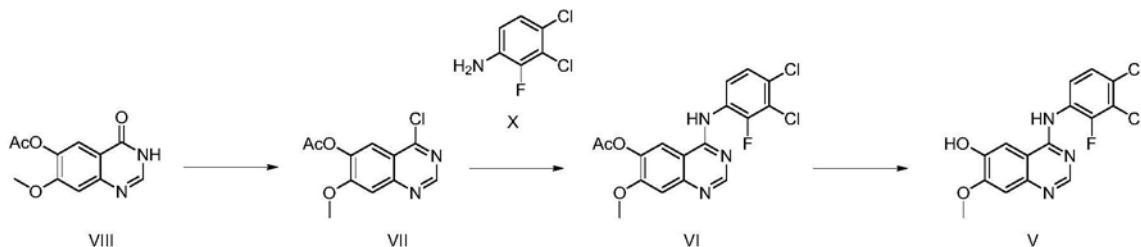
[0028] 根据本发明的另一个方面,提供了式(III)的N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二氢氯化物、式(IV)的叔丁基4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-羧酸酯和式(V)的4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇,其可被用作用于制备式(I)的化合物的中间产物。

具体实施方式

[0029] 可如下面的反应方案2至6实施本方法。可根据反应方案2实施本方法的步骤(1)和(2):

[0030] <反应方案2>

[0031]



[0032] 在步骤(1)中,在有机碱存在的情况下,在溶剂如甲苯或苯中使作为起始材料的式(VIII)的化合物与卤化剂进行反应,随后与式(X)的化合物反应,以产生式(VI)的4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基乙酸酯。

[0033] 可通过韩国专利No.1013319中公开的方法制备式(VIII)的化合物。

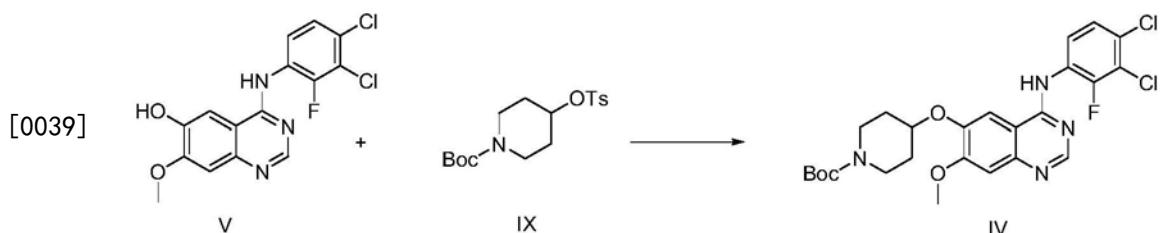
[0034] 本方法的步骤(1)中使用的有机碱可选自由二异丙胺、三乙胺、二异丙基乙胺、二乙胺、吡啶、吗啉和它们的混合物组成的组;并且卤化剂可选自由亚硫酰氯、三氯氧磷(phosphorusoxy chloride)和它们的混合物组成的组。

[0035] 可在50℃至150℃,优选地60℃至90℃,更优选地约75℃的温度下进行反应。由于与卤化剂的反应,式(VII)的化合物可制备为包含在有机溶剂中,不能将其容易地分离。随后,使包含在有机溶剂中的式(VII)的化合物与式(X)的化合物进行反应,以产生式(VI)的4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基乙酸酯。

[0036] 在步骤(2)中,在0℃至40℃,优选地10℃至30℃,更优选地约25℃的温度下,在极性质子溶剂(例如,甲醇、乙醇和丙醇)中,使在步骤(1)中制备的式(VI)的化合物与氨溶液或氨气进行反应,以产生式(V)的4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇。

[0037] 在步骤(3)中,如反应方案3中说明的,在碱的存在下,在惰性极性质子溶剂中,使式(V)的化合物与式(IX)的叔丁基4-(甲苯磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸酯进行反应,以产生式(IV)的叔丁基4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-羧酸酯。

[0038] <反应方案3>



[0040] 在本方法的步骤(3)中使用的惰性极性质子溶剂可选自由N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮、二甲亚砜和它们的混合物组成的组。碱可以是选自由碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸铯和它们的混合物组成的组中的碱金属碳酸盐。基于1摩尔当量的式(V)的化合物,使用1至5摩尔当量的碱。可在60℃至100℃,优选地70℃至90℃,更优选地约80℃的温度下进行反应。

[0041] 根据本发明的一个实施方式,可在本方法的步骤(3)中,通过K₂CO₃通过简单的重结晶制备高纯度和高产率的式(IV)的化合物。与此相反,根据韩国专利号1013319中公开的传统的方法,需要采用昂贵的偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)作为主要试剂并且需要通过柱层析

法纯化产物。因此,在产率和纯度方面,与本方法比较,传统的方法不仅是不经济的,而且是没有效率的(参考表1)。

[0042] <表1>

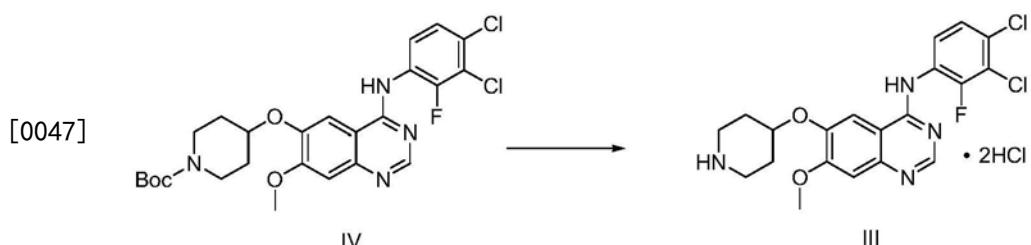
[0043]

	主要的剂 [*]		纯化方法	产率	纯度
传统方法	DIAD	1,300,000 KRW/kg	柱层析法	73 %	95 %
本方法	K ₂ CO ₃	61,000 KRW/kg	重结晶	83 %	> 98%

[0044] *价格以Aldrich手册为基础(2009-2010)

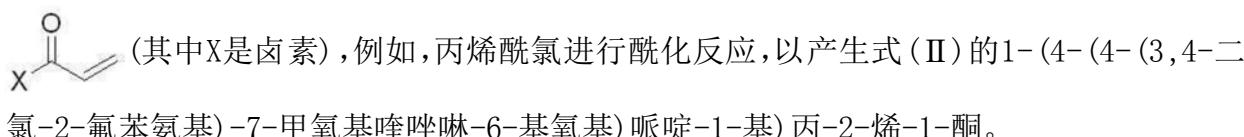
[0045] 在步骤(4)中,如在反应方案4中描述的,在惰性溶剂中,使式(IV)的化合物与盐酸进行反应,以产生式(III)的N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二氢氯化物。

[0046] <反应方案4>



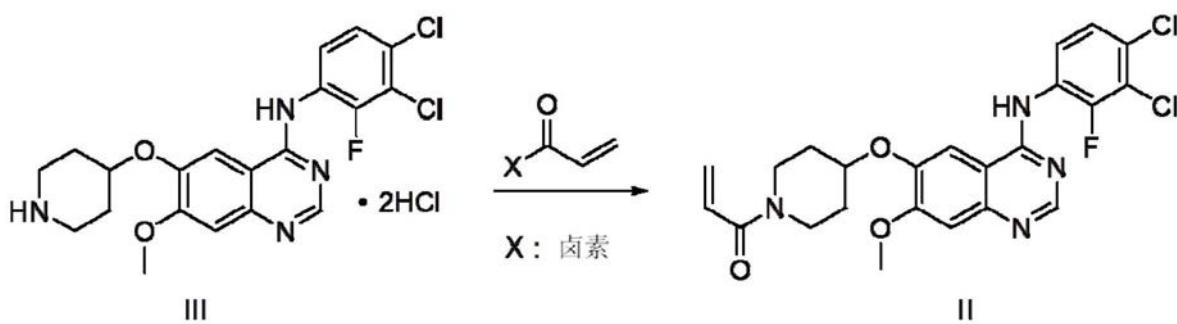
[0048] 本方法的步骤(4)中使用的惰性溶剂可选自由甲醇、乙醇、丙醇、乙酸乙酯、乙酸甲酯、丙酮和它们的混合物组成的组。可基于1摩尔当量的式(IV)的化合物,使用3至10摩尔当量的量的盐酸。可在0°C至60°C,优选地10°C至40°C,更优选地约25°C的温度下,在搅拌下使反应进行1至24小时。

[0049] 在步骤5中,如反应方案5中显示的,在碱存在的情况下,使式(III)的化合物与



〔0050〕 <反应方案5>

〔0051〕



[0052] 可在有机溶剂如四氢呋喃、乙酸乙酯、丙酮、1,4-二氧六环、乙腈、二氯甲烷、四氯化碳、三氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砜中、或所述有机溶剂和水的混合物中进行。

本方法的步骤(5)。优选的是,在选自由四氢呋喃、乙酸乙酯、丙酮、1,4-二氧六环和乙腈组成的组中的有机溶剂与水的混合物中。

[0053] 在步骤(5)中采用的碱可选自由无机碱如碳酸钠、碳酸钙、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾或碳酸铯、或有机碱如二异丙胺、三乙胺、二异丙基乙胺或二乙胺组成的组中。在这个反应中,可基于1摩尔当量的式(III)的化合物,使用3至5摩尔当量的量的碱。可在-30°C至20°C,优选地约0°C的温度下,在搅拌下使反应进行20分钟至3小时。

[0054] 当反应完成时,基于式(III)的化合物的量,以15至30(w/v)倍的量使得到的混合物用丙酮水溶液重结晶。

[0055] 根据本发明的一个实施方式,可通过本方法的步骤(5)中的简单重结晶制备高纯度和产率的式(II)的化合物。同时,根据韩国专利号1013319中公开的常规方法,它需要通过柱层析法进行产物的纯化。因此,在产率和纯度方面,与本方法相比,常规方法是无效的(参见表2)。

[0056] <表2>

[0057]

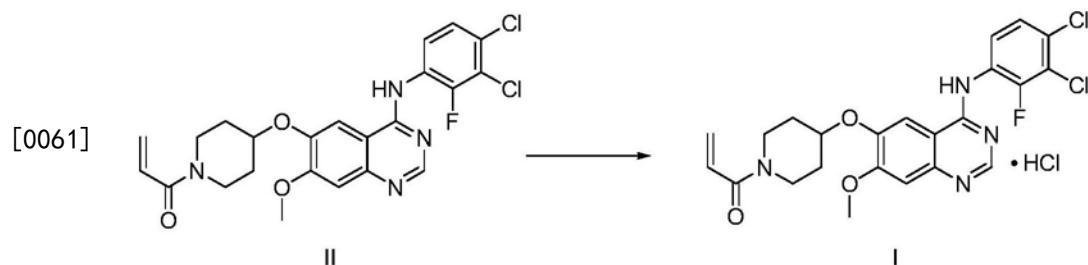
	纯化方法	产率	纯度
--	------	----	----

[0058]

常规方法	柱层析法	13 %	95 %
本方法	重结晶(丙酮水溶液)	75 %	> 98 %

[0059] 在步骤(6)中,如反应方案6中所示的,在有机溶剂中,使式(II)的化合物与盐酸进行反应,以产生式(I)的1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮盐酸盐。

[0060] <反应方案6>



[0062] 本方法的步骤(6)中使用的有机溶剂可选自由甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙酸乙酯、丙酮、四氢呋喃、乙腈、1,4-二氧六环和它们的混合物组成的组。可在0°C至60°C,优选地10°C至40°C,更优选地约25°C的温度下进行反应。

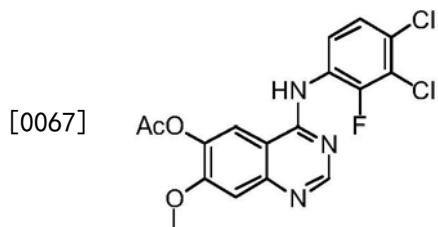
[0063] 根据本发明,提供了这样的新的化合物,如式(III)的N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二氢氯化物、式(IV)的叔丁基4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-羧酸酯和式(V)的4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇,其是本方法中使用的关键的中间产物。这些化合物可用于制备式(I)的1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮盐酸盐,其选择性地并有效地抑制由表皮生长因子受体诱导的癌细胞的生长并预

防由酪氨酸激酶突变引起的抗药性的发展。

[0064] 根据本发明,可通过简单的和低成本的方法制备高产率的式(I)和(II)的化合物。根据本方法,可简单地将式(VIII)的化合物原位转化为式(VI)的化合物,并且可在没有任何专门的纯化步骤的情况下产生式(V)的化合物。同样地,用于制备式(II)、(III)、和(IV)的化合物的传统的办法需要通过柱层析法的另外的纯化或萃取步骤,其使得它的商业化较少切实可行。然而,本方法通过将溶剂添加到反应混合物中,以产生固相的产物并重结晶和过滤产物,使得可以产生高纯度和高产率的最终产物。

[0065] 下列实施例意在进一步说明本发明,而没有限制它的范围。

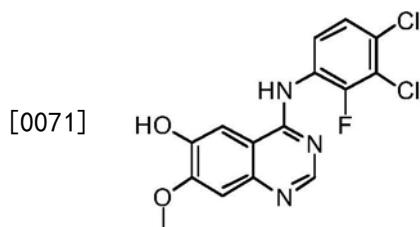
[0066] 实施例1:4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基乙酸酯(式(VI)的化合物)的制备



[0068] 将7-甲氧基-4-氧-3,4-二氢喹唑啉-基乙酸酯(100g)添加到甲苯(850ml)和N,N-二异丙基乙胺(82.5ml)中。在75℃下于20分钟内向其中添加三氯氧磷(100ml),随后搅拌3小时。向得到的混合物中添加甲苯(450ml)和3,4-二氯-2-氟苯胺(84.6g),随后搅拌2小时。当反应完成时,将得到的混合物冷却至25℃。在减压下过滤由此获得的固体并且用甲苯(400ml)洗涤。将异丙醇(1000ml)添加到固体中,然后将其搅拌2小时。过滤得到的固体并且用异丙醇(400ml)洗涤。在烘箱中,40℃下干燥固体,以产生式(VI)的化合物(143g,产率:83%)。

[0069] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6, 300MHz, ppm) δ 8.92 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.69-7.57 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

[0070] 实施例2:4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(式(V)的化合物)的制备

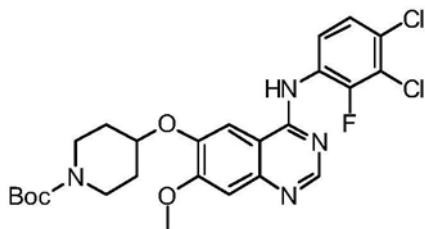


[0072] 将4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基乙酸酯(100g)与甲醇(1000ml)混合。将混合物冷却至10至15℃,添加氨水溶液(460g),并在25℃搅拌3小时。过滤由此获得的固体且利用甲醇(200ml)和水(200ml)的混合溶剂洗涤。在烘箱中,于40℃下干燥得到的固体,以产生式(V)的化合物(74g,产率:83%)。

[0073] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6, 300MHz, ppm) δ 9.57 (br, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)。

[0074] 实施例3:叔丁基-4-4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-羧酸酯(式(IV)的化合物)的制备

[0075]

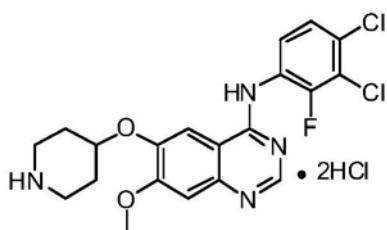


[0076] 在搅拌下,将4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(60g)与N-二甲基甲酰胺(360ml)混合,随后将叔丁基4-(甲苯磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸酯(120g)和碳酸钾(72g)添加到混合物中。将反应温度升高到70℃,并将混合物搅拌14小时。将得到的溶液的温度冷却至25℃,并向其中缓慢添加水(480ml)。过滤由此获得的固体且干燥。在二氯甲烷和甲醇的混合溶剂(600ml)中溶解固体。然后,向其中添加活性炭(6g),随后搅拌30分钟。通过硅藻土板(Celite pad)过滤得到的混合物,在减压下蒸馏,添加丙酮(300ml),并搅拌2小时。过滤得到的固体并且利用丙酮(100ml)洗涤。在烘箱中,40℃下干燥固体,以产生式(IV)的化合物(75g,产率:83%)。

[0077] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 300MHz, ppm) δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (t, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

[0078] 实施例4:N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二氢氯化物(式(III)的化合物)的制备

[0079]

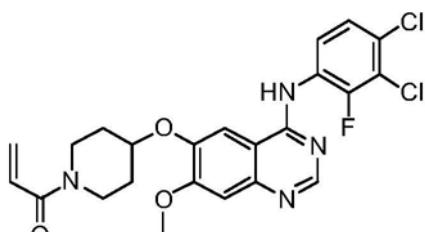


[0080] 将丙酮(740ml)添加到叔丁基4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-羧酸酯(75g),然后将其搅拌。于10分钟内向混合物中添加盐酸(145ml),并搅拌5小时。当反应完成时,过滤得到的混合物,并用丙酮(73ml)洗涤由此获得的固体。在烘箱中,30℃下干燥固体,以产生式(III)的化合物(71g,产率:99%)。

[0081] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 300MHz, ppm) δ 12.95 (bs, 1H), 9.42 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.69-7.56 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.29-3.20 (m, 4H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H)。

[0082] 实施例5:1-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-基丙-2-烯-1-酮(式(II)的化合物)的制备

[0083]

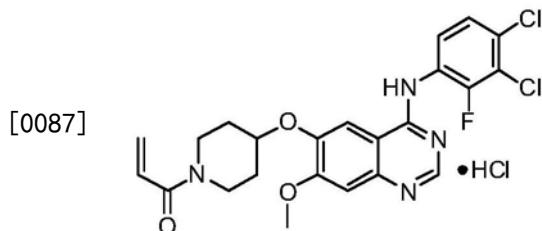


[0084] 将N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二氢氯化物

(100g) 和碳酸氢钠(66g)添加到四氢呋喃(630ml)和水(1L)的混合溶剂中,并用冰水将反应混合物的温度冷却至0℃。向反应混合物缓慢地添加超过30分钟的利用四氢呋喃(370ml)稀释的丙烯酰氯(24ml),随后在0℃搅拌30分钟。当反应完成时,将含水丙酮(2.0L)添加到得到的混合物中,将其搅拌12小时且过滤,以产生1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(72g,产率:75%)。在二氯甲烷(200ml)和甲醇(100ml)的混合溶剂中溶解因而获得的固体,添加乙酸乙酯(1.2L),并搅拌12小时。过滤得到的固体并用乙酸乙酯(100ml)洗涤。在烘箱中,40℃下干燥固体,以产生式(II)的化合物(55g,产率:76%,总产率=57%)。

[0085] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300MHz, ppm) δ 8.68 (s, 1H), 8.39 (t, 3H), 7.31 (m, 3H), 6.61 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 1.86 (m, 4H)。

[0086] 实施例6:1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮盐酸盐(式(I)的化合物)的制备



[0088] 将1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(150g)添加到甲醇(700ml)中。向其中添加用甲醇(300ml)稀释的盐酸(38.2ml),随后搅拌24小时。过滤由此获得的固体并用丙酮(100ml)洗涤。在烘箱中,于40℃下干燥合成的固体24小时,以产生式(I)的化合物(131g,产率:81%)。

[0089] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 300MHz, ppm) δ 12.31 (bs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.12-6.06 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.06-3.88 (m, 5H), 3.51 (t, 1H), 3.32 (t, 1H), 2.10 (t, 1H), 1.60 (t, 1H)。

[0090] 虽然已经关于上述具体的具体实施方式描述了本发明,应该认识到,本领域的技术人员可对本发明做出多种修改和变化,其也落入由所附权利要求限定的本发明的范围内。