

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 405/04 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410089867.5

[45] 授权公告日 2007 年 3 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1305872C

[22] 申请日 2001.6.28

[21] 申请号 200410089867.5

分案原申请号 01812051.2

[30] 优先权

[32] 2000. 6. 30 [33] US [31] 60/215508

[32] 2001. 2. 27 [33] US [31] 60/271845

[73] 专利权人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

[72] 发明人 M·S·麦克卢雷

M·H·奥斯特霍特 F·罗山加

M·J·萨谢蒂

[56] 参考文献

WO98/02437A1 1998.1.22

WO99/35146A1 1999.7.15

WO96/15118A1 1996.5.23

WO96/09294A1 1996.3.28

审查员 旭 昀

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 冬

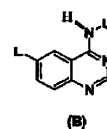
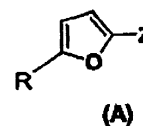
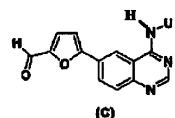
权利要求书 2 页 说明书 48 页 附图 5 页

[54] 发明名称

喹唑啉类化合物的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及制备式(C)化合物的方法,包括式(A)化合物与式(B)化合物反应生成式(C)化合物的步骤,其中各基团具有说明书中给出的含义。



Z 是 $B(OH)_2$; 或
式(A)化合物是原位生成的, 和

L 是碘或溴;

R 是 $-C(O)H$, 和

Z 是 $B(OH)_2$; 或

式(B)化合物是原位生成的, 和

L 是 $B(OH)_2$;

R 是 $-C(O)H$; 及

Z 是溴; 或

使式(B)化合物与式(A)化合物进行区域选择性的反应, 其中式(A)或式(B)的化合物都不原位生成, 和

L 是碘或溴;

$R-C(O)H$; 及

Z 是氢。

喹唑啉类化合物的制备方法

本申请是国际申请日为2001年6月28日、进入国家阶段申请号为01812051.2的题为“喹唑啉二甲苯磺酸盐化合物”申请的分案申请。

发明领域

本发明涉及制备式(C)化合物的方法,包括式(A)化合物与式(B)化合物反应生成式(C)化合物的步骤,其中所述化合物的结构以及各基团的含义如下文所述。

本发明在先技术背景

PTKs催化参与调节细胞生长和分化的各种蛋白中特异性酪氨酸残基的磷酸化。(A.F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111; S.A. Courtneidge, Dev. Supp.1, 1993, 57-64; J.A. Cooper, Semin. Cell Biol., 1994, 5(6), 377-387; R.F. Paulson, Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan, Curr. Opin. Immunol., 1996, 8(3), 394-401)。许多PTKs的不适当的或不受控制的激活,即异常PTK活性,例如过度表达或突变已经显示导致不受控制的细胞生长。

异常蛋白酪氨酸激酶(PTK)活性已经涉及许多病症包括银屑病、类风湿性关节炎、支气管炎,以及癌症。开发此类疾病的有效治疗是医药领域永恒的和不断发展的事业。包括c-erbB-2、EGFr和erbB-4的PTKs的erbB家族,是已经引起人们兴趣的作为治疗靶的一组PTKs。目前具有特殊兴趣的是erbB家族PTKs在过度增生性疾病,特别是在人类恶性病变中的作用。升高的EGFr的活性已经,例如涉及到非-小细胞肺癌、膀胱癌,及头颈部癌。此外,增强的c-erbB-2的活性已经涉及到乳房癌、卵巢癌、胃癌及胰腺癌。因而,抑制erbB

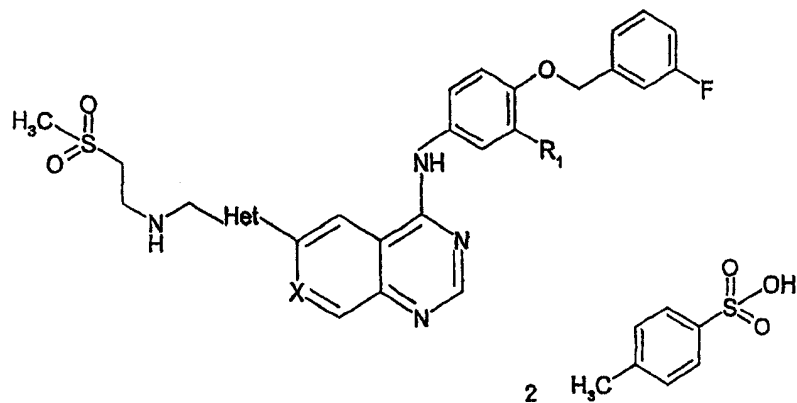
家族 PTKs 可以提供其特征为异常 erbB 家族 PTK 活性的疾病的治疗。erbB 家族 PTKs 的生物学作用及其与各种病症的关系在例如美国专利 5,773,476; 国际专利申请 WO99/35146; M.C. Hung 等, *Seminars in Oncology*, 26: 4, Suppl. 12(八月) 1999, 51-59; Ullrich 等, *Cell*, 61: 203-212, 四月 20, 1990; Modjtahedi 等, *Int'l. J. of Oncology*, 13: 335-342, 1998; 以及 J.R. Wooburn, *Pharmacol. Ther.*, 82: 2-3, 241-250, 1999 中已有讨论。

1999 年 1 月 8 日提交的国际专利申请 PCT/EP99/00048, 并在 1999 年 7 月 15 日公开的 WO 99/35146 讨论了包括 erbB 家族 PTKs 的 PTKs。该公开的申请公开了二环杂芳香化合物, 包括 N-{3-氟代-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺; (4-(3-氟-苄氧基)-3-氟苯基)-(6-(2-((2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基)-噻唑-4-基)喹唑啉-4-基)-胺; 以及(4-(3-氟-苄氧基)-3-溴苯基)-(6-(5-((2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基)-咪喃-2 基)喹唑啉-4-基)-胺及其盐酸盐。这些化合物显示抑制 erbB 家族 PTKs 的活性。然而, 二-HCl 盐存在的问题是当其如果以药物形式应用时, 它可能暴露在湿度(例如, 20-75%相对湿度(RH))下, 它将吸收大量的水。结果, 该化合物作为药物的适合性受到损害, 除非研究出特殊的处理及储藏方法。

本发明者已经确定了新的 4-喹唑啉胺的二甲苯磺酸盐, 它适于用作 erbB 家族 PTKs 的抑制剂。这些二甲苯磺酸盐具有优于本领域公开的 4-喹唑啉胺的二-HCl 盐的吸湿特性。而且, 该化合物可以结晶形式制备, 因而增强了物理稳定性。即当暴露于湿度较宽的范围下, 本发明的二甲苯磺酸盐吸收少量的水, 并且可以制成物理学上稳定的结晶形式, 因而增强了其作为药物的适合性。

发明公开

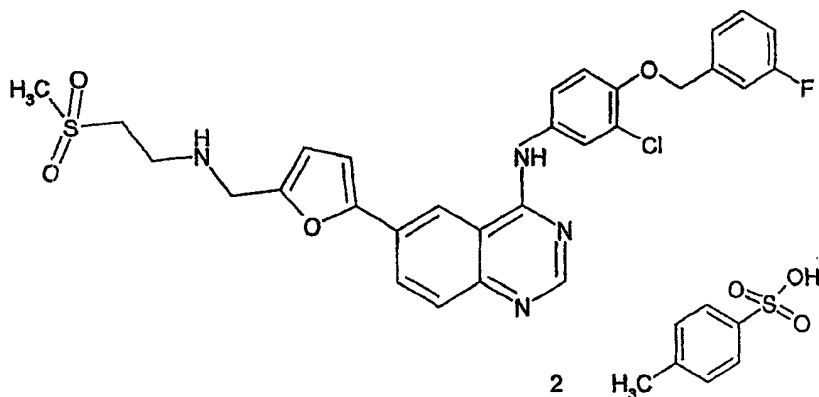
在本发明的第一个方面，提供式(I)化合物及其无水合物或水合物形式，



(I)

其中，R₁是Cl或Br；X是CH、N或CF；及Het是噻唑或呋喃。

在本发明的第二个方面，提供式(II)化合物及其无水合物或水合物形式，



(II)

在本发明的第三个方面，提供包括治疗有效量的式(I)化合物及其无水合物或水合物形式的药用组合物。

在本发明的第四个方面，提供包括治疗有效量的式(II)化合物及其无水合物或水合物形式的药用组合物。

在本发明的第五个方面，提供治疗哺乳动物疾病的方法，所述疾病的特征为至少一种 erbB 家族 PTKs 的异常活性，该方法包括对所述哺乳动物给予治疗有效量的式(I)化合物或其无水合物或水合物形式。

在本发明的第六个方面，提供治疗哺乳动物因蛋白酪氨酸激酶活性异常介导的疾病的方法，包括给予所述哺乳动物有效抑制至少一种 erbB 家族蛋白的量的式(I)化合物或其无水合物或水合物形式。

在本发明的第七个方面，提供用于治疗的式(I)化合物，或其无水合物或水合物形式。

在本发明的第八个方面，提供式(I)化合物，及其无水合物或水合物形式，在制备用于治疗特征为 erbB 家族 PTK 活性异常的疾病药物中的用途。

图的简要说明

图 1 描绘了 N-{3-氯代-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪唑基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐无水物的粉末 X-射线衍射图形。

图 2 描绘了 N-{3-氯代-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪唑基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物的粉末 X-射线衍射图形。

图 3 (a)和(b)描绘了(a)N-{3-氯代-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪唑基]-4-喹唑啉胺一水合物二甲苯磺酸盐和(b)N-{3-氯代-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪唑基]-4-喹唑啉胺的二-HCl 盐的水吸收曲线。

图 4 描述 N-{3-氯代-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪唑基]-4-喹唑啉胺的一水合物二甲苯磺酸盐和二-HCl 盐的水吸收曲线的比较。

图 5 描绘了 N-{3-氯代-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺的无水物和一水合物的晶形在稳定性试验前与试验后的粉末 X-射线衍射图形。上图显示纯结晶形式的图型。中图显示在相当于 7%RH 的水活性(water activity)时,对结晶浆液(slurry)在试验开始和试验第 1 天内得到的结果。底图显示在相当于 15%RH 的水活性时,对结晶浆液在试验开始和试验第 1 天内得到的结果。

本发明的详述

此处所用术语“有效量”表示可以引起由,例如研究人员或临床医生所探寻的组织、系统、动物或人的生物学的或医学反应的药物或药剂的量。进一步,术语“治疗有效量”表示与相应的没有接受此种量的患者比较,产生改善的治疗、治愈、预防,或缓解疾病、紊乱或副作用,或者减少疾病或紊乱恶化的比率的任何量。

此处所用术语“烷基”是指具有从一至十二个碳原子的直链或支链烃。此处所用“烷基”的实例包括,但不限于,甲基、乙基、异丙基、正丙基、正丁基、正戊基、异丁基等。

可以理解,除各式的定义特别限定或者另有特别限定外,下述实施方案涉及如此处定义的式(I)和式(II)、(III),或(IV)的范围内的化合物。也可以理解本发明的实施方案包括在此描述的用途、组合物及制备方法,当涉及式(I)化合物的描述时,该描述适用于式(II)、(III)及(IV)的化合物。

如上所述,本发明化合物包括式(I)化合物或其无水合物或水合物形式的化合物,其中, R_1 是 Cl 或 Br; X 是 CH、N 或 CF; 及 Het 是噻唑或咪喃。

式(I)化合物的侧链 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ 可以连接于基团 Het 的任何合适的位置上。类似地,喹唑啉核的苯基可以连接于基团 Het 的任何合适的位置上。

在一个实施方案中， R_1 是 Cl；X 是 CH；及 Het 是咪喃；优选式 (II) 化合物及其无水合物或水合物形式。

式 (II) 化合物的化学名为 N-{3-氯代-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐。

在一个实施方案中，所述化合物是式 (II) 化合物一水合物形式。在又一个实施方案中，该一水合物形式的含水量为 1.5 至 3.0，优选 1.7 至 2.5，更优选 1.8 至 2.2 百分比重量。

在另一实施方案中，所述化合物是式 (II) 化合物无水合物形式。在一个实施方案中，该无水合物形式的含水量少于 1.5，优选少于 1.0，更优选少于 0.5 百分比重量。

在再一个实施方案中，所述化合物是式 (II) 化合物，其特征为粉末 X-射线衍射图形，包括表 1 的峰。

表 1

2 θ 角(度)	d-间距(埃)
4.8	18
8.7	10
18.0	4.9
18.9	4.7
21.0	4.2
22.3	4.0

*基于 Cu 的 $K\alpha$ 衍射。 $K\alpha_2$ 先于峰位置移动

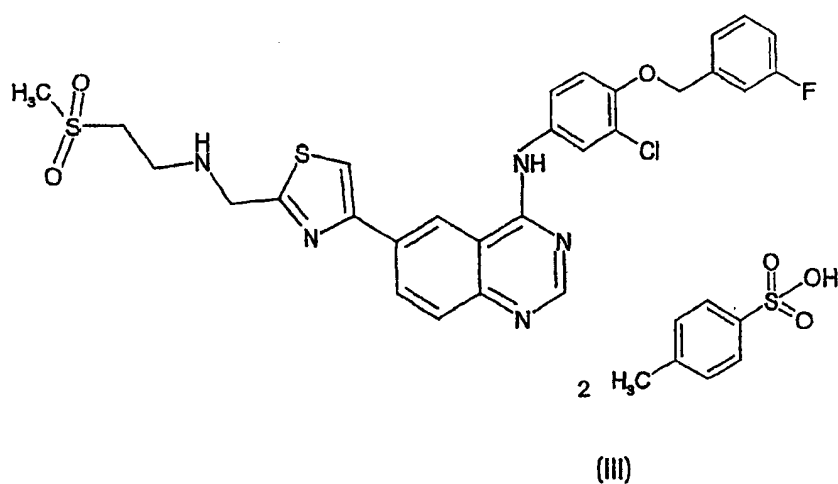
在另一个实施方案中，所述化合物是式 (II) 化合物，其特征为粉末 X-射线衍射图形，包括表 2 的峰。

表 2

2 θ 角(度)	d-间距(埃)
6.6	13
8.3	10
11.5	7.7
18.1	4.9
21.1	4.2

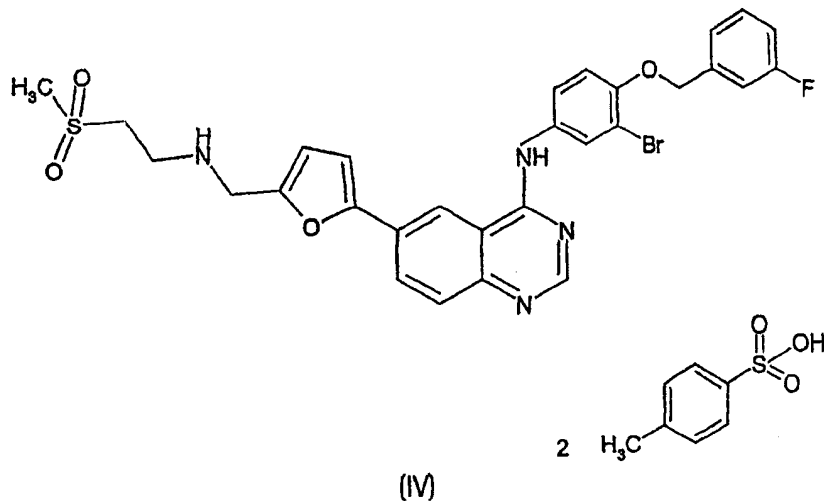
*基于 Cu 的 $K\alpha$ 衍射。 $K\alpha_2$ 先于峰位置移动

在一个替代实施方案中, R_1 是 Cl; X 是 CH; 及 Het 是噻唑; 优选式(III)化合物及其无水合物或水合物形式:



式(III)化合物为(4-(3-氟苄氧基)-3-氯苯基)-(6-(2-((2-甲磺酰基-乙基氨基)-甲基)-噻唑-4-基)喹啉-4-基)-胺二甲苯磺酸盐。

在另一替代实施方案中, R_1 是 Br; X 是 CH; 及 Het 是咪喃; 优选式(IV)化合物及其无水合物或水合物形式。所述式(IV)如下:



式(IV)化合物为(4-(3-氟苄氧基)-3-溴苯基)-(6-(5-((2-甲磺酰基-乙基氨基)-甲基)-呋喃-2-基)喹唑啉-4-基)-胺二甲苯磺酸盐。

式(I)化合物，包括式(II)、(III)及(IV)的化合物，均包括在它们基本纯的无水合物或水合物形式，以及水合的和无水合物形式的混合物的范围内。也可以理解，此类化合物包括结晶或无定形的形式及结晶和无定形形式的混合物。

用于治疗时，治疗有效量的式(I)化合物，以及其无水合物或水合物形式，可以作为原料化学品给药，也可以作为药用组合物的活性成分存在。因此，本发明进一步提供药用组合物，该组合物包括治疗有效量的式(I)化合物和其无水合物或水合物形式，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂，或赋形剂。式(I)化合物和其无水合物或水合物形式如上所述。所述载体、稀释剂或赋形剂从与其它制剂成分适配的意义上说是可接受的，以及对其接受者是无害的。根据本发明的另一个方面，也提供了一种包括将式(I)化合物和其无水合物或水合物形式与一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合来制备药用组合物的方法。

式(I)化合物和其无水合物或水合物形式可以配制成通过任一途径给药的剂型，而合适的给药途径将取决于所治疗的疾病以及接受治疗的患者。合适的药物制剂包括用于口服、直肠、鼻腔的；局部

的(包括口腔的、舌下的及经皮的制剂), 阴道或胃肠外(包括肌内、皮下、静脉内, 以及直接进入感染组织)的给药的制剂, 或者适合于经吸入或吹入的给药形式。如合适时, 所述制剂可以方便地以不连续的剂量单位出现及可以通过药学领域公知的任何方法制备。

口服给药采用的药物制剂可以不连续的剂量单位出现, 例如胶囊或片剂; 粉末剂或颗粒剂; 溶液剂或在含水或非水的液体中的悬浮液; 可食用的泡沫剂(foams)或起泡剂(whips); 水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

例如, 对于片剂或胶囊剂的口服给药, 活性药物成分可以与口服的、非毒性的药学上可接受的惰性载体诸如乙醇、甘油, 水等混合。通过将所述化合物粉碎成合适的细度(fine size)并与类似粉碎的药学上可接受的载体诸如淀粉或甘露醇一样的可食用的碳水化合物混合来制备粉末剂。调味剂、防腐剂、分散剂及着色剂也可存在。

通过制备上述粉末混合物并将之填满生成的明胶壳中制备胶囊剂。在充填之前可以将助流剂(Glidant)和润滑剂, 例如硅胶、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇加至该粉末混合物中。也可以加入崩解剂或助溶剂诸如琼脂、碳酸钙或碳酸钠, 以便在摄入胶囊时改善药物的可利用性。

此外, 当需要及必需时, 也可以将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂以及着色剂掺入所述混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜素; 天然的或合成的树胶如阿拉伯胶、黄蓍胶或藻酸钠; 羧甲基纤维素钠、聚乙二醇、蜡等等。用于这些剂量形式中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于, 淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。通过例如制备粉末混合物, 制粒或成团(slugging), 加入润滑剂和崩解剂, 并压制成片来制备片剂。通过将适当粉碎的所述化合物与上述的稀释剂或基质(base), 并任选与粘合剂诸如羧甲基纤维素、藻酸盐(alginate)、明胶, 或聚乙烯吡

咯烷酮；溶液延迟剂诸如石蜡；重吸收促进剂诸如季盐和/或吸收剂诸如膨润土、高岭土或磷酸二钙混合来制备粉末混合物。该粉末混合物可以通过使用粘合剂诸如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶(acacia mucilage)或纤维素或聚合物材料的溶液制粒并压制过筛。作为制粒的替换方法，所述粉末混合物也可以通过制片机产生并使不完整形成的碎块破裂成颗粒。可以通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油润滑所得颗粒以防粘在成片模具上。然后将润滑的混合物压制成片。本发明的化合物也可以不经过制粒及成团的步骤，而与自由流动的情性载体结合并直接压成片剂。透明的或不透明的保护性包衣包括囊壳的密封包衣、糖衣或聚合物材料并可以使用蜡抛光包衣。可以将染料加至这些包衣中以区别不同的单位剂量。

口服液体诸如溶液、糖浆及酏剂可以按剂量单位的形式制备，以给出含有预定量的所述化合物的给定的量。糖浆剂可以通过将所述化合物溶于合适味道的水溶液中来制备，而酏剂则通过使用无毒性的酒精溶媒来制备。悬浮液可以通过将所述化合物分散在无毒性的介质中制备。也可以加入助溶剂及乳化剂如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚、防腐剂、矫味填充剂如薄荷油或天然甜味素或者糖精或其他人造甜味素等。

适当时，用于口服给药的剂量单位的制剂可以微囊化。为了延长或延缓释放也可以例如通过以聚合物，蜡或类似物包衣或包埋微粒物质来制备所述制剂。

式(I)化合物，和其无水合物或水合物形式也可以以脂质体释放系统，例如小的单层囊(unilamellar vesicles)、大的单层囊及多层囊的形式给药。脂质体可以由不同磷脂，例如胆固醇、硬脂胺(stearylamine)或卵磷脂形成。

式(I)化合物和其无水合物或水合物形式也可以通过使用单克隆抗体作为与所述化合物分子偶合的单一载体来释放。所述化合物也可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶合。此类聚合物可以包

括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羧丙基甲基丙烯酸酰胺-苯酚、聚羧丙基乙基天冬氨酸酰胺(aspartamide)苯酚, 或由棕榈酰残基取代的聚乙烯氧化物聚赖氨酸。而且, 所述化合物可以偶合至一类有益于得到的药物控制释放的可生物降解的聚合物上, 所述聚合物为, 例如, 聚乳酸(poly-lactic acid)、polyepsilon 己内酯、聚羧基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯及交联的或两性分子水凝胶的嵌段共聚物。

适合于经皮给药的药物制剂可作为不连续的贴剂形式存在以保持与接受者表皮延长时间的密切接触。例如, 所述活性成分可以通过如在 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318(1986)中一般描述的离子电渗疗法, 从所述贴剂中释放。

适合于局部给药的药物制剂可以配制为油膏剂、乳膏剂、悬浮剂、洗剂、粉末剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

为治疗眼部或其它表面组织, 例如口腔和皮肤, 所述制剂优选用作局部油膏剂或乳膏剂。当配制成油膏剂时, 所述活性成分可通过含蜡的油膏基质或水可混溶的油膏基质使用。或者, 所述活性成分可用水包油的乳膏基质或油包水基质配制成乳膏剂。

适合于对眼的局部给药的药物制剂包括眼滴剂, 其中所述活性成分溶解于或悬浮于合适的载体中, 特别是含水溶剂中。

适合于口腔内局部给药的药物制剂包括糖锭剂、润喉片及漱口液。

适合于直肠给药的药物制剂可作为栓剂或灌肠剂存在。

适合于鼻腔给药的载体为固体的药物制剂包括具有粒径在, 例如 20 至 500 微米范围内的未加工的粉末, 它通过吸入的形式给药, 即由盛有粉末的容器向上抵近鼻部, 通过鼻腔通道快速吸入的形式给药。对于作为鼻腔喷雾剂或滴鼻剂给予的合适制剂的载体是液体, 包括所述活性成分的水溶液或油溶液。

合适于通过吸入给药的药物制剂包括细颗粒的粉尘或喷雾，它们可以通过计量的、剂量加压气雾剂、喷雾器或吹入器的多种类型的方法释放。

适合于阴道给药的药物制剂可以作为阴道栓剂、止血塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂存在。

适合于非肠道给药的药物制剂包括水液或非水液的灭菌注射液，它们可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂及可使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质；以及可以包括悬浮剂及增稠剂的水液或非水液的灭菌悬浮液。所述制剂可以存在于单位剂量或多剂量的容器中，例如密封的安瓶或小瓶(vials)内，以及可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存，仅需要在使用前，即刻加入灭菌液体载体，例如注射用水。临时用的注射溶液或悬浮液可以从灭菌粉末、胶囊及片剂制备。

应该理解，除上述特别提及的成分外，考虑到所提及的制剂类型，所述制剂可以包括本领域常规的其它试剂，例如适合于口服给药的制剂可以包括矫味剂。

本发明也提供治疗特征为至少一种 erbB 家族 PTKs 异常活性的哺乳动物疾病的方法，该方法包括给予所述哺乳动物治疗有效量的式(I)化合物，及其无水合物或水合物形式。式(I)化合物及其无水合物或水合物形式如上所述。

此处异常的 PTK 活性是指任一 erbB 家族 PTK 活性偏离所预期的特定哺乳动物对象的正常 erbB 家族的蛋白激酶的活性。异常 erbB 家族 PTK 活性形式可表现为，例如为异常增高的活性，或者周期的异常，及/或者 PTK 活性的控制。因此，此种异常活性可以产生，例如由蛋白激酶的过度表达或突变导致不适当的或不可控制的活性。此外，应该理解，不需要的 PTK 活性可能存在不正常的来源，例如恶性肿瘤。因此，PTK 活性水平并不是被认作异常的不正常，而是其活性源自不正常的来源。

式(I)化合物及其无水合物或水合物形式，是一种或多种 erbB 家

族 PTKs 的抑制剂，并因此具有治疗特征为异常的 erbB 家族 PTK 活性的哺乳动物，特别是人的疾病的效用。在本发明的一个实施方案中，所治疗的疾病的特征为至少一种选自 EGFr、c-erb-B2 和 c-erb-B4 的 erbB 家族 PTK 显示异常活性。在另一个实施方案中，所治疗的疾病的特征为至少两种选自 EGFr、c-erb-B2 和 c-erb-B4 的 erbB 家族 PTKs 显示异常活性。在所述治疗方法的一个实施方案中，式(I)化合物及其无水合物或水合物形式抑制至少一种选自 EGFr、c-erb-B2 和 c-erb-B4 的 erbB 家族 PTK。在所述治疗方法的另一个实施方案中，式(I)化合物或其无水合物或水合物形式抑制至少两种选自 EGFr、c-erb-B2 和 c-erb-B4 的 erbB 家族 PTKs。

因此，也提供治疗由哺乳动物的异常蛋白酪氨酸激酶活性介导的疾病的方法，包括：给予所述哺乳动物有效量的抑制至少一种 erbB 家族蛋白的式(I)化合物及其无水合物或水合物形式。在一个实施方案中，所述方法包括给予有效量的抑制至少两种 erbB 家族蛋白的式(I)化合物及其无水合物或水合物形式。

所指疾病可以是特征为异常 PTK 活性的任一疾病。如上所述的此类疾病，包括，但不限于癌症和银屑病。在优选的实施方案中，所述疾病是癌症。在更优选的实施方案中，所述癌症是非-小细胞肺癌、膀胱癌、前列腺癌、脑瘤、头颈癌、乳房癌、卵巢癌、胃癌、直肠结肠癌，或胰腺癌。

式(I)化合物及其无水合物或水合物形式的治疗有效量取决于多种因素，但不限于哺乳动物的年龄、体重，所需治疗的确切疾病及其严重程度，制剂的特性，以及给药的途径，以及最终在于主治医师或兽医的判断力。典型地，用于治疗的式(I)化合物及其无水合物或水合物形式以每天 0.1 至 100 mg/kg 接受者(哺乳动物)体重的范围内给药，更通常地在每天 1 至 10 mg/kg 体重的范围内给药。可接受的每日剂量可以从 0.1 至约 1000mg/天，及优选从 0.1 至约 100mg/天。

上述的式(I)化合物及其无水合物或水合物形式，在治疗以及在

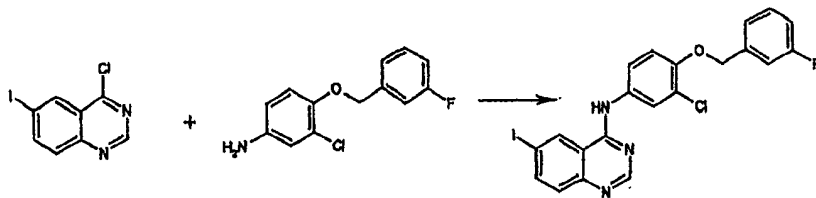
生产治疗特征为至少一种 erbB 家族 PTK 的异常活性的哺乳动物的疾病的药物方面是有用的。在本发明的一个实施方案中，所制备的药物在治疗特征为至少一种选自显示异常活性的 EGFr、c-erb-B2 和 c-erb-B4 的 erbB 家族 PTK 的疾病方面是有用的。在另一个实施方案中，所制备的药物在治疗特征为至少两种选自显示异常活性的 EGFr、c-erb-B2 和 c-erb-B4 的 erbB 家族 PTKs 的疾病的方面是有用的。在所述应用的一个实施方案中，用于生成药物的式(I)化合物或其无水合物或水合物形式，抑制至少一种选自 EGFr、c-erb-B2 和 c-erb-B4 的 erbB 家族 PTK。在所述应用的另一个实施方案中，用于生成药物的式(I)化合物或其无水合物或水合物形式，抑制至少两种选自 EGFr、c-erb-B2 和 c-erb-B4 的 erbB 家族 PTKs。

所治疗的疾病如上所述。

按照如上涉及的 1999 年 1 月 8 日提交的国际专利申请号 PCT/EP99/00048 及 1999 年 7 月 15 日公开的 WO 99/35146 中的方法可以制备式(I)、(II)、(III)，或(IV)的化合物的游离碱和 HCl 盐。此方法的示意图在下述流程 A 中呈现。WO 的参考的具体页码在 99/35146 以下流程中给出。所述式(II)化合物的游离碱用作通用流程的实例。

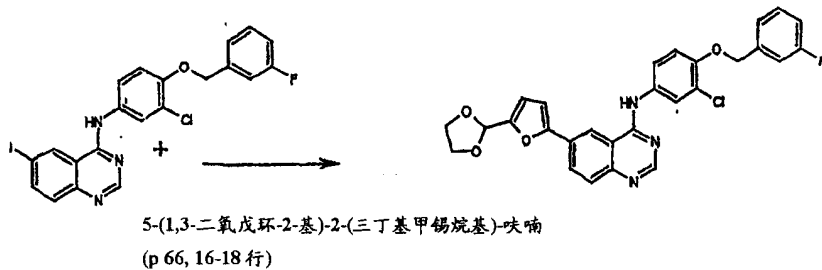
流程 A

步骤 A- 用含有 4-氯嘧啶环的双环系与胺反应(p. 55, 21-33 行, p 69, 30-34 行, p 74, 35 行至 p 75, 4 行)

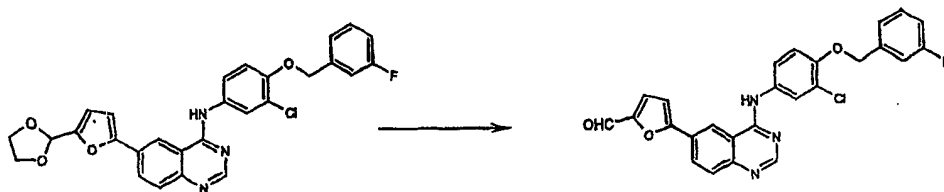


(p 60, 15-16 行) (p 64-65)

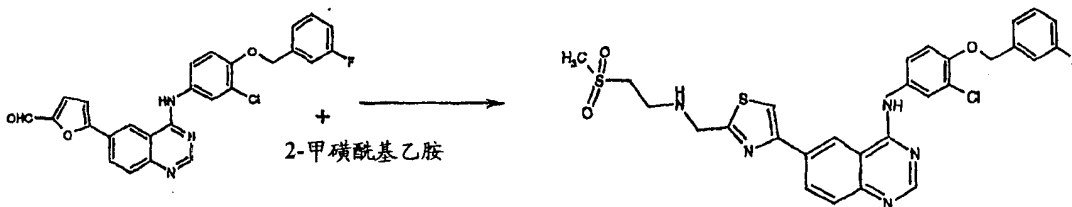
步骤B- 用步骤A的产物与杂芳基锡试剂反应(p. 55, 33行-p 56, 9行)



步骤C- 除去 1,3-二氧戊环-2-基保护基释放醛 (p. 56, 11行)



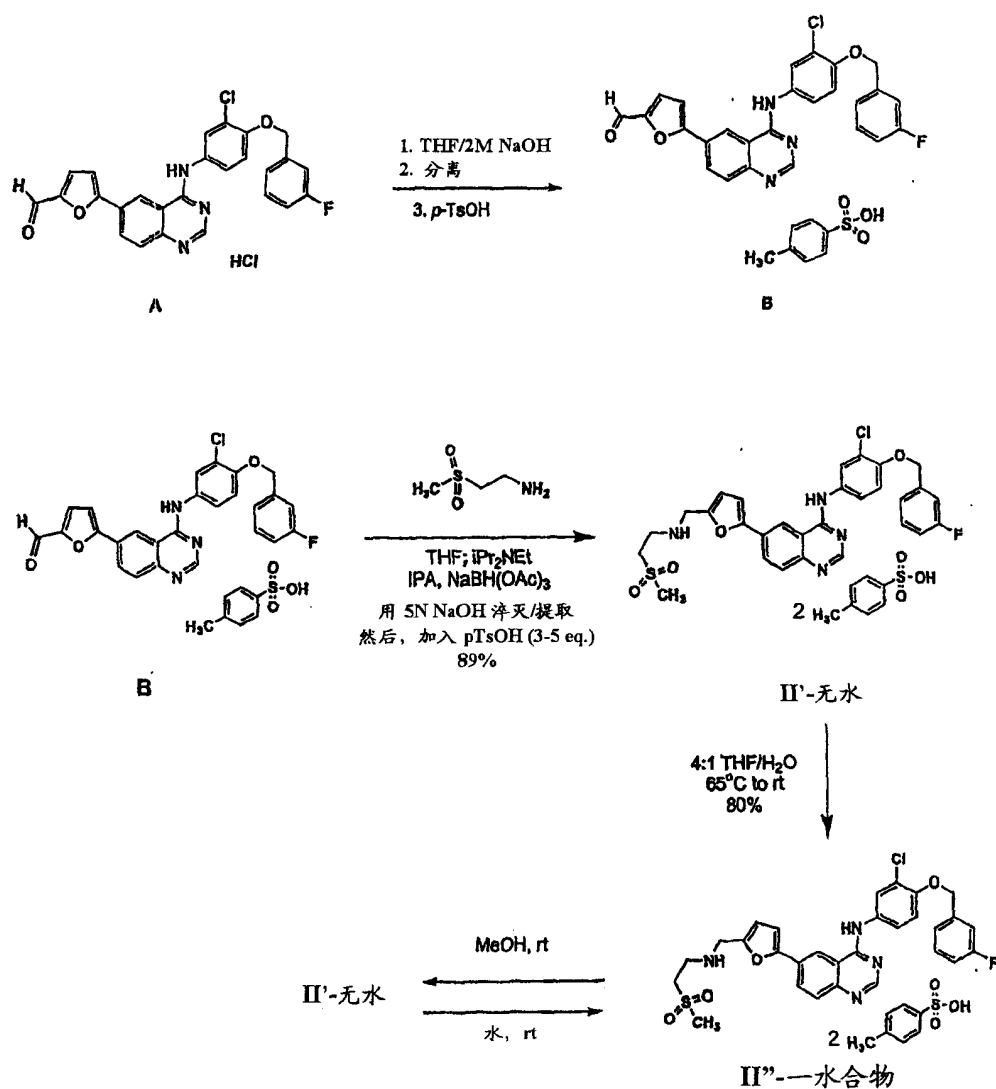
步骤D- 醛与胺经还原胺化的反应 (p. 56, 20-32行; 实施例 29- p. 100, 18-29行)



式(II)化合物, 即 N-{3-氯代-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐已制得两种截然不同的形式, 无水合物形式(流程B中的式II')和一水合物形式(流程B中的式II'')。这些形式的关系通过下述流程B说明。可通过下述制备 N-{3-氯代-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐的无水形式: (a) 在二异丙基-乙胺存在下, 使 5-(4-[3-氯代-4-(3-氟代苄氧基)苯胺基]-6-喹唑啉基)-咪喃-2-甲醛(carbaldehyde) (流程B中的式B)与

2-(甲磺酰基)乙胺在四氢呋喃中反应,接着(b)于室温下,将此溶液引入在四氢呋喃中的三乙酸基硼氢化钠浆状物中,(c)加入5N氢氧化钠以调节pH在10-11的范围内,(d)分离所得的四氢呋喃有机相,然后(e)将对甲苯磺酸水合物加至该有机相中,得到二甲苯磺酸盐无水合物。在流程B中描述了本发明化合物的无水二甲苯磺酸盐转成一水合物及转回至无水合物的相互转化。由所述甲醛的HCl盐(流程B的式A)制备所述5-(4-[3-氯代-4-(3-氟代苄氧基)苯胺基]-6-喹唑啉基)-呋喃-2-甲醛的甲苯磺酸盐。N-{3-氯代-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐及其无水的和一水合物形式的制备被用作实例。如本领域技术人员所公认,也可以通过类似的方法制备其他的式(I)化合物及其无水的和一水合物形式。

流程 B

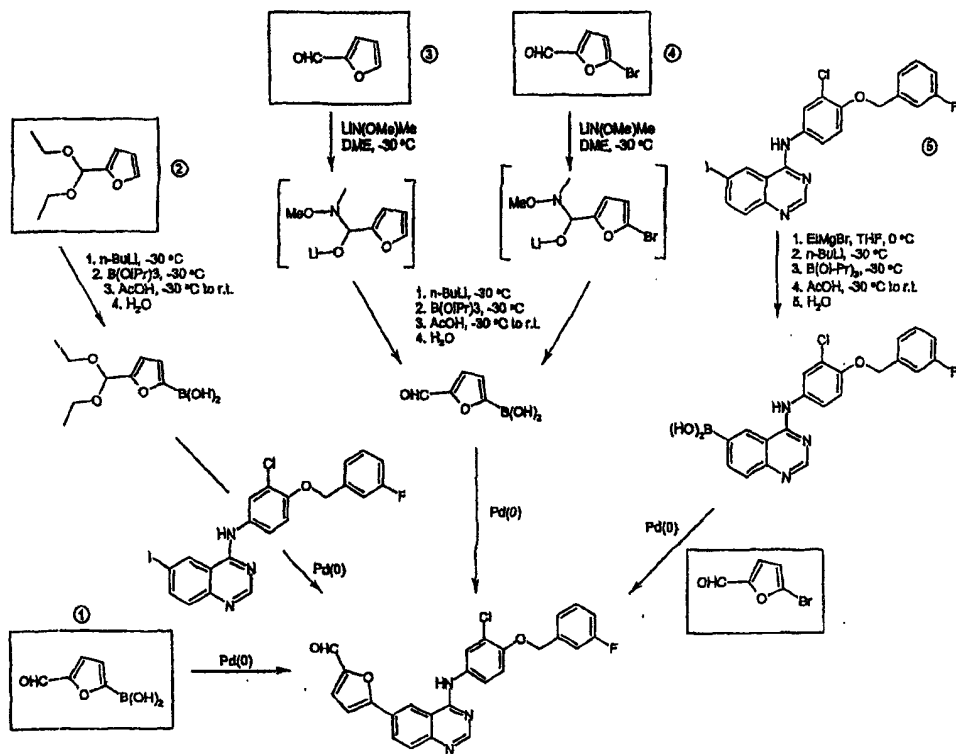


除上述的流程 A 所述的策略外, 可以通过不同的合成策略, 应用钯(0)介导的喹唑啉与取代的呋喃中间体的偶合, 来制备流程 B 的化合物 A。

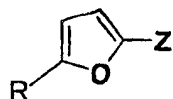
流程 C 描述五种钯(0)介导的偶合策略, 以合成流程 B 的化合物 A。合成(1), 在先技术的方法, 包括在 Suzuki 反应中使用商业可得到的 5-甲酰基-2-呋喃基硼酸。合成(2)至(5)表示本发明的各种实施方案, 这些方案包括: (2)产生 5-(二乙氧基甲基)-2-呋喃基硼酸及其在 Suzuki 偶合中的原位(in situ)使用, (3)经用 N,O-二甲基羟胺对甲酰基

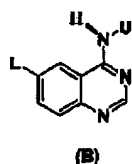
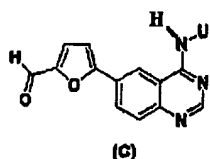
部分的保护, 由 2-呋喃甲醛原位生成 5-甲酰基-2-呋喃基硼酸, 并在 Suzuki 偶合中的原位使用, (4) 经用 N,O-二甲基羟胺保护甲酰基部分, 由 5-溴代-2-呋喃甲醛原位生成 5-甲酰基-2-呋喃基硼酸, 并在 Suzuki 偶合中原位使用, 及最后(5)用 5-溴代-2-呋喃甲醛经原位逆向 Suzuki 偶合产生 4-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯胺基}-6-喹唑啉基硼酸(由 N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-碘代-4-喹唑啉基胺制备)。

流程 C



流程 C 的反应, 参考式(C)、(A)和(B)描述如下





在流程 C 的(1)中, 商业上可得到的 5-甲酰基-2-咪喃基硼酸, 即式(A)化合物, 其中 R 是 $-C(O)H$ 和 Z 是 $-B(OH)_2$, (Frontier Scientific, Inc; Logan UT), 经催化的钯(0)-介导的偶合(Pure Appl. Chem. 1994, 66, 213; Synth. Commun. 1981, 11, 513)高得率地生成所需的式(C)化合物。特别地, 通过将式(B)化合物, 其中 L 是碘或溴, 优选碘且 U 是此文中所述的有机基团, 与 1.0-1.5 摩尔当量的 5-甲酰基-2-咪喃基硼酸, 在醚性溶剂中混合来制备式(C)化合物, 所述醚性溶剂有例如, 但不限于, 乙醚、四氢咪喃、二氧六环、乙二醇二乙醚(也称为 1,2-二甲氧基乙烷和乙二醇二甲醚)也称为 1,2-二甲氧基乙烷或 DME。然后加入下述列出的钯催化剂, 包括乙酸钯(II)、氯化钯(II)、披钯碳、二氯[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、反式-二氯代双(三苯基膦)钯(II)。优选的催化剂是披钯碳。然后将该反应物加热至 $25^{\circ}C$ 和 $120^{\circ}C$ 之间 1-24 小时, 然后冷至室温并过滤。然后该溶液用无机酸或有机酸, 例如对-甲苯磺酸一水合物处理, 高得率地分离式(C)化合物的无机酸盐或对-甲苯磺酸盐。

另一个获取式(C)化合物的方法应用预备的(advancing)式(A)化合物粗溶液, 其中 Z 是 $-B(OH)_2$ 和 R 是 $-C(Q)(T)W$, 其中 Q 和 T 是 O-烷基, 而烷基如文中所定义并优选乙基, 及 W 是氢, 与式(B)化合物, 其中 L 是碘或溴及 U 是有机基团, 使用“配位体较少(ligand-less)”

的与披钇碳不同的催化剂,以钇(0)介导的联芳基偶合(在 J. Org. Chem. 1996, 61, 9556 及在此引用的参考文献中描述的与原位生成的硼酸进行 Suzuki 交叉偶合)。在 Org. Lett. 1999, 1, 965; Org. Process Res. Dev. 1999, 3, 248; 及 Tetrahedron Lett. 1994, 35, 3277 中报道了“配位体较少”的钇的这样的应用。在流程 C 的(2)中部分描述的本方法的优选实施方案,为(i)提供原位产生的咪喃基锂化物(lithiate),一种式(A)的化合物,其中 Z 是 Li 及 R 是 -C(Q)(T)W, 其中 Q 和 T 是 O-烷基,优选乙氧基,及 W 是氢,为(ii)提供随后生成的相应的硼酸,其中 Z 是 B(OH)₂ 和 R 是 -C(Q)(T)W, 其中 Q 和 T 是 O-烷基,优选乙氧基,及 W 为氢,及为(iii)提供钇(0)介导的联芳基偶合,以构成所需的式(C)化合物。所述方法应用醚性溶剂。这些醚性溶剂可以包括但不限于,乙醚、四氢咪喃、二氧六环、1,2-二乙氧基乙烷和 DME。优选的溶剂是 DME。观察到优选的溶剂提供超过公开的由 2-咪喃甲醛缩二乙醇生成合成的 5-甲酰基-2-咪喃基硼酸的方法的明显改进(Synth. Commun. 1998, 28, 1013)。另一个合适的原位生成 5-甲酰基-2-咪喃基硼酸的前体包括 2-(2-咪喃基)-1,3-二氧戊环。本方法的优点包括用烷基锂,优选正-丁基锂,在较高的温度(-20℃在 DME 中与-40℃在四氢咪喃中比较)使式(A)的化合物脱离子化,其中 Z 是氢和 R 是 -C(Q)(T)W, 其中 Q 和 T 是 O-烷基,优选乙氧基,及 W 是氢。随后用硼酸三烷基酯,优选用在 DME 中的硼酸三异丙基酯处理式(A)的化合物,其中 Z 是锂和 R 是 -C(Q)(T)W, 其中 Q 和 T 是 O-烷基,优选乙氧基,及 W 是氢,也提供较高转化成式(A)化合物的硼酸酯,其中 Z 是 B(O-异丙基)₃Li 和 R 是 -C(Q)(T)W, 其中 Q 和 T 是 O-烷基,优选乙氧基,及 W 是氢。在用于接着的 Suzyki 偶合的制备中,将原位产生的硼酸酯于室温以其特定的顺序首先用乙酸处理,接着加入水水解成式(A)化合物的硼酸,其中 Z 是 B(OH)₂ 和 R 是 -C(Q)(T)W, 其中 Q 和 T 是 O-烷基,其中烷基如此文中所定义并优选乙基,及 W 是氢。也观察到在先技术的改进,对比四氢咪喃,由使用 DME 延伸

至使用硼酸中间体的钇(0)介导的联芳基偶合得到式(C)化合物。此种方法的改进包括更固定的得率, 更短的反应时间, 及提高的纯度分布。

在另一个实施方案中。式(C)化合物可以由钇(0)介导的 5-甲酰基-2-呋喃基硼酸, 式(A)化合物(其中 Z 是 $-B(OH)_2$)的联芳基联合, 原位产生式(B)化合物, 其中 L 是碘或溴及 U 是有机基团来生成(见流程(C)的(3))。本方法使用作为缩醛胺(aminal)锂化物的醛官能团, 在例如 2-呋喃甲醛与选自吗啉、N,O-二甲基羟胺、1-甲基哌嗪或 N^1,N^1,N^2 -三甲基-1,2-乙二胺的仲胺的锂阴离子的反应中原位保护。在本法中的优选的胺是 N,O-二甲基羟胺。胺锂化物的生成是通过于低温下在醚性溶剂如四氢呋喃或 DME 中, 用烷基锂试剂, 优选正-丁基锂, 处理所述胺完成的。然后将该胺锂阴离子溶液与 2-呋喃甲醛混合原位生成缩醛胺锂化物, 一种式(A)化合物, 其中 Z 是氢, R 是 $-C(Q)(T)W$, 其中 Q 是 $NR'R''$, 其中 R' 是 O-烷基, 优选甲氧基及 R'' 是如本文所定义的烷基, 优选甲基或者 R' 和 R'' 各自独立为如本文所定义的烷基; T 是 O-Li 及 W 是氢。然后于低温用另外的摩尔当量的烷基锂, 优选正-丁基锂处理该溶液, 生成呋喃基锂化物, 一种式(A)化合物, 其中 Z 是 Li 和 R 是 $-C(Q)(T)W$, 其中 Q 是 $NR'R''$, 其中 R' 是 O-烷基, 优选甲氧基及 R'' 是烷基, 优选甲基或者 R' 和 R'' 各自独立为如本文所定义的烷基, T 是 O-Li 及 W 是氢。然后于低温下用硼酸三烷基酯, 优选硼酸三异丙基酯处理该溶液, 生成一种式(A)化合物, 其中 Z 是 $B(O\text{-异丙基})_3Li$ 和 R 是 $-C(Q)(T)W$, 其中 Q 是 $NR'R''$, 其中 R' 可以是 O-烷基, 优选甲氧基及 R'' 是如文中所定义的烷基, 优选甲基或者 R' 和 R'' 各自独立为如文中所定义的烷基; T 是 O-Li 及 W 是氢, 在经加入或者无机酸或者有机酸, 如乙酸的溶液中水解成 5-甲酰基-2-呋喃基硼酸。该原位生成的 5-甲酰基-2-呋喃基硼酸容易地经过钇(0)介导的联芳基偶合生成式(C)化合物。

当使用卤素(Z 是溴或碘)取代的 2-呋喃甲醛衍生物, 优选 5-溴代

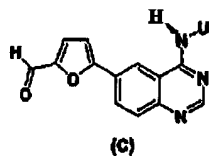
-2-甲酰基咪喃时，也可以使用在前文中描述的方法得到式(C)化合物。即，式(A)化合物，其中 Z 是溴和 R 是 -C(O)H(见流程 C 的(4))。

可选择地，式(C)化合物的另一合成策略可由 N-杂芳基硼酸，如式(B)化合物，其中 L 是 -B(OH)₂ 和 U 是有机基团与 5-卤-2-甲酰基咪喃衍生物，即式(A)化合物，其中 Z 是溴或碘和 R 是 -C(O)H 经钯(0)介导的联芳基偶合构成(见流程 C 的(5))。制备式(B)的 N-杂芳基硼酸中间体的方法包括用卤化烷基镁试剂，优选使用溴化乙基镁处理式(B)化合物，其中 L 是碘和 U 是有机基团。该反应于低温在醚性溶剂如四氢咪喃或 DME 中进行。然后该混合物用硼酸三烷基酯，优选用硼酸三异丙基酯处理，接着保持反应在低温下缓慢加入烷基锂，优选正-丁基锂。然后接着加入无机酸或有机酸，优选乙酸。这样得到式(B) N-杂芳基硼酸中间体，其中 L 是 -B(OH)₂ 和 U 是有机基团的溶液。然后向其中加入 5-卤-2-咪喃甲醛-(卤素为溴或碘)，优选 5-溴代-2-咪喃甲醛、共溶剂如 N,N-二甲基乙酰胺、碱的水溶液如碳酸钠水溶液及钯催化剂，如二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物。然后将该溶液加热至足够温度完成向所需的式(C)化合物的转化。

构成式(C)化合物的一种不同的合成策略是使用 Heck-type 反应(Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46, 1220; Heterocycles 1990, 31, 1951; Synthesis 1984, 488; J. Org. Chem. 1985, 50, 5272)使 2-咪喃甲醛，一种式(A)化合物，其中 Z 是氢和 R 是 -C(O)H，以区域选择性方式与式(B)中间体，其中 L 是碘或溴和 U 是有机基团偶合。所述区域选择性钯在 5-位催化 2-咪喃甲醛的芳基化在化学文献中未曾出现。在本方法中其他合适的 2-咪喃甲醛的取代包括 2-咪喃甲醛缩二乙醇，2-(2-咪喃基)-1,3-二氧戊环，2-咪喃酸(furanoic acid)和 2-咪喃酸的酯，如 2-咪喃酸甲酯或 2-咪喃酸乙酯。使用此策略合成式(C)化合物的方法需要混合适当的溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲苯、二甲基乙酰胺、水、乙腈或其混合物，优选 N,N-二甲基甲酰胺，与有机胺碱如三乙胺和二异丙基乙胺或者碱金属羧酸盐。如碳酸钠、

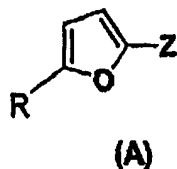
碳酸钾、碳酸铯、碳酸钙、乙酸钠和乙酸钾，优选乙酸钾，以及2-呋喃甲醛。然后加入三烷基-或三芳基膦如三-O-甲苯基膦、三苯基膦、三叔-丁基膦、三-2-呋喃基膦、三环己基膦，优选三环己基膦。加入下列的钯催化剂，包括但不限于，乙酸钯(II)、氯化钯(II)、披钯碳、二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、反式-二氯代双(三苯基膦)钯(II)，优选氯化钯(II)。然后加热该混合物并缓慢加入式(B)化合物的溶液，其中L是碘和溴，优选碘。然后将该反应混合物加热10-20小时，此后将该反应混合物冷却至室温并过滤。加入无机酸或有机酸，如p-甲苯磺酸，提供并分离式(C)化合物的盐。

在本发明的一个实施方案中，提供用于制备式(C)化合物的方法，

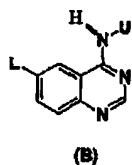


该方法包括步骤：

使式(A)化合物式



与式(B)化合物反应



生成式(C)化合物,

其中 U 是有机基团; 及

原位生成式(A)的化合物, 和

L 是碘或溴;

R 是-C(Q)(T)W, 其中 Q 和 T 独立选自-OCH₃, 或-OCH₂CH₃,

及 W 是氢; 和

Z 是 B(OH)₂; 或

原位生成式(A)的化合物, 和

L 是碘或溴;

R 是-C(O)H, 和

Z 是 B(OH)₂; 或

原位生成式(B)的化合物, 和

L 是 B(OH)₂;

R 是-C(O)H; 及

Z 是溴; 或

使式(B)化合物与式(A)化合物区域选择性地反应, 其中式(A)或式(B)的化合物都不能原位生成, 和

L 是碘或溴;

R-C(O)H; 及

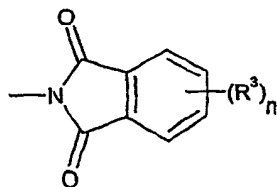
Z 是氢。

如上所述 U 可以是任一合适的有机基团。在一个实施方案中, U 代表由 R² 基团取代的和任选由至少一个独立选择的 R⁴ 基团取代的苯基、吡啶基、3H-咪唑基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、1H-吲唑基、2,3-二氢-1H-吲唑基、1H-苯并咪唑基、2,3-二氢-1H-苯并咪唑基或 1H-苯并三唑基基团。

R² 选自苄基、卤代-、二卤代-、和三卤代苄基、苯甲酰基、吡啶甲基、吡啶甲氧基、苯氧基、苄氧基、卤代-、二卤代-和三卤代苄氧基和苯磺酰基;

或 R^2 代表三卤代甲基苄基或三卤代甲基苄氧基;

或 R^2 代表下式的基团:



其中每个 R^3 独立选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基; 及 n 为 0 至 3。

在一个优选的实施方案中, U 代表由 R^2 基团取代的和任选由至少一个独立选择的 R^4 基团取代的苯基、吡啶基, 或 1H-吡唑基基团。

在一个更优选的实施方案中, U 代表由 R^2 基团取代的和任选由至少一个独立选择的 R^4 基团取代的苯基或 1H-吡唑基基团。

R^4 选自基团羟基、卤代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二[C_{1-4} 烷基]氨基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基羰基、羧基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 链烷酰基氨基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、氰基、硝基和三氟甲基。

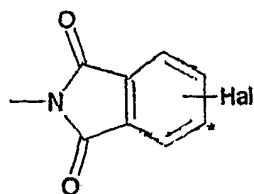
在又一个更优选的实施方案中, 其中 U 代表苯基, 基团 R^2 是在相对于从 U 到连接 NH 基团键的对位。

在一个进一步优选的实施方案中, 其中 U 代表 1H-吡唑基, 基团 R^2 是在吡唑基的 1-位。

在一个优选的实施方案中, R^2 代表苄基、吡啶甲基、苯氧基、苄氧基、卤代、二卤代和三卤代苄氧基及苯磺酰基。

在一个更优选的实施方案中, R^2 代表三卤代甲基苄氧基。

在一个进一步优选的实施方案中, R^2 代表下式基团:



其中 Hal 是 Br 或 Cl，特别是 Cl，更优选其中 Hal 取代基是在如环上所示的用星号标记的位置。

在一个更优选的实施方案中， R^2 代表苄氧基、氟代苄氧基(特别是 3-氟苄氧基)、苄基、苯氧基和苯磺酰基。

在一个更优选的实施方案中， R^2 代表溴代苄氧基(特别是 3-溴苄氧基)和三氟甲基苄氧基。

在进一步优选的实施方案中，环 U 不由 R^4 基团取代；在一个特别优选的实施方案中，U 是不由 R^4 基团取代的苯基或吡啶基。

在另一个优选的实施方案中，环 U 由选自卤代基或 C_{1-4} 烷氧基；特别是由选自氯代基、氟代基或甲氧基的 R^4 基团取代。

在一个更优选的实施方案中，环 U 由 R^4 基团取代，其中 R^4 代表卤代基，特别是 3-氟代基。

在一个特别优选的实施方案中，U 与 R^4 一起代表甲氧基苯基、氟代苯基、三氟甲基苯基或氯代苯基。

在一个更特别优选的实施方案中，U 与 R^4 一起代表甲氧基苯基或氟代苯基。

在一个特别优选的实施方案中，基团 U 与取代基 R^2 和 R^4 一起代表苄氧基苯基、(氟代苄氧基)苯基、(苯磺酰基)苯基、苄基吡啶基或苯氧基苯基。

在又一个特别优选的实施方案中，基团 U 与取代基 R^2 和 R^4 一起代表苄氧基苯基、(3-氟代苄氧基)苯基、(苯磺酰基)苯基或苄基吡啶基。

在另一个更特别优选的实施方案中，基团 U 与取代基 R^2 和 R^4 一起代表(3-溴代苄氧基)苯基、(3-三氟甲基苄氧基)苯基或(3-氟代苄氧

基)-3-甲氧基苯基。

在另一个更特别优选的实施方案中，基团 U 与取代基 R^2 和 R^4 一起代表 3-氟代苄氧基-3-氟代苯基、苄氧基-3-氟代苯基、苄氧基-3-三氟甲基苯基、(苄氧基)-3-氟代苯基、(3-氟代苄氧基)-3-氟代苯基或(3-氟代苄基)吡唑基。

在最特别优选的实施方案中，基团 U 与取代基 R^2 和 R^4 一起代表苄氧基苯基或(3-氟代苄氧基)苯基。

卤代基是，例如，氟代基、氯代基、溴代基或碘代基；优选其为氟代基、氯代基或溴代基，更优选为氟代基或氯代基。

C_{1-4} 烷基是，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲-丁基或叔-丁基；优选其为甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基，更优选甲基。

C_{2-4} 链烯基是，例如，乙烯基、丙-1-烯基或丙-2-烯基；优选其为乙烯基。

C_{2-4} 炔基是，例如，乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基；优选其为乙炔基。

C_{1-4} 烷氧基是，例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，优选其为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或丁氧基；更优选其为甲氧基。

C_{1-4} 烷基氨基是，例如，甲基氨基、乙基氨基或丙基氨基；优选其为甲基氨基。

二[C_{1-4} 烷基]氨基是，例如，二甲基氨基、二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基或二丙基氨基；优选其为二甲基氨基。

C_{1-4} 烷硫基是，例如，甲硫基、乙硫基、丙硫基或异丙硫基，优选甲硫基。

C_{1-4} 烷基亚磺酰基是，例如，甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基或异丙基亚磺酰基，优选甲基亚磺酰基。

C_{1-4} 烷基磺酰基是，例如，甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基或异

丙基磺酰基, 优选甲磺酰基。

C_{1-4} 烷基羰基是, 例如, 甲基羰基、乙基羰基或丙基羰基。

C_{1-4} 烷氧基羰基是, 例如, 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基或叔丁氧基羰基。

C_{1-4} 链烷酰基氨基(其中碳原子数包括 CO 官能度)是, 例如, 甲酰胺基、乙酰胺基、丙酰胺基或丁酰胺基。

N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基是, 例如, N-甲基氨基甲酰基或 N-乙基氨基甲酰基。

N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基是, 例如, N,N-二甲基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基或 N,N-二乙基氨基甲酰基

下述实例仅试图说明而没有试图以任何形式限制本发明的范围。实例中化合物的已给数据与指定结构的化合物相一致。

实施例

本文所用的符号和在这些方法、流程及实施例中使用的约定与现代科学文献例如, Journal of the American Chemical Society 或者 the Journal of Biological Chemistry 中使用的相一致。标准的单-字母或三-字母缩写一般用于指定氨基酸残基, 除非另外注明, 所述氨基酸残基假定为 L-构型。除非另外注明, 全部起始原料得自商业供应商并可不经进一步纯化使用。

特别是, 下述缩略语可以用于实施例及整个说明书:

g (克)	mg (毫克)
L (升)	mL (毫升)
μ L (微升)	psi (每平方英寸磅)
M (摩尔)	mM (毫摩尔)
N (正常)	Kg (公斤)
i. v. (静注)	Hz (赫兹)

MHz (百万赫兹)	mol (摩尔)
mmol (毫摩尔)	RT (室温)
min (分)	h (小时)
mp (熔点)	TLC (薄层层析)
Tr (保留时间)	RP (反向)
THF (四氢呋喃)	DMSO (二甲基亚砷)
EtOAc (乙酸乙酯)	DME (1,2-二甲氧基乙烷)
DCM (二氯甲烷)	DCE (二氯乙烷)
DMF (N,N-二甲基甲酰胺)	OAc (乙酸)
TMSE (2-(三甲基甲硅烷基)乙基]	TMS (三甲基甲硅烷基)
TIPS (三异丙基甲硅烷基)	TBS (t-丁基二甲基甲硅烷基)
HPLC (高压液相层析)	

除非另外指明, 全部温度以 $^{\circ}\text{C}$ 表示(摄氏度)。除非另外注明, 全部反应于室温、惰性气氛下进行。

^1HMR 谱在 Varian VXR-300, Varian Unity-300, Varian Unity-400 仪器或 General Electric QE-300 上记录。化学位移以百万份之几表示 (ppm, δ 单位)。偶合常数以赫兹(Hz)为单位。峰裂图形描述表观峰裂数及指定为 s(单峰), d(双重峰), t(三重峰), q(四重峰), m(多重峰), br(宽峰)。

低分辨质谱(MS)在 JOEL JMS-AX505HA, JOEL SX-102, 或 SCIEX-Aplili 谱仪上记录; 高分辨 MS 使用 JOEL SX-102A 谱仪获得。全部质谱在电喷雾电离(ESI)、化学电离(CI)、电子撞击(EI)、快速原子轰击(FAB)方法获取。红外(IR)谱在 Nicolet 510 FT-IR 仪上, 用 1-mm NaCl 晶体获得。全部反应使用 0.25 mm E. Merck 硅胶板(60F-254), 用 UV 光, 5%乙醇的磷钼酸或 p-茴香醛溶液显示的薄层析监控。快速柱层析在硅胶(230-400 目筛, Merck)上进行。旋光度使用 Perkin Elmer Model 241 旋光计获得。熔点使用 Mel-Temp II 仪器确定并未经校对。

实施例 1

5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯胺基]-6-喹唑啉基)-呋喃-2-甲醛的制备

向反应容器中加入 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-碘-4-喹唑啉胺(100 mg; 0.198 mmol), 2-甲酰基呋喃-5-硼酸(Frontier Scientific, 42 mg; 0.297 mmol)、10%载于活性炭上的钯(5 mg; 0.05 wt), DME(2.0 mL), MeOH(1.0 mL)和三乙胺(83 μ L)。在 50 $^{\circ}$ C 加热 14 小时后, HPLC 显示 98.5%完全转化。 1 H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.44 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H, J = 8 and 4 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 12Hz), 7.84 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.60 (dd, 1H, J = 8 and 4 Hz), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.44 (AA'BB', 2H, J_{AB} = 8 Hz), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.24 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.16 (dt, 1H, J = 8 and 4 Hz), 7.06 (AA'BB', 2H, J_{AB} = 8Hz), 6.84 (d, 1H, J = 4 Hz), 5.27 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.23 (s, 6H).

实施例 2

5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯胺基]-6-喹唑啉基)-呋喃-2-甲醛的制备

(i) 原位制备 2-缩二乙醇-呋喃-5-硼酸

在反应/内容物控制下, 将 6.7 体积的 DME 和 0.67 wt. (740 克, 410 mL, 4.35 mol) 2-糠醛缩二乙醇加至 20 L 的反应容器中并冷至 -40 $^{\circ}$ C。使用含有瓷头的 ChemTech CP120 计量泵, 用约 40 分钟加入正丁基锂, 1.32 wt. (在己烷中, 2.5 M, 1.45 kg, 5.22 mol)。内温升至 -31 $^{\circ}$ C。反应混合物变得很暗的深色, 但却是均匀的。在滴加完成后, 用约 0.17 体积的己烷冲洗管路并直接加入到反应容器中。当内温降至 -40 $^{\circ}$ C 时, 将反应混合物再搅拌 2.5 小时。2.5 小时后, 用 20 分钟时间通过计量泵加入 1.1 体积(0.89 wt, 982 g, 5.22 mol)的硼酸三异丙基酯。在第一次加入到一半时可观察到少量的放热, 其放热达到最高点约 -31 $^{\circ}$ C。用另外 0.15 体积的己烷冲洗泵的管路并洗至反应罐中。2 小时后, (在 -40 $^{\circ}$ C 用 30 分钟), 在 60 分钟内反应, 温度缓慢升至 25 $^{\circ}$ C。当内温达到 25 $^{\circ}$ C 时, 取 1 mL 等份反应液用于反应过程的检查。[样品制备: 用 1 mL CH_3CN 和 100 μ L 的 1N HCl 稀释两滴反应混合物, 并于 280

nM 经历 LC]。硼酸/2-呋喃甲醛比率为 119:1。此时，加入 0.29 体积的乙酸，将反应混合物搅拌 30 分钟。30 分钟后加入 0.36 体积的水。此反应混合物直接用于下一步骤。

(ii)使用原位制备的 2-缩二乙醇-5-硼酸制备 5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯胺基]-6-喹唑啉基)-呋喃-2-甲醛 4-甲基苯基磺酸盐

在 5 分钟内通过真空向得自上述的反应混合物中加入 3.4 体积(3.7 L)的乙醇。加入 0.69 体积(760 mL, 5.45 mol)的三乙胺，接着加入 1 wt (1100 g, 2.18 mol)的 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-碘-4-喹唑啉胺和 3 wt%的 10% Pd/C [10 wt% (干基准)载于活性炭上的钯, 50% 水湿, Degussa Type E 101 NE/W]。在反应器控制模式中，将反应器置于 62°C。在约 2 小时内观察到内温升至 58°C。在约 14 小时后，取等份反应液用于反应过程的检查。[样品制备：用 1 mL 的 MeOH 和 250 μ L 的 1 N HCl 稀释 15 μ L 反应液，并于 220 nM 经受快速 LC]。此时，反应冷至 25°C。将黑色反应物通过适合配有 5.0 μ m 的桶式过滤器(Pall part no. 1f050, lot no. Fj0807)和 0.45 μ m 过滤器(CLMF 0.4-662, 批号 4087-R-#F)的特氟隆-衬里的(lined)不锈钢套管转移软管转移至第二个反应器中。用 0.5 体积的 DME 冲洗第一个反应器并经过转移软管洗涤通过过滤桶的固体。将 1.55 wt (1700 g, 8.72 mol)对-甲苯磺酸一水合物溶于 2.27 体积的去离子水中，并用 5 分钟时间将该溶液加至该反应混合物中。于 25°C 反应 1 小时，使用带有介质滤纸的瓷过滤器收集产物。0.9 体积 1:1 DME/水溶液洗涤反应器和滤饼。抽吸干燥 4 小时后，将所得黄色滤饼转移至两个玻璃盘内并在环境真空(在 18 Hg)氮气流下，置于干燥箱内(50-55°C)。将这两个玻璃盘从干燥箱中移出并冷却至室温，并相应地留样。作为黄色固体存在的标题化合物的分离得率是 1230 克(1.12 wt, 87%th; 1410 g Th)。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -

DMSO) δ : 11.44 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H, $J = 8$ and 4 Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7.60 (dd, 1H, $J = 8$ and 4 Hz), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.44 (AA'BB', 2H, $J_{AB} = 8$ Hz), 7.35–7.25 (m, 3H), 7.24 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7.16 (dt, 1H, $J = 8$ and 4 Hz), 7.06 (AA'BB', 2H, $J_{AB} = 8$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 5.27 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.61–3.50 (m, 2H), 3.47–3.36 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.23 (s, 6H).

实施例 3

使用原位保护的 2-呋喃甲醛制备 5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯胺基]-6-喹唑啉基)-呋喃-2-甲醛

将 N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(629 mg; 6.32 mmol)悬浮在 THF(19 mL; 40 Vol)中, 并将烧瓶冷至 -40°C (Cryocool-控制的异丙醇浴)。以维持内温升至 -12°C 的速率逐滴加入正丁基锂(在己烷中的 2.5 M 溶液; 5.3 mL; 13.2 mmol)。然后, 将该混合物快速冷却回到 -40°C 。于 -40°C , 30 分钟后, 将 2-呋喃甲醛(481 μL ; 5.74 mmol)快速加入到该混合物中, 使内温升至 -28°C 。温度再次快速降回至 -40°C 。在 -40°C 15 分钟后, 将正丁基锂(在己烷中的 2.5 M 溶液; 2.8 mL; 6.89 mmol)逐滴加入, 同时维持内温低于 -35°C 。在滴加期间, 混合物变为黄色。滴加完成后, 在 -40°C 将混合物搅拌 1 小时。将硼酸三异丙基酯(2.0 mL; 8.62 mmol)逐滴加入, 同时维持内温低于 -35°C 。在滴加完成后, 除去冷浴。HPLC 显示 83.7% 为所需的硼酸盐, 6.2% 为原料。当内温达到 -20°C 时, 通过滴加乙酸(462 μL ; 8.04 mmol)猝灭混合物, 并允许升高至室温。所得物质不需预先纯化或分离而可直接用于 Suzuki 偶合反应。

向含有粗品硼酸的反应容器中, 加入 N,N-二甲基乙酰胺(13 mL)、1.16 M 的碳酸钠水溶液(7.3 mL; 7.38 mmol)、N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-碘-4-喹唑啉胺(1.87 g; 3.69 mmol)和二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(15 mg; 0.0185 mmol)。加入碱, 内温升至约 28°C 。用油浴将反应混合物加热到 50°C (内温)。反应混合物通过压紧的硅藻土垫过滤并用 THF 洗涤所得固体。然后用乙酸乙酯稀释分离的溶液并加入盐酸水溶液。分离各层及中和水

层，用乙酸乙酯稀释。分离各层并用硫酸钠干燥有机层，过滤，并真空浓缩得到标题化合物。标题化合物的 LC 保留时间：4.9 分钟。

实施例 4

使用原位保护的 5-溴代-2-呋喃甲醛制备 5-(4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯胺基]-6-喹唑啉基)-呋喃-2-甲醛盐酸盐

将 N,O-二甲基羧基胺盐酸盐(3.04 g; 30.49 mmol)悬浮在 THF(40 mL)中，并将烧瓶冷至-78℃(干冰-丙酮浴)。将正丁基锂(在己烷中的 2.5 M 溶液; 24.4 mL; 60.98 mmol)逐滴加至该冷的悬浮液中，所述悬浮液变为均相。用水/冰浴(0℃)替换丙酮/CO₂浴，该混合物转成淡黄色。于 0℃搅拌 15 分钟后，将该溶液冷却回到-78℃，并滴加入 5-溴代-2-呋喃甲醛(5.00 g 溶于 10 mL THF 中; 27.72 mmol)。15 分钟后，加入结束，允许将反应混合物用水/冰浴热至 0℃，15 分钟后，又冷回至-78℃。10 分钟后，将硼酸三异丙基酯(18.8 mL; 83.16 mmol)一次性加至该冷却的混合物中，接着滴加正丁基锂(在己烷中的 2.5 M 溶液; 27.7 mL; 69.30 mmol)。于-78℃，30 分钟后，将乙酸(6.5 mL; 102.6 mmol)加至该冷却的反应液中，然后将其热至室温。所得物质不经预先纯化或分离而直接用于 Suzuki 偶合反应。

向含有粗品硼酸的反应容器中，加入 N,N-二甲基乙酰胺(54mL)、水(11 mL)、N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-碘-4-喹唑啉胺(10.78 g; 21.32 mmol)、固体 Na₂CO₃(6.85 g; 63.97 mmol)和二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(174 mg; 0.21 mmol)得到橙色反应混合物。将该反应混合物加热至 80℃，没有观察到颜色的变化。在 28.5 小时的全部反应时间后，允许反应混合物冷至室温。用 THF(54 mL)稀释该混合物。用 100 目 Darco® G-60 活性碳(696 mg), Hyflo Super Cel® (348 mg)处理，并于室温下搅拌>2 小时。通过装有 Hyflo Super Cel® 的玻璃漏斗抽滤除去沉淀，并用 THF(5X 22 mL)洗涤，直至 THF 溶剂不再显示颜色。用浓 HCl 水溶液(7.1 mL; 85.3 mmol)和水(80 mL)处

理滤液并允许在室温下搅拌 2 h。所得沉淀通过玻璃漏斗过滤并用 33% 异丙醇/水(54 mL)，水(54 mL)和 33%异丙醇/水(54 mL)冲洗，然后允许在空气中干燥 2 h。将所得浅黄棕色固体转移至真空干燥器中并允许将其真空干燥过夜。该反应给出 9.01 g 标题化合物(得率 83%)为浅褐-棕色粉末。标题化合物的 LC 保留时间：4.9 分钟。

实施例 5

使用原位生成的 4-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯胺基}-6-喹唑啉基硼酸制备 5-(4-[3-氯代-4-(3-氟代苄氧基)-苯胺基]-6-喹唑啉基)-呋喃-2-甲醛

将 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-碘-4-喹唑啉胺(200 mg; 0.395 mmol)溶于 THF(2.0 mL)中，得到浅黄色的溶液。将该混合物冷至 0°C(水/冰浴)，然后用溴化乙基镁(在 THF 中的 1.0 M 溶液; 475 μ l; 0.475 mmol)处理，得到均匀的亮黄色溶液，将之冷至-78°C。快速加入硼酸三异丙基酯(373 μ l; 1.582 mmol)，接着缓慢加入正丁基锂(在己烷中的 2.5 M 溶液; 395 μ L; 0.989 mmol)。当反应完成时，通过 HPLC 确证，加入乙酸(84 μ L; 1.463 mmol)猝灭反应。向在 THF 中的粗品黄色浆状硼酸中加入 5-溴代-2-呋喃甲醛(107 mg; 0.503 mmol)，接着加入 N,N-二甲基乙酰胺(2.0 ml)，使该混合物成为均相的，加入 1.016 N Na_2CO_3 水溶液(1.2 mL; 1.185 mmol)并最后加入二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钨(II)二氯甲烷加合物(16 mg; 0.020 mmol)。将该混合物于 80°C 加热。15 小时后 HPLC 检查指示完全转化成标题化合物。LC 保留时间：t=4.9 分钟。

实施例 6

5-(4-[3-氯代-4-(3-氟代苄氧基)-苯胺基]-6-喹唑啉基)-呋喃-2-甲醛 4-甲基磺酸盐的区域选择性制备

在搅拌下，通过猛烈鼓泡将 N_2 通入 2-呋喃甲醛(5.7 mL, 69

mmol)、乙酸钾(1.4 g, 14 mmol)和氯化钨(II)(61 mg, 0.35 mmol)在 35 mL DMF 中的混合物中脱气 10 分钟。接着将催化剂混合物加热至 110 °C。对在 55 mL DMF 中的 N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-碘-4-喹唑啉胺(3.5 g, 6.9 mmol)的溶液以类似的方法脱气, 然后用 10 小时经注射管泵将其加至所述催化剂混合物中。在完成加入后, 再维持反应温度在 110 °C 搅拌 2 小时。冷至室温后, 将所得混合物倒入 125 mL 水中。在粗滤纸上收集沉淀并用水洗涤(约 7 mL)。将所得固体重新溶解在温热(50 °C)的 DME 中。将 p-甲苯磺酸一水合物(2.0 g; 10.4 mmol) 加至该溶液中。将温度降至 35 °C, 并于此温度搅拌该混合物过夜, 将水(60 mL)加入以产生进一步沉淀。在粗滤纸上收集沉淀并接着用 30-40 mL 的 DME/水(1:1)洗涤。于 50 °C, 环境真空下干燥滤瓶, 得到 2.5 g(55%)的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 11.44 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 9.11(s,

1H), 8.90 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H, $J = 8$ and 4 Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7.60 (dd, 1H, $J = 8$ and 4 Hz), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.44 (AA'BB', 2H, $J_{AB} = 8$ Hz), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.24 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7.16 (dt, 1H, $J = 8$ and 4 Hz), 7.06 (AA'BB', 2H, $J_{AB} = 8$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 5.27 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.23 (s, 6H).

实施例 7

5-(4-[3-氯代-4-(3-氟代苄氧基)-苯胺基]-6-喹唑啉基)-咪喃-2-甲醛 4-甲苯磺酸盐的制备

在装配有机械搅拌器的 2 升 3 口圆底烧瓶中装入 74.95 克的 5-(4-[3-氯代-4-(3-氟代苄氧基)-苯胺基]-6-喹唑啉基)-咪喃-2-甲醛盐酸盐(根据 WO 99/35146 的 56 页, 方法 C: 见流程 A, 上述方法 C)和 749.5 mL 的 THF。向该浆状物中加入 84.45 mL 2M 氢氧化钠并搅拌该反应物 30 分钟。分层并用 160 mL 水洗涤有机层。该有机层用 3.75 克的 Darco G60 制成浆状物, 并经硅藻土过滤。收集滤液, 并在快速搅拌下将其缓慢加至 33.54 克的甲苯磺酸一水合物中。在室温下缓慢沉淀出固体。将该混合物冷至 0 °C 并搅拌 10 分钟。过滤该混合物, 并用

橡胶隔板压干，于 50℃真空过夜。5-(4-[3-氯代-4-(3-氟代苄氧基)-苯胺基]-6-喹唑啉基)-咪喃-2-甲醛 4-甲苯磺酸盐的得率是 84.25 克 (88.8%)。

实施例 8

N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐无水合物(式 II 化合物的无水合物形式)的制备

将 13.3 体积的 THF 加入一个 20 L 反应器中，接着加入 0.62 wt (2.93 mol) NaBH(OAc)₃。将该 20 L 反应器保持内容物在 20℃。第二个 20 L 反应器装有由 实施例 7 的方法制备的 1000 克(1.55 mol)的 5-(4-[3-氯代-4-(3-氟代苄氧基)-苯胺基]-6-喹唑啉基)-咪喃-2-甲醛 4-甲苯磺酸盐和 6.7 体积的 THF。向该 5-(4-[3-氯代-4-(3-氟代苄氧基)-苯胺基]-6-喹唑啉基)-咪喃-2-甲醛 4-甲苯磺酸盐的 THF 溶液中加入 0.325 体积的二异丙基乙基胺(1.86 mol)，接着加入 0.32 wt 的 2-(甲磺酰基)乙胺(321 g, 2.6 mol)和 0.15 体积的 IPA。1 小时后，将生成的亚胺/THF 溶液用 10 分钟通过真空转移至第一个 20 L 反应器中搅拌的 NaBH(OAc)₃ 悬浮液中。在 90 分钟后，通过泵用 40 分钟加入 4 体积的 5 N 氢氧化钠。允许将该溶液搅拌 15 分钟后关掉搅拌机，并使分层。将水相由反应器底部抽出，并将有机层通过装配有 0.45 μm 过滤器的特氟隆衬里-管道的不锈钢套管转移软管转移至空的 20 L 反应器中。用 5 分钟时间向此溶液中加入 2 体积 THF 溶液 4 wt (1180 g, 6.2 mol) 对-甲苯磺酸一水合物。可观察到由溶液中析出浅黄色沉淀，并于室温搅拌 12 小时。将该反应物从反应器的底部抽出，并通过垫有滤纸的瓷玻璃漏斗过滤。用 1 体积的 95:5 THF/水溶液洗涤所得的黄色滤饼，并允许空气干燥过夜。抽真空干燥 12 小时后，将该黄色滤饼转移至两个玻璃盘中并置于在环境真空(在 18Hg 下)通入氮气流的干燥箱(42℃)中。将两个玻璃盘移出该干燥箱，允许冷至室温并相应地留

样。N-{3-氯代-4-[(3-氯代苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺基酰)乙基]氨基)甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐(无水合物)的分离得率是 1264 克(1.3 wt, 88%; 1443 g Th)。

将大约 50 mg 的产物转移至 Karl Fisher 体积湿度仪(Volumetric Moisture Apparatus)(DL35 型, Mettler, Hightstown, NJ)中, 按照生产商的说明进行操作。测定的该无水合物的水含量是 0.31%。

实施例 9

无水合物二甲苯磺酸盐的 X-射线衍射

将按照实施例 8 制备的无水合物二甲苯磺酸盐的样品在 Scintag XDS2000 衍射仪的无硅(silicon zero)的背景板上染尘(dusted)。样品的粉末 X-射线衍射图形由下述条件获得。

几何结构(Geometry): θ / θ

Asset: 0038018

Seifert 高电压(High Voltage) ID3000 发生器(generator), S/N 90 67 1422

X-线管能源(tube tower): Seifert type V4, 60 kV max, 40 mA max,

X-射线衍射管(diffraction tube): AEG FK-60-10 铜阳极管(copper anode tube), 60 KV max, 2 KW max, 常规焦距(normal focus)(1X10 mm),

Scintag Peltier 冷却的 Si(Li)固体状态检测模型(Solid State Detector Model)B3A 型,

测角仪半径: 250 mm

操作条件:

X-射线管电压: 45 kV

X-射线管电流: 40 mA

扫描条件:

换流器(Chopper): 0.02 deg

连续扫描模式

扫描速率: 0.1 deg 2 θ /min
样品旋转仪(Sample spinner): ON(1 旋转/秒)
DS=1 mm; SS(i)=2.mm
SS(d)=0.5 mm; RS=0.3 mm
DS=发散狭缝(divergent slit) (入射光)
SS(i)=散射狭缝(scatter slit) (入射的(incident))
SS(d)=散射狭缝(衍射的(diffracted))
RS=接收狭缝(receiving slit)

得到数据并使用可由 Scintag, Inc. 获取的 DMSNT v. 1.37 软件进行分析。获得的 X-线衍射图式见图 1。

实施例 10

N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]-苯基}-6-[5-({2-(甲磺酰基)乙基}氨基)甲基)-2-咪唑基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物(式 II 化合物的一水合物形式)的制备

一个 20L 反应器装配有根据实施例 8 的方法制备的 1 wt (930 g, 1.0 mol) 的 N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-[5-({2-(甲磺酰基)乙基}氨基)甲基)-2-咪唑基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐无水合物。向其中加入 10 体积的预先混合的 8:2 THF:去离子水的溶液, 并将该反应器加热至 65 $^{\circ}$ C。于 50 $^{\circ}$ C 观察到完全溶解。将所得澄清的反应混合物通过装配有 5.0 μ m 筒式过滤器的不锈钢套管转移软管转移至另外一个 20 L 反应器中。该空的 20 L 反应器和过滤器管线用 0.2 体积的预先混合的 8:2 THF:去离子水的溶液洗涤。另外 1 体积的预先混合的 8:2 THF:去离子水的溶液用于将物质洗涤进入反应混合物。将该 20 L 反应器加热至约 80 $^{\circ}$ C。然后用 2 小时将反应温度缓慢降至 55 $^{\circ}$ C, 接着用 10 小时降至 45 $^{\circ}$ C。10 小时后, 将温度调节至 25 $^{\circ}$ C, 并允许在室温搅拌该反应混合物 45 分钟。从该 20 L 反应器的底部抽出黄色沉淀进入垫有滤纸的玻璃漏斗。过滤的流速快而平稳, 过滤速率是很好

的。将黄色滤饼用 0.6 体积的预先混合的 8:2 THF:去离子水的溶液洗涤,然后在空气下干燥所得黄色固体 4 小时并置于玻璃盘中。将该玻璃盘置于环境真空(约 18Hg 下), 60°C, 氮气流下 2 天。从干燥箱中移出后,对应地将物质留样。得到 743 克(0.8 wt, 80%; 930 g th)亮黄色结晶固体。

将大约 50 mg 的产物转移至 Karl Fisher 体积湿度仪(Volumetric Moisture Apparatus)(DL35 型, Mettler, Hightstown, NJ)中,按照生产商的说明进行操作。测定的该一水合物的水含量是 1.99%,与 1.92%的理论值一致。

实施例 11

单水合物二甲苯磺酸盐的 X-射线衍射

将按照实施例 10 制备的单水合物二甲苯磺酸盐的样品在 Scintag XDS2000 衍射仪的无硅的背景板上染尘(dusted)。样品的粉末 X-射线衍射图形由下述条件获得。

几何结构: θ/θ

Asset: 0038018

Seifert 高电压 ID3000 发生器, S/N 90 67 1422

X-射线管能源: Seifert type V4, 60 kV max, 40 mA max,

X-射线衍射管: AEG FK-60-10 铜阳极管, 60 KV max, 2 KW max,

常规焦距 (1X10 mm)

Scintag Peltier 冷却的 Si(Li) 固体状态检测器 B3A 型,

测角仪半径: 250 mm

操作条件:

X-射线管电压: 45 kV

X-射线管电流: 40 mA

扫描条件:

换流器: 0.02 deg

连续扫描模式

扫描速率: 0.1 deg 2 θ /min

样品旋转: ON(1 旋转/秒)

DS=1 mm; SS(i)=2.mm

SS(d)=0.5 mm; RS=0.3 mm

DS=发散狭缝(入射光)

SS(i)=散射狭缝(入射的)

SS(d)= 散射狭缝(衍射的)

RS=接收狭缝

得到数据并使用可由 Scintag, Inc. 获取的 DMSNT v. 1.37 软件进行分析。获得的 X-射线衍射图形见图 1。

实施例 12

4-(3-氟代-苄氧基)-3-溴代苯基)-(6-(5-((2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基)-咪喃-2-基)喹唑啉-4-基)-胺二甲苯磺酸盐(式 IV 化合物)的制备

按照实施例 7 的方法, 将 5-(4-[3-溴代-4-(3-氟代苄氧基)-苯胺基]-6-喹唑啉基)-咪喃-2-甲醛的 HCl 盐(按照 WO 99/35146 的 56 页, 方法 C 制备)转化成甲苯磺酸盐。按照实施例 8 的方法, 生成的咪喃 2-甲醛甲苯磺酸盐产物用于制备 4-(3-氟代-苄氧基)-3-溴代苯基)-(6-(5-((2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基)-咪喃-2-基)喹唑啉-4-基)-胺二甲苯磺酸盐。

实施例 13

4-(3-氟代-苄氧基)-3-氯代苯基)-(6-(2-((2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基)-噻唑-4-基)喹唑啉-4-基)-胺二甲苯磺酸盐(式 III 化合物)的制备

按照 WO 99/35146 的 57-59 页的方法 F 制备(4-(3-氟代-苄氧基)-3-氯代苯基)-(6-(2-((2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基)-噻唑-4-基)喹唑啉-4-基)-胺的 HCl 盐, 然后按照实施例 7 的方法将其转化成(4-(3-氟代-苄氧基)-3-氯代苯基)-(6-(2-((2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基)-噻唑-4-基)喹唑啉-

4-基)-胺二甲苯磺酸盐。

实施例 14

N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物转化为无水合物

称取大约 50 mg 的按照实施例 10 的程序制备的 N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物，并加至 1-dram 管型瓶中，向其中加入 1-mL MeOH 或 2-甲氧基乙醇。将所得的浆状物于 25℃ 水浴中搅拌 4 天，然后通过过滤分离固体，并于 40℃ 在环境真空下干燥 1 天。得自 MeOH 和 2-甲氧基乙醇的干燥固体的 X-射线衍射图形与 N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐无水合物的 X-射线衍射图形一样。

实施例 15

N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲磺酸盐无水合物转化为一水合物

将 77.0 g (0.08 mol) 的按照实施例 12 的程序制备的 N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐无水合物置于一个装配有顶部搅拌器的 1L 3-颈圆底烧瓶中。向该黄色的固体中加入去离子水(10 体积)并将该浆状物置于室温下搅拌。在一小时时，移出小量等分试样，通过在布氏(Buchner)漏斗上纸过滤，并于 60℃ 真空箱中干燥 12 小时。各样品经 XRD 分析[t=45 分钟，无水合物，t=2.5 分钟，无水合物；t=3.5 小时，无水合物/一水合物的混合物；t=>12 小时，一水合物]。将所得反应物的浆状物置于室温下 36 小时。然后通过布氏漏斗上纸过滤亮黄色的物质并空气干燥过夜。该物质置于 55℃ 真空干燥箱中 96

小时，并加入氮气。分离到 74 克(96% th)。样品经 XRD 显示，为 N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酰盐一水合物。

实施例 16

N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酰盐一水合物盐的湿度吸收试验

称取大约 12 mg 的按照实施例 10 制备的 N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酰盐一水合物盐加至湿度吸收装置(型号 SGA-100, VTI 制造)的样品锅中。将样品在氮气流下干燥直至在 5 分钟内失重小于 0.015%。然后在每一步，增加相对湿度(RH) (吸收)至 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85 及 90%，平衡定义为重量变化在 5 分钟内小于 0.015%。然后在相同平衡条件下，相对湿度减至(解吸)90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 及 20%。吸收曲线(y-轴: 重量-%变化对 x-轴: %RH)在图 3(b)中示出。

实施例 17

N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二-HCl 盐的湿度吸收试验

称取大约 15 mg 的 N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二-HCl 盐加至湿度吸收装置(型号 SGA-100, VTI 制造)的样品锅中。将样品在氮气流下干燥直至在 5 分钟内失重小于 0.015%。然后在每一步，增加相对湿度(吸收)至 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85 及 90%，平衡定义为重量变化在 5 分钟内小于 0.015%。然后在相同平衡条件下，相对湿度减至(解吸)90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 及 20%。吸收曲线(y-轴: 重量-%变化对 x-轴: %RH)在图 3(b)中描述。

实施例 18

N-{3-氯代-4-[(3-氯代苄基)氧基]苯基}-6-[5-({2-(甲磺酰基)乙基}氨基)甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐无水合物及一水合物晶形的相对物理稳定性

一种结晶浆液平衡法用于测定 N-{3-氯代-4-[(3-氯代苄基)氧基]苯基}-6-[5-({2-(甲磺酰基)乙基}氨基)甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐无水合物及一水合物晶形的相对物理稳定性。该方法包括含有无水合物及一水合物形式的混合物的已知水活性的有机的或含水结晶浆液的制备。该结晶浆液向最低的自由能形式平衡，由此测定相对物理稳定性为相对湿度的函数。

通过使用分子量和室温下的密度(对于甲醇 0.787 g/ml 和对于 H₂O 1.00 g/ml)将体积与组分转换成摩尔分数(X_w)制备甲醇(MeOH)/H₂O 混合物。水活性(a_w)由下式计算:

$$a_w = 0.0056 + 1.398 X_w - 0.647 X_w^2 + 0.153 X_w^3 + 0.0845 X_w^4$$

(Zhu, H., Yuen, C., Grant, D.J.W., 1996. 在有机溶剂+水混合物中水活性对结晶药物相 1 的影响(Influence of water activity in organic solvent + water mixtures on the nature of the crystallizing drug phase. 1. Theophylline.) Int. J. Pharm. 135, 151-160.)

将 1:1 比率的两种晶形加至管型瓶中并用 MeOH/H₂O 混合物重新构成。在最初混合后，移出一份等分试样并分散用于粉末 X-射线衍射(model PADV, Scintag, Cupertino, CA)分析，以确保两种晶形的峰可以检测。搅拌样品并于 25°C，在水浴中平衡。

在表 III 中的结果显示晶形的转化形式作为计算的水活性/RH 的函数。转化速率是非常快的，如通过粉末 X-射线衍射(pXRD)观察到的，在一天内随着时间的推移没有变化。PXRD 图形在图 5 中提供。上图显示对于无水合物和一水合物纯晶形的结果。中图说明在相当于 7% RH 的水活性时，所述 1:1 的混合物在液相中转变成无水合物。类似地，下图证明在水活性相当于 15% 时，一水合物是稳定的形式。在表 III 中的总结指明，一般来说，在 7-15% RH 之间范围内，一水

合物成为热动力学稳定的形式并在升至 100% RH 的范围内保持稳定。

表 III

水体积 (%)	水摩尔分数	RH (%)	平衡形式
0	0.00	0	Anhydrate
2	0.04	7	Anhydrate
5	0.11	15	Monohydrate
10	0.20	26	Monohydrate
20	0.36	43	Monohydrate
40	0.60	66	Monohydrate
60	0.77	80	Monohydrate
80	0.90	91	Monohydrate
90	0.95	95	Monohydrate
100	1.00	100	Monohydrate

生物学数据

在底物磷酸化分析和细胞增生分析中，测定本发明化合物对 erbB 家族蛋白酪氨酸激酶的抑制活性。

底物磷酸化分析

底物磷酸化分析使用杆状病毒(baculovirus)表达的，有组成型活性的 c-erbB-2 和 c-erbB-4 的胞内结构域的重组构建体，及由溶解的 A431 细胞膜分离的 EGFr。该方法测量所述分离的酶催化 g-磷酸从 ATP 转移至在生物素化的合成肽(Biotin-GluGluGluGluTyrPheGluLeuVal)中的酪氨酸残基上的能力。通过下述两种方法之一检测底物磷酸化：

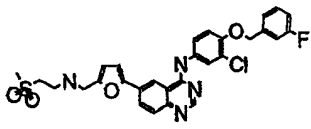
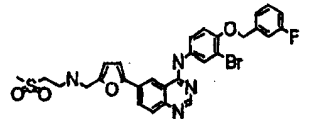
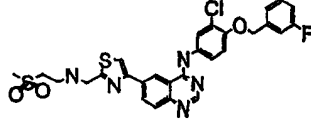
a) 于室温下，将 c-erbB-2、c-erbB-4 或 EGFr 与 10 mM MnCl₂, 10 mM ATP, 5 mM 肽及试验化合物(由 5 mM 在 DMSO 中的贮备液稀释，DMSO 的终浓度为 2%) 在 40 mM pH 7.4 的 HEPES 缓冲液中培

养 30 分钟。通过加入 EDTA(终浓度为 0.15 mM)中止反应并将样品转移至链霉抗生物素-包被的 96-孔板上。洗涤该板并使用铈(Europium)-标记的抗磷酸酪氨酸抗体测定在所述肽上的磷酸酪氨酸的水平,并用时间-解析(resolved)荧光技术定量。

b) 于室温下,将 ErbB2 与 15 mM $MnCl_2$, 2 mM ATP, 0.25 mCi $[g-^{33}P]$ ATP/孔, 5 mM 肽底物, 及试验化合物(由 10 mM 在 DMSO 中的贮备液稀释, DMSO 的终浓度为 2%) 在 50 mM pH 7.2 的 MOPS 中培养 50 分钟。通过加入 200 μ l 含有 2.5 mg/ml 链霉抗生物素-包被的 SPA 珠(Amersham Inc.)的 PBS, 50 mM ATP, 10 mM EDTA 和 0.1% TX-100 中止反应。将微量滴定板密封并使 SPA 珠沉降(settle)至少六小时。SPA 信号用 Packard Topcount 96-孔板闪烁计数器(Packard Instrument Co., Meriden, CT)测定。

试验的化合物是在如上述的缓冲液中的实施例 8, 12, 及 13 的产物。代表性的结果示于关于 EGFR、erbB2, 和 erbB4 酪氨酸激酶抑制的表 IV 中。实施例 8, 12, 及 13 的盐的游离碱的结构也已给出。

表 IV

实施例	结构	EGFR	ErbB2	ErbB4
8		+++	+++	++
13		+++	+++	++
12		+++	+++	+

IC ₅₀ 值	符号
< 0.10 uM	+++
0.10 - 1.0 uM	++
1.0 - 10.0 uM	+
> 10.0 uM	-
未测定	ND

细胞分析: 亚甲蓝生长抑制试验

人的乳房瘤(BT474)、头颈癌(HN5)和胃肿瘤(N87)细胞系和人的包皮成纤维细胞(HFF)于 37°C, 在潮湿的 10%CO₂, 90%空气下, 在含有 10%胎牛血清(FBS)的低葡萄糖 DMEM (Life Technologies 12320-032)的培养箱中培养。SV40 转化的人乳房上皮细胞系 HB4a 用人 H-ras cDNA(HB4a r4.2)或人 c-erbB2 cDNA(HB4a c5.2)转染。该 HB4a 克隆在含有 10% FBS, 胰岛素(5 µg/ml), 氢化可的松(5 µg/ml), 并补充有选择性药物匀霉素 B(hygromycin B) (50 µg/ml)的 RPMI 中培养。用胰

蛋白酶/EDTA 收获细胞，用血球计计数，并以下述密度平铺在 96-孔组织培养板(Falcon 3075)中的 100 ml 合适的介质中：BT474 10,000 个细胞/孔，HN 53,000 个细胞/孔，N87 10,000 个细胞/孔，HB4a c5.2 3,000 个细胞/孔，HB4a r4.2 3,000 个细胞/孔，HFF 2,500 个细胞/孔。第二天，以含有 100 mg/ml 庆大霉素的 DMEM，以两倍于所需的最终浓度稀释化合物，所述化合物取自 10 mM 在 DMSO 中的储备液。将 100 ml/孔的这些稀释液加至 100 ml 在细胞板上的现有培养基中。将含有 0.6% DMSO 的培养基加至对照孔中。将以 DMEM 稀释的化合物加入全部细胞系中，包括 HB 4a r4.2 和 HB 4a c5.2 细胞系。在全部孔中的 DMSO 的终浓度是 0.3%。细胞于 37℃，10%CO₂ 下培养 3 天。通过抽吸除去培养基。细胞生物量通过用每孔 100 μl 亚甲蓝(Sigma M9140, 0.5%在 50: 50 乙醇: 水中)染色细胞来评估，并于室温培养至少 30 分钟。除去染色剂，培养板用小水流浸洗，并空气干燥。向自细胞释放的染色剂中加入 100 μl 加溶溶液(1% N-月桂酰肌氨酸，钠盐，Sigma L5125，在 PBS 中)，并轻轻震荡该培养板约 30 分钟。在微量培养板读出仪上测定在 620 nm 处的光学密度。计算细胞生长相对于溶媒处理的对照孔的抑制百分数。抑制 50%的细胞生长的化合物浓度(IC₅₀)使用非线性回归(Levenberg-Marquardt)和方程式内推，该方程式为： $y = V_{\max} * (1 - (x / (K + x))) + Y_2$ ，其中“K”等于 IC₅₀。

表 V 说明本发明化合物对各种肿瘤细胞系的抑制活性的范围，表示 IC₅₀ 值(μM)。使用 HFF 作为人的正常细胞系的代表，提供的细胞毒性的值为毫摩尔的 IC₅₀ 值。也提供了在正常细胞系和肿瘤系之间的选择性的测量。

表 V

实施例	N87	BT474	HN5
	IC ₅₀ μ M 细胞	IC ₅₀ μ M 细胞	IC ₅₀ μ M 细胞
8	+++	+++	+++
12	+++	+++	+++
13	+++	+++	+++

IC ₅₀ 值	符号
< 5 μ M	+++
5 - 25 μ M	++
25 - 50 μ M	+
> 50 μ M	-
未确定	ND

文件: MS042600B GW016AA R5181-145-3, ID:
日期: 04/26/00 21:46 STEP: 0.020 CNT TIME: 12.000 SEC.
范围: 1.00-50.00 (DEG) CONT. SCAN RATE: 0.10 DEG/MIN

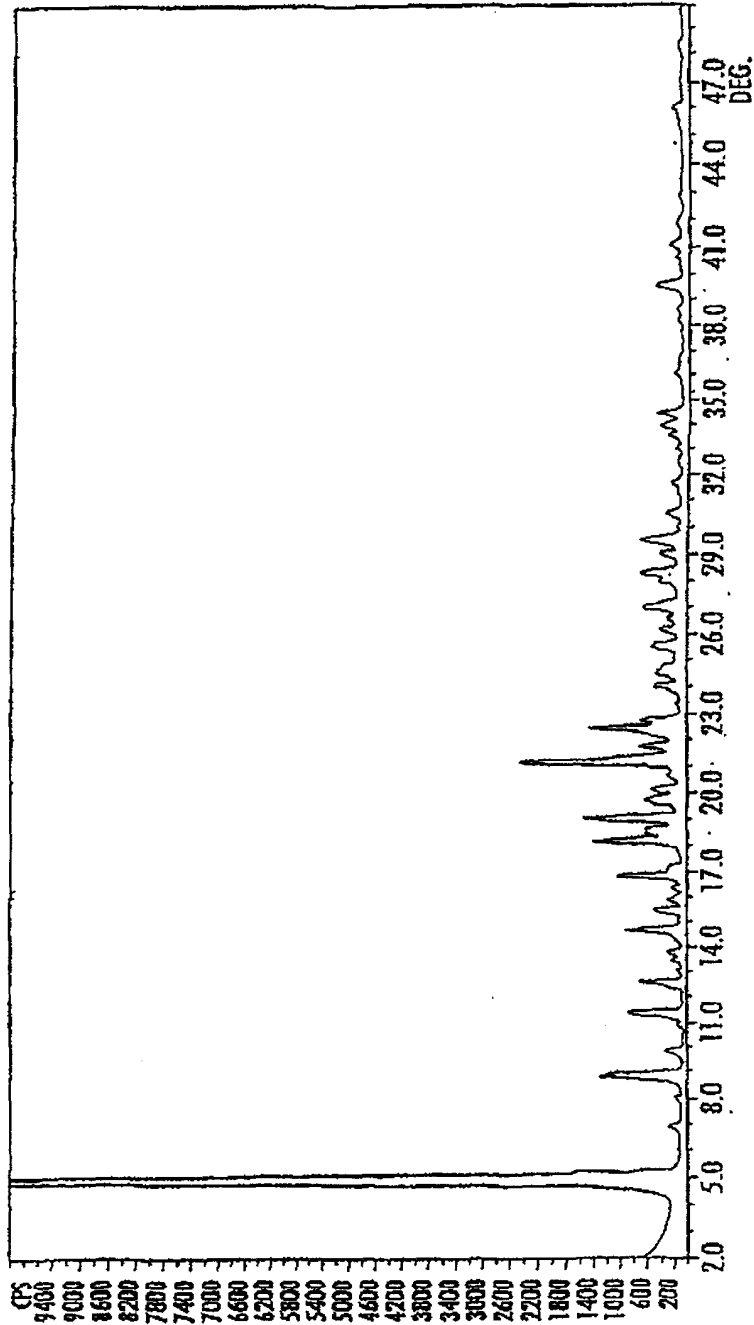


图 1

文件: MS042600B GW016F U16053-12-1, ID:
日期: 04/26/00 12:36 STEP: 0.020 CNT TIME: 4.800 SEC.
范围: 1.00-50.00 (DEG) CONT. SCAN RATE: 0.25 DEG/MIN

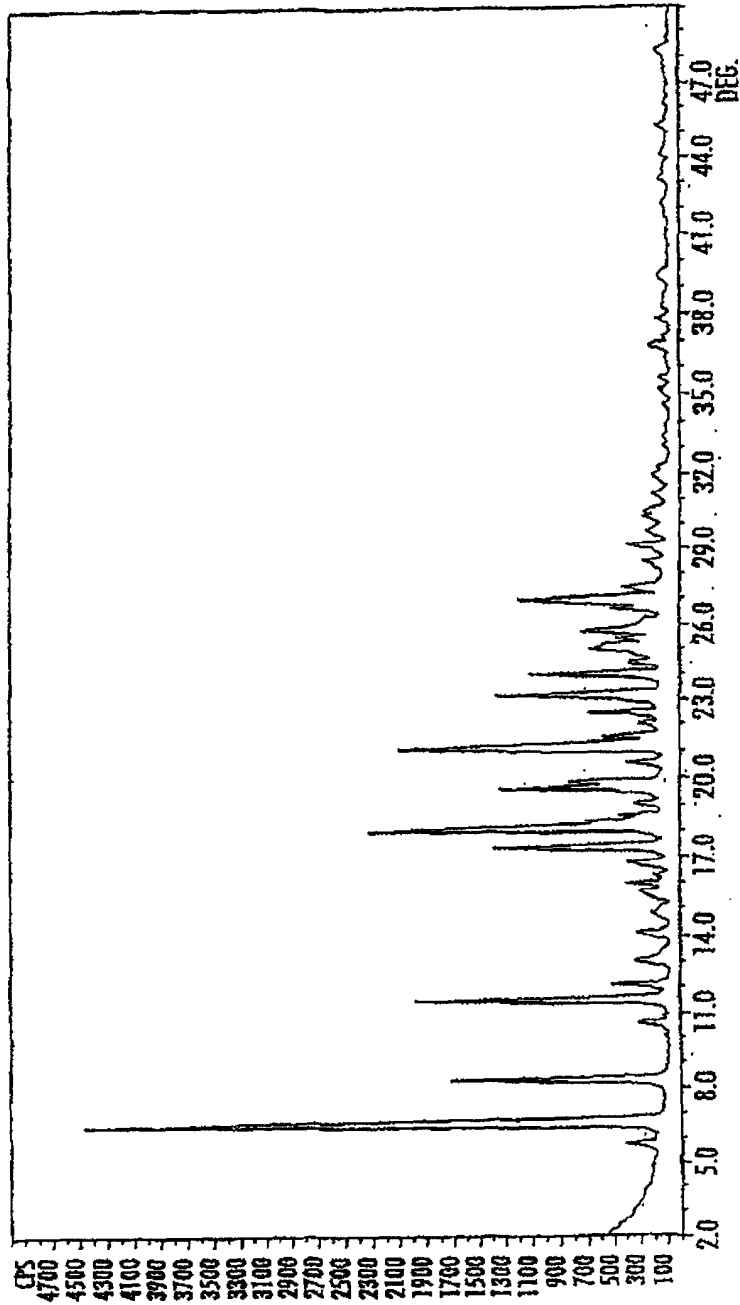


图 2

图 3a

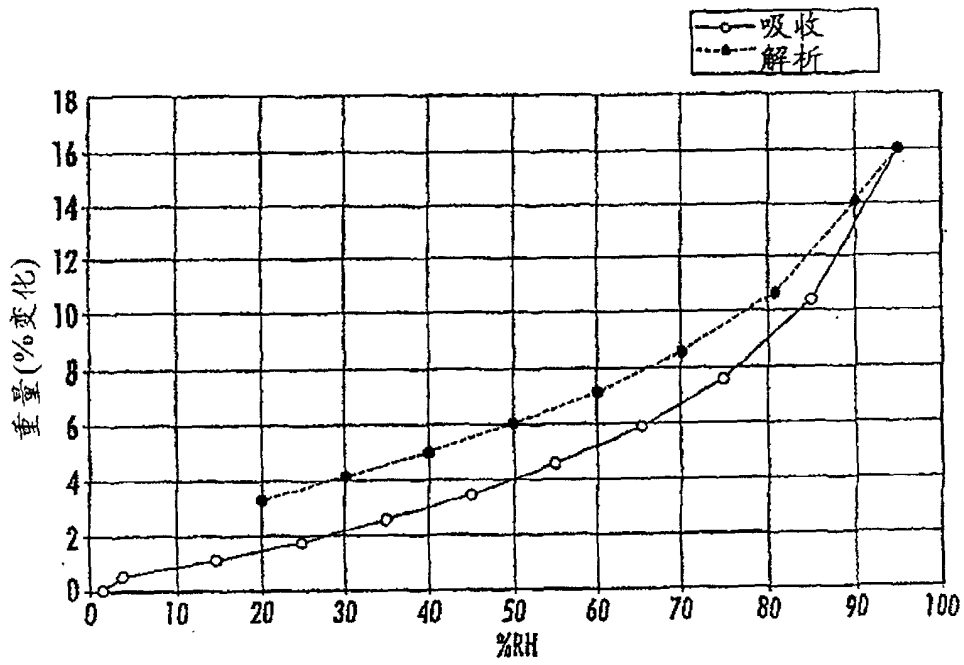
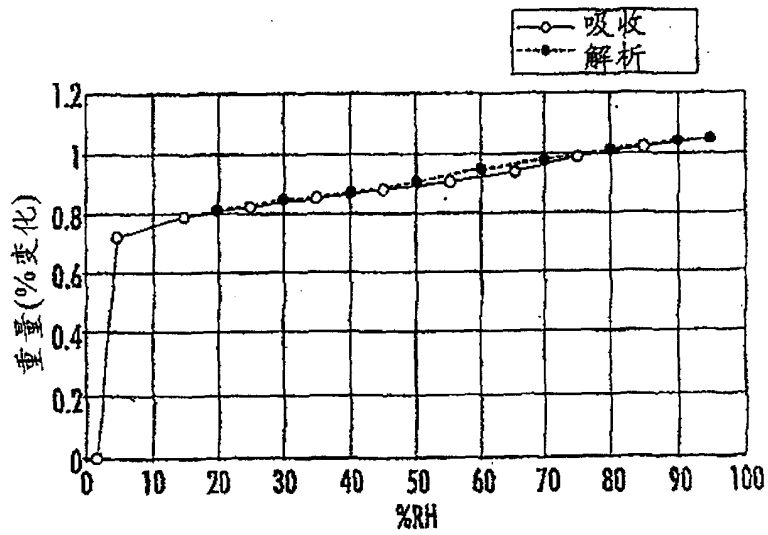


图 3b

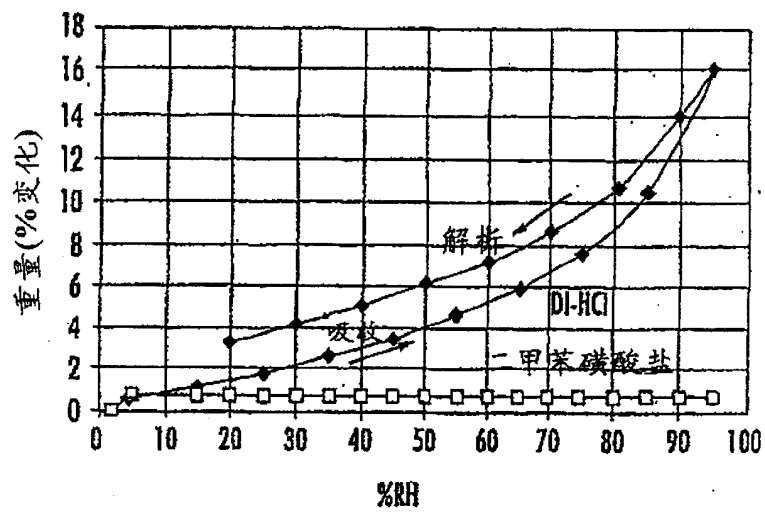


图 4

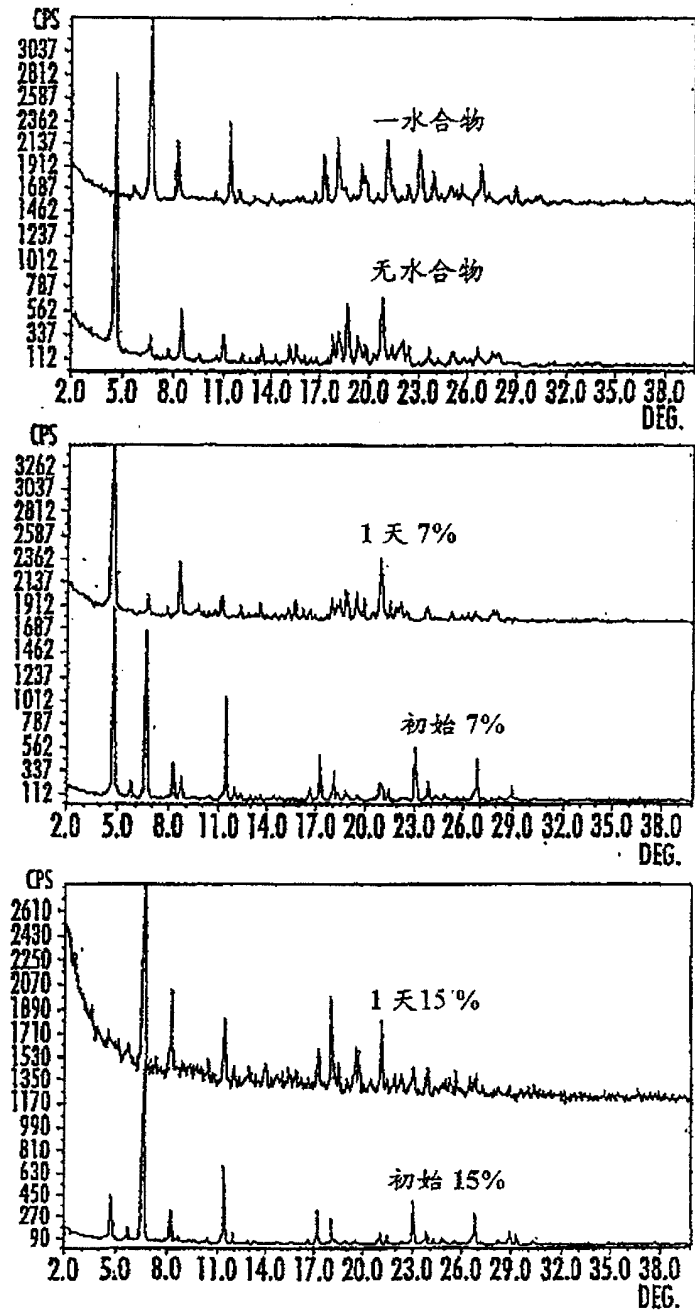


图 5