

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D239/94

C07D487/04 C07D471/04

C07D495/04



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97194458. X

[45] 授权公告日 2004 年 4 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1145614C

[22] 申请日 1997.4.8 [21] 申请号 97194458. X
[30] 优先权
[32] 1996. 4. 12 [33] US [31] 60/015,351
[86] 国际申请 PCT/US1997/005778 1997.4.8
[87] 国际公布 WO97/38983 英 1997.10.23
[85] 进入国家阶段日期 1998.11.6
[71] 专利权人 沃尼尔·朗伯公司
地址 美国新泽西
[72] 发明人 A·J·布里格斯 W·A·德尼
E·M·多布鲁辛 A·M·多尔蒂
D·W·埃里 D·J·麦克纳马拉
H·D·H·肖瓦尔特
J·B·斯迈尔 H·周
审查员 刘文霞

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 李华英

权利要求书 9 页 说明书 126 页

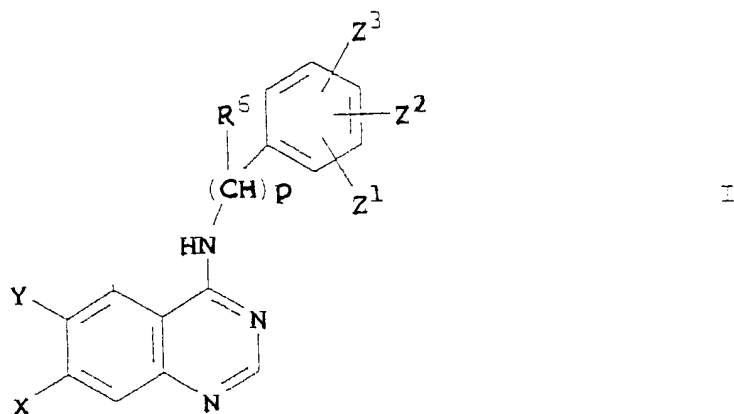
[54] 发明名称 酪氨酸激酶的不可逆抑制剂，其制
药用途及药物组合物

[57] 摘要

本发明提供了作为酪氨酸激酶不可逆抑制剂的
化合物。 本发明也提供了治疗癌症、动脉粥样硬
化、再狭窄、子宫内膜异位或牛皮癣的方法，本发
明还提供了一种包含作为酪氨酸激酶不可逆抑制剂的
化合物的药物组合物。

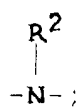
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种下式 I 的化合物和其药学上可接受的盐、酯、酰胺和其前药,

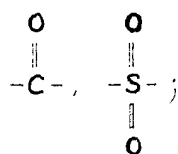


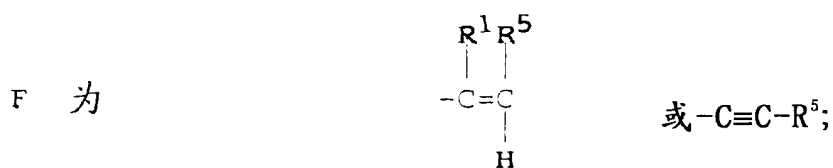
其中, X 为 $-O(CH_2)_n-N$ -咪唑基、 $-O(CH_2)_n$ 哌嗪基、 $-O(CH_2)_n-N-(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-O(CH_2)_n$ 吗啉代基或氢, 而 Y 为 $-D-E-F$;

D 为



E 为





R^1 为氢或 C_1-C_6 烷基;

R^2 为氢、 C_1-C_6 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}-\text{吗啉代基}$ 或取代的 C_1-C_6 烷基, 其中取代基选自 $-\overset{\text{A}}{\text{N}}-\text{B}$, A 和 B 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基;

Z^1 、 Z^2 或 Z^3 独立地为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基或三氟甲基; 而

R^5 为氢、卤素、三氟甲基、 C_1-C_6 烷基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-1\text{-氧代}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、羧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷氧羰基}$ 、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基氨甲酰基}$ 或苯基, 并且每一个 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 可被 $-\overset{\text{A}}{\text{N}}-\text{B}$ 取代, 其中 A 和 B 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基, R^6 为氢; 和

n 为 1-4, p 为 0。

2、根据权利要求 1 的化合物, 其中 Z^1 和 Z^2 为氢, Z^3 为卤素。

3、根据权利要求 2 的化合物, 其中 Z^3 为溴。

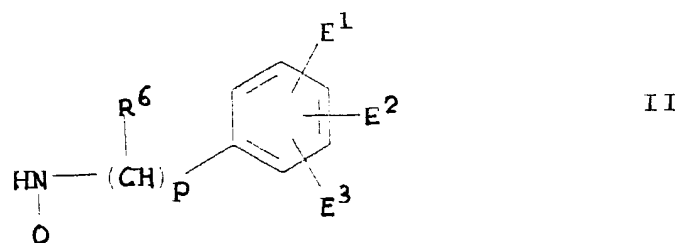
4、根据权利要求 3 的化合物, 其中溴位于苯环的 3 位或间位。

5、根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为氢。

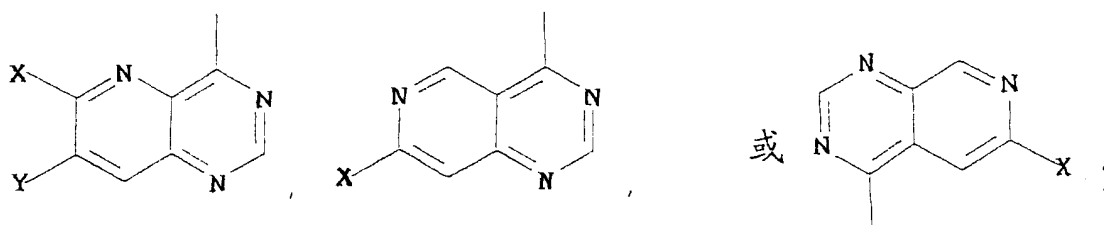
6、根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}-\text{吗啉代基}$ 。

7、根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^5 为羧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷氧羰基}$ 或 C_1-C_6 烷基。

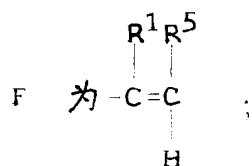
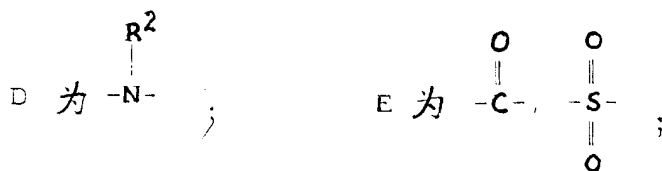
8、一种下式 II 的化合物和其药学上可接受的盐、酯、酰胺和其前药，



其中 Q 为



其中，X 为 -D-E-F，Y 为氢，其中



R^1 为氢或 C_1-C_6 烷基；

R^2 为氢、 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_n-N$ -吗啉代基、或取代的 C_1-C_6 烷基，

其中取代基选自 $\begin{array}{c} A \\ | \\ -N- \end{array}$ -B，A 和 B 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基；

E^1 、 E^2 或 E^3 独立地为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基或三氟甲基；而

R^5 为氢、卤素、三氟甲基、 C_1-C_6 烷基、 $-CH=CH_2$ 、 $-(CH_2)_n-N(C_1-C_6$

烷基) $_2$ 、-1-氧代(C_1-C_6)烷基、羧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、

$N-(C_1-C_6)$ 烷基氨甲酰基或苯基，并且每一个(C_1-C_6)烷基可

$$\begin{array}{c} \text{A} \\ | \\ \text{被-N-B 取代, 其中 A 和 B 独立地为氢、或 C}_1\text{-C}_6\text{烷基, R}^6 \\ \text{为氢; 和} \end{array}$$

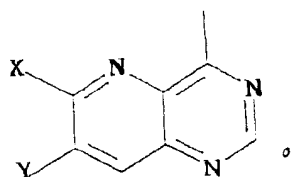
$$n \text{ 为 } 1-4, p \text{ 为 } 0.$$

9、根据权利要求 8 的化合物, 其中 E^1 和 E^2 为氢, E^3 为卤素。

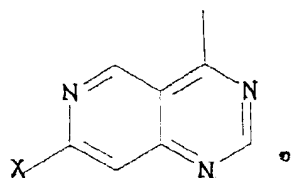
10、根据权利要求 9 的化合物, 其中卤素为溴。

11、根据权利要求 10 的化合物, 其中溴位于苯环的 3 位或间位。

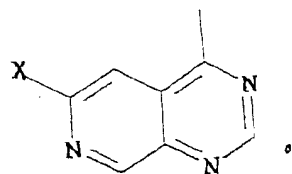
12、根据权利要求 8 的化合物, 其中 Q 为



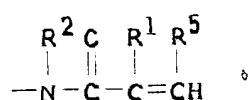
13、根据权利要求 8 的化合物, 其中 Q 为



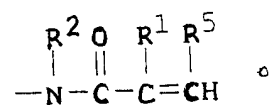
14、根据权利要求 8 的化合物, 其中 Q 为



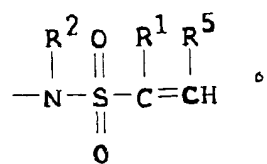
15、根据权利要求 13 的化合物, 其中 X 为



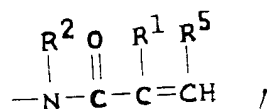
16、根据权利要求 14 的化合物，其中 X 为



17、根据权利要求 14 的化合物，其中 X 为

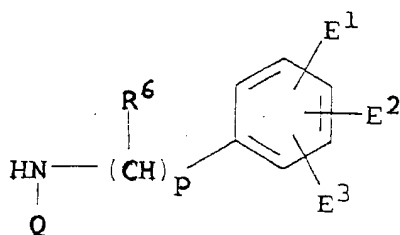


18、根据权利要求 12 的化合物，其中 X 为



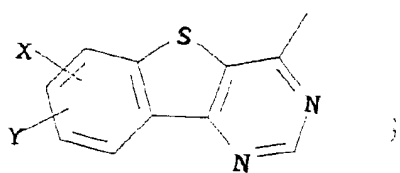
Y 为氢。

19、一种下式 III 的化合物和其药学上可接受的盐、酯、酰胺和其前药，

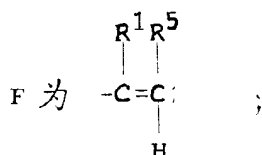
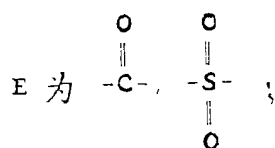
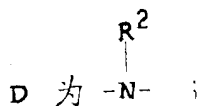


III

其中 Q 为



其中, X 为氢, Y 为 -D-E-F;



R^1 为氢或 C_1-C_6 烷基;

R^2 为氢、 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_n-N$ -吗啉代基或取代的 C_1-C_6 烷基, 其中取代基选自 $-\overset{\overset{A}{|}}{N}-B$, A 和 B 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基;

E^1 、 E^2 或 E^3 独立地为氢、卤素、 C_1-C_6 烷基或三氟甲基; 而

R^5 为氢、卤素、三氟甲基、 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_n-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、

-1-氧代(C_1-C_6)烷基、羧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、 $N-(C_1-C_6)$ 烷基氨基甲酰基或苯基, 并且每一个(C_1-C_6)烷基可被 $-\overset{\overset{A}{|}}{N}-B$ 取代, 其中 A 和 B 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基, R^6 为氢或 C_1-C_6 烷基; 和

n 为 1-4, p 为 0。

20、根据权利要求 19 的化合物, 其中 E^1 和 E^2 为氢, E^3 为溴。

21、权利要求 1 的化合物, 它是

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-丙烯酰胺;

N-[4-(3-氯-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-氯-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺;

N-[4-(3-甲基-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-(三氟甲基)苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺;
N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-E-丁-2-烯酰胺;
N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-4,4,4-三氟-E-丁-2-烯酰胺;
N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-丙炔酰胺;
N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-丁-2-炔酰胺;
N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]喹唑啉-6-基]-E,4-氧代戊-2-烯酰胺;
N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]喹唑啉-6-基]-E,4-乙氧基-4-氧代丁-2-烯酰胺;
3-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基-氧甲酰基]丙烯酸(Z);
N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(3-(4-吗啉代)丙氧基)-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺;
N-[4-[(3-甲基苯基)氨基]-7-[(3-(4-吗啉代)丙氧基)-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺;
N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(3-(4,N-甲基-1,N-哌嗪基)丙氧基)-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺;
N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(3-(1,N-咪唑基)丙氧基)-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺;
N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[4-(N,N-二甲基氨基)丁氧基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺;
N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-E,4-(3-(N,N-二甲基氨基)丙氧基-4-氧代丁-2-烯酰胺三氟乙酸酯; 和
N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-E,4-(3-(N,N-二甲基氨基)丙基氨基-4-氧代丁-2-烯酰胺。

22. 根据权利要求8的化合物,它是

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-甲基-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-N-甲基丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]戊-2,4-二烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]E-丁-2-烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]肉桂酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-E,3-氯-丙烯酰胺;

4-[(3-溴-苯基)氨基]-6-(亚乙基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶。

23. 根据权利要求 19 的化合物,它是

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-苯并[b]噻吩并[3,2-d]嘧啶-8-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-苯并[b]噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-苯并[b]噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基]-丙烯酰胺。

24、一种包含权利要求 1 的化合物的药学上可接受的组合物。

25、一种包含权利要求 8 的化合物的药学上可接受的组合物。

26、一种包含权利要求 19 的化合物的药学上可接受的组合物。

27、权利要求 1 的化合物用于制备不可逆抑制酪氨酸激酶的药物用途。

28、权利要求 27 的用途，其中所述药物可用于治疗或预防癌症、再狭窄、牛皮癣、动脉粥样硬化或子宫内膜异位。

29、权利要求 8 的化合物用于制备不可逆抑制酪氨酸激酶的药物用途。

30、权利要求 29 的用途，其中所述药物可用于治疗或预防癌症、再狭窄、牛皮癣、动脉粥样硬化或子宫内膜异位。

31、权利要求 19 的化合物用于制备不可逆抑制酪氨酸激酶的药物用途。

32、权利要求 31 的用途，其中所述药物可用于治疗或预防癌症、再狭窄、牛皮癣、动脉粥样硬化或子宫内膜异位。

酪氨酸激酶的不可逆抑制剂，其制药用途及药物组合物

发明领域

本发明涉及作为酪氨酸激酶不可逆抑制剂的化合物。本发明也涉及治疗癌症、动脉粥样硬化、再狭窄、子宫内膜异位或牛皮癣的方法，本发明还涉及一种包含作为酪氨酸激酶不可逆抑制剂的化合物的药物组合物。

发明背景

癌症被认为是细胞内信号传导系统或信号传导机制的疾病。细胞接受许多来自细胞外的指令，指导细胞是否增殖。信号传导系统的目的是接受细胞表面的这些或其它信号，将其导入细胞内，然后将这些信号传递到细胞核、细胞骨架，以及转运和蛋白合成结构。

癌症的最常见病因是一系列的缺损，所述缺损可以是这些蛋白质的缺损(当其突变时)，或者是对细胞内蛋白质的量的调节的缺损，从而使蛋白过度产生或产生不足。通常，在细胞内存在重要损伤，该损伤导致组成型状态，由此使细胞核收到增殖信号，而事实上这些信号并不存在。这可以通过多种机制发生。有时细胞会在不应该的情况下开始生产其自身受体的真正的生长因子，所谓的自分泌环机制。细胞表面受体的突变(该突变通常通过酪氨酸激酶将信号传递到细胞内)可导致激酶在缺乏配体的条件下被激活，并传递事实上并不存在的信号。或者，许多表面激酶可在细胞表面过度表达，导致对弱信号的过强响应。在细胞内存在许多水平，在这些水平上，突变或过度表达可导致在细胞内产生同样的假信号，并且有许多涉及癌症的其它种类的信号传导缺陷。本发明针对由上述三种机制引起的、涉及表皮生长因子受体酪氨酸激酶家族(EGFR)的细胞表面受体的癌症。该家族由 EGF 受体(Erb-B1)、 Erb-B2 受体、其组成性活性癌基因蛋白突变种 Neu、 Erb-B3 受体和 Erb-B4 受体组成。此外，其它通过受体的 EGF 家族成员的生理学过程也可以用下述的本发明化合物进行治疗。

EGFR 有两种重要的配体, 表皮生长因子(EGF)和转化生长因子 α (TGF α)。该受体在成人中仅有非常弱的功能, 但似乎与大部分癌症的疾病进程有关, 特别是结肠癌和乳腺癌。密切相关的 Erb-B2、Erb-B3 和 Erb-B4 受体有一类 Heregulins 作为其主要的配体, 受体的过度表达和突变已被明确证实是预后不好的乳腺癌的主要危险因素。此外, 已证实该受体家族的所有四个成员均可与该家族的其它成员形成异源二聚体的信号传导复合物, 如果该家族中有一个以上成员在恶性肿瘤中过度表达, 便可导致协同的信号传导作用。一种以上家族成员的过度表达在人体恶性肿瘤中显示出相当普遍。

除癌症外, 再狭窄也是由于不利的细胞增殖所引起的疾病。再狭窄涉及血管平滑肌细胞的增殖。再狭窄是与冠状动脉血管成形术及其它医疗方法有关的主要临床问题。再狭窄通常在约 0 至约 6 个月内, 以约 30%-50% 的发病率发生在经气囊血管成形术清除闭塞的冠状动脉以治疗由于动脉闭塞所引起的心脏病的患者中。形成的再狭窄会引起患者在疾病和健康护理方面的大量花销。

再狭窄的进程是由血管、包括动脉和静脉的损伤所引发, 随后释放出凝血酶原、血管活性和促有丝分裂因子。内皮和深部血管的损伤导致血小板凝集、血栓形成、炎症、以及巨噬细胞和平滑肌细胞的激活。这些事件引起生长因子和细胞因子的产生和释放, 这些因子随后又促进其自身的合成和从靶细胞的释放。因此, 引发了涉及生长因子如 EGF、血小板衍生的生长因子(PDGF)或成纤维细胞生长因子(FGFs)的自持过程。因此, 非常需要信号传导通路、特别是酪氨酸激酶如 EGF、PDGF、FGF 或 src 酪氨酸激酶的不可逆抑制剂。

对于增殖性皮肤病牛皮癣目前还没有好的治疗方法。通常用抗癌剂如甲氨蝶呤进行治疗, 该药物有非常严重的副作用, 并且在必须使用的毒性极限剂量下并不十分有效。据信 TGF α 是牛皮癣中过度产生的主要生长因子, 这是因为过度表达 TGF α 的转基因小鼠中有 50% 产生了牛皮癣。这表明 EGFR 信号传导的良好抑制剂可用作抗牛皮癣剂, 该药物优选、但并非必须通过局部给药。

与可逆性抑制剂相比,不可逆的酪氨酸激酶抑制剂具有非常突出的优点,因为不可逆抑制剂可长时间抑制酪氨酸激酶,这种作用仅受受体再合成(也称为恢复)的正常速率的限制。

关于src酪氨酸激酶在涉及癌症和再狭窄的生理学进程中的作用的其它信息可以参见如下文献,这些文献均引入本文作为参考。

Benjamin C.W. 和 Jones D.a, “血小板衍生的生长因子刺激结合蛋白质-2的生长因子受体与血管平滑肌细胞中Src的缔合”, *JBC*, 1994; 269: 30911-30916。

Kovalenko M 等, “选择性血小板衍生的生长因子受体激酶阻断剂逆转顺-反形成”, *Cancer Res*, 1994; 54: 6106-6114。

Schwartz R.S.等, “The Restenosis Paradigm Revisted: 另一种对细胞机理的建议”, *J Am Coll Cardio*, 1992; 20: 1284-1293。

Libby P. 等, “再狭窄的链模型-一种动脉硬化进程的特定情形”, *Circulation*, 1992; 86: 47-52。

其它有关 EGF 酪氨酸激酶在生物过程中对癌症和再狭窄作用的信息可以参见如下文献,这些文献均引入本文作为参考。

Jonathan Blay 和 Morley D. Hollenberg, “经培养的主动脉平滑肌细胞 EGF 受体功能的异源调节”, *Eur J Pharmacol, Mol Pharmacol Sect*, 1989; 172(1): 1-7。

抗体对 EGF 或 EGFR 显示体内抗肿瘤活性的信息可以参见如下文献,这些文献均引入本文作为参考。

Modjtahedi H., Eccles S., Box G., Styles J., Dean C, “用阻断生长因子-受体作用的大鼠抗体对过度表达 EGF 受体的人体肿瘤异种移植的免疫治疗”, *Br J Cancer*, 1993; 67:254-261。

Kurachi H., Morishige K.I., Amemiya K., Adachi H., Hirota K., Miyake A., Tanizawa O, “在体内卵巢癌细胞系中转化生长因子 α /表皮生长因子受体自分泌生长机理的重要性”, *Cancer Res*, 1991; 51:5956-5959。

Masui H., Moroyama T., Mendelsohn J, “具有不同的同型标本的

抗表皮生长因子受体单克隆抗体在小鼠内抗肿瘤活性的机理”, *Cancer Res*, 1986; 46:5592-5598 .

Rodeck U., Herlyn M., Herlyn. D., Molthoff C., Atkinson B., Varello M., Steplewski Z., Koprowski H., “通过表皮生长因子受体单克隆抗体对肿瘤生长的调制”, *Cancer Res*, 1987; 47: 3692-3696 .

Guan E., Zhou T., Wang J., Huang P., Tang W., Zhao M., Chen Y., Sun Y, “通过抗表皮生长因子受体单克隆抗体对在无胸腺小鼠中人体鼻咽癌的生长抑制”, *Internat J Cell Clon*, 1989; 7: 242-256 .

Masui H., Kawamoto T., Sato J.D., Wolf B., Sato G., Mendelsohn J, “通过抗表皮生长因子受体单克隆抗体对无胸腺小鼠中人体肿瘤细胞的生长抑制”, *Cancer Res*, 1984; 44: 1002-1007 .

此外, 下述文献也明示出蛋白酪氨酸激酶抑制剂的抗肿瘤活性。这些文献引入本文作参考。

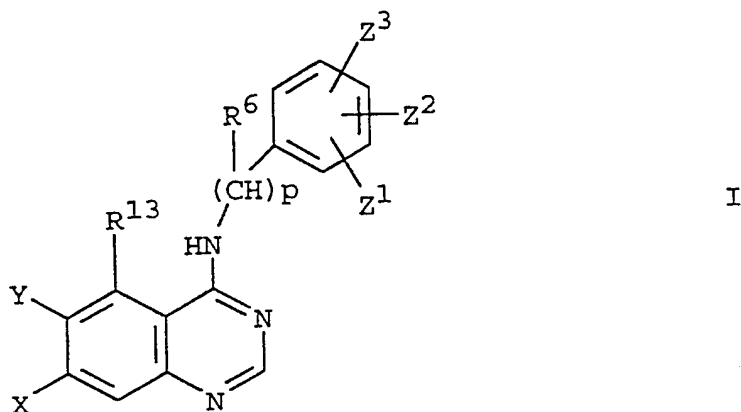
Buchdunger E., Trinks U., Mett H., Regenass U., Muller M., Meyer T., McGlynn E., Pinna L.A. Traxler P., Lydon N.B. “4,5-二苯氨基邻苯二甲酰胺: 一种具有对表皮生长因子受体信号传导通路的选择性的蛋白酪氨酸激酶抑制剂”及体内抗肿瘤活性作用, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994; 91: 2334-2338 .

Buchdunger E., Mett H., Trinks U., Regenass U., Muller M., Meyer T., Beilstein P., Wirz B., Schneider P., Traxler P., Lydon N. “4,5-二(4-氟苯氨基)邻苯二甲酰胺: 一种具有有效体内 Mdd 抗肿瘤活性的对表皮生长因子受体信号传导通路的选择性抑制剂”, *Clinical Cancer Research*, 1995; 1: 813-821 .

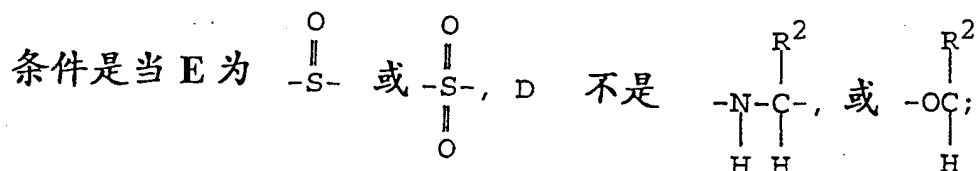
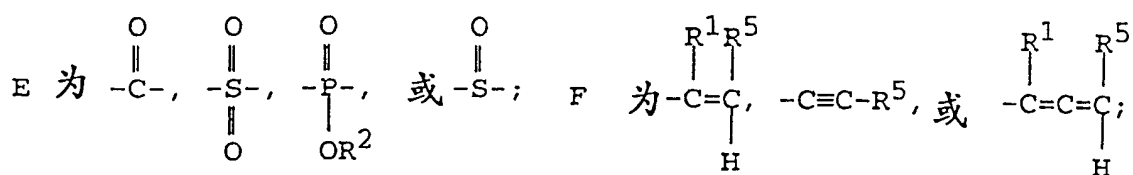
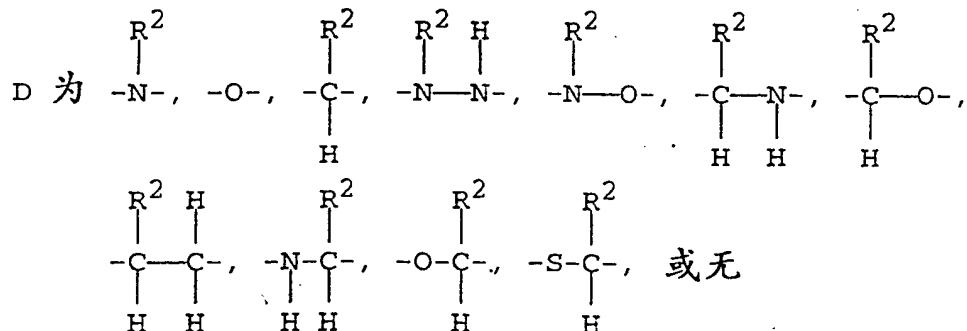
作为酪氨酸激酶可逆抑制剂的化合物下在述专利文献中有述: US 5,457,105 、 5,475,001 和 5,409,930, 以及 PCT 申请 WO9519774 和 WO9519970 . 本发明公开的化合物与上述文献所述的酪氨酸激酶抑制剂具有不同的结构, 本发明的化合物为酪氨酸激酶的不可逆抑制剂。

发明概述

本发明提供了具有下式 I 的化合物和其药学上可接受的盐、酯、酰胺和其前药,



其中, X 为 -D-E-F, Y 为 $-\text{SR}^4$ 、卤素、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHR}^3$ 或氢, 或者 X 为 $-\text{SR}^4$ 、卤素、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHR}^3$ 或氢, Y 为 -D-E-F;



R^1 为氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 哌啶基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 哌嗪基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1\text{-}$ 哌嗪基 [$\text{N}_4\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{) 烷基}$]、-

$(\text{CH}_2)_n\text{-N-吡咯烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-吡啶基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N-咪唑基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-咪唑基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N-吗啉代基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N-硫代吗啉代基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N-六氢吡啶因或取代的 } C_1\text{-}C_6 \text{ 烷基}$ ，其中取代基选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\overset{\text{A}}{\text{N}}-\text{B}$ ，A和B独立地为氢、 $C_1\text{-}C_6$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N-哌啶基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N-哌嗪基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1\text{-哌嗪基}$ 、 $[\text{N}_4\text{-(}C_1\text{-}C_6\text{)烷基}]$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N-吡咯烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-吡啶基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N-咪唑基}$ 或 $(\text{CH}_2)_n\text{-咪唑基}$ ；

Z^1 、 Z^2 或 Z^3 独立地为氢、卤素、 $C_1\text{-}C_6$ 烷基、 $C_3\text{-}C_8$ 环烷基、 $C_1\text{-}C_6$ 烷氧基、 $C_3\text{-}C_8$ 环烷氧基、硝基、 $C_1\text{-}C_6$ 全氟烷基、羧基、 $C_1\text{-}C_6$ 酰氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(C_1\text{-}C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(C_1\text{-}C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(C_3\text{-}C_8 \text{ 环烷基})$ 、 $-\text{N}(C_3\text{-}C_8 \text{ 环烷基})_2$ 、羟甲基、 $C_1\text{-}C_6$ 酰基、氰基、叠氮基、 $C_1\text{-}C_6$ 硫代烷基、 $C_1\text{-}C_6$ 亚磺酰基烷基、 $C_1\text{-}C_6$ 磺酰基烷基、 $C_3\text{-}C_8$ 硫代环烷基、 $C_3\text{-}C_8$ 亚磺酰基环烷基、 $C_3\text{-}C_8$ 磺酰基环烷基、巯基、 $C_1\text{-}C_6$ 烷氧羰基、 $C_3\text{-}C_8$ 环烷氧羰基、 $C_2\text{-}C_4$ 链烯基、 $C_4\text{-}C_8$ 环链烯基或 $C_2\text{-}C_4$ 链炔基；和
 R^5 为氢、卤素、 $C_1\text{-}C_6$ 全氟烷基、1,1-二氟($C_1\text{-}C_6$)烷基、 $C_1\text{-}C_6$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N-哌啶基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-哌嗪基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-哌嗪基}$ 、 $[\text{N}_4\text{-(}C_1\text{-}C_6\text{)烷基}]$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N-吡咯烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-吡啶基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N-咪唑基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N-吗啉代基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N-硫代吗啉代基}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH-}C_1\text{-}C_6 \text{ 烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N-六氢吡啶因}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-NH}(C_1\text{-}C_6 \text{ 烷基})$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N}(C_1\text{-}C_6 \text{ 烷基})_2$ 、1-氧代($C_1\text{-}C_6$)烷基、羧基、($C_1\text{-}C_6$)烷氧羰基、 $\text{N-(}C_1\text{-}C_6\text{)烷基氨基甲酰基}$ 、苯基或取代的苯基，其中取代的苯基可具有1-3个取代基，该取代基独立地选自 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 或单环杂芳基团，并且 R^5 中上述每一个($C_1\text{-}C_6$)烷基可被 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NAB}$ 取代，其中A和B如前定义， R^6 为氢或 $C_1\text{-}C_6$ 烷基；和

n 为1-4， p 为0或1。

在式I化合物的优选实施方案中， Z^1 和 Z^2 为氢， Z^3 为卤素。

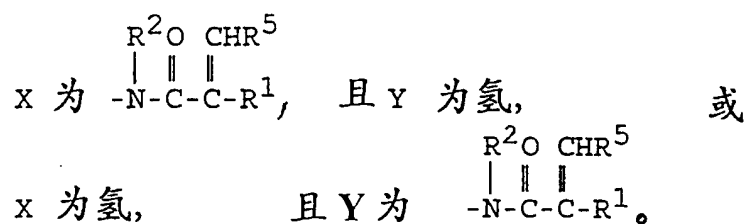
在式 I 化合物的另一优选实施方案中, Z^3 为溴。

在式 I 化合物的另一优选实施方案中, 溴位于苯环的 3 位或间位。

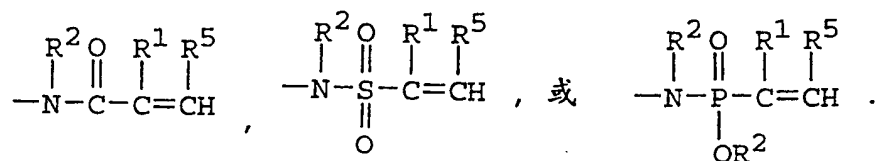
在式 I 化合物的另一优选实施方案中, Z^1 为氢, Z^2 为 F, Z^3 为 Cl。

在式 I 化合物的另一优选实施方案中, Z^1 为氢, Z^2 为 F, Z^3 为 Cl, 其中 Z^2 位于苯环的 4 位, Z^3 位于苯环的 3 位。

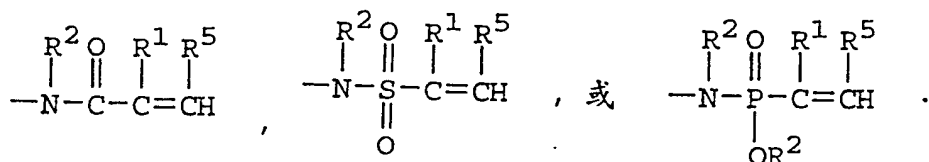
在式 I 化合物的另一优选实施方案中,



在式 I 化合物的另一优选实施方案中, Y 为 -D-E-F, -D-E-F 为



在式 I 化合物的另一优选实施方案中, X 为 -D-E-F, -D-E-F 为



在式 I 化合物的另一优选实施方案中, R^2 为氢。

在式 I 化合物的另一优选实施方案中, Y 为 -D-E-F, X 为 -O-(CH₂)_n-吗啉代基。

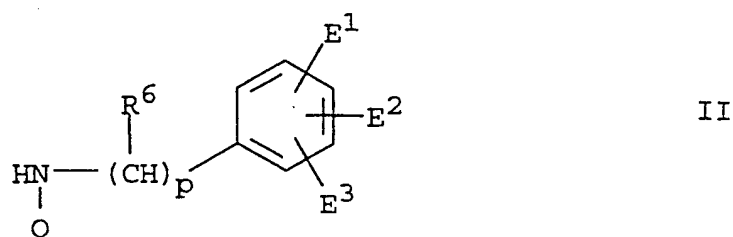
在式 I 化合物的另一优选实施方案中, R^5 为羧基、(C₁-C₆)烷氧羰基或 C₁-C₆ 烷基。

在式 I 化合物的另一优选实施方案中, Y 为 -D-E-F, X 为 -O-(CH₂)_n-吗啉代基。

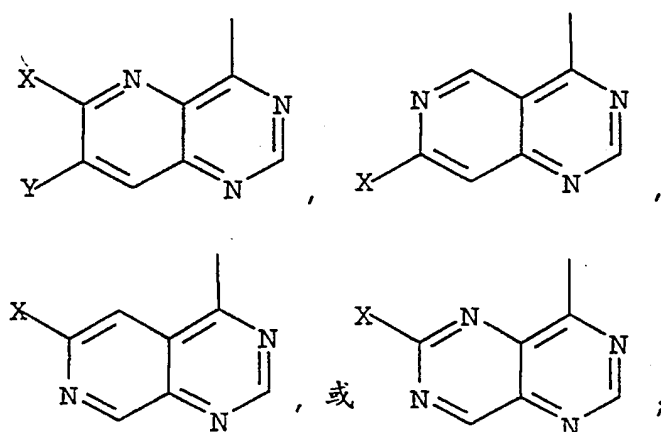
在式 I 化合物的另一优选实施方案中, Y 为 -D-E-F, X 为 -O-(CH₂)_n-N₁-哌嗪基[N₄-(C₁-C₆)烷基]。

在式 I 化合物的另一优选实施方案中, Y 为 -D-E-F, X 为 -O-(CH₂)_n- 咪唑基。

在另一实施方案中, 本发明提供了一种下式 II 的化合物和其药学上可接受的盐、酯、酰胺和其前药,

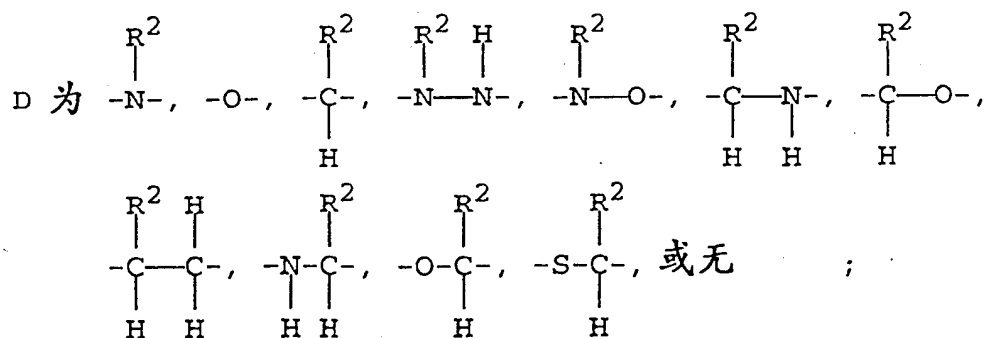


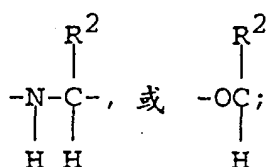
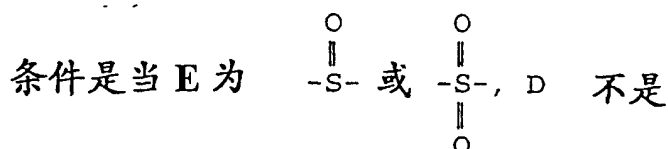
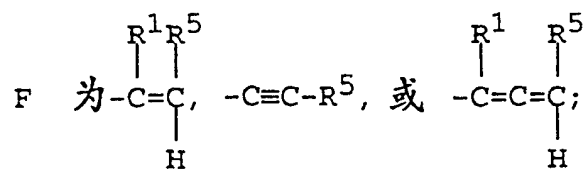
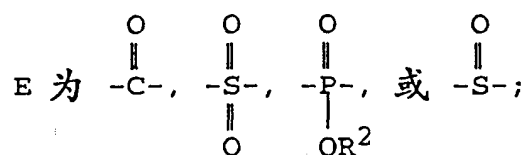
其中 Q 为



p 为 0 或 1;

X 为 -D-E-F, Y 为 -SR⁴、-OR⁴、-NHR³ 或氢, 或者 X 为 -SR⁴、-OR⁴、-NHR³ 或氢, Y 为 -D-E-F;





R^1 为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基;

R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 $-(CH_2)_n$ -N-哌啶基、 $-(CH_2)_n$ -N-哌嗪基、 $-(CH_2)_n$ -N₁-哌嗪基 [N_4 -(C_1 - C_6) 烷基]、 $-(CH_2)_n$ -N-吡咯烷基、 $-(CH_2)_n$ -吡啶基、 $-(CH_2)_n$ -N-咪唑基、 $-(CH_2)_n$ -咪唑基、 $-(CH_2)_n$ -N-吗啉代基、 $-(CH_2)_n$ -N-硫代吗啉代基、 $-(CH_2)_n$ -N-六氢吡啶庚因或取代的 C_1 - C_6 烷基, 其中取代基选自 -OH、-NH₂ 或 $\overset{A}{N}-B$, A 和 B 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 $-(CH_2)_n$ OH、 $-(CH_2)_n$ -N-哌啶基、 $-(CH_2)_n$ -N-哌嗪基、 $-(CH_2)_n$ -N₁-哌嗪基 [N_4 -(C_1 - C_6) 烷基]、 $-(CH_2)_n$ -N-吡咯烷基、 $-(CH_2)_n$ -吡啶基、 $-(CH_2)_n$ -N-咪唑基或 $-(CH_2)_n$ -咪唑基;

E^1 、 E^2 或 E^3 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_8 环烷氧基、硝基、 C_1 - C_6 全氟烷基、羟基、 C_1 - C_6 酰氧基、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-NH(C_3 - C_8 环烷基)、-N(C_3 - C_8 环烷基)₂、羟甲基、 C_1 - C_6 酰基、氰基、叠氮基、 C_1 - C_6 硫代烷基、 C_1 - C_6 亚磺酰基烷基、 C_1 - C_6 磺酰基烷基、 C_3 - C_8 硫代环烷基、 C_3 - C_8 亚磺酰基环烷基、 C_3 - C_8 磺酰基环烷基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧羰基、 C_3 - C_8 环烷氧

羰基、 C_2-C_4 链烯基、 C_4-C_8 环链烯基或 C_2-C_4 链炔基；和
 R^5 为氢、卤素、 C_1-C_6 全氟烷基、1,1-二氟(C_1-C_6)烷基、 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_n-N$ -哌啶基、 $-(CH_2)_n$ -哌嗪基、 $-(CH_2)_n$ -哌嗪基
 $[N_4-(C_1-C_6)烷基]$ 、 $-(CH_2)_n-N$ -吡咯烷基、 $-(CH_2)_n$ -吡啶基、 $-(CH_2)_n-N$ -咪唑基、 $-(CH_2)_n-N$ -吗啉代基、 $-(CH_2)_n-N$ -硫代吗啉
 代基、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_n-N$ -六氢
 吡啶、 $-(CH_2)_n-NH_2$ 、 $-(CH_2)_n-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(CH_2)_n$ -
 $N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、-1-氧代(C_1-C_6)烷基、羧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、
 $N-(C_1-C_6)$ 烷基氨基甲酰基、苯基或取代的苯基，其中取代的苯基
 可具有1-3个取代基，该取代基独立地选自 E^1 、 E^2 、 E^3 或单
 环杂芳基团，并且每一个(C_1-C_6)烷基可被 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-NAB$
 取代，其中A和B如前定义， R^6 为氢或 C_1-C_6 烷基；和
 n 为1-4， p 为0或1。

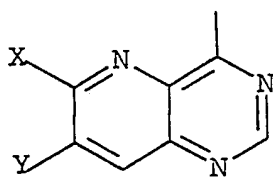
在式II化合物的优选实施方案中， E^1 和 E^2 为氢， E^3 为卤素。

在式II化合物的另一优选实施方案中，卤素为溴。

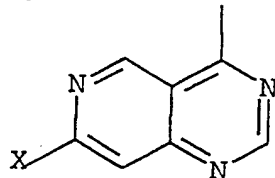
在式II化合物的另一优选实施方案中，溴位于苯环的3位或间位。

在式II化合物的另一优选实施方案中， E^1 为氢， E^2 为氯， E^3 为氟。

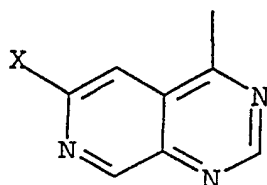
在式II化合物的另一优选实施方案中，Q为



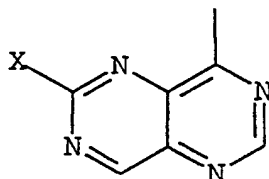
在式II化合物的另一优选实施方案中，Q为



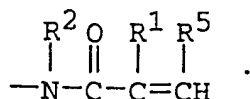
在式II化合物的另一优选实施方案中，Q为



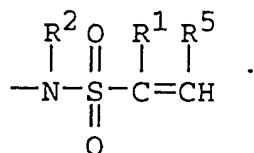
在式 II 化合物的另一优选实施方案中, Q 为



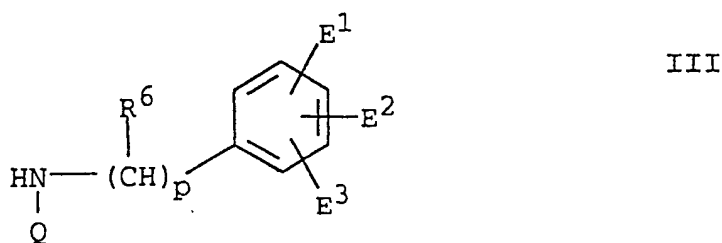
在式 II 化合物的另一优选实施方案中, X 为



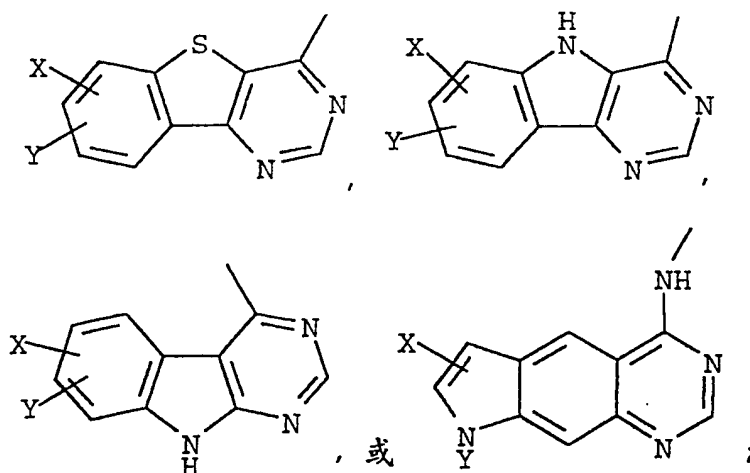
在式 II 化合物的另一优选实施方案中, X 为



在另一实施方案中, 本发明提供了一种下式 III 的化合物和其药学上可接受的盐、酯、酰胺和其前药,



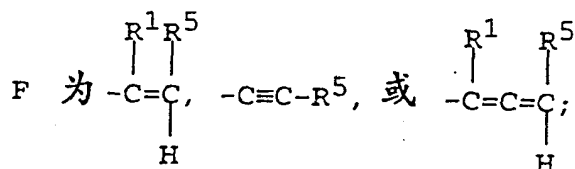
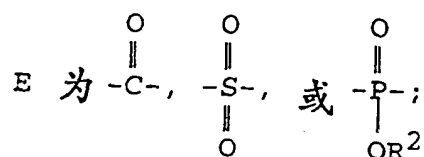
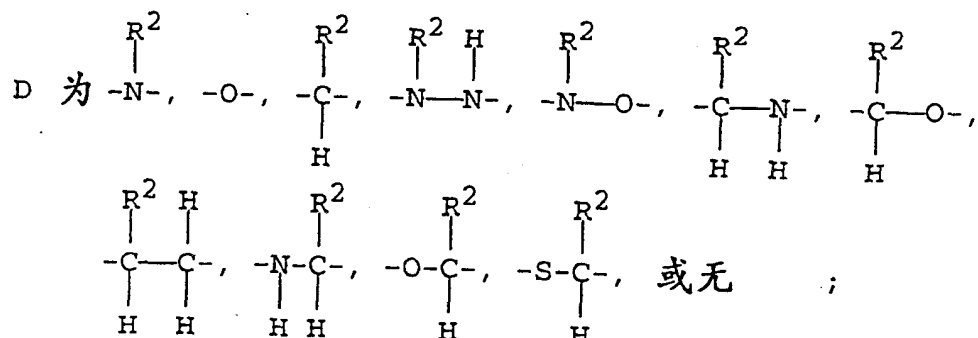
其中 Q 为



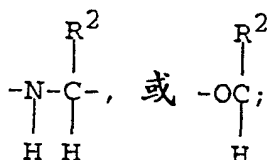
p 为 0 或 1;

X 为 -D-E-F, Y 为 -SR⁴、-OR⁴、-NHR³ 或氢, 或者 X 为 -SR⁴、-OR⁴、

$-\text{NHR}^3$ 或氢, Y 为 $-\text{D-E-F}$;



条件是当 E 为 $-\text{S}-$ 或 $-\text{S}-$, D 不是



R^1 为氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

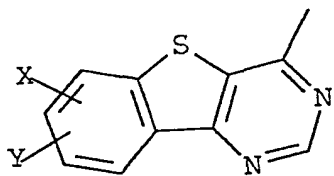
R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 哌啶基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 哌嗪基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1\text{-}$ 哌嗪基 [$\text{N}_4\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{) 烷基}$]、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 吡咯烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 吡啶基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 咪唑基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 咪唑基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 吗啉代基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 硫代吗啉代基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 六氢吡啶庚因或取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中取代基选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{N}^{\text{A}}\text{-B}$; A 和 B 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 哌啶基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 哌嗪基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1\text{-}$ 哌嗪基 [$\text{N}_4\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{) 烷基}$]、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 吡咯烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 吡啶基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 咪唑基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 咪唑基;

E^1 、 E^2 或 E^3 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_8 环烷氧基、硝基、 C_1 - C_6 全氟烷基、羟基、 C_1 - C_6 酰氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C_3-C_8 \text{ 环烷基})$ 、 $-N(C_3-C_8 \text{ 环烷基})_2$ 、羟甲基、 C_1 - C_6 酰基、氰基、叠氮基、 C_1 - C_6 硫代烷基、 C_1 - C_6 亚磺酰基烷基、 C_1 - C_6 磺酰基烷基、 C_3 - C_8 硫代环烷基、 C_3 - C_8 亚磺酰基环烷基、 C_3 - C_8 磺酰基环烷基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧羰基、 C_3 - C_8 环烷氧羰基、 C_2 - C_4 链烯基、 C_4 - C_8 环链烯基或 C_2 - C_4 链炔基；和

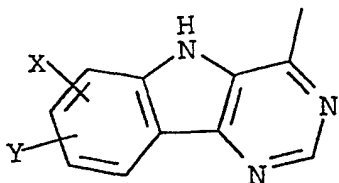
R^5 为氢、卤素、 C_1 - C_6 全氟烷基、1,1-二氟(C_1 - C_6)烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $-(CH_2)_n$ -N-哌啶基、 $-(CH_2)_n$ -哌嗪基、 $-(CH_2)_n$ -哌嗪基 [N_4 -(C_1 - C_6)烷基]、 $-(CH_2)_n$ -N-吡咯烷基、 $-(CH_2)_n$ -吡嗪基、 $-(CH_2)_n$ -N-咪唑基、 $-(CH_2)_n$ -N-吗啉代基、 $-(CH_2)_n$ -N-硫代吗啉代基、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_n$ -N-六氢吡啶因、 $-(CH_2)_n$ - NH_2 、 $-(CH_2)_n$ - $NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(CH_2)_n$ - $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、-1-氧代(C_1 - C_6)烷基、羧基、(C_1 - C_6)烷氧羰基、 N -(C_1 - C_6)烷基氨甲酰基、苯基或取代的苯基，其中取代的苯基可具有 1-3 个取代基，该取代基独立地选自 E^1 、 E^2 、 E^3 或单环杂芳基团，并且每一个(C_1 - C_6)烷基可被 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-NAB$ 取代，其中 A 和 B 如前定义， R^6 为氢或 C_1 - C_6 烷基；和

n 为 1-4。

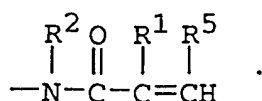
在式 III 化合物的另一优选实施方案中，Q 为



在式 III 化合物的另一优选实施方案中，Q 为



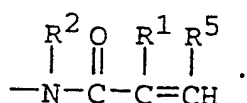
在式 III 化合物的另一优选实施方案中，X 为



在式 III 化合物的另一优选实施方案中, E¹ 和 E² 为氢, E³ 为溴。

在式 III 化合物的另一优选实施方案中, E¹ 为氢, E² 为氯, E³ 为氯。

在式 III 化合物的另一优选实施方案中, X 为



在另一优选实施方案中, Q 为 6-取代的苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基。

本发明也提供了包含式 I、II 或 III 化合物的药学上可接受的组合物。

本发明也提供了一种治疗癌症的方法, 该方法包括向癌症患者给予治疗有效量的式 I、II 或 III 化合物。

本发明也提供了一种治疗或预防再狭窄的方法, 该方法包括向再狭窄患者或有可能患再狭窄的患者给予治疗有效量的式 I、II 或 III 化合物。

本发明也提供了一种治疗牛皮癣的方法, 该方法包括向牛皮癣患者给予治疗有效量的式 I、II 或 III 化合物。

本发明也提供了一种治疗动脉粥样硬化的方法, 该方法包括向动脉粥样硬化患者给予治疗有效量的式 I、II 或 III 化合物。

本发明也提供了一种治疗子宫内膜异位的方法, 该方法包括向子宫内膜异位患者给予治疗有效量的式 I、II 或 III 化合物。

本发明也提供了一种不可逆抑制酪氨酸激酶的方法, 该方法包括向需要酪氨酸激酶抑制的患者给予酪氨酸激酶抑制量的式 I、II 或 III 化合物。

本发明提供了下述的化合物:

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[4,3-d]-嘧啶-7-基]-N-(3-吗啉-4-基-丙

基)-丙烯酰胺;

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]-嘧啶-6-基]-N-(3-吗啉-4-基-丙基)-丙烯酰胺;

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-丙烯酰胺;

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-N-[3-吗啉代基丙基]丙烯酰胺;

3-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基-氧甲酰基]丙烯酸;

3-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基-氧甲酰基]丙烯酸乙酯;

丁-2-烯酸[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-6-(3-吗啉-4-基-丙基氨基)-喹唑啉-7-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺;

N-[4-(3-甲基-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-丙烯酰胺;

N-[4-(3-氯-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-丙烯酰胺;

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]甲基丙烯酰胺;

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]乙烯基磺酰胺;

N-[4-[(3-氯-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺;

N-[4-(3-甲基-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-(三氟甲基)苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉代基)-丙氧基]-喹唑啉-6-基]丙烯酰胺;

N-[4-[(3-甲基苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉代基)-丙氧基]-喹唑啉-6-基]丙烯酰胺;

N-[4-[(3-甲基苯基)氨基]-7-[3-(4,N-甲基-1,N-哌嗪基)-丙氧基]-喹唑啉-6-基]丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(4,N-甲基-1,N-哌嗪基)-丙氧基]-喹唑啉-6-基]丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(1,N-咪唑基)-丙氧基]-喹唑啉-6-基]丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[4-(N,N-二甲基-氨基)丁氧基]-喹唑啉-6-

基]丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-N-[3-吗啉代丙基]丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]甲基丙烯酰胺;

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]乙烯基磺酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-E-丁-2-烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-4,4,4-三氟-E-丁-2-烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-丙炔酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-丁-2-炔酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-甲基-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-N-甲基丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]甲基丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]乙烯基磺酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-苯并[b]噻吩并[3,2-d]嘧啶-8-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-苯并[b]噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-苯并[b]噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基]-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]喹唑啉-6-基]丁-2,3-二烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]喹唑啉-6-基]-E,4-氧代戊-2-烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]喹唑啉-6-基]-E,4-乙氧基-4-氧代丁-2-烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]戊-2,4-二烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-N-(2-N,N-二甲基氨基)乙基]丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]E-丁-2-烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]肉桂酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-E,3-氯-丙烯酰胺;

N-[4-[(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]丙炔酰胺;

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-E,4-(3-(N,N-二甲基氨基)丙氧基-4-氧代丁-2-烯酰胺三三氟乙酸酯;

3-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基-氨甲酰基]丙烯酸(Z);

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-E,4-(3-(N,N-二甲基氨基)丙基氨基-4-氧代丁-2-烯酰胺;

4-[(3-溴-苯基)氨基]-6-(亚乙基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶;

1-[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]吡咯-2,5-二酮;

1-[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]丙-2-烯-1-酮;

丙烯酸 4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基酯;

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-P-乙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-膦酰胺甲酯;

丙烯酸 4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-7-基酯;

1-[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]丁-3-烯-2-酮;

丙烯酸 4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-喹唑啉-6-基酯;

N-[4-(3-溴苯基氨基)-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-丙烯酰胺;

戊-2,3-二烯酸[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]酰胺;

丙-1,2-二烯-1-磺酸[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]酰胺;

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-6-喹唑啉基]-P-(1,2-丙二烯基)膦酰胺甲酯;

N-[1-(3-溴苯基氨基)-9H-2,4,9-三氮杂芴-7-基]-丙烯酰胺;

N-[4-(3-溴苯基氨基)-9H-1,3,9-三氮杂芴-6-基]-丙烯酰胺;

N-[4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺;

N-(4-苯基甲基氨基-喹唑啉-6-基)-丙烯酰胺;

(S)-N-[4-(1-苯基乙基氨基)-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺;

(R)-N-[4-(1-苯基乙基氨基)-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺;

丁-2-烯二酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺(3-二甲基氨基-丙基)-酰胺;

N-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-丙烯酰胺;

N-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-N-甲基-丙烯

酰胺;

丁-2-烯二酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺 (3-二甲基氨基-丙基)-酰胺;

丁-2-烯二酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺 (3-咪唑-1-基-丙基)-酰胺;

4,4-二氟-8-吗啉-4-基-辛-2-烯酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

8-二甲基氨基-4,4-二氟-辛-2-烯酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-4,4-二氟-庚-2-烯酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

4,4-二氟-7-吗啉-4-基-庚-2-烯酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

6-二甲基氨基-己-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

6-吗啉-4-基-己-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-庚-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

7-吗啉-4-基-庚-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

5-二甲基氨基-戊-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

5-吗啉-4-基-戊-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

5-咪唑-1-基-戊-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

5-(4-甲基哌嗪-1-基-戊-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

4-[4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基甲酰基]-丁-3-烯酸 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-乙酯;

4-[4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基甲酰基]-丁-3-烯酸 2-(2-咪唑-1-基)-乙酯;

戊-2-烯二酸 1-{ [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺}5-[(3-吗啉-4-基-丙基)-酰胺];

戊-2-烯二酸 1-{ [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺}5-[(3-二乙基氨基-丙基)-酰胺];

4-[4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基甲酰基]-丁-3-烯酸 2-吗啉-4-基-乙酯;

戊-2-烯二酸 1-{ [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺}5-[[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]酰胺];

(3-氯-4-氟苯基)-{6-[2-(3-二甲基氨基丙氧基)乙磺酰基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-胺;

(3-氯-4-氟苯基)-(6-{2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁基氨基]-乙磺酰基}-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-胺;

(3-氯-4-氟苯基)-[6-(5-吗啉-4-基-戊-1-烯-1-磺酰基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-4-氟苯基)-(6-乙烯基亚磺酰基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-胺;

3-[4-(1-苯基乙基氨基)喹唑啉-6-基氨基甲酰基]丙烯酸 2-吗啉-4-基-乙酯;

丁-2-烯二酸 (4-咪唑-1-基-丁基)-酰胺 [4-(1-苯基-乙基氨基)喹唑啉-6-基]-酰胺;

4-[4-(1-苯基乙基氨基)-喹唑啉-6-基氨基甲酰基]-丁-3-烯酸 3-二乙基氨基丙酯;

戊-2-烯二酸 5-{[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-酰胺} 1-{[4-(1-苯基-乙基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺};

4,4-二氟-7-吗啉-4-基-庚-2-烯酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-4,4-二氟-庚-2-烯酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

7-咪唑-1-基-庚-2-炔酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

6-二甲基氨基-己-2-炔酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

丁-2-烯二酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺
(3-二甲基氨基-丙基)-酰胺;

丁-2-烯二酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺
(3-咪唑-1-基-丙基)-酰胺;

4,4-二氟-8-吗啉-4-基-辛-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]
嘧啶-6-基]-酰胺;

8-二甲基氨基-4,4-二氟-辛-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-
d]嘧啶-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-4,4-二氟-庚-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-
d]嘧啶-6-基]-酰胺;

4,4-二氟-7-吗啉-4-基-庚-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]
嘧啶-6-基]-酰胺;

6-二甲基氨基-己-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-
基]-酰胺;

6-吗啉-4-基-己-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-
基]-酰胺;

7-二甲基氨基-庚-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-
基]-酰胺;

7-吗啉-4-基-庚-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-
基]-酰胺;

5-二甲基氨基-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-
基]-酰胺;

5-吗啉-4-基-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-
基]-酰胺;

5-咪唑-1-基-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-

基]-酰胺;

5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

4-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨甲酰基]-丁-3-烯酸 2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酯;

4-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨甲酰基]-丁-3-烯酸 2-咪唑-1-基-乙酯;

戊-2-烯二酸 1-{[4-(3-溴苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺} 5-[(3-吗啉基-4-基-丙基)-酰胺];

戊-2-烯二酸 1-{[4-(3-溴苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺} 5-[(3-二乙基氨基-丙基)-酰胺];

4-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨甲酰基]-丁-3-烯酸 2-吗啉-4-基-乙酯;

戊-2-烯二酸 1-{[4-(3-溴苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺} 5-{[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-酰胺};

(3-溴-苯基)-{6-[2-(3-二甲基氨基-丙氧基)-乙磺酰基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-胺;

(3-溴-苯基)-(6-{2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-丁基氨基]-乙磺酰基}-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-胺;

(3-溴-苯基)-[6-(5-吗啉-4-基-戊-1-烯-1-磺酰基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-溴-苯基)-(6-亚乙基-亚磺酰基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺;

丁-2-烯二酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺 (3-二甲基氨基-丙基)-酰胺;

丁-2-烯二酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺 (3-咪唑-1-基-丙基)-酰胺;

4,4-二氟-8-吗啉-4-基-辛-2-烯酸 [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

8-二甲基氨基-4,4-二氟-辛-2-烯酸 [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉

-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-4,4-二氟-庚-2-烯酸 [4-(3-氟-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

4,4-二氟-7-吗啉-4-基-庚-2-烯酸 [4-(3-氟-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

6-二甲基氨基-己-2-炔酸 [4-(3-氟-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

6-吗啉-4-基-己-2-炔酸 [4-(3-氟-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-庚-2-炔酸 [4-(3-氟-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

7-吗啉-4-基-庚-2-炔酸 [4-(3-氟-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

5-二甲基氨基-戊-2-炔酸 [4-(3-氟-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

5-吗啉-4-基-戊-2-炔酸 [4-(3-氟-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

5-咪唑-1-基-戊-2-炔酸 [4-(3-氟-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊-2-炔酸 [4-(3-氟-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

戊-2-烯二酸 1-{{[4-(3-氟-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺} 5-[(3-吗啉基-4-基-丙基)-酰胺]};

戊-2-烯二酸 1-{{[4-(3-氟-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺} 5-[(3-二乙基氨基-丙基)-酰胺]};

4-[4-(3-氟-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基氨甲酰基]-丁-3-烯酸 2-吗啉-4-基-乙酯;

戊-2-烯二酸 1-{{[4-(3-氟-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺} 5-{{[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-酰胺}}};

(3-氯-4-氯-苯基)-{6-[2-(3-二甲基氨基-丙氧基)-乙磺酰基]-喹唑啉-4-基}-胺;

(3-氯-4-氯-苯基)-(6-{2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-丁基氨基]-乙磺酰基}-喹唑啉-4-基)-胺;

丁-2-烯二酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺 (3-二甲基氨基-丙基)-酰胺;

丁-2-烯二酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺 (3-咪唑-1-基-丙基)-酰胺;

4,4-二氟-8-吗啉-4-基-辛-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

8-二甲基氨基-4,4-二氟-辛-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-4,4-二氟-庚-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

4,4-二氟-7-吗啉-4-基-庚-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

6-二甲基氨基-己-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

6-吗啉-4-基-己-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-庚-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

7-吗啉-4-基-庚-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

5-二甲基氨基-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

5-吗啉-4-基-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

5-咪唑-1-基-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

4-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基氨基甲酰基]-丁-3-烯酸 2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酯;

4-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基氨基甲酰基]-丁-3-烯酸 2-咪唑-1-基-乙酯;

戊-2-烯二酸 1-[[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺} 5-[(3-吗啉基-4-基-丙基)-酰胺];

戊-2-烯二酸 1-[[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺} 5-[(3-二乙基氨基-丙基)-酰胺];

4-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基氨甲酰基]-丁-3-烯酸 2-吗啉-4-基-乙酯;

戊-2-烯二酸 1-[[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺} 5-[[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-酰胺];

3-[4-(1-苯基乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨甲酰基]丙烯酸 2-吗啉-4-基-乙酯;

丁-2-烯二酸 (4-咪唑-1-基-丁基)-酰胺 [4-(1-苯基-乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

4-[4-(1-苯基乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨甲酰基]-丁-3-烯酸 3-二乙基氨基丙酯;

戊-2-烯二酸 5-[[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-酰胺} 1-[[4-(1-苯基-乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺];

4,4-二氟-7-吗啉-4-基-庚-2-烯酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-4,4-二氟-庚-2-烯酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

7-咪唑-1-基-庚-2-炔酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

6-二甲基氨基-己-2-炔酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

丁-2-烯二酸 (4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-氟喹唑啉-6-基)-酰胺 (3-二甲基氨基丙基)酰胺;

丁-2-烯二酸 (7-氯-4-(3-氯-4-氟苯基氨基)喹唑啉-6-基)-酰胺 (3-二甲基氨基丙基)酰胺;

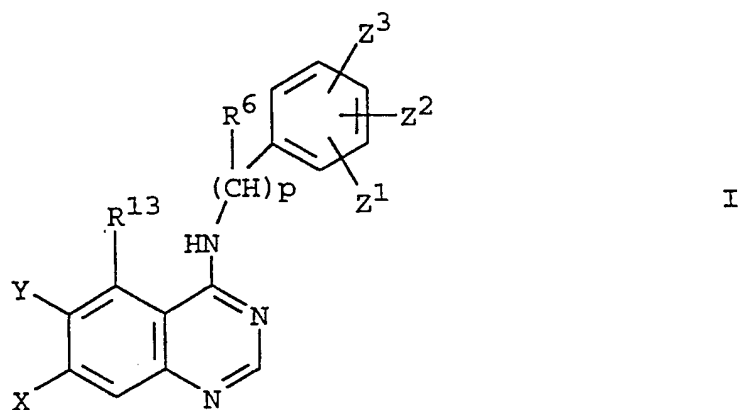
N-[4-[3-(溴苯基)氨基]-5-氟-7-[3-(4-吗啉代)丙氧基]喹唑啉-6-基]-

丙烯酰胺；和

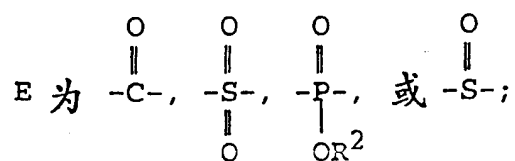
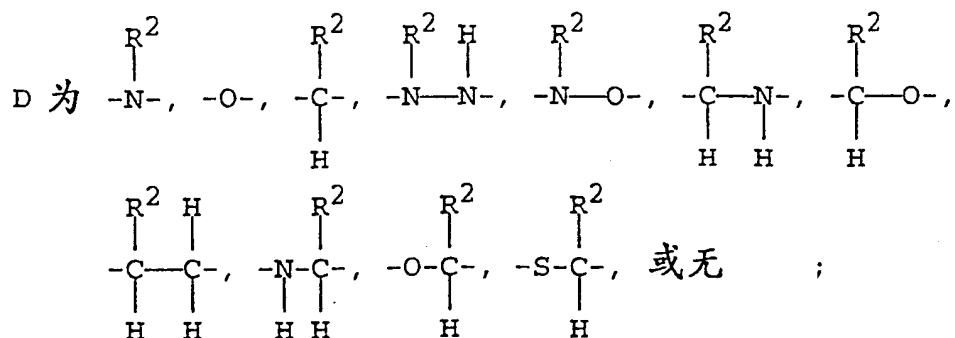
N-[4-[(3-(氯-4-氟苯基)氨基]-5-氟-7-[1,N-咪唑基)丙氧基]喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺。

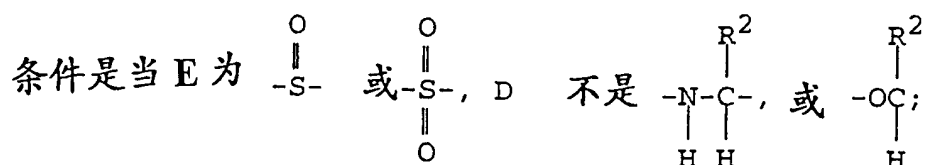
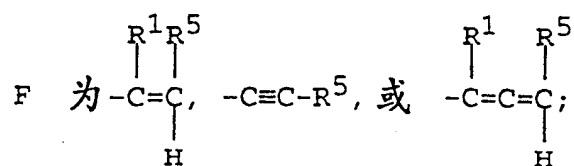
发明详述

本发明提供了一种下式 I 的化合物和其药学上可接受的盐、酯、酰胺和其前药，



其中，X 为 -D-E-F，Y 为 -SR⁴、卤素、-OR⁴、-NHR³ 或氢，或者 X 为 -SR⁴、卤素、-OR⁴、-NHR³ 或氢，Y 为 -D-E-F；





R^1 为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基;

R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 $-(CH_2)_n$ -N-哌啶基、 $-(CH_2)_n$ -N-哌嗪基、 $-(CH_2)_n$ -N₁-哌嗪基 [N_4 -(C_1 - C_6) 烷基]、 $-(CH_2)_n$ -N-吡咯烷基、 $-(CH_2)_n$ -吡啶基、 $-(CH_2)_n$ -N-咪唑基、 $-(CH_2)_n$ -咪唑基、 $-(CH_2)_n$ -N-吗啉代基、 $-(CH_2)_n$ -N-硫代吗啉代基、 $-(CH_2)_n$ -N-六氢吡啶因或取代的 C_1 - C_6 烷基, 其中取代基选自 -OH、-NH₂ 或 $\overset{A}{N}$ -B, A 和 B 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 $-(CH_2)_n$ OH、 $-(CH_2)_n$ -N-哌啶基、 $-(CH_2)_n$ -N-哌嗪基、 $-(CH_2)_n$ -N₁-哌嗪基 [N_4 -(C_1 - C_6) 烷基]、 $-(CH_2)_n$ -N-吡咯烷基、 $-(CH_2)_n$ -吡啶基、 $-(CH_2)_n$ -N-咪唑基或 $-(CH_2)_n$ -咪唑基;

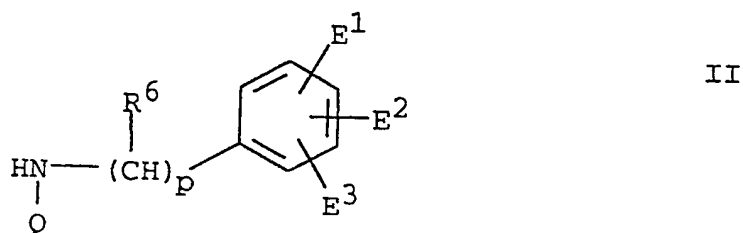
Z^1 、 Z^2 或 Z^3 独立地为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_8 环烷氧基、硝基、 C_1 - C_6 全氟烷基、羧基、 C_1 - C_6 酰氧基、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-NH(C_3 - C_8 环烷基)、-N(C_3 - C_8 环烷基)₂、羟甲基、 C_1 - C_6 酰基、氟基、叠氮基、 C_1 - C_6 硫代烷基、 C_1 - C_6 亚磺酰基烷基、 C_1 - C_6 磺酰基烷基、 C_3 - C_8 硫代环烷基、 C_3 - C_8 亚磺酰基环烷基、 C_3 - C_8 磺酰基环烷基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧羰基、 C_3 - C_8 环烷氧羰基、 C_2 - C_4 链烯基、 C_4 - C_8 环链烯基或 C_2 - C_4 链炔基; 和

R^5 为氢、卤素、 C_1 - C_6 全氟烷基、1,1-二氟(C_1 - C_6) 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $-(CH_2)_n$ -N-哌啶基、 $-(CH_2)_n$ -哌嗪基、 $-(CH_2)_n$ -N₁-哌嗪基 [N_4 -(C_1 - C_6) 烷基]、 $-(CH_2)_n$ -N-吡咯烷基、 $-(CH_2)_n$ -吡啶基、

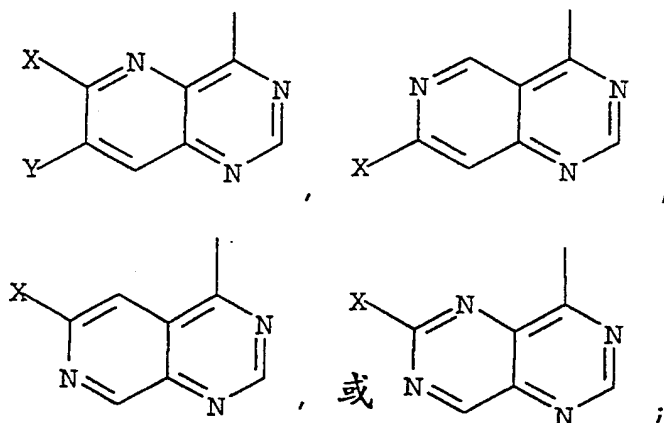
$-(CH_2)_n-N$ -咪唑基、 $-(CH_2)_n-N$ -吗啉代基、 $-(CH_2)_n-N$ -硫代吗啉代基、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_n-N$ -六氢吡庚因、 $-(CH_2)_n-NH_2$ 、 $-(CH_2)_n-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(CH_2)_n-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、-1-氧代(C_1-C_6)烷基、羧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、 $N-(C_1-C_6)$ 烷基氨甲酰基、苯基或取代的苯基，其中取代的苯基可具有1-3个取代基，该取代基独立地选自 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 或单环杂芳基团，并且每一个(C_1-C_6)烷基可被 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-NAB$ 取代，其中A和B如前定义， R^6 为氢或 C_1-C_6 烷基； R^{13} 为氢或卤素；和

n 为 1-4, p 为 0 或 1.

在另一实施方案中，本发明提供了一种下式 II 的化合物和其药学上可接受的盐、酯、酰胺和其前药，

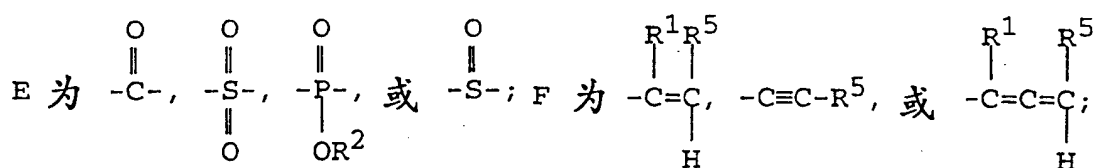
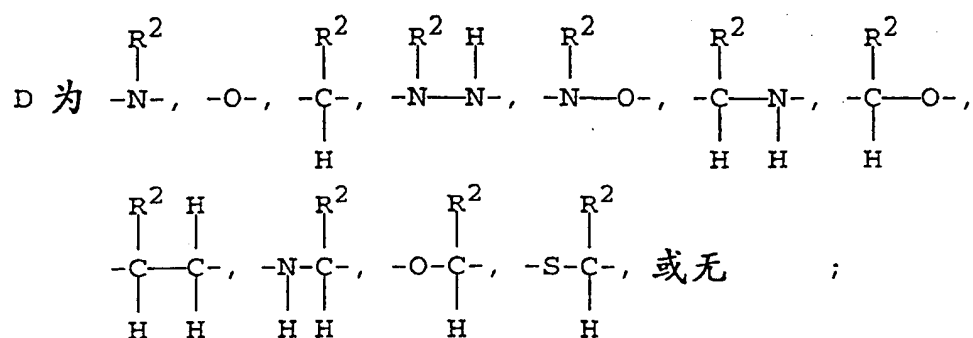


其中 Q 为

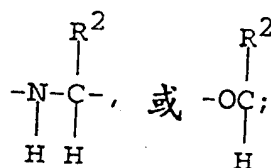


p 为 0 或 1;

X 为 $-D-E-F$, Y 为 $-SR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-NHR^3$ 或氢，或者 X 为 $-SR^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-NHR^3$ 或氢， Y 为 $-D-E-F$;



条件是当 E 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{S}- \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{S}- \\ | \\ \text{O} \end{array}$, D 不是



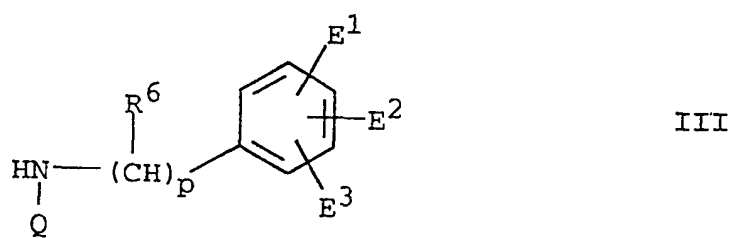
R^1 为氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 哌啶基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 哌嗪基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1\text{-}$ 哌嗪基 [$\text{N}_4\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{) 烷基}$]、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 吡咯烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 吡啶基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 咪唑基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 咪唑基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 吗啉代基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 硫代吗啉代基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 六氢吡庚因或取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中取代基选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $\overset{\text{A}}{\text{N}}-\text{B}$, A 和 B 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 哌啶基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 哌嗪基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1\text{-}$ 哌嗪基 [$\text{N}_4\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{) 烷基}$]、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 吡咯烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 吡啶基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 咪唑基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 咪唑基;

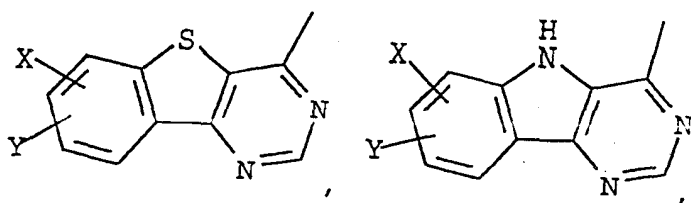
E^1 、 E^2 或 E^3 独立地为卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 全氟烷基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 酰氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基)}$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基)}_2$ 、 $-\text{NH(C}_3\text{-C}_8\text{ 环烷基)}$ 、 $-\text{N(C}_3\text{-C}_8\text{ 环烷基)}_2$ 、羟甲基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 酰基、

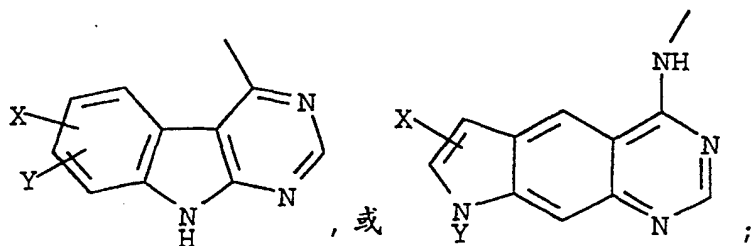
氰基、叠氮基、 C_1 - C_6 硫代烷基、 C_1 - C_6 亚磺酰基烷基、 C_1 - C_6 磺酰基烷基、 C_3 - C_8 硫代环烷基、 C_3 - C_8 亚磺酰基环烷基、 C_3 - C_8 磺酰基环烷基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧羰基、 C_3 - C_8 环烷氧羰基、 C_2 - C_4 链烯基、 C_4 - C_8 环链烯基或 C_2 - C_4 链炔基；和
 R^5 为氢、卤素、 C_1 - C_6 全氟烷基、1,1-二氟(C_1 - C_6)烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $-(CH_2)_n$ -N-吡啶基、 $-(CH_2)_n$ -吡嗪基、 $-(CH_2)_n$ -咪唑基
 $[N_4-(C_1-C_6)烷基]$ 、 $-(CH_2)_n$ -N-吡咯烷基、 $-(CH_2)_n$ -吡啶基、 $-(CH_2)_n$ -N-咪唑基、 $-(CH_2)_n$ -N-吗啉代基、 $-(CH_2)_n$ -N-硫代吗啉代基、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_n$ -N-六氢吡啶因、 $-(CH_2)_n-NH_2$ 、 $-(CH_2)_n-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(CH_2)_n-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、-1-氧代(C_1 - C_6)烷基、羧基、(C_1 - C_6)烷氧羰基、 $N-(C_1-C_6)$ 烷基氨基甲酰基、苯基或取代的苯基，其中取代的苯基可具有 1-3 个取代基，该取代基独立地选自 E^1 、 E^2 、 E^3 或单环杂芳基团，并且每一个(C_1 - C_6)烷基可被 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-NAB$ 取代，其中 A 和 B 如前定义， R^6 为氢或 C_1 - C_6 烷基；和
 n 为 1-4, p 为 0 或 1。

在另一实施方案中，本发明也提供了一种下式 III 的化合物和其药学上可接受的盐、酯、酰胺和其前药，



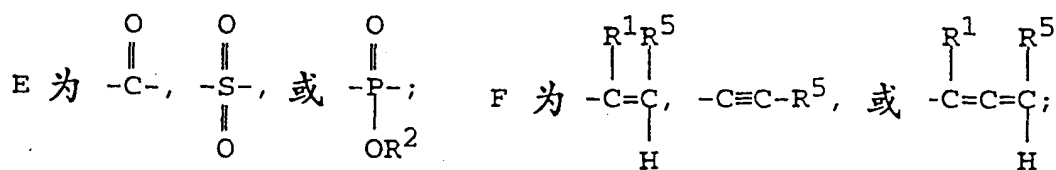
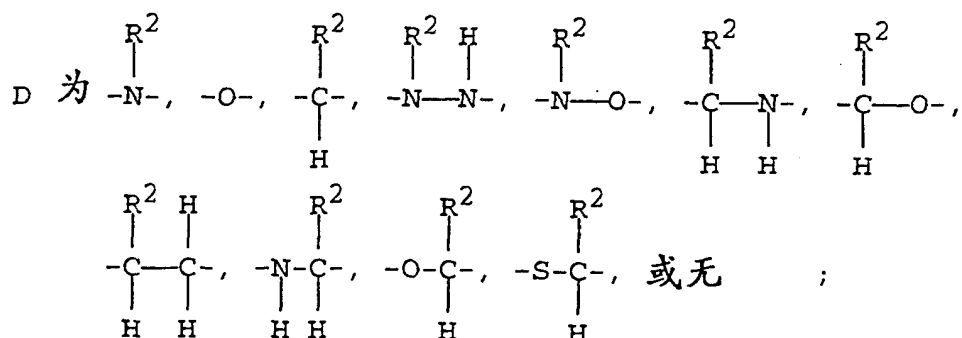
其中 Q 为



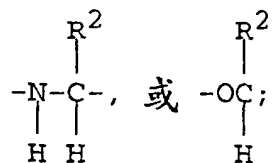


p 为 0 或 1;

X 为 -D-E-F, Y 为 -SR⁴、-OR⁴、-NHR³ 或氢, 或者 X 为 -SR⁴、-OR⁴、-NHR³ 或氢, Y 为 -D-E-F;



条件是当 E 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{S}- \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{S}- \\ || \\ \text{O} \end{array}$, D 不是



R¹ 为氢、卤素、C₁-C₆ 烷基;

R²、R³ 和 R⁴ 独立地为氢、C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_n-N-哌啶基、-(CH₂)_n-N-哌嗪基、-(CH₂)_n-N₁-哌嗪基 [N₄-(C₁-C₆) 烷基]、-(CH₂)_n-N-吡咯烷基、-(CH₂)_n-吡啶基、-(CH₂)_n-N-咪唑基、-(CH₂)_n-咪唑基、-(CH₂)_n-N-吗啉代基、-(CH₂)_n-N-硫代吗啉代基、-(CH₂)_n-N-六氢吡庚因或取代的 C₁-C₆ 烷基, 其中取代基选自 -OH、-NH₂ 或 $\begin{array}{c} \text{A} \\ | \\ -\text{N}-\text{B} \end{array}$, A 和 B 独立地为氢、C₁-C₆ 烷基、-

$(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 哌啶基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 哌嗪基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1\text{-}$ 哌嗪基 $[\text{N}_4\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)烷基}]$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 吡咯烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 吡啶基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 咪唑基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 咪唑基;

E^1 、 E^2 或 E^3 独立地为卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 全氟烷基、羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 酰氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基})_2$ 、羟甲基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 酰基、氰基、叠氮基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 硫代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚磺酰基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 磺酰基烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 硫代环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 亚磺酰基环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 磺酰基环烷基、巯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧羰基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧羰基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 链烯基、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 环链烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 链炔基;和

R^5 为氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 全氟烷基、1,1-二氟($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 哌啶基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 哌嗪基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 哌嗪基 $[\text{N}_4\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)烷基}]$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 吡咯烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 吡啶基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 咪唑基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 吗啉代基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 硫代吗啉代基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH-C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$ 六氢吡啶、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、-1-氧代($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基、羧基、($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷氧羰基、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基甲酰基、苯基或取代的苯基,其中取代的苯基可具有1-3个取代基,该取代基独立地选自 E^1 、 E^2 、 E^3 或单环杂芳基团,并且每一个($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基可被 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NAB}$ 取代,其中A和B如前定义, R^6 为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;和

n 为1-4。

术语“烷基”是指直链或支链的烃基。烷基的代表性实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、丁基、叔丁基、仲丁基、戊基和己基。

术语“烷氧基”是指连接氧原子的烷基。烷氧基的代表性实例为甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、丙氧基和异丁氧基。

术语“卤素”包括氯、氟、溴和碘。

、术语“链烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的直链或支链的烃

基。

术语“环烷基”是指环状烃基。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

术语“环烷氧基”是指连接氧原子的环烷基。

术语“全氟烷基”是指所有的氢原子均被氟原子取代的烷基。

术语“酰基”是指由有机酸除去羟基(-OH)后得到的基团。

术语“酰氧基”是指连接氧原子的酰基。

术语“硫代烷基”是指连接硫原子的烷基。

术语“亚磺酰基烷基”是指连接烷基的亚磺酰基。

术语“磺酰基烷基”是指连接烷基的磺酰基。

术语“硫代环烷基”是指连接硫原子的环烷基。

术语“亚磺酰基环烷基”是指连接环烷基的亚磺酰基。

术语“磺酰基环烷基”是指连接环烷基的磺酰基。

术语“巯基”是指-SH基团。

术语“烷氧羰基”是指连接羰基的烷氧基。

术语“环烷氧羰基”是指连接羰基的环烷氧基。

术语“环链烯基”具有一个或多个碳-碳双键的环烃基。

术语“链炔基”是指具有一个或多个碳-碳叁键的烃基。

术语“单环杂芳基”是指仅具有一个环结构的杂环芳基化合物。环状化合物为芳族，并包含一个或多个杂原子。杂原子的实例包括但不限于：氮、氧、硫和磷。单环杂芳基的实例包括但不限于：吡啶、噻吩和咪唑。

符号“-”表示共价键。

式 I、II 和 III 的化合物为酪氨酸激酶的不可逆抑制剂，特别是 EGF 酪氨酸激酶的不可逆抑制剂。治疗有效量的式 I、II 或 III 化合物可给药于癌症患者、再狭窄患者或有可能患再狭窄的患者、牛皮癣患者、动脉粥样硬化患者或子宫内膜异位患者。本领域的技术人员易于识别癌症患者、再狭窄患者、牛皮癣患者、动脉粥样硬化患者或子宫内膜异位患者，或有可能患再狭窄的患者。术语“患者”是指动物如狗、猫、牛、羊，也包括人。

本发明的化合物可给药于人和动物，可以口服、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、脑池内、阴道内、腹膜内、膀胱内、局部给药(粉剂、软膏剂或滴剂)，或者以口或鼻喷剂给药。所述化合物可以单独给药，或者作为包含可成药赋形剂的药学上可接受的组合物的一部分。需要指出，超过一种的式 I、II、III 的化合物可以同时给药或顺序给药。

适用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等，及其适宜的混合物，植物油(如橄榄油)及可注射的有机酯如油酸乙酯。使用包衣材料如卵磷脂，通过保持在分散液中所要求的颗粒尺寸以及使用表面活性剂可保持适当的流动性。

这些组合物也可包含各种助剂，如防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂。通过各种杀菌剂和杀真菌剂可确保防止微生物活动，这些杀菌剂和杀真菌剂的实例是，对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。同样，组合物也可包括等渗剂，如糖、氯化钠等。可以采用延缓吸收剂如单硬脂酸铝和明胶以使可注射药物形式延长吸收。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a)填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b)粘合剂，例如，羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c)保湿剂，例如，甘油；(d)崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e)缓溶剂，例如石蜡；(f)吸收加速剂，例如，季铵化合物；(g)润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h)吸附剂，例如，高岭土和膨润土；和(i)润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

类似类型的固体组合物也可使用诸如乳糖的赋形剂，以及高分子

量聚乙二醇等用作在软填充胶囊和硬填充胶囊中的填料。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油，甘油、四羟基呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨醇脂肪酸酯，或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝、膨润土、琼脂和黄耆胶，或这些物质的混合物等。

用于直肠给药的组合物优选为栓剂，其可通过使本发明的化合物与适宜的无刺激性赋形剂或载体混合而制得，所述赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡，其在常温下为固体，而在体温下为液体，因而可在直肠或阴道内融化并释放出活性成分。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。眼制剂、眼药膏、散剂和溶液剂也在本发明的保护范围之内。

本文中，术语“药学上可接受的盐、酯、酰胺和前药”是指本发明化合物的羧酸盐、氨基酸加成盐、酯、酰胺和前药，这些物质从药物方面

考虑, 应适于与患者的组织接触, 不会产生毒性、刺激性、过敏反应等, 并与合理的效益/风险比相称, 能够有效地发挥其作用, 如果可能的话, 还可为本发明化合物的两性离子形式。术语“盐”是指相对无毒的本发明化合物的无机酸加成盐和有机酸加成盐。这些盐可在化合物最后的分离和提纯过程中现场制备, 或者是另使纯化的化合物以其游离碱形式与适宜的有机或无机酸进行反应, 再将形成的盐分离而制成的。代表性盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯甲酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、茶甲酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐和月桂基磺酸盐等。它们可包含基于碱金属和碱土金属的阳离子, 如钠、锂、钾、钙、镁等, 以及无毒铵、季铵和胺阳离子, 包括但不限于: 铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等(如可参见: S.M. Berge 等, “药物盐” *J Pharm Sci*, 1977; 66:1-19, 该文献引入本文作为参考)。

本发明化合物的药学上可接受的无毒性酯的实例包括 C_1 - C_6 烷基酯, 其中, 烷基基团为直链或支链基团。可接受的酯也包括 C_5 - C_7 环烷基酯及芳基烷基酯, 例如, 但不限于苄酯。优选 C_1 - C_4 烷基酯。本发明化合物的酯可以按照常规方法制备。

本发明化合物的药学上可接受的无毒性酰胺的实例包括由氨、 C_1 - C_6 烷基伯胺、 C_1 - C_6 二烷基仲胺得到的酰胺, 其中, 烷基基团为直链或支链基团。在仲胺的情形下, 胺也可为包含一个氮原子的 5-或 6-元杂环形式。优选由氨、 C_1 - C_3 烷基伯胺、 C_1 - C_2 二烷基仲胺得到的酰胺。本发明化合物的酰胺可以按照常规方法制备。

术语“前药”是指例如通过在血液中水解可迅速在体内转化成上式的母体化合物的那些化合物。有关的详细讨论可参见下述文献: T. Higuchi 和 V. Stella, “作为新传递系统的前药” Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 以及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and

Pergamon Press, 1987, 这些文献均引入本文作参考。

本发明的化合物向患者的给药剂量为约 0.1-1000mg/天。对体重为约 70kg 的普通成年人而言, 约 0.01-100mg/天/kg 体重就足已。当然, 具体采用的剂量是可以改变的。例如, 剂量可根据以下的多种因素改变, 包括患者的需求、被治疗的病症的严重程度、所采用化合物的药物活性。如何确定特定患者的最佳剂量是本领域的技术人员公知的。

本发明的化合物根据其不对称中心的存在情况而以不同的立体异构形式存在。可以理解, 化合物的所有立体异构形式及其混合物, 包括其外消旋混合物, 构成了本发明的一部分。

此外, 本发明的化合物可与药学上可接受的溶剂以非溶剂化形式及溶剂化形式存在, 所述溶剂例如水、乙醇等。一般说来, 就本发明的用途而言, 溶剂化形式被认为是与非溶剂化形式等价的。

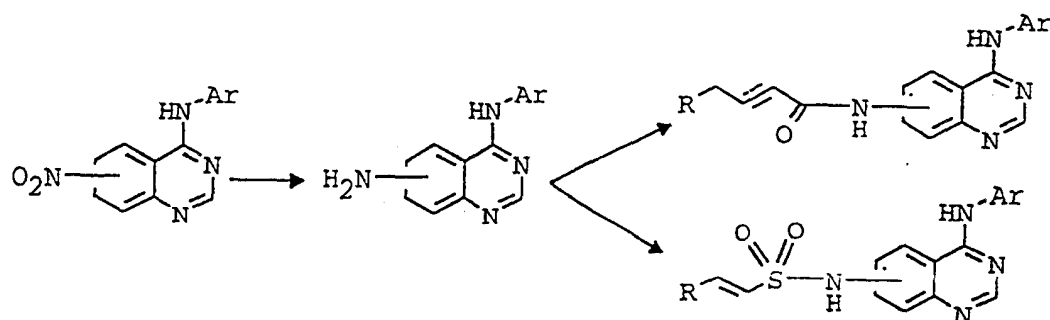
本发明式 I、II 或 III 的化合物可以通过合成方法生产或通过生物方法生产。

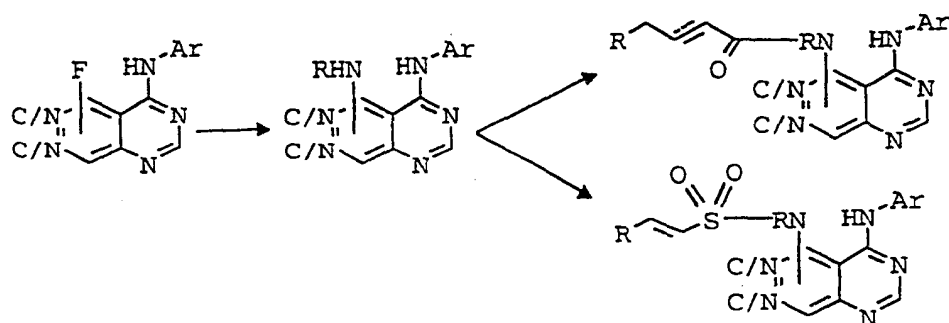
下述实施例说明了本发明的具体实施方案, 但它们并非对本发明的说明书和权利要求书的限定。

通用合成路线

氨基-连接的烷基化 Michael 受体侧链

胺通过在偶联剂如 EDAC 存在下用酸进行酰化, 或者通过酰氯进行酰化。胺则通过还原相应的硝基化合物、用胺或氨等价物取代卤素或者在吡啶并[4,3-d]嘧啶时在合成过程中直接引入而制得。当用酰基胺和过量的叔胺碱处理时, 2-卤代烷基磺酰卤形成乙烯基磺酰胺。



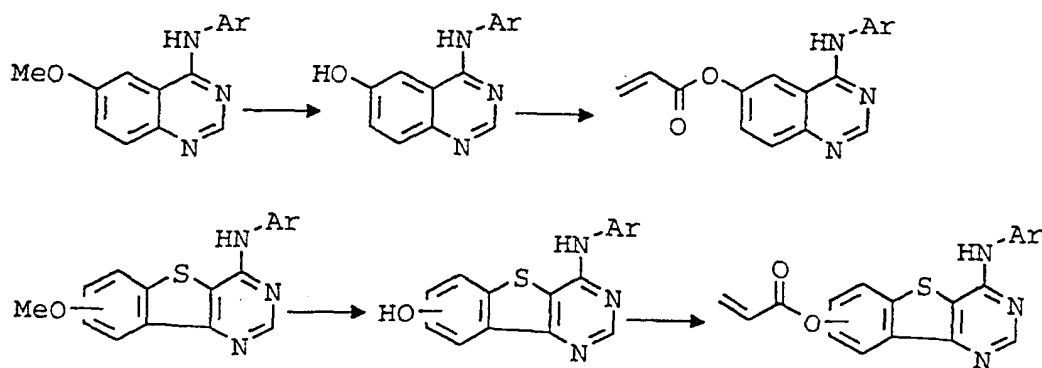


C/N 是指碳或氮原子存在于该位置上。

---是指单键或无键。

氧-连接的烷基化 Michael 受体侧链

羟基在偶联剂如 EDAC 存在下用酸进行酰化, 或者通过酰氯进行酰化。羟基化合物则通过使相应的甲基醚化合物的解离制备。3-甲基硫代链烷酸或其酰氯可用于酰化氧, 随后进行 S-烷基化或氧化及碱或热消除。

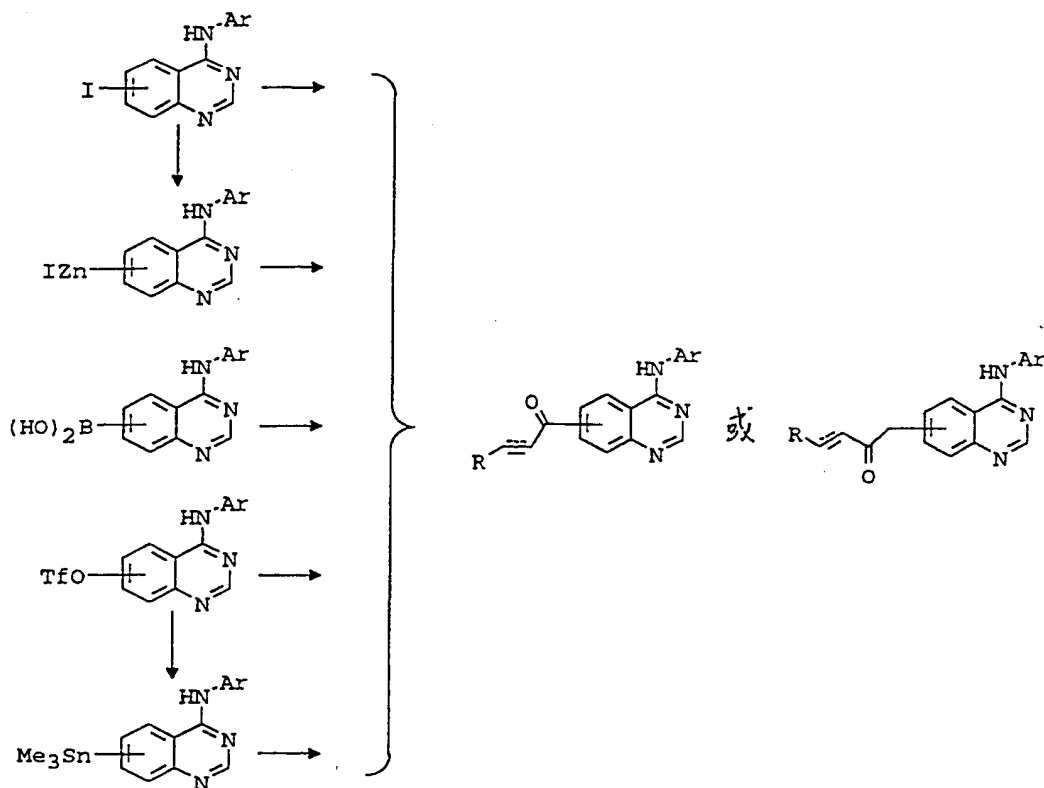


Ar 和 R 代表芳基, R 代表本文举例的有机基团。

碳-连接的烷基化 Michael 受体侧链

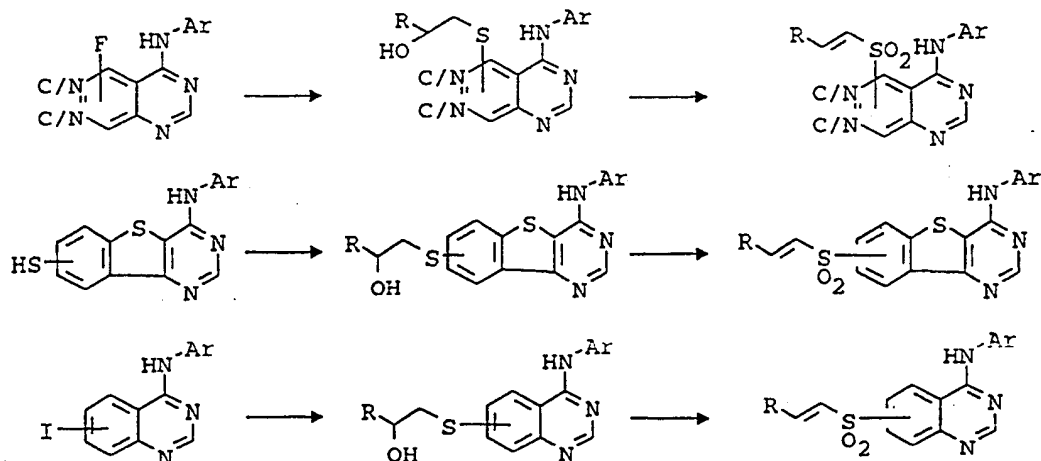
Stille 和 Suzuki 偶联反应可用于偶联侧链至一个适宜的取代噻唑啉/吡啶并嘧啶/嘧啶并嘧啶/三环上。这些物质可以通过本领域中公知的方法以芳基卤制得, 或为通过上述的羟基化合物的三氟甲基磺酸化以三氟甲基磺酸芳酯制得, 用六甲基二锡烷通过上述三氟甲基磺酸酯的反应以芳基锡烷制得, 或者通过将芳基碘转化成芳基有机金属化物, 随

后用硼酸酯处理和水解，以芳基硼酸制得。或者，芳基碘可转化为芳基锌物质，再与活性卤偶联。



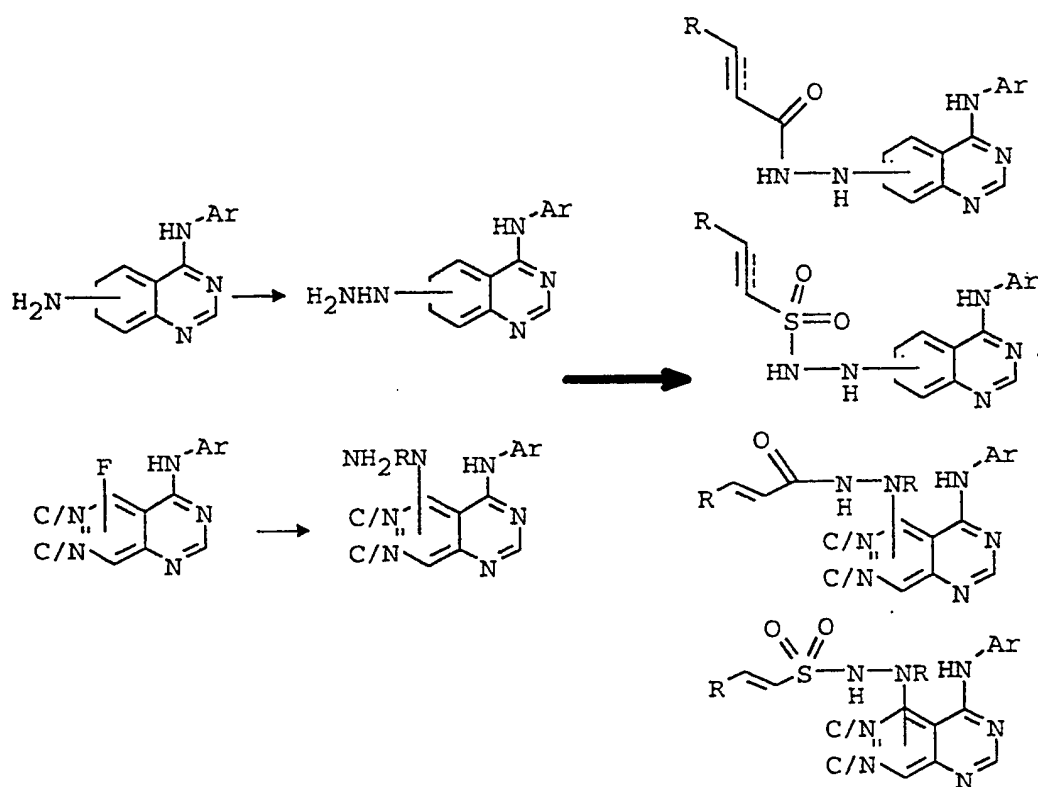
硫-连接的烷基化 Michael 受体侧链

在吡啶并嘧啶和嘧啶并嘧啶中的活性卤可被适宜的 2-羟基硫醇盐取代，它们又会被氧化成砜，然后通过用甲磺酰氯和几当量的碱处理除去水。对喹唑啉和要求保护的三环化合物而言，或者活性卤如氟可用于对吡啶并嘧啶所述的顺序中，或者酰基碘前体可被金属化，用硫或适宜的硫亲电反应物淬灭，然后将形成的芳基硫醇用于打开末端环氧化物，得到 2-羟基硫醚，其可通过前述的氧化及水消除过程转化成乙烯基砜。



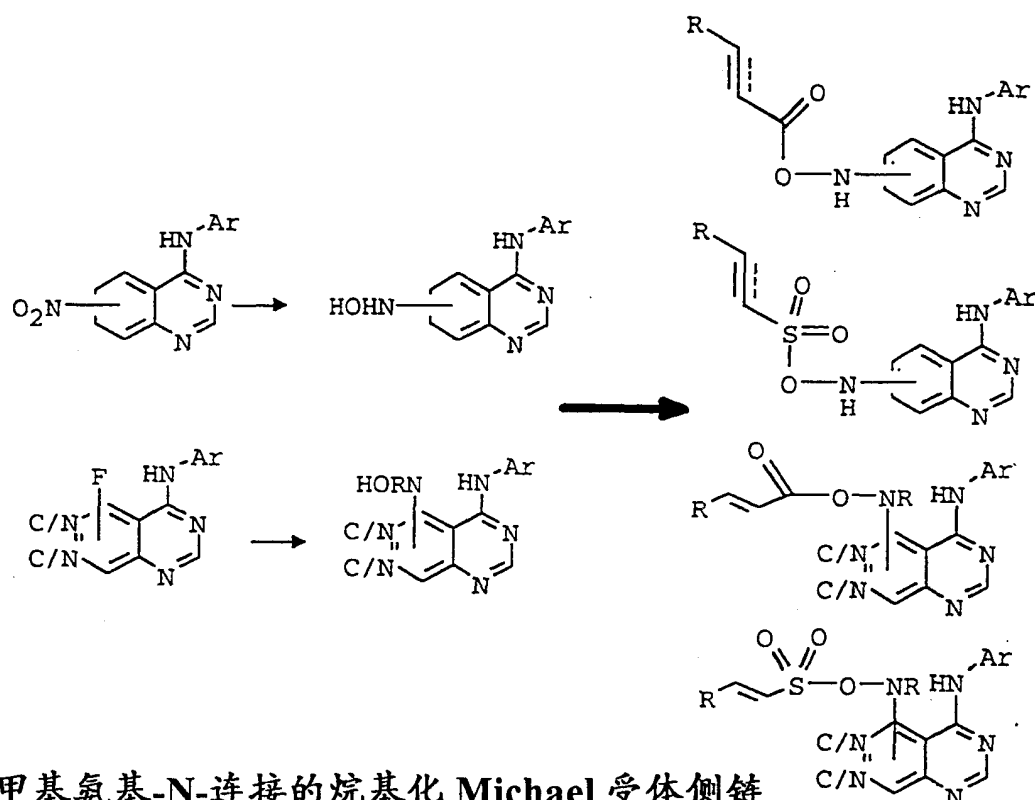
胍基-连接的烷基化 Michael 受体侧链

在吡啶并嘧啶和嘧啶并嘧啶中的活性卤和适度取代的喹唑啉可被 (N-烷基)胍取代。或者,所需环核的氨基衍生物可被重氮化,然后还原成胍。然后,可通过本领域技术人员公知的方法对胍的末端氮进行酰化、磺酰化或磷酰化。



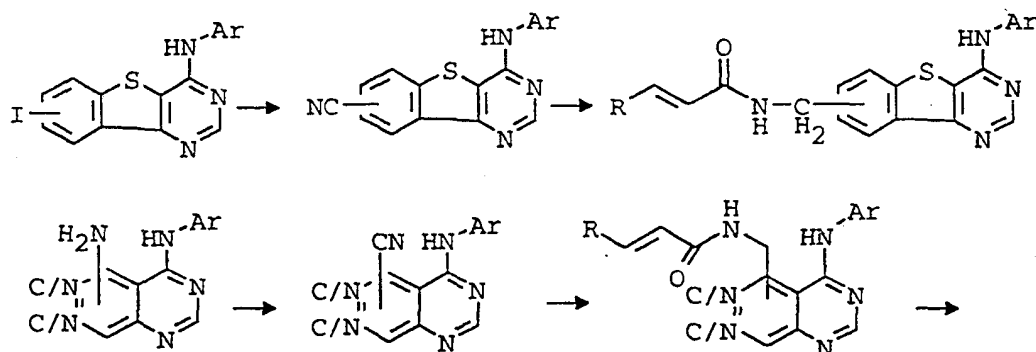
羟基氨基-O-连接的烷基化 Michael 受体侧链

在吡啶并嘧啶和嘧啶并嘧啶中的活性卤和适度取代的喹唑啉可被适宜的 O 保护的 (N-烷基)羟基胺取代。或者,所需环核的硝基衍生物可合成,然后在适宜的温和还原条件下还原为羟基胺。然后,可通过本领域技术人员公知的方法对羟基胺的氧进行酰化、磺酰化或磷酰化。



亚甲基氨基-N-连接的烷基化 Michael 受体侧链

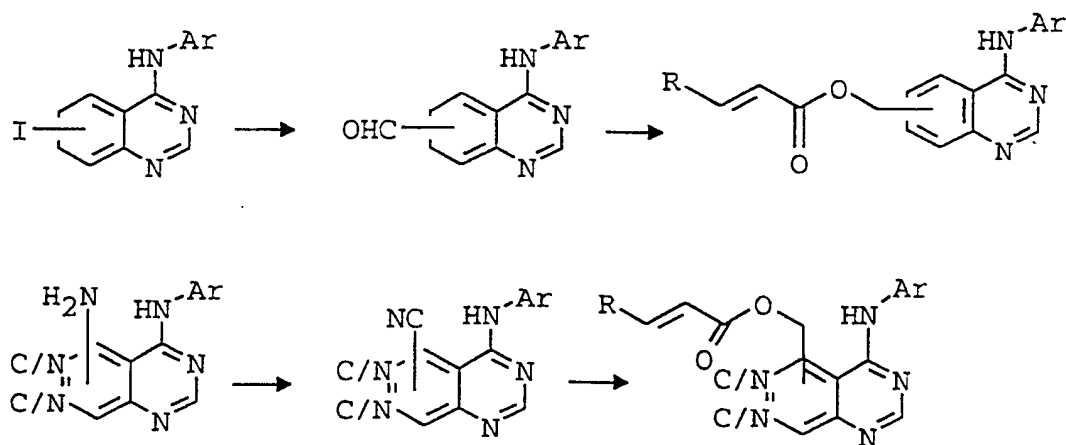
在吡啶并嘧啶和嘧啶并嘧啶中的活性卤和适度取代的喹唑啉可被氰化物取代, 优选在铜或镍盐催化下进行。或者, 所需环核的氨基衍生物可重氮化, 然后转化成如上所述的脒。在某些情况下, 在合成的早期可将脒官能团引入杂环中, 或者以其自身, 或者经羧酸或酸酐, 本领域技术人员易于将两者转化成脒化合物。随后, 可通过本领域技术人员公知的方法进行氮酰化、磺酰化或磷酰化, 实现脒向亚甲基胺的还原。



亚甲基氧基-O-连接的烷基化 Michael 受体侧链

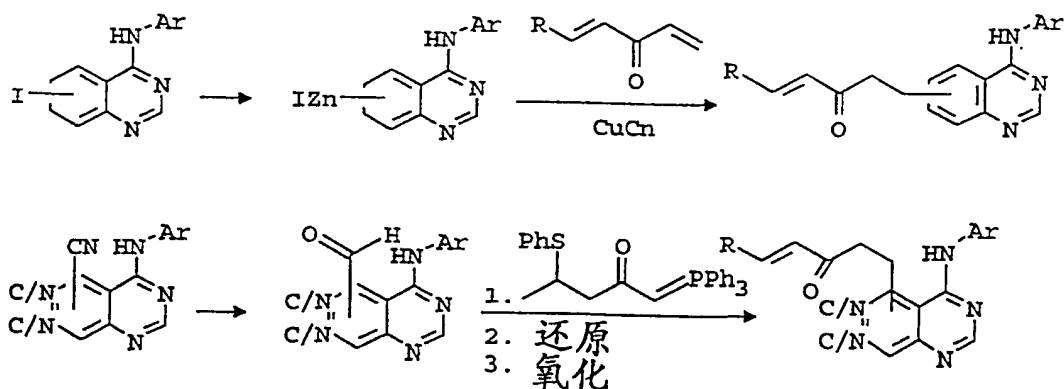
羟甲基化合物可按照本领域技术人员公知的多种方式引入适宜的

杂环化合物中。例如，碘代喹啉可在 Heck 反应中羧基化，然后用 NaBN_4 还原成所需前体。氨基吡啶并嘧啶可被重氮化，转化成腈，部分还原成亚胺，水解，形成的醛还原成羟基甲基化合物。羟基甲基化合物的氧再通过本领域技术人员公知的方法酰化、磺酰化或磷酸化。



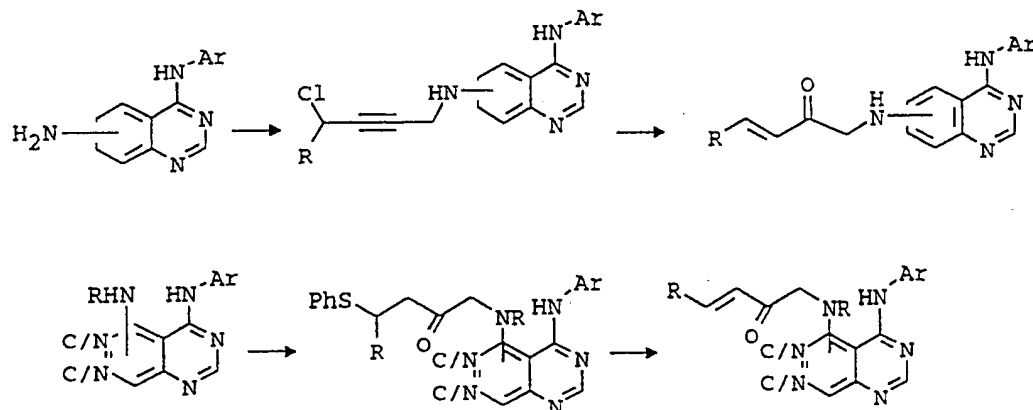
桥亚乙基-连接的烷基化 Michael 受体侧链

如果需要的话，将由碘代喹啉经有机锌酸盐得到的铜酸盐进行 Michael 加成至二乙烯基酮上，或者适宜的单掩蔽衍生物上，随后，通过第二不饱和官能团的去掩蔽，将给出所需类型的化合物。由如前所述的吡啶并嘧啶或嘧啶并嘧啶得到的醛可通过各种技术如由本领域技术人员说明的那些技术经容许反应(homologate)生成所需化合物。



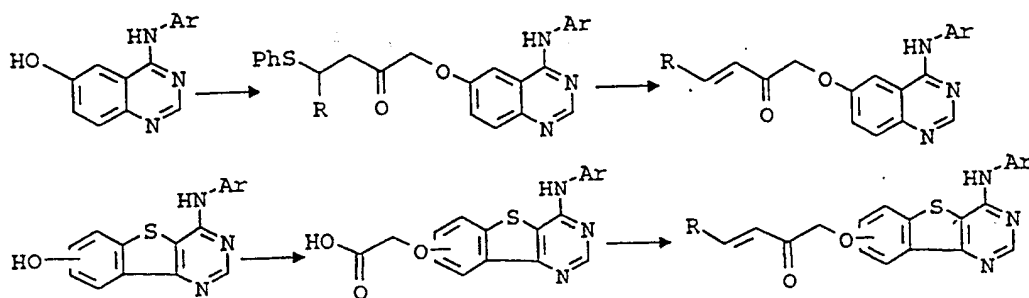
氨基甲基-C-连接的烷基化 Michael 受体侧链

由本申请所述类型的氨基杂环可通过 1-溴-丁-3-烯-2-酮的各种双键掩蔽的等价物被烷基化, 随后, 通过本领域技术人员公知的方法进行不饱和的去掩蔽。



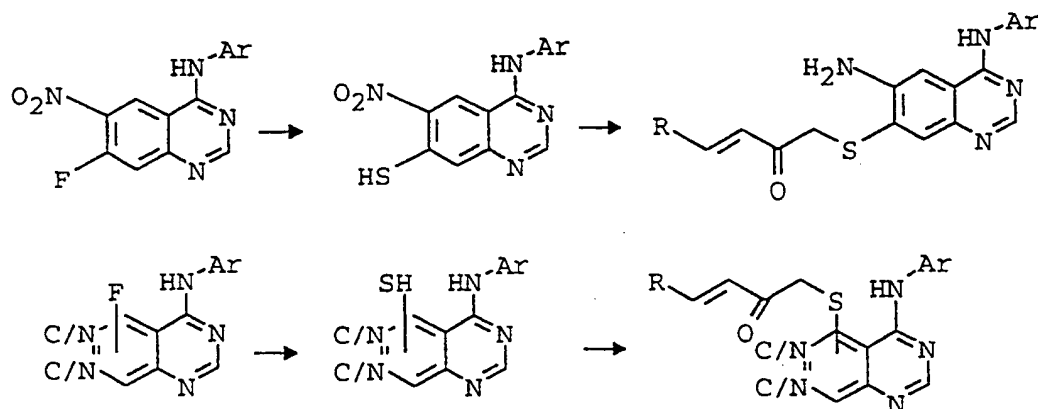
羟甲基-C-连接的烷基化 Michael 受体侧链

如前所述由甲氧基-杂环制备的羟基杂环可通过 1-溴-丁-3-烯-2-酮的各种双键掩蔽的等价物被烷基化, 随后, 通过本领域技术人员公知的方法进行不饱和的去掩蔽。另外, 苯酚的烷基化可用氯代乙酸来完成, 再转化成酰氯, 以及酰卤与适宜链烯基锡烷的 Stille 偶联。



硫甲基-C-连接的烷基化 Michael 受体侧链

适宜的巯基-杂环可通过活化卤在杂芳环上的取代而制得, 其可通过 1-溴-丁-3-烯-2-酮的各种双键掩蔽的等价物被烷基化。然后, 通过本领域技术人员公知的方法进行不饱和的去掩蔽。另外, 硫醇的烷基化可用氯代乙酸来完成, 再转化成酰氯, 以及酰卤与适宜链烯基锡烷的 Stille 偶联。



实施例 1

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]-N-(3-吗啉-4-基丙基)-丙烯酰胺

通用方法 A:

按照本领域技术人员公知的方法, 可对 7-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[4,3-d]嘧啶进行酰基化[*J Med Chem*, 1995:3780], 制得 N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]-N-(3-吗啉-4-基丙基)-丙烯酰胺。例如, 采用丙烯酸的酰化过程可通过使用标准缩合试剂如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺 HCl(EDAC)或通过使用丙烯酰氯和一种叔碱如二异丙基乙基胺作为酸清除剂而实现。

然后, -丙烯酰胺的 N-烷基化反应可通过本领域技术人员公知的方法实现。例如, 用标准试剂如氢化钠进行处理将酰胺转化成其单阴离子, 随后, 通过用适宜的卤化物如 N-(3-氯丙基)吗啉或 N-(4-氯丁基)吗啉进行取代, 得到所需的烷基化酰胺。

通用方法 B:

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]-N-(3-吗啉-4-基丙基)-丙烯酰胺也可以这样进行制备: 用二甲基亚砜中的 N-(3-氨基丙基)吗啉对 7-氟-4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[4,3-d]嘧啶进行处理, 再用丙烯酸和一种偶联试剂如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺 HCl(EDAC)或丙烯酰氯和一种叔碱如二异丙基乙基胺按照本领域技术

人员公知的方法进行酰化。参见, 例如, WO9519774A1。

实施例 2

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-N-(3-吗啉-4-基丙基)-丙烯酰胺

在 0 °C 及氮气氛下, 向搅拌中的 4-[(3-溴-苯基)氨基]-6-[(3-吗啉代丙基)氨基]吡啶并[3,4-d]嘧啶(400mg, 0.90mmol)(由 4-[(3-溴-苯基)氨基]-6-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶和 3-吗啉代丙-1-基胺)、DMAP(40mg)和 Et₃N(过量, 2.0mL)的溶液中加入丙烯酰氯(1.2 摩尔当量, 1.08mmol, 89μL)。搅拌 1 小时后, 在 2 小时内, 再加入另两份酰氯(各 89μL), 将反应混合物在 20 °C 下搅拌 1 小时, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 再用硅胶色谱处理, 用甲醇/乙酸乙酯(1:9)至甲醇/乙酸乙酯(1:5)作为洗脱液, 得到 N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-N-(3-吗啉代丙基)-丙烯酰胺(142mg, 32%), 为乳白色粉末, mp(二氯甲烷/己烷) 178-180 °C。

¹H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 10.15 (s, 1H, NH), 9.15 (s, 1H, 芳族), 8.80 (s, 1H, 芳族), 8.47 (s, 1H, 芳族), 8.21 (br s, 1H, H-2'), 7.92 (br d, J = 7.6 Hz, 1H, H-6'), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 7.37 (dt, J = 8.1 Hz, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, H-4'), 6.25 (m, 2H, CH₂CHCO, CH₂CHCO), 5.66 (m, 1H, CH₂CHCO), 3.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂NRCO), 3.46 (t, J = 4.5 Hz, 4H, 吗啉代亚甲基), 2.29 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂NRCO), 2.24 (br s, 4H, 吗啉代亚甲基), 1.73 (五重峰, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂)。

¹³C NMR: δ 164.84, 156.69, 155.80, 151.83, 150.05, 143.01, 140.02, 130.51, 129.27, 127.88, 126.76, 124.32, 121.19, 120.82, 113.02, 66.02 (×2), 55.05, 53.02 (×2), 45.85, 24.63。

对 $C_{23}H_{25}BrN_6O_2 \cdot H_2O$ 的元素分析:

计算值: C, 53.6; H, 5.3; N, 16.3%.

实测值: C, 53.8; H, 5.0; N, 16.3%.

实施例 3

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-丙烯酰胺

向 7-氨基-4-(3-溴苯胺基)喹唑啉(0.158g(0.5mM))[*J Med Chem* 1995:3482]和丙烯酸(0.108g)的无水二甲基甲酰胺(DMF, 5.0mL)的冰冷却溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDAC)(0.288g)。搅拌 5 分钟后, 混合物变成溶液, 除去冰浴。将反应混合物在室温下再搅拌 3 小时。然后, 将反应混合物倒入冰与水的混合物中, 加入饱和碳酸氢钠溶液使其成碱性。将这种含水混合物用乙酸乙酯萃取三次, 将合并后的萃取液用硫酸镁干燥。将溶液过滤, 真空浓缩, 得到一种浅黄色固体。将该固体溶解于 100mL 的甲醇中, 过滤, 真空浓缩至大约 10 毫升。收集从溶液中沉淀出的固体, 在 80 °C 下真空干燥, 得到 50mg 的 N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-丙烯酰胺, mp>265 °C。化学电离质谱: m/e 369。

1H NMR (D_6 -二甲亚砜): δ 5.86 (dd, 1H, $J = 10.1$, $J = 1.9$), 6.36 (dd, 1H, $J = 17.0$, $J = 1.9$), 6.51 (dd, 1H, $J = 16.9$, $J = 10.1$), 7.30 (m, 1H), 7.36 (t, 1H, $J = 8.1$), 7.82 (dd, 1H, $J = 9.2$, $J = 2.2$), 7.9 (d, 1H, $J = 8.0$), 8.25 (dd, 1H, $J = 3.6$, $J = 1.9$), 8.50 (d, 1H, $J = 8.9$), 8.61 (s, 1H), 9.79 (s, 1H, -NH), 10.61 (s, 1H, -NH)。

对 $C_{17}H_{13}BrN_4O$ 的元素分析:

计算值: C, 55.30; H, 3.55; N, 15.17。

实测值: C, 55.49; H, 3.63; N, 15.26。

实施例 4

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-N-[3-吗啉代丙基]-丙烯酰胺

向 4-[(3-溴-苯基)氨基]-7-氟喹唑啉(0.60g, 1.89mmol)的二甲亚砜(DMSO)(10mL)溶液中加入 4-(3-氨基丙基)吗啉(7.54mmol, 1.10mL)。将反应混合物于 110 °C 下加热 26 小时, 然后用水稀释, 用饱和碳酸氢钠碱化, 用乙酸乙酯萃取。合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。在 III 级氧化铝上进行柱色谱处理, 用乙酸乙酯至乙酸乙酯/甲醇(98:2)进行梯度洗脱, 再用乙酸乙酯/己烷进行重结晶, 得到 4-[(3-溴-苯基)氨基]-7-[(3-吗啉代丙基)氨基]-喹唑啉(0.65g, 78%), 为乳白色结晶, mp 162-162.5 °C。

^1H NMR [(CD₃)₂SO, 200 MHz]: δ 9.41 (s, 1H, NH), 8.43 (s, 1H, H-2), 8.24 (br s, 1H, H-2'), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H-5), 7.87 (br d, J = 8.1 Hz, 1H, H-6'), 7.35-7.18 (m, 2H, H-4', 5'), 6.88 (dd, J = 1.9 Hz, J = 9.1 Hz, 1H, H-6'), 6.65 (t, J = 5.3 Hz, 1H, CH₂NH), 6.62 (br s, 1H, H-8), 3.60 (t, J = 4.6 Hz, 4H, 吗啉代亚甲基), 3.19 (dt, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz, J = 5.8 Hz, 1H, CH₂CH₂NH), 2.43-2.33 (m, 6H, 吗啉代亚甲基, CH₂CH₂CH₂NH), 1.75 (五重峰, J = 6.8 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₂)。

^{13}C NMR: δ 156.56, 154.27, 152.41, 152.32, 141.60, 130.15, 124.90, 123.41, 123.31, 121.06, 119.87, 116.51, 105.68, 102.21, 66.13 (×2), 55.81, 53.31 (×2), 40.46, 25.14。

在氮气氛下, 向上述 4-[(3-溴-苯基)氨基]-7-[(3-吗啉代丙基)氨基]-喹唑啉(0.10g, 0.230mmol)的无水 DMF(5.0ml)溶液中加入丙烯酸(0.565mmol, 39 μ L)、三乙胺(100 μ L)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDCI·HCl)(0.565mmol, 108mg), 将反应混合物在室温下搅拌 4 天, 每天加入丙烯酸(40 μ L)、三乙胺(100 μ L)和 EDCI·HCl(100mg)。然后, 真空除去 DMF, 将形成的残余物用饱和碳酸氢钠稀释, 用乙酸乙酯萃取。合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。用硅胶柱色谱处理, 用甲醇/乙酸乙酯/二氯甲烷(1:4:5)至甲醇/乙酸乙酯/二氯甲烷(2:4:4)进行梯度洗脱, 在高 R_f 下得到, N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-N-[3-吗啉代丙基]-丙烯酰胺(39mg, 35%), 为白色粉末, mp(乙酸乙酯/己烷) 86-88 °C(分解)。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}, 200 \text{ MHz}]$: δ 9.96 (s, 1H, NH), 8.68 (s, 1H, H-2), 8.63 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 8.23 (br s, 1H, H-2'), 7.91 (dt, $J = 7.3 \text{ Hz}$, $J = 2.0 \text{ Hz}$, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H, H-6'), 7.68-7.58 (m, 2H, 芳族), 7.42-7.31 (m, 2H, 芳族), 6.18 (m, 2H, CH_2CHCO , CH_2CHCO), 5.63 (dd, $J = 2.0 \text{ Hz}$, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1H, CH_2CHCO), 3.90 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCO}$), 3.51 (t, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 4H, 吗啉代亚甲基), 2.50 (br s, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCO}$), 2.28 (br s, 4H, 吗啉代亚甲基), 1.67 (五重峰, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

在低 R_f 下, 回收原料, 4-[(3-溴-苯基)氨基]-7-[(3-吗啉代丙基)氨基]-喹唑啉 (34%), 与可信样品相同。

实施例 5

3-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基氨甲酰基]丙烯酸

向 5°C 下的 7-氨基-4-(3-溴苯胺基)喹唑啉(0.158g)[*J Med Chem* 1995:3482]的四氢呋喃(10ml)溶液中加入马来酸酐(0.059g)。将该冷溶液搅拌 15 分钟, 然后除去冰浴。将反应混合物升温至室温, 继续搅拌 15 小时。在回流下, 将悬浮液加热 30 分钟, 然后, 再在室温下搅拌 15 小时。再加入马来酸酐(0.059g)和四氢呋喃(20ml), 将反应混合物再回流 2 小时。再在室温下处理 15 小时后, 将反应混合物回流 15 小时。将反应混合物过滤, 将浅褐色固体首先通过二甲基甲酰胺进行重结晶, 再由甲醇进行重结晶, 得到 0.036g 的所需产物。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 12.95 (br s, 1H, 与 D_2O 交换), 11.04 (br s, 1H, 与 D_2O 交换), 9.81 (br s, 1H, 与 D_2O 交换), 8.62 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J = 1 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 1H);
CIMS m/z (相对 %): 411.3 (95), 412.3 (23), 413.3 (100), 414.3 (21).

对 $C_{18}H_{13}BrN_4O_3$ 的元素分析:

计算值: C, 52.32; H, 3.17; N, 13.56 .

实测值: C, 52.57; H, 3.51; N, 13.16 .

实施例 6

3-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基氨甲酰基]丙烯酸乙酯

向冰冷却下的 7-氨基-4-(3-溴苯胺基)-喹唑啉(0.158g)与富马酸单乙酯(0.216g)的无水二甲基甲酰胺(3ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDAC)(0.288g)。7-氨基-4-(3-溴苯胺基)-喹唑啉按照本领域技术人员公知的方法制备。参见: *J Med Chem*, 1995:3482, 该文献引入本文作为参考。在 5 °C 下搅拌 5 分钟后, 除去冰浴, 将反应混合物升温至室温, 再搅拌 15 小时。将反应混合物倒入冷水中, 加入饱和碳酸氢钠溶液使悬浮液碱化。通过过滤收集形成的固体, 用水洗涤, 用 50ml 的乙醇进行重结晶, 得到 0.052g 的所需产物, mp>260 °C。

1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 10.99 (br s, 1H, 与 D₂O 交换), 9.82 (br s, 1H, 与 D₂O 交换), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 1.7 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.26 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.33 (q, J = 7.0 Hz, 14.2 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

CIMS m/z (相对 %): 440 (19%), 441 (100), 442 (37), 443 (78)。

对 $C_{20}H_{17}BrN_4O_3$ 的元素分析:

计算值: C, 54.44; H, 3.88; N, 12.70; Br, 18.11 .

实测值: C, 54.32; H, 3.85; N, 12.76; Br, 17.89 .

实施例 7

N-(3-溴-苯基)-喹唑啉-4-基-胺

N-(3-溴-苯基)-喹唑啉-4-基-胺按照本领域技术人员公知的方法制备。如参见: *J Med Chem*, 1995:3482-3487 .

实施例 8

4-(3-溴-苯基氨基)-6,7-二甲氧基喹唑啉

4-(3-溴-苯基氨基)-6,7-二甲氧基喹唑啉按照本领域技术人员公知的方法制备。如参见: EP 566 226 A1。

实施例 9

丁-2-烯酸[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]酰胺

向冰冷却下的 7-氨基-4-(3-溴苯胺基)-喹唑啉(0.158g) (*J Med Chem*, 1995:3482)的四氢呋喃(5ml)溶液中滴加巴豆酰氯(0.105g)的四氢呋喃(5ml)溶液。当滴加完成后,除去冰浴,将反应混合物在室温下搅拌 15 小时。将反应混合物过滤,滤出黄色固体,将其用四氢呋喃洗涤,用 20ml 沸腾的甲醇进行重结晶,得到 0.060g 的所需产物, mp>250 °C。

^1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 11.44 (br s, 1H, 与 D₂O 交换), 11.04 (s, 1H, 与 D₂O 交换), 8.92 (s, 1H), 8.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.1 Hz, 9.3 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.28 (dd, J = 1.7 Hz, 15.1 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 1.6 Hz, 6.9 Hz, 3H);

CIMS: 382 (21), 383 (100), 384 (34), 385 (64)。

对 C₁₈H₁₅BrN₄O·1HCl·0.5H₂O 的元素分析:

计算值: C, 50.43; H, 4.00; N, 13.07; Br, 18.64; Cl, 8.27。

实测值: C, 50.71; H, 4.00; N, 12.98; Br, 18.93; Cl, 7.51。

实施例 10

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-6-(3-吗啉-4-基-丙基氨基)-喹唑啉-7-基]酰胺

用亚硫酸酐或 POCl₃ 对 6-氯-7-硝基喹唑啉-4-酮进行处理(*Aust J Chem*, 1995; 48: 227-232), 得到 4,6-二氯-7-硝基喹唑啉。与 3-溴苯胺反应, 得到 4-(3-溴苯基氨基)-6-氯-7-硝基喹唑啉和 4-氯-6-(3-溴苯基氨基)-7-硝基喹唑啉, 通过柱色谱将它们分离开。用 N-(3-氨基丙基)吗啉处理所需的 4-(3-溴苯基氨基)-6-氯-7-硝基喹唑啉, 随后再使硝基官能团与例如乙酸中

的铁反应,得到 7-氨基-4-(3-溴-苯基氨基)-6-(3-吗啉-4-基-丙基氨基)喹唑啉。按照实施例 3 的方法实行酰化,得到-丙烯酰胺。

实施例 11

N-[4-(3-溴-苯基氨基) 喹唑啉-6-基]丙烯酰胺

在氮气氛下,向 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-喹唑啉(2.0g, 6.35mmol)的无水 DMF(20ml)溶液中加入丙烯酸(12.7mmol, 0.87ml)。将形成的溶液冷却至 0℃,再加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDCI·HCl)(7.62mmol, 1.46g)。在 0℃下将反应混合物搅拌 15 分钟,然后使其升温至室温,再搅拌 2 小时,此后,再加入丙烯酸(0.30ml)和(EDCI·HCl)(0.30g)。再搅拌 2 小时后,通过 TLC 确定反应完成,减压除去溶剂,形成的残余物用饱和碳酸氢钠稀释,重复用乙酸乙酯进行萃取。合并后的有机萃取液用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。经 III 级氧化铝上进行柱色谱处理,用乙酸乙酯/甲醇(95:5)进行洗脱,再用乙酸乙酯/己烷进行重结晶,得到海绵状白色固体,经几个小时高真空,得到 N-[4-(3-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(1.06g, 45%),为乳白色粉末, mp 258-261℃。

$^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO, 200 MHz]: δ 10.51 (s, 1H, CONH), 9.93 (s, 1H, NH), 8.83 (br s, 1H, H-5), 8.59 (s, 1H, H-2), 8.18 (br s, 1H, H-2'), 7.94-7.78 (m, 3H, H-6', 8, 5'), 7.40-7.27 (m, 2H, H-7, 4'), 6.54 (dd, J = 9.8 Hz, J = 17.0 Hz, 1H, CH₂CHCO), 6.36 (dd, J = 2.1 Hz, J = 16.9 Hz, 1H, CH₂CHCO), 5.85 (dd, J = 2.0 Hz, J = 9.7 Hz, 1H, CH₂CHCO)。

质谱 (CI): 371 (95, $^{81}\text{BrMH}^+$), 370 (53, $^{81}\text{BrM}^+$), 369 (100, $^{79}\text{BrMH}^+$), 368 (33, $^{79}\text{BrM}^+$)。

对 C₁₇H₁₃BrN₄O 的元素分析:

计算值: C, 55.30; H, 3.55; N, 15.17%.

实测值: C, 55.19; H, 3.34; N, 14.88%.

实施例 12

N-[4-(N,N-二甲基氨基)-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺

将 6-硝基喹唑啉酮(3.50g, 18.5mmol)在含两滴 DMF 的纯 SOCl_2 (30ml) 中的悬浮液回流 3 小时, 直至其澄清。减压除去过量的 SOCl_2 , 加入无水苯, 减压蒸发以除去所有痕量的 SOCl_2 。将形成的粗产物 4-氯-6-硝基喹唑啉溶解于无水二氯甲烷(50ml)中, 用饱和碳酸钠洗涤 2 次, 然后, 将该溶液加至含三乙胺(过量, 7.0ml)的 4-氨基-2-溴-N,N-二甲基苄基胺(20.3mmol, 4.64g)的异丙醇(60ml)溶液中。将形成的反应混合物加热回流 3 小时, 然后减压浓缩, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。合并后的有机萃取液用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用硅胶色谱处理, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(1:1)至甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(2:9:9)进行洗脱, 得到 4-N,N-二甲基氨基-6-硝基喹唑啉(2.56g, 64%), 为黄色结晶, mp(二氯甲烷)131-132 °C。

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$], (400 MHz): δ 9.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-5), 8.59 (s, 1H, H-2), 8.47 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-7), 7.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-8), 3.46 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

进一步洗脱得到 2-溴-N,N-二甲基-4-(6-硝基喹唑啉-4-基)苄基胺(0.62g, 8%), 为黄色粉末, mp(二氯甲烷)198-200 °C。

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$], (400 MHz): δ 10.47 (br s, 1H, NH), 9.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-5), 8.77 (s, 1H, H-2), 8.57 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-7), 8.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'), 7.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-8), 7.91 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-6'), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-5'), 3.46 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.22 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

对 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{O}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 47.6; H, 4.5; N, 16.3%.

实测值: C, 47.7; H, 4.2; N, 15.7%.

向回流下的、含有冰醋酸(4.0ml)的、上述 4-N,N-二甲基氨基-6-硝基喹唑啉胺(1.20g, 5.50mmol)的乙醇/水(2:1, 90ml)溶液中分批加入刚洗涤过(用 1N 盐酸, 再用蒸馏水)的铁粉(4 摩尔当量, 1.24g)。重复上述相同的反应过程, 经硅胶色谱处理, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(1:1)至甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(1:4:5)洗脱, 得到 4-N,N-二甲基氨基-6-氨基喹唑啉(0.87g, 84%), 为浅棕色粉末, mp(来自甲醇/乙醚的二盐酸盐) 258-261 °C。

^1H NMR (二盐酸盐), $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, (400 MHz):
 δ 14.8 (br s, 1H, NH^+), 8.65 (s, 1H, H-2), 7.79 (m, 2H, H-5, H-8), 7.57 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-7), 5.70 (br s, 3H, NH_3^+), 3.55 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

在氮气氛围下, 向搅拌中的、包含上述 4-N,N-二甲基氨基-6-氨基喹唑啉(0.65g, 3.45mmol)、丙烯酸(4 摩尔当量, 13.8mmol, 0.95ml)和吡啶(过量, 1.3ml)的 DMA(20ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDCI·HCl)(2 摩尔当量, 6.90mmol, 1.32g)。进行上述标准过程, 经硅胶色谱处理, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(1:1)至甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(1:4:5)洗脱, 得到 [4-(N,N-二甲基氨基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(350mg, 42%), 为乳油色粉末, mp(二氯甲烷/己烷) 204-206 °C。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, (400 MHz): δ 10.49 (s, 1H, CONH), 8.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-5), 8.46 (s, 1H, H-2), 7.88 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-7), 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-8), 6.47 (dd, $J = 17.0$ Hz, $J = 10.1$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 6.34 (dd, $J = 17.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 5.83 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 3.32 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

实施例 13

N-[4-(3-甲基-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-丙烯酰胺

在 0℃下, 向搅拌下的 7-氨基-4-[(3-甲基苯基)氨基]喹唑啉(123mg, 0.49mmol)、丙烯酸(0.04ml, 0.58mmol)、三乙胺(0.15ml, 1.1mmol)的 DMF(1.5ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(123mg, 0.64mmol)。将形成的浅黄色混合物在 25℃下搅拌 20 小时, 用水使反应停止。收集固体, 用二氯甲烷/乙酸乙酯/甲醇的混合物通过声处理进行纯化, 得到所需产物(75mg, 49%), 为黄色固体, mp269.7-270℃。

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 10.63 (s, 1H, NH), 9.68 (s, 1H, NH), 8.58 (s, 1H, H2), 8.54 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H6), 8.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H8), 7.83 (dd, $J = 9.0$, 1.9 Hz, 1H, H5), 7.71 (m, 2H, H2', H6'), 7.32 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H5'), 6.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H4'), 6.56 (dd, $J = 16.8$, 10.0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.40 (dd, $J = 17.1$, 5.0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.9 (dd, $J = 10.3$, 2.0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.39 (s, 3H, CH_3)。

质谱 (CI): 305 (100, MH^+), 304 (31.84, M^+)。

对 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 69.39; H, 5.44; N, 17.94%。

实测值: C, 69.19; H, 5.19; N, 17.67%。

实施例 14

N-[4-(3-氯-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-丙烯酰胺

在 0℃和氮气氛下, 向搅拌中的 6-氨基-4-[(3-氯苯基)氨基]喹唑啉(136mg, 0.5mmol)和丙烯酸(108mg, 1.5mmol)的 DMF(5ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(288mg, 1.5mmol)。15 分钟后, 在 25℃下搅拌 18 小时, 然后将其倒入冰水(50ml)中, 1 小时后, 通过布氏漏斗过滤收集沉淀。将残余物淋洗, 空气干燥, 溶解于少量 25℃下的甲醇(60ml)中。在 25℃下减压浓缩至少于 10ml, 在 0℃下重结晶,

得到 N-[4-(3-氯-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-丙烯酰胺(33mg, 20%), 为浅橙色固体, mp296.5-298.5 °C。

对 $C_{17}H_{13}ClN_4O \cdot 0.08CH_3OH \cdot 0.25H_2O$ 的元素分析:

计算值: C, 61.82; H, 4.20; N, 116.89%。

实测值: C, 69.19; H, 4.23; N, 116.72%。

1H NMR [$(CD_3)_2SO$]: δ 10.61 (brs, 1H, NH), 9.80 (s, 1H, NH), 8.62 (s, 1H, H2), 8.50 (d, $J = 9.0$ Hz, H5), 8.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H8), 8.13 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H2'); 7.87-7.78 (m, 2H, H6 & H6'); 7.42 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, H5'), 7.16 (dd, $J = 2.2, 7.9$ Hz, 1H, H4'), 6.51 (dd, $J = 10.0, 17.1$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 6.35 (dd, $J = 1.8, 17.1$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.86 (dd, $J = 1.8, 10.1$ Hz, 1H, $CH=CH_2$)。

质谱 (CI) 327 (32, $^{37}ClMH^+$), 326 (25, $^{37}ClM^+$, ^{13}C $^{35}ClMH^+$), 325 (100, $^{35}ClMH^+$), 322 (22, $^{35}ClMH^+$)。

实施例 15

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-甲基丙烯酰胺

向搅拌下的 7-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]喹唑啉(*J Med Chem*, 1995; 38: 3482)(150mg, 0.48mmol) 的无水 DMF(20ml)溶液中加入甲基丙烯酸(200mg)和加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDCI·HCl)(228mg, 2.5mmol)。在反应混合物过夜搅拌后再加 EDCI·HCl(230mg)和甲基丙烯酸(200mg)。再过 2 天后, 真空除去溶剂, 残余物用饱和碳酸氢钠稀释, 用乙酸乙酯进行萃取, 将合并后的有机萃取液用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用硅胶色谱处理, 用甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(5:45:50)至甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(10:40:50)洗脱, 得到 N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-甲基丙烯酰胺(43mg, 24%), 为浅棕色固体, mp(二氯甲烷/己烷) 255-259 °C。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, (400 MHz) δ 10.22 (s, 1H, CONH), 9.76 (s, 1H, NH), 8.61 (s, 1H, H-2), 8.48 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-5), 8.26 (m, 2H, H-2', 8), 7.92 (m, 2H, H-6', 6), 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5'), 7.30 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-4'), 5.92 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}$), 5.63 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}$), 2.00 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}$).

对 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 56.4; H, 4.0; N, 14.6%.

实测值: C, 56.1; H, 4.0; N, 14.1%.

实施例 16

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]乙烯基-磺酰胺

在氮气氛围及搅拌下, 使 7-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]喹唑啉(*J Med Chem*, 1995; 38: 3482)(500mg, 1.59mmol)、三乙胺(0.60ml)和二甲胺吡啶(DMAP)(催化量)的四氢呋喃(THF)(30ml)溶液与氯乙烷磺酰氯(1.6 摩尔当量, 2.54mmol, 265 μL)在 25 $^\circ\text{C}$ 下反应 1 小时。反应混合物用饱和碳酸氢钠稀释, 用乙酸乙酯萃取。合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用硅胶色谱处理, 用甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(3:47:50)洗脱。用二氯甲烷/己烷进行重结晶, 得到 N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]乙烯基-磺酰胺(80mg, 12%), 为乳油色粉末, mp218 $^\circ\text{C}$ 分解(dec)。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, (400 MHz) δ 10.73 (s, 1H, SO_2NH), 9.80 (s, 1H, NH), 8.59 (s, 1H, H-2), 8.47 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-5), 8.21 (br s, 1H, H-2'), 7.87 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6'), 7.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-8), 7.40 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-6), 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5'), 7.30 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4'), 6.93 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 9.9$ Hz, 1H, CH_2CHSO_2), 6.28 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, CH_2CHSO_2), 6.15 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, CH_2CHSO_2).

对 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$ 的元素分析:

计算值: C, 47.4; H, 3.2%.

实测值: C, 47.3; H, 3.5%.

实施例 17

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-7-基]-丙酰胺

在氮气气氛及 25 °C 下, 向搅拌中的 7-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]喹唑啉 (163mg, 0.52mmol) 的无水 THF(3ml) 溶液中滴加丙酰氯 (0.05ml, 0.58mmol)。立即形成黄色固体。1 小时后, 通过布氏漏斗过滤收集固体, 用乙醚洗涤, 干燥。用湿甲醇进行重结晶, 得到所需产物(81mg, 38%), 为亮黄色固体, mp282-283 °C。

^1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 11.4 (brs, 1H, NH), 10.76 (s, 1H, NH), 8.90 (s, 1H, H8), 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H6), 8.42 (s, 1H, H2), 8.06 (s, 1H, H2'), 7.80 (dd, J = 9.2, 1.9 Hz, 1H, H5), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H4'), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H6'), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H5'), 2.48 (q, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃).

质谱 (APCI): 373 (100, $^{81}\text{BrMH}^+$), 372 (21, $^{81}\text{BrM}^+$), 371 (96, $^{79}\text{BrMH}^+$).

对 C₁₇H₁₅BrO·HCl·0.2H₂O 的元素分析:

计算值: C, 49.64; H, 4.02; N, 13.63%.

实测值: C, 49.48; H, 3.91; N, 13.57%.

实施例 18

N-[4-[3-氯-苯基氨基]喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺

在 0 °C 及氮气气氛下, 将 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (1902mg, 1mmol) 加至搅拌中的 6-氨基-4-[(3-氯苯基)氨基]喹唑啉 (136mg, 0.5mmol)、丙烯酸 (74mg, 1.0mmol) 和吡啶 (201mg, 2.5mmol) 的

THF/DMF(4:1, 2.5ml)溶液中。20 分钟后, 将反应混合物在 25 °C 下再搅拌 3 小时, 然后倒入水(12.5ml)中, 用乙酸乙酯萃取(2 × 10ml)。合并后的萃取液用稀盐酸(0.5M, 10ml)处理, 通过布氏漏斗过滤收集沉淀, 用水(10ml)和乙醚(2 × 10ml)洗涤, 在空气中干燥, 得到 N-[4-[3-氯-苯基]氨基]喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺盐酸盐(93mg, 48%), 为暗黄色固体, mp 223-227 °C。

对 $C_{18}H_{13}ClN_4O \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ 的元素分析:

计算值: C, 52.59; H, 4.41; N, 14.43%。

实测值: C, 52.43; H, 4.37; N, 14.27%。

1H NMR[(CD_3) $_2$ SO]: δ 11.46 (brs, 1H, NH), 11.05 (s, 1H, NH), 9.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H5), 8.90 (s, 1H, H2), 8.12 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H, H7), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H8), 7.88 (t, J = 2.0 Hz, 1H, H2'), 7.68 (dd, J = 6.1, 1.0 Hz, 1H, H6'), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H5'), 7.37 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H-4'), 6.63 (dd, J = 10.3, 17.1 Hz, 1H, CH=CH $_2$), 6.37 (dd, J = 1.6, 17.1 Hz, 1H, CH=CH $_2$), 5.87 (dd, J = 1.7, 10. Hz, 1H, CH=CH $_2$)。

质谱, 化学电离 (CI): 327 (8, $^{37}ClMH^+$), 325 (37, $^{35}ClMH^+$), 135 (100)。

实施例 19

N-[4-(3-甲基苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺

在 0 °C 及氮气氛下, 在 20 分钟内, 将氯甲酸异丁酯(20.35g, 0.15mol)滴加至搅拌中的丙烯酸(10.82g, 0.15mol)和三乙胺(30.19g, 0.30mol)的 THF(400ml)溶液中。将浆液在该温度下搅拌 30 分钟, 然后在 45 分钟内, 滴加 6-氨基-4-[(3-甲基苯基)氨基]喹唑啉(27.71mg, 107mmol)的 DMF(80ml)溶液。4 小时后, 再一次性加入混合酸酐(来自丙烯酸(3.61g, 50mmol)、氯甲酸异丁酯(6.80g, 50mmol)和三乙胺(10.1g, 100mmol)的 THF(100ml))(0 °C)。15 分钟后, 将反应混合物在 25 °C 下搅拌 30 分钟, 然后倒入冰水(1L)中。加入乙醚(200ml), 进行相分离。水层用乙酸乙酯(500ml)萃取, 合并后的有机相用水(500ml)和饱和盐水(250ml)洗涤。溶液

用无水硫酸镁搅拌 2 分钟, 过滤, 加入硅胶(150g)。将混合物汽提至干, 作为快速硅胶色谱柱(700g)的上样原料, 用丙酮/二氯甲烷(25% 4L, 35% 8L, 40% 4L)洗脱。通过适宜成分汽提溶剂, 将残余物悬浮于乙酸乙酯(200ml)中, 回流 5 分钟, 在 60 °C 下用声波处理 20 分钟, 然后通过布氏漏斗过滤收集, 用乙酸乙酯(3 × 25ml)洗涤, 在 75 °C 下于真空炉中干燥 16 小时, 得到 N-[4-(3-甲基苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(11.38g, 35%), 为浅黄色固体, mp 247-8 °C。

对 $C_{18}H_{16}N_4O \cdot 0.1H_2O$ 的元素分析:

计算值: C, 70.61; H, 5.33; N, 18.30%。

实测值: C, 70.33; H, 5.19; N, 18.17%。

1H NMR [$(CD_3)_2SO$]: δ 10.49 (brs, 1H, NH), 9.76 (brs, 1H, NH), 8.75 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H5), 8.52 (s, 1H, H2), 7.89 (dd, $J = 2.0, 9.2$ Hz, 1H, H7), 7.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H8), 7.64-7.60 (m, 2H, H6' & H2'), 7.26 (dt, $J_d = 1.4$ Hz, $J_t = 7.5$ Hz, 1H, H5'), 6.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H4'), 6.53 (dd, $J = 10.1, 16.9$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 6.34 (dd, $J = 1.9, 16.9$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.84 (dd, $J = 1.9, 10.1$ Hz, 1H, $CH=CH_2$) 2.34 (s, 3H, Me)。

质谱 (CI) 305 (100, MH^+), 304 (49, M^+)。

实施例 20

N-[4-[(3-(三氟甲基)苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺

在 0 °C 及氮气氛下, 将 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(212mg, 1.1mmol)加至 6-氨基-4-[(3-(三氟甲基)苯基)氨基]喹唑啉(153mg, 0.5mmol)、丙烯酸(73mg, 1.0mmol)和吡啶(206mg, 2.5mmol)的 THF/DMF(4:1, 2.5ml)溶液中, 搅拌。15 分钟后, 将反应混合物在 25 °C 下搅拌 1 小时, 然后再冷却至 0 °C。加入稀盐酸(0.5M, 10ml), 15 分钟后, 通过布氏漏斗过滤收集沉淀。残余物用水(5ml)和乙醚(2 × 5ml)洗涤, 在 75 °C 真空炉中过夜干燥, 得到 N-[4-[(3-(三氟甲基)苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺盐酸盐(87mg, 45%), 为浅绿色固体, mp 195-199 °C。

对 $C_{18}H_{13}F_3N_4O \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值: C, 53.54; H, 3.74; N, 13.88%。

实测值: C, 53.70; H, 3.72; N, 13.73%.

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 11.59 (brs, 1H, NH), 10.99 (s, 1H, NH), 9.17 (d, $J = 2.0$ Hz, H5), 8.92 (s, 1H, H2), 8.12 (s, 1H, H2'), 8.10 (dd, $J = 2.0, 9.2$ Hz, 1H, H7), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H6'), 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H8), 7.74 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H5'), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H4'), 6.60 (dd, $J = 10.1, 16.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.38 (dd, $J = 1.6, 16.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.89 (dd, $J = 1.6, 10.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

质谱 (CI) 359 (45, MH^+), 134 (100).

实施例 21

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉代)丙氧基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺

在氮气氛围下, 将金属钠(27.6mmol, 0.63g)加至 3-吗啉代丙-1-醇(22.0mmol, 3.20g)的 THF(60ml)溶液中。将所得悬浮液在 20 °C 下搅拌 2 小时, 然后, 在氮气氛围下用套管加至 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-氟-6-硝基喹唑啉(*J Med Chem*, 1996(39): 918)(2.0g, 5.51mmol)的 THF(50ml)溶液中。然后, 将溶液加热回流 24 小时, 再用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。合并后的有机萃取液用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 在氧化铝柱上进行色谱处理, 用乙酸乙酯/己烷(1:1)至甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(2:3:5)洗脱, 得到 N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉代)丙氧基]-6-硝基喹唑啉(1.75g, 65%), 为黄色粉末, mp(甲醇) 216-220 °C。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 10.12 (s, 1H, NH), 9.24 (s, 1H, 芳族), 8.69 (s, 1H, 芳族), 8.19 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-2'), 7.88 (dt, $J_d = 7.8$ Hz, $J_t = 1.4$ Hz, 1H, H-6'), 7.49 (s, 1H, 芳族), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5'), 7.34 (dt, $J_d = 8.1$ Hz, $J_t = 1.4$ Hz, 1H, H-4'), 4.35 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.58 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H, 吗啉代亚甲基), 2.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.37 (br s, 4H, 吗啉代亚甲基), 1.94 (五重峰, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

^{13}C NMR: δ 157.76, 157.26, 153.76, 153.21, 140.32, 138.86, 130.37, 126.38, 124.26, 121.70, 121.13, 120.72, 110.11, 107.88, 67.87, 66.13 ($\times 2$), 54.42, 53.28 ($\times 2$), 25.30.

对 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_4 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 50.3; H, 4.7; N, 14.0%.

实测值: C, 50.3; H, 4.4; N, 13.8%.

将新洗涤过(1N 盐酸, 再用蒸馏水)的铁粉(12mmol, 0.686g)分批加至含冰乙酸(2.0ml)的上述硝基喹唑啉(1.50g, 3.07mmol)的乙醇/水(2:1, 80ml)的回流溶液中。将形成的悬浮液在剧烈搅拌下加热回流 20 分钟, 然后冷却, 加入浓氨水碱化, 用硅藻土垫进行过滤, 用乙醇洗涤该垫, 滤液经减压浓缩, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。合并后的有机萃取液用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用 III 级氧化铝柱进行色谱处理, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(1:1)至甲醇/乙酸乙酯(2:98)洗涤, 得到 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(3-吗啉代)丙氧基]-喹唑啉(1.08g, 77%), 为浅棕色粉末, mp(乙酸乙酯/己烷) 158-160 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$], (400 MHz): δ 9.37 (s, 1H, NH), 8.40 (s, 1H, 芳族), 8.24 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 7.86 (ddd, $J = 8.2, 0.8, 1.8$ Hz, 1H, H-6'), 7.42 (s, 1H, 芳族), 7.30 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5'), 7.21 (ddd, $J = 8.2, 1.0, 1.9$ Hz, 1H, H-4'), 7.09 (s, 1H, 芳族), 5.36 (s, 2H, NH_2), 4.20 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.59 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H, 吗啉代亚甲基), 2.50 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.39 (br s, 4H, 吗啉代亚甲基), 1.99 (五重峰, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)。

^{13}C NMR: δ 154.88, 151.94, 150.19, 144.84, 141.94, 138.50, 130.16, 124.66, 123.02, 121.09, 119.65, 110.42, 106.37, 100.81, 66.45, 66.14 ($\times 2$), 54.77, 53.29 ($\times 2$), 25.50.

对 $C_{21}H_{24}BrN_5O_2 \cdot 0.25H_2O$ 的元素分析:

计算值: C, 54.5; H, 5.3; N, 15.1%.

实测值: C, 54.6; H, 5.5; N, 15.0%.

在氮气氛围下, 向搅拌中的上述 6-氨基-喹唑啉(0.50g, 1.09mmol)、丙烯酸(6.54mmol, 449 μ L)和三乙胺(过量, 2.0ml)的 DMF(20ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDCI $\cdot$ HCl)(3mol, 3.27mmol, 627mg)。将反应混合物在 0 $^{\circ}$ C 下搅拌 15 分钟, 然后升温至室温, 再搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 将形成的残余物用饱和碳酸氢钠稀释, 重复用乙酸乙酯萃取。合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。用 III 级氧化铝柱进行色谱处理, 用乙酸乙酯/己烷(9:1)至甲醇/乙酸乙酯(2:98)洗涤, 得到 N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉代)丙氧基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(329mg, 59%), 为乳油色粉末, mp(乙酸乙酯/己烷) 170-172 $^{\circ}$ C。

1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 9.78 (s, 1H, CONH), 9.62 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, 芳族), 8.56 (s, 1H, 芳族), 8.18 (t, J = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 7.88 (br d, J = 8.2 Hz, 1H, H-6'), 7.34 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 7.30 (s, 1H, 芳族), 7.27 (ddd, J = 7.9, 1.4, 0.8 Hz, 1H, H-4'), 6.72 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H, CH₂CHCO), 6.33 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H, CH₂CHCO), 5.83 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H, CH₂CHCO), 4.27 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂O), 3.58 (t, J = 4.6 Hz, 4H, 吗啉代亚甲基), 2.48 (t, J = 7.1 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 2.38 (br s, 4H, 吗啉代亚甲基), 1.99 (五重峰, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂)。

^{13}C NMR: δ 163.49, 156.68, 154.96, 153.92, 149.19, 141.20, 131.58, 130.19, 127.16, 126.95, 125.52, 123.97, 121.03, 120.52, 116.78, 108.80, 107.28, 66.96, 66.14 ($\times 2$), 54.54, 53.28 ($\times 2$), 25.31。

对 $C_{24}H_{26}BrN_5O_3 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值: C, 55.3; H, 5.2; N, 13.4%.

实测值: C, 55.3; H, 4.9; N, 13.3%.

实施例 22

N-[4-[(3-甲基苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉代)丙氧基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺

将包含 2 滴 DMF 的 7-氯-6-硝基喹唑啉酮(2.40g, 11.48mmol)的纯 $SOCl_2$ (25ml)悬浮液回流 3 小时, 直至其澄清。然后, 真空除去过量的 $SOCl_2$, 向残余物中加入无水苯, 然后减压蒸馏以除去所有痕量的 $SOCl_2$, 得到粗品 4-氯-7-氯-6-硝基喹唑啉, 将其溶解于无水二氯甲烷(50ml)中, 并加至搅拌中的间甲苯胺的异丙醇(30ml)溶液中。将反应混合物在 20 °C 下搅拌 30 分钟, 然后加入己烷(200ml), 沉淀出作为盐酸盐的产物。滤出沉淀, 用己烷洗涤, 然后, 在温和加热下, 将其溶解于甲醇/水(4:1, 150ml)。然后, 向溶液中加入过量的三乙胺, 再加入水(400ml)以沉淀出游离碱, 然后, 将这种游离碱滤出, 用水洗涤, 减压干燥, 得到 7-氯-4-[(3-甲基苯基)-氨基]-6-硝基喹唑啉(3.01g, 88%), 为黄色粉末, mp(二氯甲烷/己烷) 191-192 °C。

1H NMR [$(CD_3)_2SO$]: δ 10.38 (s, 1H, NH), 9.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5), 8.67 (s, 1H, H-2), 7.80 (d, J = 12.6 Hz, 1H, H-8), 7.63 (br d, J = 8.2 Hz, 1H, H-6'), 7.60 (br s, 1H, H-2'), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-5'), 7.03 (br d, J = 7.5 Hz, 1H, H-4'), 2.35 (s, 3H, $ArCH_3$).

对 $C_{15}H_{11}FN_4O_2$ 的元素分析:

计算值: C, 60.4; H, 3.7; N, 18.8%.

实测值: C, 60.6; H, 3.6; N, 19.0%.

在氮气氛下, 向 3-吗啉代丙-1-醇(8.40mmol, 1.22g)的 THF(40ml)溶

液中加入金属钠(11.8mmol, 0.27g)。将形成的悬浮液在 20 ℃下搅拌 2 小时, 然后, 在氮气氛下, 将其用套管加至 7-氟-4-[(3-甲基苯基)-氨基]-6-硝基喹唑啉(0.70g, 2.35mmol)的 THF(30ml)溶液中。在上述的反应和处理后, 在硅胶上进行色谱处理, 用甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(5:45:50)至甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(3:7:10)洗脱, 得到 4-[(3-甲基苯基)氨基]-7-[(3-吗啉代)丙氧基]-6-硝基-喹唑啉(0.87g, 88%), 为黄色粉末, mp(二氯甲烷/己烷)169-170 ℃。

^1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 10.00 (s, 1H, NH), 9.26 (s, 1H, 芳族), 8.62 (s, 1H, 芳族), 7.64 (br d, J = 8.1 Hz, 1H, H-6'), 7.62 (br s, 1H, H-2'), 7.45 (s, 1H, 芳族), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-5'), 6.99 (br d, J = 7.5 Hz, 1H, H-4'), 4.34 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂O), 3.58 (t, J = 4.6 Hz, 4H, 吗啉代亚甲基), 2.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 2.38 (br s, 4H, 吗啉代亚甲基), 2.35 (s, 3H, CH₃Ar), 1.94 (五重峰, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂)。

对 C₂₂H₂₅N₅O₄ 的元素分析:

计算值: C, 62.4; H, 6.0; N, 16.5%。

实测值: C, 62.2; H, 6.1; N, 16.5%。

将上述硝基喹唑啉(0.71g, 1.68mmol)的甲醇/乙酸乙酯(2:1, 60ml)溶液在 Pd-C 进行氢化(60psi)6 小时, 然后通过硅藻土过滤。减压浓缩滤液, 得到 6-氨基-4-[(3-甲基苯基)氨基]-7-[(3-吗啉代)丙氧基]-喹唑啉, 其可不经进一步处理而使用。向这种喹唑啉(0.7g, 1.8mmol)、丙烯酸(6mol, 10.8mmol, 776 μ L)、三乙胺(过量, 4.0ml)的搅拌中溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDCI · HCl) (3mol, 5.38mmol, 1.03g)。进行上述标准过程, 经硅胶色谱处理, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(1:1)至甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(3:7:10)洗脱, 得到 N-[4-[(3-甲基苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉代)丙氧基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(175mg, 22%), 为乳油色粉末, mp(乙酸乙酯/乙醚)69-72 ℃。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, (400 MHz): δ 9.60 (s, 1H, 可交换), 9.59 (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H, H5), 8.48 (s, 1H, H2), 7.62 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6'), 7.61 (br s, 1H, H-2'), 7.26 (s, 1H, H8), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5'), 6.92 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4'), 6.70 (dd, $J = 16.9, 10.2$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 6.32 (dd, $J = 16.9, 1.9$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 5.82 (dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 4.26 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.58 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H, 吗啉代亚甲基), 2.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.38 (br s, 4H, 吗啉代亚甲基), 2.33 (s, 3H, CH_3Ar), 1.99 (五重峰, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

对 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 66.4; H, 6.6; N, 15.5%.

实测值: C, 66.3; H, 6.9; N, 15.9%.

实施例 23

N-[4-[(3-甲基苯基)氨基]-7-[3-(4,N-甲基-1, N-哌嗪基)丙氧基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺

在氮气氛下, 向 3-N-(4-甲基哌嗪基)丙-1-醇(6.71mmol, 1.06g)的 THF(15ml)溶液中加入金属钠(10.1mmol, 0.23g)。将形成的悬浮液在 20℃下搅拌 2 小时, 然后, 在氮气氛下, 将其用套管加至 7-氟-4-[(3-甲基苯基)-氨基]-6-硝基喹唑啉(0.50g, 1.68mmol)的 THF(20ml)溶液中。将暗红色的溶液加热回流 24 小时, 再用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。合并后的有机萃取液用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 在氧化铝上进行色谱处理, 用乙酸乙酯/己烷(1:1)至乙酸乙酯(2:3:5)洗脱, 得到 4-[(3-甲基苯基)氨基]-7-[3-N-(4-甲基哌嗪基)丙氧基]-6-硝基-喹唑啉(0.67g, 91%), 为黄色粉末, mp(乙醚/己烷)155-156℃。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 10.00 (s, 1H, NH), 9.26 (s, 1H, H5, H2H5), 8.61 (s, 1H, H2), 7.64 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-6'), 7.62 (br s, 1H, H-2'), 7.43 (s, 1H, H8), 7.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5'), 6.99 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4'), 4.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.44

(t, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.39-2.28 (br s, 8H, 哌嗪基亚甲基), 2.34 (s, 3H, CH_3Ar), 2.14 (s, 3H, CH_3N), 1.92 (五重峰, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

对 $\text{CH}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$ 的元素分析:

计算值: C, 63.3; H, 6.5; N, 19.3%.

实测值: C, 63.4; H, 6.8; N, 19.6%.

将上述硝基喹唑啉(0.61g, 1.40mmol)的甲醇/乙酸乙酯(2:1, 50ml)溶液在 Pd-C 进行氢化(60psi)5 小时, 然后通过硅藻土过滤。减压浓缩滤液, 用 III 级氧化铝进行色谱处理, 用甲醇/乙酸乙酯(5:95)洗脱, 得到 6-氨基-4-[(3-甲基苯基)氨基]-7-[3-N-(4-甲基哌嗪基)丙氧基]-喹唑啉(361mg), 其表现出可迅速脱色, 可不经进一步处理而使用。向搅拌中的这种喹唑啉(0.36g, 0.89mmol)、丙烯酸(6mol, 5.53mmol, 366 μ L)、三乙胺(过量, 2.0ml)的 DMF(20ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDCI $\cdot$ HCl) (3mol, 2.66mmol, 511mg)。进行上述标准过程, 经 III 级氧化铝色谱处理, 用乙酸乙酯至甲醇/乙酸乙酯(2:98)洗脱, 得到 N-[4-[(3-甲基苯基)氨基]-7-[3-N-(4-甲基哌嗪基)丙氧基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(65mg, 16%), 为无色玻璃状, mp(乙醚/己烷)60-66 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 9.60 (s, 1H, NH), 9.59 (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H, H5), 8.48 (s, 1H, H2), 7.62 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6'), 7.62 (br s, 1H, H-2'), 7.25 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5'), 7.25 (s, 1H, H8), 6.92 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4'), 6.70 (dd, $J = 17.0$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 6.31 (dd, $J = 16.9$, 1.8 Hz, 1H, CH_2CHCO), 5.83 (dd, $J = 10.2$, 1.8 Hz, 1H, CH_2CHCO), 4.24 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.41-2.28 (br s, 8H, 哌嗪基亚甲基), 2.33 (s, 3H, CH_3Ar), 2.15 (s, 3H, CH_3N), 1.97 (五重峰, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

EI HRMS(M^+) $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ 计算值: 460.2587.

实测值: 460.2576.

实施例 24

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(4,N-甲基-1,N-哌嗪基)丙氧基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺

在氮气氛围下,向 3-N-(4-甲基哌嗪基)丙-1-醇(8.81mmol, 1.39g)的 THF(40ml)溶液中加入金属钠(13.2mmol, 0.30g)。将形成的悬浮液在 20℃下搅拌 2 小时,然后,在氮气氛围下,将其用套管加至 4-[(3-溴苯基)-氨基]-7-氟-6-硝基喹唑啉[*J Med Chem*, 1996(39):918](0.80g, 2.20mmol)的 THF(30ml)溶液中。进行与前述实施例相同的过程,在硅胶上进行色谱处理,用甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(1:9:10)至甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(2:3:5)洗脱,得到 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-N-(4-甲基哌嗪基)丙氧基]-6-硝基-喹唑啉(0.36g, 33%),为黄色粉末, mp(三盐酸盐)(甲醇/乙醚)233℃ (dec)。

^1H NMR (游离碱, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 10.12 (s, 1H, NH), 9.24 (s, 1H, H5), 8.69 (s, 1H, H2), 8.19 (br s, 1H, H-2'), 7.88 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-6'), 7.47 (s, 1H, H8), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5'), 7.34 (dt, $J_d = 8.0$, $J_t = 1.3$ Hz, 1H, H-4'), 4.33 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.42-2.29 (br s, 8H, 哌嗪基亚甲基), 2.15 (s, 3H, CH_3N), 1.92 (五重峰, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)。

对 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_6\text{O}_3 \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 42.0; H, 4.8; N, 13.4; Cl, 16.9%。

实测值: C, 42.1; H, 4.5; N, 13.3; Cl, 16.9%。

将新洗涤过(1N 盐酸,再用蒸馏水)的铁粉(4 摩尔当量, 0.138g)分批加至含冰乙酸(1.0ml)的上述硝基喹唑啉(0.31g, 0.62mmol)的乙醇/水(2:1, 50ml)的回流溶液中。将形成的悬浮液在剧烈搅拌下加热回流 20 分钟,然后冷却,加入浓氨水碱化,用硅藻土垫进行过滤,用乙醇洗涤该垫,滤液经减压浓缩,用水稀释,用乙酸乙酯萃取。合并后的有机萃取液用无水硫

酸钠干燥,减压浓缩,用 III 级氧化铝柱进行色谱处理,用甲醇/乙酸乙酯(5:95)洗涤,得到 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(3-N-(4-甲基哌嗪基)丙氧基]-喹唑啉(238mg, 82%),为乳油色粉末, mp(二氯甲烷) 171-172 °C。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 9.36 (s, 1H, NH), 8.38 (s, 1H, H2), 8.22 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 7.86 (ddd, $J = 8.2, 0.8, 1.9$ Hz, 1H, H-6'), 7.40 (s, 1H, H5), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5'), 7.20 (ddd, $J = 8.3, 1.0, 1.9$ Hz, 1H, H-4'), 7.09 (s, 1H, H8), 5.34 (s, 2H, NH_2), 4.19 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.49 (模糊的 t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.43-2.29 (br s, 8H, 哌嗪基亚甲基), 2.16 (s, 3H, CH_3N), 1.97 (五重峰, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)。

对 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_6\text{O} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 53.5; H, 6.0; N, 17.0%。

实测值: C, 53.5; H, 5.7; N, 17.0%。

在氮气氛下,向搅拌中的丙烯酸(6mol, 2.84mmol, 195 μL)、三乙胺(过量, 1.0ml)的 DMA(20ml)溶液中加入上述氨基喹唑啉(233mg, 0.47mmol)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDCI $\cdot$ HCl)(3mol, 1.42mmol, 273mg)。进行上述标准过程,经 III 级氧化铝色谱处理,用乙酸乙酯/己烷(1:1)至甲醇/乙酸乙酯(2:98)洗脱,得到 N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-N-(4-甲基哌嗪基)丙氧基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(145mg, 58%),为乳油色粉末, mp(二氯甲烷/乙醚/己烷)105-107 °C。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 9.78 (s, 1H, CONH), 9.61 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, H5), 8.56 (s, 1H, H2), 8.17 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 7.87 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-6'), 7.34 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5'), 7.28 (s, 1H, H8), 7.27 (br dt, $J_d = 8$ Hz, $J_t = 1$ Hz, 1H, H-4'), 6.72 (dd, $J = 17.0, 10.3$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 6.32 (dd, $J = 17.0, 1.9$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 5.83 (dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 4.26 (t, $J = 6.3$ Hz,

2H, CH₂CH₂CH₂O), 2.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂),
 2.42-2.27 (br s, 8H, 哌嗪基亚甲基), 2.15 (s,
 3H, CH₃N), 1.98 (五重峰, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂).

对 C₂₅H₂₉BrN₆O₂·0.5H₂O 的元素分析:

计算值: C, 56.2; H, 5.7; N, 15.7%.

实测值: C, 56.3; H, 5.6; N, 15.5%.

实施例 25

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(1,N-咪唑基)丙氧基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺

通过套管向经己烷预洗涤过的氢化钠(5.50mmol, 220mg, 60%矿物油的分散液)在 THF (20ml) 的悬浮液中加入 3-N-(咪唑基)丙-1-醇(4.84mmol, 0.61g)的 THF(30ml)溶液。在氮气气氛及 20℃ 下, 将形成的悬浮液搅拌 2 小时, 期间, 从溶液中部分沉淀出所需的醇钠, 然后, 向该悬浮液中加入固体 4-[(3-溴苯基)-氨基]-7-氟-6-硝基喹唑啉[J Med Chem, 1996(39):918](0.80g, 2.20mmol), 得到一种暗红色溶液, 将其加热回流 24 小时, 再用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。合并后的有机萃取液用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用硅胶进行色谱处理, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(1:1)至甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(3:7:10)洗脱, 得到 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-N-(咪唑基)丙氧基]-6-硝基-喹唑啉(524mg, 51%), 为黄色粉末, mp(二氯甲烷/己烷)212-215℃.

¹H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 10.16 (s, 1H, NH), 9.30 (s, 1H, H5), 8.70 (s, 1H, H2), 8.19 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-2'), 7.88 (dt, $J_d = 7.8$ Hz, $J_t = 1.5$ Hz, 1H, H-6'), 7.63 (s, 1H, 咪唑基次甲基), 7.48 (s, 1H, H8), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5'), 7.35 (dt, $J_d = 8.0$ Hz, $J_t = 1.6$ Hz, 1H, H-4'), 7.21 (s, 1H, 咪唑基次甲基), 6.90 (s, 1H, 咪唑基次甲基), 4.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂), 4.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.26 (五重峰, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂).

对 $C_{20}H_{17}BrN_6O_3$ 的元素分析:

计算值: C, 51.2; H, 3.6; N, 17.9%.

实测值: C, 51.0; H, 3.6; N, 17.6%.

将新洗涤过(1N 盐酸, 再用蒸馏水)的铁粉(4mol, 0.241g)分批加至含冰乙酸(0.7ml)的上述 6-硝基喹唑啉(0.51g, 1.08mmol)的乙醇/水(2:1, 60ml)的回流溶液中。进行与前述实施例相同的反应和处理过程, 用 III 级氧化铝柱进行色谱处理, 用甲醇/乙酸乙酯(5:95)洗脱, 得到 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-N-(咪唑基)丙氧基]-喹唑啉(389mg, 82%), 为灰白色粉末, mp(二氯甲烷/乙醚) 178-180 °C。

1H NMR [$(CD_3)_2SO$]: δ 9.37 (s, 1H, NH), 8.38 (s, 1H, H2), 8.22 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-2'), 7.86 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6'), 7.66 (s, 1H, 咪唑基次甲基), 7.40 (s, 1H, H5), 7.30 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5'), 7.23 (s, 1H, 咪唑基次甲基), 7.21 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-4'), 7.06 (s, 1H, H8), 6.90 (s, 1H, 咪唑基次甲基), 5.45 (s, 2H, NH_2), 4.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 4.10 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 2.27 (五重峰, $J = 6.5$ Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2$).

对 $C_{20}H_{19}BrN_6O \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值: C, 53.6; H, 4.5; N, 18.7%.

实测值: C, 53.6; H, 4.5; N, 18.6%.

在氮气氛下, 向搅拌中的 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-N-(咪唑基)丙氧基]-喹唑啉(383mg, 0.87mmol)、丙烯酸(6mol, 5.23mmol, 359 μ L)、吡啶(过量, 1.0ml)的 DMA(20ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDCI $\cdot$ HCl) (5mol, 4.36mmol, 838mg)。进行上述标准过程, 经 III 级氧化铝色谱处理, 用乙酸乙酯/己烷(1:1)至甲醇/乙酸乙酯(5:95)洗脱, 得到 N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-N-(咪唑基)丙氧基]-

喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(9mg, 2%), 为乳油色粉末, mp(二氯甲烷/乙醚/己烷)235-237 °C。

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 9.79 (s, 1H, CONH), 9.60 (s, 1H, NH), 8.88 (s, 1H, H5), 8.55 (s, 1H, H2), 8.18 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 7.87 (ddd, $J = 8.2, 1.8, 1.0$ Hz, 1H, H-6'), 7.64 (s, 1H, 咪唑基次甲基), 7.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5'), 7.28 (br dt, $J_d = 8.0$ Hz, $J_t = 1.2$ Hz, 1H, H-4'), 7.27 (s, 1H, H8), 7.21 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H, 咪唑基次甲基), 6.89 (br s, 1H, 咪唑基次甲基), 6.73 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 6.34 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 5.85 (dd, $J = 10.2, 1.8$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 4.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.14 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.27 (五重峰, $J = 6.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)。

对 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_6\text{O}_2 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 54.5; H, 4.5; N, 16.6%。

实测值: C, 54.5; H, 4.4; N, 16.2%。

实施例 26

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[4-(N,N-二甲基氨基)丁氧基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺

通过套管向经己烷预洗涤过的氢化钠(11.0mmol, 440mg, 60%矿物油的分散液)于 THF (20ml) 的悬浮液中加入 4-(N,N-二甲基氨基)丁-1-醇(8.80mmol, 1.03g)的 THF(30ml)溶液。在氮气氛及 20 °C 下, 将形成的悬浮液搅拌 2 小时, 然后, 向该悬浮液中用套管加入 4-[(3-溴苯基)-氨基]-7-氟-6-硝基喹唑啉 [*J Med Chem*, 1996(39):918-928](0.80g, 2.20mmol)于 THF (30ml) 中的溶液。将得到的暗红色溶液过夜加热回流。进行与前相同的处理过程, 再用 III 级氧化铝进行色谱处理, 用乙酸乙酯至甲醇/乙酸乙酯(5:95)洗脱, 得到 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[4-(N,N-二甲基氨基)丁氧基]-喹唑啉(310mg, 33%), 为浅棕色粉末, mp(二氯甲烷/己烷)155-156 °C。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, (400 MHz): δ 9.36 (s, 1H, NH), 8.39 (s, 1H, 芳族), 8.23 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'), 7.86 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6'), 7.41 (s, 1H, 芳族), 7.30 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5'), 7.20 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 0.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-4'), 7.09 (s, 1H, 芳族), 5.32 (s, 2H, NH_2), 4.17 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.15 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.84 (五重峰, $J = 6.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.62 (五重峰, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

对 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 54.7; H, 5.7; N, 15.9%.

实测值: C, 54.3; H, 5.8; N, 15.8%.

在氮气氛围下, 向搅拌中的上述 6-氨基喹唑啉(276mg, 0.64mmol)、丙烯酸(6 摩尔当量, 3.85mmol, 264 μL)、三乙胺(过量, 1.0ml)的 DMA(10ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDCI $\cdot$ HCl)(3 摩尔当量, 1.92mmol, 369mg). 进行上述标准过程, 经 III 级氧化铝色谱处理, 用乙酸乙酯/己烷(1:1)至甲醇/乙酸乙酯(3:97)洗脱, 得到 N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[4-(N,N-二甲基氨基)丁氧基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(98mg, 32%), 为乳油色粉末, mp(二氯甲烷/乙醚)112-115 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, (400 MHz): δ 9.77 (s, 1H, CONH), 9.62 (s, 1H, NH), 8.88 (s, 1H, 芳族), 8.56 (s, 1H, 芳族), 8.17 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 7.87 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-6'), 7.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5'), 7.29 (s, 1H, 芳族), 7.27 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-4'), 6.71 (dd, $J = 17.1$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 6.32 (dd, $J = 17.0$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 5.82 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 4.24 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.12 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.85 (五重峰, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.60 (五重峰, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

对 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BrN}_5\text{O}_2 \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 54.5; H, 5.7; N, 13.8%.

实测值: C, 54.5; H, 5.3; N, 13.7%.

实施例 27

N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-N-[3-吗啉代丙基]丙烯酰胺

将搅拌中的 N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(1.78g, 4.82mmol)、吗啉(过量, 4.0ml)和对甲苯磺酸(催化量)的 THF(50ml)溶液在 50 °C 下加热 4 小时, 减压浓缩, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用硅胶色谱处理, 用甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(15:40:45)洗脱, 得到 N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-3-吗啉代丙基酰胺(1.86g, 78%), 为乳油色粉末, mp(乙酸乙酯)184-186 °C。

^1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 10.37 (s, 1H, CONH), 9.91 (s, 1H, NH), 8.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-5), 8.58 (s, 1H, H-2), 8.17 (t, J = 2.1 Hz, 1H, H-2'), 7.86 (m, 2H, H-7, 6'), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-8), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 7.29 (dt, J_t = 1.2 Hz, J_d = 8.0 Hz, 1H, H-4'), 3.40 (t, J = 4.6 Hz, 4H, 吗啉代亚甲基), 2.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H, NCH₂CH₂CONH), 2.58 (t, J = 6.6 Hz, 2H, NCH₂CH₂CONH), 2.44 (br s, 4H, 吗啉代亚甲基)。

^{13}C NMR: δ 170.24, 157.18, 152.86, 146.48, 141.13, 136.87, 130.21, 128.39, 127.01, 125.74, 124.21, 121.03, 120.79, 115.40, 111.46, 66.09 (x2), 54.04, 53.00 (x2), 33.66。

对 C₂₁H₂₂BrN₅O₂ 的元素分析:

计算值: C, 55.3; H, 4.9; N, 15.3%。

实测值: C, 55.1; H, 5.2; N, 15.2%。

在氮气氛围及 0 °C 下, 向搅拌中的上述酰胺(0.85g, 1.86mmol)的 THF(30ml)溶液中滴加 BH₃·DMS(2 摩尔当量, 372 μ L, 10M 溶液)。将形成

的溶液升温至 25 ℃, 搅拌 2 小时, 加入 1N 盐酸(40ml)使反应停止。然后, 将反应混合物在 50 ℃下搅拌 2 小时, 用饱和碳酸钠碱化, 用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用硅胶色谱处理, 用甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(3:8:8)洗脱, 得到 N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-6-[(3-吗啉代丙基)氨基]喹唑啉(130mg, 16%), 为黄色玻璃状物(约 90%纯, NMR)。该产物不经纯化即可使用。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 9.40 (s, 1H, NHAr), 8.37 (s, 1H, H-2), 8.17 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 7.91 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6'), 7.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-8), 7.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5'), 7.27 (m, 2H, H-4', 7), 7.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-5), 6.25 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH_2NH), 3.59 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H, 吗啉代亚甲基), 3.22 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH_2NH), 2.45 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2.39 (br s, 4H, 吗啉代亚甲基), 1.82 (五重峰, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)。

在氮气氛下, 向搅拌中的上述胺(133mg, 0.30mmol)、丙烯酸(4 摩尔当量, 1.20mmol, 83 μL)和三乙胺(过量, 0.50ml)的 DMF(5.0ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDCI · HCl) (2.0mol, 0.60mmol, 115mg)。进行上述标准过程, 经硅胶色谱处理, 用乙酸乙酯/二氯甲烷(1:1)至甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(3:7:10)洗脱, 得到 N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-N-[3-吗啉代丙基]丙烯酰胺(39mg, 26%), 为乳油色粉末, mp(二氯甲烷/己烷)171-175 ℃。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 9.86 (s, 1H, NH), 8.70 (s, 1H, H-2), 8.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-5), 8.20 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 7.91 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-6'), 7.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-8), 7.79 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-7), 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5'), 7.33 (dt, $J_d = 8.4$ Hz, $J_t = 1.7$ Hz, 1H, H-4'), 6.22 (dd, $J = 16.7, 2.3$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 6.05 (br s, 1H, CH_2CHCO), 5.61 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 3.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2NRCO), 3.49 (t,

$J = 4.5 \text{ Hz}$, 4H, 吗啉代亚甲基), 2.28 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NRCO}$), 2.27 (br s, 4H, 吗啉代亚甲基), 1.69 (五重峰, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) · DEI HRMS (M^+).

对 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{BrN}_5\text{O}_2$ 的计算值: 497.1249.

实测值: 497.1250.

实施例 28

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-丙酰胺

在氮气氛及 25°C 下, 向 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]喹唑啉(157mg, 0.5mmol)的无水 THF(3ml)溶液中滴加丙酰氯(0.05ml, 0.58mmol)。立即形成黄色固体。45 分钟后, 过滤收集固体, 用乙醚洗涤, 干燥。用湿甲醇重结晶, 得到所需产物(97mg, 47%), mp $265\text{--}266^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 11.3 (brs, 1H, NH), 10.53 (s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H, H5), 8.88 (s, 1H, H2), 8.00–7.97 (m, 2H, H7, H2'), 7.89 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H, H8), 7.71 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, H6'), 7.50 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, H4'), 7.45 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, H5'), 2.45 (q, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 1.15 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).

质谱 (CI): 373 (84, $^{81}\text{BrMH}^+$), 372 (43, $^{81}\text{BrM}^+$), 371 (100, $^{79}\text{BrMH}^+$), 370 (28, $^{79}\text{BrM}^+$).

对 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{BrO} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 49.00; H, 4.11; N, 13.45%.

实测值: C, 48.89; H, 3.97; N, 13.36%.

实施例 29

N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-甲基丙烯酰胺

在氮气氛围下,向搅拌下的 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]喹唑啉(*J Med Chem*, 1995; 38: 3482)(0.50g, 1.59mmol) 的 THF(20ml)溶液中滴加入三乙胺(过量, 1.0ml)、催化量的 DMAP 和甲基丙烯酰氯(1.1 摩尔当量, 1.75mmol, 171 μ L)。将反应混合物在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 1.5 小时,期间两次加入甲基丙烯酰氯(每次 50 μ L)。将反应混合物用饱和碳酸氢钠稀释,用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机萃取液用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,用硅胶色谱处理,用二氯甲烷/乙酸乙酯(1:1)至甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(5:45:50)洗脱。由乙酸乙酯重结晶,得到 N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-2-甲基丙烯酰胺(195mg, 32%),为乳油色粉末, mp 244-245 $^{\circ}$ C。

^1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 10.15 (s, 1H, CONH), 9.90 (s, 1H, NH), 8.80 (br s, 1H, H-5), 8.60 (s, 1H, H-2), 8.20 (br s, 1H, H-2'), 7.97 (br d, J = 8.6 Hz, 1H, H-7), 7.89 (br d, J = 7.7 Hz, 1H, H-6'), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-8), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 7.30 (br d, J = 7.5 Hz, 1H, H-4'), 5.94 (s, 1H, CH₂C(CH₃)CO), 5.62 (s, 1H, CH₂C(CH₃)CO), 2.02 (s, 3H, CH₂C(CH₃)CO)。
 ^{13}C NMR: δ 166.71, 157.17, 153.07, 146.69, 141.09, 139.93, 136.62, 130.23, 128.24, 128.11, 125.73, 124.11, 121.04, 120.66, 120.51, 115.19, 113.28, 18.60。

对 C₁₈H₁₅BrN₄O 的元素分析:

计算值: C, 56.4; H, 4.0; N, 14.6%。

实测值: C, 56.1; H, 3.9; N, 14.5%。

实施例 30

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-乙烯基磺酰胺

在氮气氛围下,向搅拌下的 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]喹唑啉(*J Med Chem*, 1995; 38: 3482)(0.30g, 0.95mmol) 的 THF(20ml)溶液中滴加入三乙胺(3.5 摩尔当量, 3.33mmol, 245 μ L)、催化量的 DMAP 和氯乙磺酰氯(1.2 摩尔当量, 1.14mmol, 119 μ L)。将反应混合物在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时,将反应混合物用饱和碳酸氢钠稀释,用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机萃取

液用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，用硅胶色谱处理，用甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(3:47:50)洗脱。由二氯甲烷/己烷重结晶，得到 N-[4-[(3-溴-苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-乙烯基磺酰胺(210mg, 542%)，为乳油色粉末，mp 217 °C(dec)。

^1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 10.31 (s, 1H, SO₂NH), 9.96 (s, 1H, NH), 8.60 (s, 1H, H-2), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-5), 8.14 (br s, 1H, H-2'), 7.85 (br d, J = 7.9 Hz, 1H, H-6'), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-8), 7.67 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H, H-7), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 7.32 (br d, J = 8.1 Hz, 1H, H-4'), 6.90 (dd, J = 16.4, 9.8 Hz, 1H, CH₂CHSO₂), 6.17 (d, J = 16.4 Hz, 1H, CH₂CHSO₂), 6.06 (d, J = 9.8 Hz, 1H, CH₂CHSO₂) .
 ^{13}C NMR: δ 157.18, 153.47, 147.17, 140.83, 136.02, 135.48, 130.25, 129.03, 128.44, 127.77, 126.08, 124.60, 121.18, 121.03, 115.43, 114.01.

对 C₁₆H₁₃BrN₄O₂S 的元素分析:

计算值: C, 47.4; H, 3.2; N, 13.8%.

实测值: C, 47.7; H, 3.1; N, 13.8%.

实施例 31

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-E-丁-2-烯酰胺

在 0 °C 及氮气气氛下，向搅拌中的 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]喹唑啉 (316mg, 1.0mmol) 的 THF(6ml)溶液中加入反式-巴豆酰氯。加入后即形成黄色固体。2.5 小时后，通过布氏漏斗过滤收集固体并用乙酸乙酯进行冲洗处理，得到标题化合物(216mg, 52%)，mp 279-281 °C。

^1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 11.55 (brs, 1H, NH), 10.78 (s, 1H, NH), 9.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H5), 8.97 (s, 1H, H2), 8.12 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H, H7), 8.05 (t, J = 1.9 Hz, 1H, H2'), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H8), 7.76 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H6'), 7.58 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H, H4'), 7.52 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H5'), 7.03-6.94 (m, 1H, [(CO)CH=]), 6.34 (dd, J = 15.1, 1.7 Hz, 1H,

$\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 1.98 (dd, $J = 6.8, 1.4 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).

质谱 (CI): 385 (89, $^{81}\text{BrMH}^+$),
384 (51, $^{81}\text{BrM}^+$), 383 (100, $^{79}\text{BrMH}^+$), 382 (37, $^{79}\text{BrM}^+$).

对 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{BrO}\cdot\text{HCl}$ 的元素分析:

计算值: C, 51.51; H, 3.84; N, 13.35%.

实测值: C, 51.29; H, 3.52; N, 13.13%.

实施例 32

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-4,4,4-三氟-E-丁-2-烯酰胺

在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 及氮气氛下, 向搅拌中的 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]喹唑啉 (158mg, 0.5mmol) 和 4,4,4-三氟丁-2-烯酸 (153mg, 1.1mmol) 的 THF/DMF(4:1, 2.5ml) 溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (192mg, 1.0mmol). 1 小时后, 加入水 (10ml), 在 15 分钟后, 通过布氏漏斗过滤收集沉淀. 残余物用水 ($2 \times 5\text{ml}$) 和乙醚 (10ml) 洗涤, 空气干燥. 将固体悬浮于乙酸乙酯 (10ml) 中, 迅速回流, 用声波处理 10 分钟, 再通过布氏漏斗过滤收集固体, 用乙酸乙酯 (5ml) 洗涤, 在 $75\text{ }^\circ\text{C}$ 的真空炉中干燥 1.5 小时, 得到 N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-4,4,4-三氟-丁-2-烯酰胺 0.4 盐酸盐 (76mg, 33%), 为浅黄色固体, mp $273\text{--}278\text{ }^\circ\text{C}$.

对 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}\cdot 0.4\text{HCl}$ 的元素分析:

计算值: C, 47.85; H, 2.77; N, 12.40%.

实测值: C, 47.89; H, 2.66; N, 12.27%.

$^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 11.09 (brs, 1H, NH), 10.43 (s, 1H, NH), 8.90 (s, 1H, H2), 8.70 (s, 1H, H5), 8.11 (s, 1H, H2'), 7.97 (dd, $J = 2.5, 9.2 \text{ Hz}$, 1H, H7), 7.87 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H, H8), 7.81 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H, H6'), 7.41–7.33 (m, 2H, H5' & H4'), 7.11 (d, $J = 16.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CHCF}_3$), 7.03 (dq, $J_d = 16.4 \text{ Hz}$, $J_q = 6.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CHCF}_3$).

质谱 (CI) 439 (78 $^{81}\text{BrM}^+$), 437 (100 $^{79}\text{BrM}^+$).

实施例 33

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-丙炔酰胺

在 0 ℃ 及氮气氛下, 向搅拌中的 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]喹唑啉 (158mg, 0.5mmol) 和丙炔酸 (0.08ml, 1.1mmol) 的 DMF (1.5ml) 溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (200mg, 1.04mmol)。将形成的溶液在 0 ℃ 下搅拌 30 分钟, 用水使反应停止。通过布氏漏斗过滤收集形成的细固体, 然后将其溶解于甲醇中, 通过硅胶上的制备 TLC 进行纯化, 用 10% 甲醇/氯仿洗脱。经分离得到标题化合物, 为黄色固体 (21mg, 12%), mp > 310 ℃。

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 11.18 (brs, 1H, NH), 9.94 (s, 1H, NH), 8.75 (s, 1H, H5), 8.59 (s, 1H, H2), 8.15 (s, 1H, H2'), 7.85-7.79 (m, 3H, H7, H8, H6'), 7.37-7.28 (m, 2H, H5', H4'), 4.53 (s, 1H, CH).

质谱 (CI): 369 (47, $^{81}\text{BrMH}^+$), 368 (24, $^{81}\text{BrM}^+$), 367 (50, $^{79}\text{BrMH}^+$), 366 (13, $^{79}\text{BrM}^+$), 91 (100).
Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{BrO}$:

对 $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 55.61; H, 3.02; N, 15.26%.

实测值: C, 55.40; H, 2.84; N, 15.18%.

实施例 34

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-丁-2-炔酰胺

向在 25 ℃ 下搅拌了 20 分钟的 2-丁炔酸 (196mg, 2.3mmol) 和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (385mg, 2.0mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中加入 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]喹唑啉 (316mg, 1.0mmol)。将形成的溶液在 25 ℃ 及氮气氛下搅拌 14 小时, 再加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-

乙基碳化二亚胺盐酸盐(206mg, 1.0mmol)和 2-丁炔酸(82mg, 1.0mmol)。8 小时后, 再向反应混合物中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(197mg, 1.0mmol)和 2-丁炔酸(93mg, 1.0mmol)。再于 25 °C 搅拌 12 小时后, 用水使反应停止。收集形成的黄色沉淀, 然后将其用丙酮进行声处理, 再用三乙胺处理, 通过硅胶上的制备 TLC 进行纯化, 用 1:1 乙酸乙酯/丙酮洗脱。经分离得到所需产物, 为黄色固体(20mg, 4.7%), mp>281-283 °C。

^1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 10.97 (brs, 1H, NH), 9.93 (s, 1H, NH), 8.76 (s, 1H, H5), 8.57 (s, 1H, H2), 8.14 (s, 1H, H2'), 7.84-7.76 (m, 3H, H7, H8, H4'), 7.34 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H5'), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H6'), 2.09 (s, 3H, CH₃)。

质谱 (APCI): 383 (100, $^{81}\text{BrMH}^+$), 382 (23, $^{81}\text{BrM}^+$), 381 (95, $^{79}\text{BrMH}^+$)。

对 C₁₈H₁₃BrN₄O·0.3HCl·0.6C₃H₆O 的元素分析:

计算值: C, 55.69; H, 3.99; N, 13.12%。

实测值: C, 55.67; H, 3.96; N, 12.93%。

实施例 35

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]-丙烯酰胺

在 0 °C 及氮气氛下, 在 4 个小时内, 向搅拌中的 7-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[4,3-d]嘧啶 [*J Med Chem*, 1995:3780](140mg, 0.46mmol)、DMAP(14mg)和三乙胺(过量, 2.0ml)的溶液中滴加丙烯酰氯(4.8 摩尔当量, 182 μ L)。然后, 将反应混合物在 20 °C 下搅拌, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用硅胶色谱处理, 用甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(5:45:50)洗脱, 得到 N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]-丙烯酰胺(12mg, 7%), 为乳油色粉末, mp (二氯甲烷/己烷) 215-220 °C(dec)。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 11.15 (s, 1H, CONH), 10.25 (s, 1H, NH), 9.67 (s, 1H, H5), 8.71 (s, 1H, H2), 8.40 (s, 1H, H8), 8.21 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 7.88 (dt, $J_d = 7.6$ Hz, $J_t = 1.5$ Hz, 1H, H-6'), 7.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5'), 7.36 (dt, $J_d = 7.7$ Hz, $J_t = 1.5$ Hz, 1H, H-4'), 6.68 (dd, $J = 17.1, 10.2$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 6.39 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 5.86 (dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1H, CH_2CHCO).

实施例 36

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-丙烯酰胺

将 6-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(U.S. 专利申请 08/358,352, 1994)(1.65g)的亚硫酸氯(50ml)悬浮液与几滴二甲基甲酰胺加热回流直至得到澄清的溶液(20 分钟), 然后, 再处理 30 分钟。减压除去挥发性物质, 将残余物溶解于二氯甲烷中, 用碳酸钠水溶液洗涤。将溶剂干燥除去, 得到 4-氯-6-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶粗产物, 将其溶解于包含 3-溴苯胺(2.1g)的 2-丙醇(50ml)中。将混合物加热回流 15 分钟, 得到一种沉淀, 将其再通过加入三乙胺溶解。加入水后, 将溶液浓缩并冷却, 得到 4-[(3-溴-苯基)氨基]-6-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶(2.29g), mp(甲醇) 219.5-221 $^{\circ}\text{C}$ 。

将 4-[(3-溴-苯基)氨基]-6-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶(0.48g)与 4-甲氧基苄基胺(10.3g)在乙醇(50ml)中的混合物加热至 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热 5 天。形成的产物用硅胶色谱处理, 用二氯甲烷:乙酸乙酯(3:1)洗脱, 得到 4-[(3-溴-苯基)氨基]-6-[(4-甲氧基苄基)甲基氨基]吡啶并[3,4-d]嘧啶(0.18g), mp(含水甲醇), 178-179.5 $^{\circ}\text{C}$ 。将 0.10g 的该产物溶解于 5ml 的三氟乙酸中, 加热回流 1 小时, 将混合物蒸发至干。使残余物在乙酸乙酯与氨水间分配, 粗产物用氧化铝进行色谱处理, 用二氯甲烷:甲醇(97:3)洗脱, 得到 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶(0.040g), mp(二氯甲烷) 241.5-242 $^{\circ}\text{C}$ 。

在 0 $^{\circ}\text{C}$ 及氮气氛下, 向 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶(*J Med Chem*, 1996; 39:1823)(455mg, 1.50mmol)的无水 THF(50ml)溶液中加入三乙胺(22.5mmol, 1.61ml)、催化量的 DMAP(45mg)和丙烯酰氯

(4.50mmol, 366 μ L)。将反应混合物搅拌 1 小时, 再加入丙烯酰氯(100 μ L), 使反应混合物升温至室温, 再搅拌 1 小时, 如前述实施例进行处理, 用硅胶色谱柱色谱处理, 用甲醇/乙酸乙酯(5:95)洗脱, 得到 N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-丙烯酰胺(20mg, 37%), 为乳油色粉末, mp(乙酸乙酯/甲醇) 238-245 $^{\circ}$ C(dec.)。

^1H NMR [(CD_3) $_2$ SO]: δ 11.07 (s, 1H, CONH), 10.33 (s, 1H, NH), 9.05 (s, 1H, H5 or H2), 9.03 (s, 1H, H2 or H5), 8.66 (s, 1H, H8), 8.18 (br s, 1H, H-2'), 7.89 (br d, J = 7.6 Hz, 1H, H-6'), 7.40-7.33 (m, 2H, H-4', 5'), 6.70 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H, CH_2CHCO), 6.41 (dd, J = 1.2, 16.9 Hz, 1H, CH_2CHCO), 5.87 (dd, J = 1.2, 10.1 Hz, 1H, CH_2CHCO)。

^{13}C NMR: δ 163.35, 156.82, 154.13, 150.87, 147.92, 141.64, 140.40, 131.25, 130.26, 127.86, 126.49, 124.76, 121.30, 121.02, 120.97, 103.43。

对 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 51.3; H, 3.4; N, 18.7%。

实测值: C, 51.1; H, 3.1; N, 18.4%。

实施例 37

N-[4-(3-甲基-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-丙烯酰胺

在 0 $^{\circ}$ C 及氮气氛围下, 向搅拌中的 6-氨基-4-[(3-甲基苯基)氨基]吡啶并[3,4-d]嘧啶(如前实施例所述, 由间甲苯胺和 4-氯-6-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶以及随后的对甲氧基苄基胺和三氟乙酸制得) (140mg, 0.56mmol)、DMAP(14mg)和三乙胺(过量, 0.5ml)的溶液中, 在 3 小时内, 滴加入丙烯酰氯(2.7 摩尔当量, 123 μ L)。然后, 将反应混合物在 20 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用硅胶色谱处理, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(1:1)至甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(2:48:50)洗脱, 得到 N-[4-(3-甲基-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-丙烯酰胺(41mg, 24%), 为乳油色粉末, mp(乙酸乙酯/

己烷) 221-223 °C(dec.).

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 11.03 (s, 1H, CONH), 10.18 (s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H, H5 or H2), 9.01 (s, 1H, H2 or H5), 8.59 (s, 1H, H8), 7.63 (m, 2H, H-2', 6'), 7.29 (m, 1H, H-5'), 6.89 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4'), 6.69 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 6.37 (dd, $J = 17.0, 1.9$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 5.85 (dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 2.35 (s, 3H, CH_3Ar).

对 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 66.9; H, 5.0; N, 22.9%.

实测值: C, 67.3; H, 5.2; N, 22.9%.

实施例 38

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-N-甲基丙烯酰胺

在 0 °C 及氮气气氛下, 向搅拌中的 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-甲基氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶(100mg, 0.3mmol)、再蒸馏的丙烯酸(75 μL , 1.05mmol)、吡啶(0.3ml)的 THF/DMA(3:2, 1.8ml)溶液中一次性加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(294mg, 1.5mmol)。30 分钟后, 将反应混合物升温至 25 °C, 3.75 小时后 再加入丙烯酸(25 μL), 再将溶液搅拌 3 小时。用水使反应停止, 收集固体, 空气干燥。固体在热二氯甲烷:乙酸乙酯中研制, 收集, 得到产物(67mg, 56%), mp 215-223 °C(dec.).

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 10.11 (s, 与 D_2O 交换), 9.14 (s, 1 H), 8.80 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 6.36-6.23 (m, 2H), 5.66 (dd, $J = 9.5, 3.0$ Hz, 1 H), 3.44 (s, 3H).

CIMS m/z (相对 %) 383 (23), 384 (100), 385 (40), 386 (99), 387 (20).

对 $C_{17}H_{14}N_5OBr \cdot 0.4H_2O$ 的元素分析:

计算值: C, 52.16; H, 3.81; N, 17.89%.

实测值: C, 52.25; H, 3.51; N, 17.76%.

实施例 39

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-甲基丙烯酰胺

在氮气氛下, 向 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶(*J Med Chem*, 1996; 39:1823)(250mg, 0.82mmol)、三乙胺(过量, 2.0ml)和 DMAP(催化量)的 THF(20ml)溶液中加入甲基丙烯酰氯(3×1.1 摩尔当量, 共 264 μ L), 反应条件与处理过程同前, 经柱色谱和硅胶上的制备性薄层色谱处理, 用乙酸乙酯/二氯甲烷(1:1)洗脱, 得到 N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-甲基丙烯酰胺(18mg, 6%), 为乳油色粉末, mp(二氯甲烷/己烷) 177-178 $^{\circ}C$ 。

1H NMR [$(CD_3)_2SO$]: δ 10.61 (s, 1H, CONH), 10.29 (s, 1H, NH), 9.06 (s, 1H, H5), 8.93 (s, 1H, H2), 8.67 (s, 1H, H8), 8.19 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-2'), 7.91 (dt, $J_d = 7.6$ Hz, $J_t = 1.6$ Hz, 1H, H-6'), 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5'), 7.34 (dt, $J_d = 8.1$ Hz, $J_t = 1.4$ Hz, 1H, H-4'), 6.04 (s, 1H, $CH_2C(CH_3)CO$), 5.64 (s, 1H, $CH_2C(CH_3)CO$), 2.03 (s, 1H, $CH_2C(CH_3)CO$).

EI HRMS(M^+) $C_{17}H_{14}BrN_5O$ 计算值: 385.0361.

实测值: 385.0360.

实施例 40

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-乙烯基磺酰胺

6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶(*J Med Chem*, 1996; 39:1823)(250mg, 0.82mmol)、三乙胺(0.23ml)和 DMAP(催化量)的 THF(20ml)溶液与氯乙烷磺酰氯(1.4 摩尔当量, 1.15mmol, 120 μ L)如前述

进行反应,经硅胶色谱处理,用甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯 (2:48:50)洗脱,用 CH_2Cl_2 /乙烷重结晶得到 N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-乙烯基磺酰胺(53mg, 16%), 为乳油色粉末, mp 261-265 °C.

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 11.02 (s, 1H, SO_2NH), 10.25 (s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H, H5), 8.67 (s, 1H, H2), 8.15 (br s, 1H, H-2'), 8.00 (s, 1H, H8), 7.87 (dt, $J_d = 7.2$ Hz, $J_t = 1.9$ Hz, 1H, H-6'), 7.40 (br t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5'), 7.37 (br dt, $J_d = 7.8$ Hz, $J_t = 1.9$ Hz, 1H, H-4'), 7.07 (dd, $J = 16.5, 9.9$ Hz, 1H, CH_2CHSO_2), 6.30 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, CH_2CHSO_2), 6.09 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, CH_2CHSO_2).

^{13}C NMR: δ 156.59, 154.34, 151.23, 147.43, 141.54, 140.18, 137.02, 130.36, 127.06, 126.73, 124.88, 121.43, 121.24, 121.07, 103.57.

对 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 43.9; H, 3.1; N, 17.0%.

实测值: C, 44.2; H, 3.0; N, 16.5%.

实施例 41

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-丙烯酰胺

在氮气气氛下,向搅拌中的 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,2-d]嘧啶(*J Med Chem*, 1996; 39:1823)(46mg, 0.15mmol)和丙烯酸(6 摩尔当量, 0.91mmol, 62 μL)的 DMA(5.0ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDCI $\cdot$ HCl) (4.0 摩尔当量, 0.61mmol, 116mg). 将反应混合物搅拌 48 小时, 再在 12 小时内加入附加量的丙烯酸与 EDCI $\cdot$ HCl (62 μL /116mg), 然后进行如前的处理, 再用硅胶色谱处理, 用乙酸乙酯:二氯甲烷(1:1)至甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯(2:48:50)洗脱, 得到 N-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-丙烯酰胺(14mg, 26%), 为乳油色粉末, mp(二氯甲烷/己烷) 226-228 °C.

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 11.13 (s, 1H, CONH), 9.57 (s, 1H, NH), 8.72 (s, 1H, H2), 8.69 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H8), 8.43 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 8.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H7), 7.87 (br d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-6'), 7.39 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5'), 7.33 (dt, $J_d = 8.2$ Hz, $J_t = 1.3$ Hz, 1H, H-4'), 6.68 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 6.43 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 5.91 (dd, $J = 10.2, 1.8$ Hz, 1H, CH_2CHCO).

对 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 51.9; H, 3.3; N, 18.9%.

实测值: C, 51.7; H, 3.3; N, 18.8%.

实施例 42

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-苯并[b]噻吩并[3,2-d]嘧啶-8-基]-丙烯酰胺

在 25 °C 及氮气气氛下, 向搅拌中的 8-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-苯并噻吩并嘧啶(见 WO 专利申请 95/19970, 1995)(100mg, 0.26mmol)和丙烯酸 (0.04ml, 0.58mmol)和三乙胺(0.07ml, 0.5mmol)的 DMF(1.5ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(0.66mmol, 127mg).

24 小时后, 将反应混合物用水停止反应, 通过布氏漏斗过滤收集浅褐色沉淀, 通过硅胶制备性 TLC 纯化, 用 10% 甲醇/氯仿洗脱, 得到所需产物 (25mg, 23%), 为褐色固体, mp 249.0-250.5 °C.

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 10.50 (s, 1H, NH), 9.86 (s, 1H, NH), 8.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H9), 8.79 (s, 1H, H2), 8.19 (s, 1H, H2'), 8.17 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H, H7), 7.91 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H, H6), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H6'), 7.35 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H5'), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H4'), 6.50 (dd, $J = 16.9, 10$ Hz, 1H, =CH), 6.33 (dd, $J = 16.8, 2.1$ Hz, 1H, =CH2), 5.82 (dd, $J = 10, 1.9$ Hz, 1H, =CH2).

质谱: (APCI): 427 (100, $^{81}\text{BrMH}^+$), 426 (21, $^{81}\text{BrM}^+$), 425 (93, $^{79}\text{BrMH}^+$).

对 $C_{19}H_{13}BrN_4OS \cdot 0.3HCl \cdot 0.25C_3H_6O$ 的元素分析:

计算值: C, 52.49; H, 3.18; N, 12.19%.

实测值: C, 52.62; H, 3.31; N, 12.40%.

实施例 43

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-苯并[b]噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基]-丙烯酰胺

6-氨基-4-(3-溴苯胺)苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶

2-氯-3-硝基苯甲酰胺: 在 25 °C 及氮气氛围下, 将 DMF(3 滴)加至 2-氯-3-硝基苯甲酸(0.99g, 4.9mmol)、草酰氯(0.47ml, 5.4mmol)在二氯甲烷(20ml)中的混合物中。在气体形成停止后, 所有固体溶解于溶液中。3 小时后, 减压除去溶剂, 得到一种浅黄色固体, 将其用冷的氢氧化铵进行处理(20ml)。收集 2-氯-3-硝基苯甲酰胺(1.02g, 100%), 为灰白色固体。

1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 8.12 (brs, 1H, NH₂), 8.06 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H₄), 7.87 (brs, 1H, NH₂), 7.73 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H₆), 7.63 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H₅).

2-氯-3-硝基苄腈: 将 2-氯-3-硝基苯甲酰胺(1.02g, 4.9mmol)的 P₂O₅/(TMS)₂O/1,2-二氯乙烷(30ml)的溶液在 85 °C 下加热 18 小时。在将其冷却至 25 °C 后, 通过硅胶(60ml)管塞进行过滤, 用 5% 甲醇/氯仿(400ml)洗脱。合并后的洗液进行减压浓缩, 得到 2-氯-3-硝基苄腈(0.66g, 74%), 为灰白色固体。

1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 8.42 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H₄), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H, H₆), 7.81 (t, J = 8.3 Hz, 1H, H₅).

3-氨基-7-硝基苯并噻吩-2-甲酸甲酯: 在 25 °C 氮气氛围下, 在搅拌下, 将三乙胺(0.16ml, 1.15mmol)滴加至 2-氯-3-硝基苄腈(191mg, 1.05mmol)和硫代乙酸甲酯(0.1ml, 1.1mmol)的 DMSO(3ml)溶液中。溶液的颜色变为暗橙色。30 分钟后, 用冰水使反应停止。通过布氏漏斗过滤收集形成的固体, 空气干燥, 得到 3-氨基-7-硝基苯并噻吩-2-甲酸甲酯(244mg, 92%),

为橙红色固体。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 8.67 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H, H6), 8.58 (dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H, H4), 7.72 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H5), 7.37 (brs, 2H, NH2).

将 6-硝基苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶酮: 向 3-氨基-7-硝基苯并噻吩-2-甲酸甲酯(242mg, 0.96mmol)和乙酸甲脒(0.51g, 4.9mmol)的混合物加热至 185 $^{\circ}\text{C}$, 向其中加入 1.5ml 的甲酰胺。在 185 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 1 小时后, 将反应混合物冷却至 25 $^{\circ}\text{C}$ 。收集固体并用水洗涤, 然后, 干燥。分离后得到 6-硝基苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶酮(161.5mg, 68%), 为黄色固体。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 8.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H7, H9), 8.45 (s, 1H, H2), 7.91 (t, $J = 7.8$ Hz, H8).

4-氯-6-硝基苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶: 将无水 DMF(5 滴)加至 6-硝基苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶酮(161mg, 0.65mmol)和草酰氯(0.28ml, 3.2mmol)在 1,2-二氯乙烷(5ml)中的混合物中。将反应混合物在 85 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 7.5 小时, 然后冷却至 25 $^{\circ}\text{C}$ 。通过布氏漏斗滤出固体, 用二氯甲烷洗涤, 空气干燥。得到 4-氯-6-硝基苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶(166mg, 96%粗产物), 为灰色固体。

^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 9.33 (s, 1H, H2), 8.99 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, H7), 8.87 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H, H9), 8.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H8).

4-([3-溴苯基]氨基-6-硝基苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶: 将于异丙醇(4.5ml)中的 4-氯-6-硝基苯并噻吩并嘧啶(166mg, 0.62mmol)、间溴苯胺(0.08ml, 0.73mmol)和间溴苯胺盐酸盐(144mg, 0.69mmol)的混合物在氮气氛围及搅拌下在 85 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 7.5 小时。通过布氏漏斗过滤收集深棕色的固体, 用异丙醇洗涤, 空气干燥, 得到 4-([3-溴苯基]氨基-6-硝基苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶(145mg, 67%), mp247.0-248.1 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 10.21 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, H2), 8.84 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H, H7), 8.75 (dd, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H, H9), 8.25 (s, 1H, H2'), 7.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H8), 7.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H4'), 7.39-7.31 (m, 2H, H5', H6').

MS (APCI): 403 (100, ^{81}Br , MH^+), 402 (17.45, ^{81}Br , M^+), 401 (93.01, ^{79}Br , MH^+).

对 $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$ 的元素分析:

计算值: C, 43.90; H, 2.30; N, 12.80%.

实测值: C, 44.00; H, 2.43; N, 12.48%.

6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶: 在 25 °C 下用阮内镍(0.07g)对 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶(160mg, 0.4mmol)的甲醇(10ml)溶液进行氢化 30 小时。反应完成后, 减压除去溶剂, 得到一种暗棕色固体。由湿甲醇重结晶得到 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶(70mg, 43%), 为棕色固体, mp 217.6-218.8 °C.

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 9.89 (s, 1H, NH), 8.77 (s, 1H, H2), 8.19 (t, $J = 1.9$ Hz, H2'), 7.85 (ddd, $J = 8.1, 2.9, 1.2$ Hz, 1H, H4'), 7.64 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H, H9), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H8, H5'), 7.28 (td, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, H6'), 6.95 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H, H7), 5.71 (brs, 2H, NH2).

MS (APCI): 373 (100, ^{81}Br , MH^+), 372 (19.5, ^{81}Br , M^+), 371 (96.87, ^{79}Br , MH^+).

对 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{S}\cdot 0.3\text{HCl}\cdot 0.7\text{CH}_3\text{OH}$ 的元素分析:

计算值: C, 49.57; H, 3.51; N, 13.85%.

实测值: C, 49.47; H, 3.56; N, 13.84%.

在 0 °C 及氮气氛下, 向搅拌中的 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]苯并噻吩并噻唑啉(130mg, 0.35mmol)、丙烯酸(0.05ml, 0.73mmol)和三乙胺(0.1ml, 0.72mmol)的 DMF(3ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(144mg, 0.75mmol)。将反应混合物逐渐升温至 25 °C, 20 小时后, 用水使反应停止。收集形成的黄色固体, 用丙酮进行声处理而纯化, 得到所需产物(40mg, 27%), mp 216.4-217.2 °C.

^1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 10.64 (s, 1H, NH), 9.84 (s, 1H, NH), 8.77 (s, 1H, H2), 8.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H6), 8.31 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H8), 8.20 (s, 1H, H2'), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H6'), 7.67 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H, H9), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H5'), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H4'), 6.50 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1H, =CH), 6.34 (dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H, =CH₂), 5.83 (dd, J = 10, 1.7 Hz, 1H =CH₂).

质谱 (APCI): 426.7 (100, $^{81}\text{BrMH}^+$), 425.7 (26.28, $^{81}\text{BrM}^+$), 424.7 (92, $^{79}\text{BrMH}^+$).

对 C₁₉H₁₃BrN₄OS·0.3HCl·0.8H₂O 的元素分析:

计算值: C, 52.28; H, 3.62; N, 12.26%.

实测值: C, 52.42; H, 3.49; N, 12.41%.

实施例 44

N-[4-(3-溴-苯基氨基)-苯并[b]噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基]-丙烯酰胺

7-硝基-苯并[b]噻吩并[3,2-d]-3H-嘧啶-4-酮

2-氟-4-硝基苯甲酸: [25]向重铬酸钠(3.87g, 13mmol)的乙酸(20ml)溶液中分批加入 2-氟-4-硝基甲苯(1.55g, 10mmol), 随后再滴加浓硫酸(10g)。可观察至强的放热(100 °C), 颜色从橙色变为绿色。将反应混合物在 90 °C 下再加热 1 小时, 冷却至 25 °C。将反应混合物溶解于水(30ml)中, 在 0 °C 下冷却后形成白色结晶。通过过滤收集白色固体, 用冷水洗涤, 干燥, 得到 2-氟-4-硝基苯甲酸(0.99g, 53%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.16 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 8.10-8.03 (m, 2H).

2-氟-4-硝基苯甲酰胺: 在 25 °C 及氮气气氛下, 将 DMF(3 滴)加至 2-氟-4-硝基苯甲酸(0.98g, 5.3mmol)、草酰氯(0.48ml, 5.5mmol)在二氯甲烷(25ml)中的混合物中。气体释放! 固体缓慢地溶解, 4 小时后, 减压除去挥发性物质。向残余物中加入饱和氨水(5ml), 将混合物搅拌 10 分钟。固体用氯仿

(3 × 20ml)萃取。将合并后的有机萃取液用水、饱和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)。减压除去溶剂，得到 2-氟-4-硝基苯甲酰胺(0.83g, 85%)，为浅黄色固体。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.15 (dd, $J = 10.0, 2.2$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 8.02 (brs, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.3, 7.0$ Hz, 1H).

2-氟-4-硝基苄腈：在氮气氛下，将 2-氟-4-硝基苯甲酰胺(0.83g, 4.6mmol)和 P_2O_5 /六甲基二硅氧烷在 1,2-二氯乙烷 (20ml) 中的混合物在 100 °C 下加热 4 小时。在将其冷却后，将溶液倒入硅胶管塞中用己烷(200ml)洗涤，再用 5% 甲醇/氯仿(400ml)洗脱。收集甲醇/氯仿洗液，进行减压浓缩，得到 2-氟-4-硝基苄腈(0.71g, 95%)，为浅白色固体。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.46 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1H), 8.37-8.22 (m, 2H).

3-氨基-6-硝基苯并噻吩-2-甲酸甲酯：在 25 °C 氮气氛下，在搅拌下，将硫代乙醇酸甲酯(0.08ml, 0.85mmol)加至 2-氟-4-硝基苄腈(145mg, 0.87mmol)和三乙胺(0.14ml, 1.0mmol)的乙腈(20ml)溶液。3 小时后，再向溶液中加入三乙胺(0.28ml, 2.0mmol)，在 25 °C 下再搅拌 16 小时。减压除去溶剂，得到一种棕色残余物，将其与氯仿研制，沉淀出 3-氨基-6-硝基苯并噻吩-2-甲酸甲酯(103mg, 54%)，为棕红色固体，mp 228.5-229.5 °C。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (brs, 2H), 3.77 (s, 3H).

质谱 (CI): 253 (100, MH^+), 252 (52, M^+).

7-硝基苯并[b]噻吩并[3,2-d]-3H-嘧啶-4-酮：将 3-氨基-6-硝基苯并噻吩-2-甲酸甲酯(20mg, 0.08mmol)和乙酸甲脒(59mg, 0.57mmol)的混合物在 190 °C 加热 5 小时，然后，将反应混合物冷却至 25 °C。反应残余物用水

研制, 通过布氏漏斗过滤, 得到 7-硝基苯并[b]噻吩并[3,2-d] -3H-嘧啶 4-酮(7mg, 36%), 为暗棕固体, mp>320 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H).

质谱 (CI): 248 (100, MH^+), 247 (30, M^+).

对 $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ 的元素分析:

计算值: C, 48.58; H, 2.04; N, 17.00%.

实测值: C, 48.19; H, 2.09; N, 16.77%.

在 0 °C 及氮气氛围下, 向搅拌中的 7-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基] 苯并噻吩并嘧啶(88mg, 0.24mmol)、丙烯酸(0.03ml, 0.44mmol)和三乙胺(0.09ml, 0.64mmol)的 DMF(3ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(84mg, 0.44mmol). 逐渐将反应混合物升温至 25 °C, 24 小时后, 用水使反应停止. 收集浅棕色沉淀, 用丙酸通过声处理进行纯化. 经分离后, 得到所需产物(59mg, 37%), 为米色固体, mp251.0-252.4 °C.

^1H NMR [(CD_3) $_2\text{SO}$]: δ 10.58 (s, 1H, NH), 9.92 (s, 1H, NH), 8.84 (s, 1H, H2), 8.28-8.24 (m, 2H, H6, H2'), 7.88 (d, 1H, J = 6.8 Hz, H6'), 7.70 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H8), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H9), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H5'), 7.28 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H, H4'), 6.60 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H, =CH), 6.36 (dd, J = 17.1, 1.9 Hz, 1H, =CH $_2$), 5.88 (dd, J = 10.3, 1.7 Hz, 1H, =CH $_2$).

质谱 (APCI): 426.7 (100, MH^+), 425.7 (18.68, M^+).

对 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{OS}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

计算值: C, 51.47; H, 3.41; N, 12.64%.

实测值: C, 51.42; H, 3.39; N, 12.40%.

实施例 45

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-噻唑啉-6-基]-丁-2,3-二烯酰胺

在 0 ℃ 及氮气氛围下, 向搅拌中的 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基] 喹唑啉 (316mg, 1.0mmol) 和 3-丁炔酸 (173mg, 2.06mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (384mg, 2.0mmol)。1.5 小时后, 用 0.1M 的盐酸溶液 (10ml) 使反应停止。通过布氏漏斗过滤, 用水洗涤, 再用丙酮洗涤, 收集黄色沉淀。加入三乙胺将固体溶解于丙酮中。形成的溶液用 2-英寸的硅胶进行过滤, 用 50% 的丙酮/二氯甲烷洗脱。收集滤液, 减压浓缩, 得到标题化合物 (247mg, 56%), 为黄色固体, mp 268-270 ℃。

^1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 10.39 (s, 1H, NH), 9.93 (s, 1H, NH), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H5), 8.58 (s, 1H, H2), 8.18 (s, 1H, H2'), 7.87 (dt, J = 9.0, 1.9 Hz, 2H, H7, H8), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H6'), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H5'), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H4'), 6.07 (t, J = 6.5 Hz, 1H, CH=C=CH₂), 5.49 (d, J = 6.6 Hz, 2H, =C=CH₂)。

质谱 (APCI): 382.8 (88, $^{81}\text{BrMH}^+$), 381.8 (19, $^{81}\text{BrM}^+$), 380.7 (100, $^{79}\text{BrMH}^+$)。

对 C₁₈H₁₃BrN₄O·0.8H₂O·0.8C₃H₆O 的元素分析:

计算值: C, 55.42; H, 4.42; N, 12.68%。

实测值: C, 55.13; H, 4.17; N, 12.87%。

实施例 46

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-E,4-氧代戊-2-烯酰胺

在 25 ℃ 及氮气氛围下, 向搅拌中的 E,4-氧代戊-2-烯酸 (171mg, 1.5mmol) 和 EDAC·HCl (288mg, 1.5mmol) 的 THF/DMF (3:1, 4ml) 的溶液中加入 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基] 喹唑啉 (0.23g, 0.75mmol) 和 N-乙基二异丙基胺 (0.26ml, 1.5mmol)。除去冰浴, 将反应混合物在 25 ℃ 下搅拌 4 小时, 再加入 N-乙基二异丙基胺 (0.13ml, 0.75mmol)、E,4-氧代戊-2-烯酸 (86mg, 0.75mmol) 和 EDAC·HCl (144mg, 0.75mmol)。在 25 ℃ 下再搅拌 14 小时, 将反应混合物滴加至搅拌中的冷水 (100ml) 中。收集固体, 将其溶解于甲醇 (50ml) 中, 硅胶干燥 (3g)。将其用作硅胶快速柱 (80g) 的上样原

料, 用 10% 甲醇/二氯甲烷洗脱。减压下浓缩纯级分, 得到 N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-E,4-氧代戊-2-烯酰胺(0.14g, 45%), 为黄色固体, mp 230 °C(dec.).

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 10.91 (s, 1H, NH), 9.99 (s, 1H, NH), 8.87 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H5), 8.60 (s, 1H, H2), 8.17 (t, J = 1.9 Hz, 1H, H2'), 7.85 (m, 3H, H7, H8, H6'), 7.37 (m, 2H, H5', H4'), 7.15 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H3-戊烯基), 6.99 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H2-戊烯基), 2.40 (s, 3H, Me).

质谱 (APCI): 412.7 (100, $^{81}\text{BrMH}^+$), 410.8 (98, $^{79}\text{BrMH}^+$).

对 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2$ 的元素分析:

计算值: C, 55.49; H, 3.68; N, 13.62%.

实测值: C, 55.21; H, 3.72; N, 13.35%.

实施例 47

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-E,4-乙氧基-4-氧代丁-2-烯酰胺

在 25 °C 及氮气氛下, 向搅拌中的 E,4-乙氧基-4-氧代丁-2-烯酸 (216mg, 1.5mmol) 和 EDAC·HCl (288mg, 1.5mmol) 的 THF/DMF (3:1, 4ml) 的溶液中加入 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基] 喹唑啉 (0.23g, 0.75mmol) 和 N-乙基二异丙基胺 (0.26ml, 1.5mmol)。除去冰浴, 将反应混合物在 25 °C 下搅拌 4 小时, 再加入 N-乙基二异丙基胺 (0.13ml, 0.75mmol)、E,4-乙氧基-4-氧代丁-2-烯酸 (108mg, 0.75mmol) 和 EDAC·HCl (144mg, 0.75mmol)。在 25 °C 下再搅拌 14 小时, 将反应混合物滴加至搅拌中的冷水 (100ml) 中。收集固体, 将其溶解于甲醇 (50ml) 中, 硅胶干燥 (3g) 上。将其用作硅胶快速柱 (80g) 的上样原料, 用 10% 甲醇/二氯甲烷洗脱。减压下浓缩纯化的级分, 得到 N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-E,4-乙氧基-4-氧代丁-2-烯酰胺 (0.19g, 58%), 为黄色固体, mp >255 °C.

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 10.93 (s, 1H, NH), 9.99 (s, 1H, NH), 8.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H5), 8.60 (s, 1H, H2), 8.16 (t, J = 1.9 Hz, 1H, H2'), 7.85 (m, 3H, H7, H8,

H6'), 7.33 (m, 3H, H5', H4', H3- 戊烯基), 6.79 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H2-戊烯基), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, CH₂), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Me).

质谱 (APCI): 442.8 (99, ⁸¹BrMH⁺), 440.8 (100, ⁷⁹BrMH⁺).

对 C₂₀H₁₇BrN₄O₃ 的元素分析:

计算值: C, 55.44; H, 3.88; N, 12.70%.

实测值: C, 55.59; H, 3.83; N, 12.67%.

实施例 48

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]戊-2,4-二烯酰胺

在氮气氛围下, 向 0-5 °C 搅拌中的 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶(160mg, 0.5mmol)、80%反-2,4-戊二烯酸(245mg, 2mmol)和吡啶(0.5ml)的 THF/DMA(2:1, 3ml)溶液中一次性加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(490mg, 2.5mmol)。除去冷浴, 将粘性混合物在 25 °C 下搅拌。23 小时后, 向混合物中再加入反-2,4-戊二烯酸(125mg)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(240mg)和 THF/DMA(2:1, 2ml)。再搅拌 19 小时后, 用水和乙酸乙酯稀释混合物。将两相混合物升温, 然后通过硅藻土用滤垫过滤, 用水和热的乙酸乙酯充分洗涤。滤液用乙酸乙酯萃取 3 次, 将合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 浓缩至固体。将该固体溶解于热乙酸乙酯中, 溶液用快速硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱。将产物各级分合并, 浓缩至固体, 将其在热乙酸乙酯中研制。冷却后, 收集固体, 干燥, 得到产物(27mg, 13%), mp 210-215 °C。

¹H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 11.04 (s, 1H, 与 D₂O 交换), 10.34 (s, 1H, 与 D₂O 交换), 9.04 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.17 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.89 (dt, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 3H), 6.60 (dt, $J = 16.9, 10.6$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H).

质谱 (APCI) m/z (相对 %): 395.9 (89), 396.9 (20), 397.9 (100), 398.9 (20).

对 $C_{18}H_{14}N_5OBr \cdot 0.3H_2O \cdot 0.2C_4H_8O_2$ 的元素分析:

计算值: C, 53.86; H, 3.89; N, 16.70%.

实测值: C, 54.02; H, 3.77; N, 16.33%.

实施例 49

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-N-(2-(N,N-二甲基氨基)乙基)丙烯酰胺

在氮气氛围下, 向 0-5 °C 搅拌中的 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-二甲基氨基乙基)氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶(387mg, 1mmol)和再蒸馏的丙烯酸(0.25ml, 3.6mmol)的吡啶(5ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(980mg, 5mmol)。30 分钟后, 除去冷浴, 将混合物搅拌 45 分钟。用 1%碳酸氢钠水溶液对溶液进行稀释, 用乙酸乙酯萃取 4 次。合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 浓缩, 得到一种油, 将其用乙酸乙酯在 5 °C 下过夜结晶, 得到产物(122mg, 28%), mp >160 °C (dec).

1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 10.16 (s, 1H, 与 D₂O 交换), 9.15 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 6.29-6.22 (m, 2H), 5.66 (dd, J = 9.0, 3.5 Hz, 1 H), 4.05 (t, J = 7.1 Hz, 2H) 2.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H).

质谱 (APCI) m/z (相对 %): 440.9 (99), 441.8 (23), 442.8 (100), 443.9 (24).

对 $C_{20}H_{21}N_6OBr$ 的元素分析:

计算值: C, 54.43; H, 4.80; N, 19.04%.

实测值: C, 54.15; H, 4.65; N, 18.76%.

实施例 50

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-E-丁-2-烯酰胺

在氮气氛围下, 向 0-5 °C 搅拌中的 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]吡啶并[3,4-d]嘧啶(32mg, 0.1mmol)、反式巴豆酸(35mg, 0.4mmol)的吡啶(0.4ml)

溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(98mg, 0.5mmol)。除去冷浴, 将混合物在 25 °C 下搅拌。2 小时后, 用水对溶液进行稀释, 将悬浮液搅拌 15 分钟。收集固体, 将其溶解于乙酸乙酯中。溶液用 5% 碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥(硫酸镁), 通过快速硅胶过滤。浓缩滤液至固体。将其在热乙酸乙酯中研制。收集固体, 得到产物(11mg, 28%), mp >260 °C(dec)。

^1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 10.87 (s, 1H, 与 D₂O 交换), 10.31 (s, 1H, 与 D₂O 交换), 9.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.39 (dd, J = 15.4, 1.7 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 3H)。

质谱 (APCI) m/z (相对 %): 381.8 (74), 382.8 (27), 383.8 (100), 384.8 (30), 385.9 (10)。

对 C₁₇H₁₄N₅OBr·0.3H₂O 的元素分析:

计算值: C, 52.40; H, 3.78; N, 17.97%。

实测值: C, 52.37; H, 3.65; N, 17.70%。

实施例 51

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-肉桂酰胺

在氮气氛下, 向 0-5 °C 搅拌中的 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]吡啶并[3,4-d]嘧啶(32mg, 0.1mmol)、反式肉桂酸(60mg, 0.4mmol)的吡啶(0.4ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(98mg, 0.5mmol)。除去冷浴, 将混合物在 25 °C 下搅拌。2 小时后, 用水对溶液进行稀释, 将悬浮液搅拌 15 分钟。收集固体, 将其溶解于乙酸乙酯中。溶液用 5% 碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥(硫酸镁), 通过快速硅胶过滤。浓缩滤液至固体。将其在热乙酸乙酯中研制。收集固体, 得到产物(23mg, 51%), mp 253-256 °C。

^1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 11.07 (s, 1H, 与 D₂O 交换), 10.36 (s, 1H, 与 D₂O 交换), 9.06 (s, 2H; 用 D₂O 洗叠并 9.06 [s, 1H] and 9.02 [s, 1H]), 8.67

(s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H),
7.72–7.65 (m, 3H), 7.51–7.34 (m, 5H), 7.14 (d,
 $J = 15.7$, 1H).

质谱 (APCI) m/z (相对 %): 445.9 (97),
446.9 (24), 447.9 (100), 448.9 (26).

对 $C_{22}H_{16}N_5OBr \cdot 0.2H_2O$ 的元素分析:

计算值: C, 58.73; H, 3.67; N, 15.57%.

实测值: C, 58.79; H, 3.66; N, 15.37%.

实施例 52

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-E,3-氯丙烯酰胺

在氮气氛围下, 向 -20 °C 搅拌中的 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]吡啶并[3,4-d]嘧啶(128mg, 0.4mmol)和顺式-3-氯丙烯酸(172mg, 1.6mmol)的吡啶(2ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(392mg, 1.5mmol)。4.5 小时后, 再加入顺式-3-氯丙烯酸(57mg)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(130mg), 将温度升至 -10 °C。在总反应时间 7 小时后, 粘性暗黑色的混合物用 DMF 稀释, 将形成的溶液倒入 1:1 乙酸乙酯:水中。将形成的混合物剧烈振荡, 进行相分离。水层再萃取 2 次, 然后, 将合并后的有机萃取液用盐水洗涤 2 次, 干燥(硫酸镁), 通过快速硅胶过滤。将滤液浓缩成固体, 将其溶解于温热的乙酸乙酯中。将溶液用快速硅胶进行柱色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱。合并产物级分并浓缩成固体, 将其在 1:1 乙酸乙酯:叔丁基甲基醚中研制。收集固体, 以 $0.1\text{mm}/25$ °C 的速度干燥, 得到产物(30mg, 18%), mp $165\text{--}175$ °C(dec), 再用乙酸乙酯进行重结晶。

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 11.09 (s, 1H, 与 D_2O 交换),
10.38 (s, 1H, 与 D_2O 交换), 9.04 (s, 1H), 9.00 (s,
1H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.88 (dt,
 $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.40–7.33 (m, 2H), 7.07 (d,
 $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

质谱 (APCI) m/z (相对 %): 365.8 (29),
366.8 (36), 367.8 (35), 368.8 (35), 401.8 (82), 402.8
(18), 403.8 (100), 404.8 (20), 405.8 (29).

对 $C_{16}H_{11}N_5OBrCl \cdot 0.2H_2O \cdot 0.2C_4H_8O_2$ 的元素分析:

计算值: C, 47.38; H, 3.08; N, 16.44%.

实测值: C, 47.53; H, 3.15; N, 16.25%.

实施例 53

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-丙炔酰胺

在氮气氛下, 向-20 °C 搅拌中的 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]吡啶并[3,4-d]嘧啶(94mg, 0.3mmol)和丙炔酸(66 μ L, 1.05mmol)的吡啶(1.2ml)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(294mg, 1.5mmol)。2.25 小时后, 再向冷溶液中加入丙炔酸(33 μ L)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(147mg)。在总反应时间 7.5 小时后, 粘性暗黑色的混合物用 DMF 稀释, 将形成的溶液倒入 1:1 乙酸乙酯:水中。将形成的混合物剧烈振荡, 进行相分离。水层再萃取 2 次, 然后, 将合并后的有机萃取液用盐水洗涤 2 次, 干燥(硫酸镁), 通过快速硅胶过滤。将滤液浓缩成固体, 将其溶解于温热的乙酸乙酯中。将溶液用快速硅胶进行柱色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱。合并产物级分并浓缩成固体, 将其在 1:1 乙酸乙酯:叔丁基甲基醚中研制。收集固体, 以 0.1mm/25 °C 的速度干燥, 得到产物(16mg, 14%), mp>150 °C(dec)。

1H NMR [(CD_3) $_2$ SO]: δ 11.69 (s, 1H, 与 D_2O 交换), 10.31 (s, 1H, 与 D_2O 交换), 9.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 4.54 (s, 1H)。

质谱 (APCI) m/z (相对 %): 365.8 (69), 366.8 (28), 367.8 (100), 368.9 (50), 369.9 (14)。

对 $C_{16}H_{10}N_5OBr \cdot 0.1H_2O \cdot 0.1C_4H_8O_2$ 的元素分析:

计算值: C, 52.00; H, 2.93; N, 18.49%.

实测值: C, 51.89; H, 3.78; N, 18.50%.

实施例 54

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基]-E,4-(3-(N,N-二甲基氨基)丙氧基-4-氧代丁-2-烯酰胺 三三氟乙酸酯

在 0 °C 及氮气氛围下, 在 15 分钟内, 将 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]喹唑啉(158mg, 0.5mmol)的 THF(10ml)溶液滴加至搅拌中的富马酰氯(382mg, 2.5mmol)的 THF(10ml)溶液中。在 0 °C 下 1 小时后, 使悬浮液静置, 离心析出上清液。加入新鲜的 THF(5ml), 在 0 °C 下搅拌该悬浮液, 同时滴加 3-(N,N-二甲基氨基)丙-1-醇(1.18ml, 10mmol)的 THF(5ml)溶液。在 25 °C 下将悬浮液再搅拌 1 小时, 减压汽提除去溶剂, 将残余物用冷水处理。通过布氏漏斗过滤收集固体, 将其溶解于少量 DMF 中, 硅胶吸收(2g)并干燥。将该固体用作硅胶快速色谱(50g)的上样原料, 用二氯甲烷/甲醇(2:1)洗脱。合并最好的级分, 汽提, 溶解于乙酸/水(3:2, 2.5ml)中, 使其通过 0.45 μ 的过滤物, 在 Vidac C18218TP1022 反相 HPLC 柱上通过 HPLC 进行纯化, 用 10%-50%梯度的 0.1%TFA 的水溶液/0.1%TFA 的乙腈溶液在 60 分钟内洗脱。合并纯化的级分, 并冻干, 得到 N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-E,4-(3-(N,N-二甲基氨基)丙氧基-4-氧代丁-2-烯酰胺 三三氟乙酸酯(51mg, 12%), 为黄色固体, mp 60 °C。

1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 11.14 (s, 1H, NH), 10.85 (br s, 1H, NH), 9.57 (br s, 1H, NH), 9.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H5), 8.79 (s, 1H, H2), 8.07 (s, 1H, H2'), 8.02 (dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H, H7), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H8), 7.78 (d, J = 6.5 Hz, H6'), 7.43 (m, 2H, H4' & H5'), 7.34 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H3- 丁烯基), 6.84 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H2- 丁烯基), 4.26 (t, J = 6.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.19 (m, 2H, CH₂N), 2.81 (d, J = 4.6 Hz, 6H, Me), 2.05 (m, 2H, CH₂).

质谱 (APCI): 499.8 (100, $^{81}BrMH^+$), 497.9 (97, $^{79}BrMH^+$).

对 $C_{23}H_{24}BrN_5O_3 \cdot 3CF_3COOH$ 的元素分析:

计算值: C, 40.15; H, 3.49; N, 8.07%.

实测值: C, 40.06; H, 3.36; N, 8.25%.

实施例 55

3-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基氨基甲酰基]-丙烯酸(Z)

向 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-喹唑啉(0.78g, 2.5mmol)的 DMF(8ml)溶液中加入马来酸酐(0.266g, 2.7mmol), 将混合物在搅拌下于 70 °C 油浴中加热 2.5 小时。将形成的悬浮液冷却至室温, 然后用水稀释。收集固体, 依次用甲苯/DMF(1:1)、水和 IPA 洗涤。于 60 °C 下真空干燥该固体 16 小时, 得到 3-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基氨基甲酰基]-丙烯酸(Z)(0.87g, 86%), 为浅黄色粉末, mp224-225 °C (随气体挥发分解)。

1H NMR [$(CD_3)_2SO$]: δ 13.00 (br s, 1H, COOH), 10.85 (br s, 1H, NH), 9.96 (br s, 1H, NH), 8.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H5), 8.54 (s, 1H, H2), 8.11 (br s, 1H, Me_2NCHO), 7.91-7.75 (m, 4H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H, $CH=CH$), 6.35 (d, J = 12.0 Hz, 1H, $CH=CH$), 2.84 (s, 3H, Me_2NCHO), 2.68 (s, 3H, Me_2NCHO).

质谱 (APCI): 412.8 (100, $^{81}BrM^+$), 410.8 (96, $^{79}BrM^+$); 413.8 (26, $^{81}BrMH^+$), 411.8 (24, $^{79}BrMH^+$).

对 $C_{18}H_{13}BrN_4O_3 \cdot 0.81DMF$ 的元素分析:

计算值: C, 51.94; H, 3.98; N, 14.26%.

实测值: C, 51.97; H, 3.98; N, 14.40%.

实施例 56

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-E,4-(3-(N,N-二甲基氨基)丙基氨基-4-氧代丁-2-烯酰胺

在 0 °C 及氮气氛围下, 在 15 分钟内, 将 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]喹唑啉

(158mg, 0.5mmol)的 THF(10ml)溶液滴加至搅拌中的富马酰氯(382mg, 2.5mmol)的 THF(10ml)溶液中。在 0℃下 1 小时后, 使悬浮液静置, 离心析出上清液。加入新鲜的 THF(5ml), 在 0℃下搅拌该悬浮液, 同时滴加 3-(N,N-二甲基氨基)丙-1-基胺(1.26ml, 10mmol)的 THF(5ml)溶液。在 25℃下将悬浮液再搅拌 1 小时, 减压汽提除去溶剂, 将残余物用冷水处理。通过布氏漏斗过滤收集固体, 将其溶解于沸腾的甲醇(25ml)中, 过滤, 减压除去溶剂。再将残余物溶解于乙酸/水(3:2, 2.5ml)中, 在 Vidac C18 218TP1022 反相 HPLC 柱上通过 HPLC 进行纯化, 用 10%-50%梯度的 0.1%TFA 的水溶液/0.1%TFA 的乙腈溶液在 60 分钟内洗脱。合并纯化的级分, 并冻干, 得到 N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-喹唑啉-6-基]-E,4-(3-(N,N-二甲基氨基)丙-1-基氨基-4-氧代丁-2-烯酰胺三三氟乙酸酯(154mg, 37%), 为黄色固体, mp 40℃。

^1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 11.02 (s, 1H, NH), 9.50 (br s, 1H, NH), 9.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H5), 8.82 (s, 1H, H2), 8.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NH), 8.05 (s, 1H, H2'), 8.02 (dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H, H7), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H8), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, H6'), 7.45 (m, 2H, H4' & H5'), 7.17 (d, J = 14.9 Hz, 1H, H3- 丁烯基), 7.05 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H2- 丁烯基), 3.26 (m, 2H, NCH₂), 3.08 (m, 2H, CH₂N), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 6H, Me), 1.83 (m, 2H, CH₂)。

质谱 (APCI): 498.8 (100, $^{81}\text{BrMH}^+$), 496.9 (97, $^{79}\text{BrMH}^+$)。

对 C₂₃H₂₅BrN₆O₂·3CF₃COOH 的元素分析:

计算值: C, 41.49; H, 3.36; N, 10.01%。

实测值: C, 41.44; H, 3.60; N, 10.33%。

实施例 57

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(亚乙基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶;

2-4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基硫烷基(sulfanyl)-乙醇;

用无水碳酸铯(3.26g, 10mmol)处理氮气吹扫下的 2-巯基乙醇(1.75ml, 25mmol)和 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.6g, 5mmol)的 DMSO(10ml)溶液。将搅拌中的溶液在 50 °C 下加热 2 小时, 然后将其倾入 2% 的盐酸(180ml)水溶液中。将悬浮液搅拌 15 分钟后, 收集固体, 用水洗涤, 溶解于 DMF 中。将溶液倒入 1:1 水:乙酸乙酯中, 形成的混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 通过快速硅胶过滤。浓缩滤液至固体, 将该固体在乙酸乙酯中研制。收集固体得到头两批 1.24g(66%)的产物, mp 182-185 °C, 第三批 98mg(5%), mp 179-183 °C。

^1H NMR [(CD₃)₂SO]: δ 10.03 (s, 1H, 与 D₂O 交换), 9.10 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 5.04 (t, J = 5.5 Hz, 与 D₂O 交换, 1H), 3.68 (dd, J = 6.8, 5.7 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。

质谱 (APCI) m/z (相对 %): 374.8 (49), 375.8 (10), 376.9 (100), 377.8 (23), 378.9 (63), 379.8 (14)。

对 C₁₅H₁₃N₄OSBr 的元素分析:

计算值: C, 47.76; H, 3.47; N, 14.85%。

实测值: C, 47.65; H, 3.38; N, 14.55%。

2-4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-磺酰基]-乙醇;

用间氯过苯甲酸(1.27g, 57-86%)处理 0-5 °C 搅拌中的 2-4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基-硫烷基)-乙醇(755mg, 2mmol)的氯仿(30ml)悬浮液。在 4 小时内, 将该悬浮液缓慢地升温至 25 °C。分别在 14.5 和 17.5 小时后, 将该悬浮液用另一份氧化剂(720mg, 720mg)处理。在总反应时间共 19.5 小时后, 将稀的悬浮液冷却至 0-5 °C, 用 DMSO(2ml)处理。除去冷却, 将溶液搅拌 30 分钟。然后, 使混合物在乙酸乙酯与 5%碳酸氢钠水

溶液间进行分配。有机相用盐水洗涤,干燥(硫酸镁),浓缩以减少体积,再将其在快速硅胶柱色谱上进行纯化,用乙酸乙酯洗脱。合并产物级分,浓缩至固体,将其用乙酸乙酯结晶,得到产物(460mg, 56%), mp 210-220 °C。滤液进一步处理得到 84mg(10%)的第二批产物, mp 208-209 °C。

^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): δ 10.96 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 9.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.83 (t, $J = 8.0$, 1H), 5.81 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 5.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H)。

质谱 (APCI) m/z (相对 %): 378.7 (39), 380.7 (45), 408.7 (100), 409.7 (15), 410.7 (97), 411.7 (17)。

对 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3\text{SBr}$ 的元素分析:

计算值: C, 44.02; H, 3.20; N, 13.69%。

实测值: C, 44.09; H, 3.14; N, 13.44%。

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(亚乙基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶;

在氮气氛下,向 0-5 °C 2-4-[(3-溴苯基)氨基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-磺酰基]-乙醇(41mg, 0.1mmol)和三乙胺(31 μL , 0.22mmol)的二氯甲烷(0.5ml)的悬浮液中滴加甲磺酰氯(9.3 μL , 0.12mmol)。45分钟和1.5小时后,再加入甲磺酰氯(9.3 μL , 9.3 μL),后一次加入时同时加入三乙胺(50 μL)。总共反应2.5小时后,用5%碳酸氢钠水溶液使冷却的溶液停止反应,然后,用乙酸乙酯萃取2次。合并后的有机萃取液用硫酸镁干燥,通过快速硅胶热过滤。将滤液浓缩成固体,再将其用乙酸乙酯结晶,得到产物(17mg, 44%), mp 214-217 °C。

^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 10.64 (s, 1H, 与 D_2O 交换), 9.30 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 10.0, 16.5$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H)。

实施例 58

N-(3-溴苯基)-N-[6-(2,5-二氢-吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-乙酰胺

将乙酸钠(0.10g, 1.2mmol)加至 3-[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基氨基甲酰基]丙烯酸(Z)(0.25g, 0.61mmol)的乙酸酐(5ml)悬浮液中, 将混合物加热回流 30 分钟。冷却至室温后, 将反应混合物过滤, 将滤液真空浓缩至干。将残余物吸收进入乙酸乙酯中, 依次用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。乙酸乙酯部分用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 得到淡粉红色固体。将该固体由乙酸乙酯重结晶两次, 得到 N-(3-溴苯基)-N-[6-(2,5-二氢-吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-乙酰胺(0.104g, 39%), 为灰白色粉末, mp 174-175 °C。

^1H NMR [CDCl_3]: δ 9.24 (s, 1H, H2), 8.16 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H8), 8.10 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H5), 8.03 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H, H7), 7.59 (t, 1H, $J = 2$ Hz, H2'), 7.45 (m, 1H, H4'), 7.38 (m, 1H, H6'), 7.27 (d, 1H, $J = 7$ Hz, H5'), 6.91 (s, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 2.15 (s, 3H, CH_3).

质谱 (APCI): 438.7 (89, $^{81}\text{BrMH}^+$), 436.7 (79, $^{79}\text{BrMH}^+$); 439.7 (17, $^{81}\text{BrM}^+$), 437.7 (19, $^{79}\text{BrM}^+$); 470.7 (100, $^{81}\text{BrM}^+\text{MeOH}$), 468.8 (95, $^{79}\text{BrM}^+\text{MeOH}$).

对 $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_3$ 的元素分析:

计算值: C, 54.94; H, 3.00; N, 12.81%.

实测值: C, 54.90; H, 2.97; N, 12.61%.

使如前所述的反应路线和实施例可制备下述化合物:

1-[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]吡咯-2,5-二酮;

1-[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]丙-2-烯-1-酮;

丙烯酸 4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基酯;

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-P-乙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]

脲酰胺甲酯;

丙烯酸 4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-7-基酯;

1-[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]丁-3-烯-2-酮;

- 丙烯酸 4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-喹唑啉-6-基酯;
- N-[4-(3-溴苯基氨基)-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-丙烯酸酰胺;
- 戊-2,3-二烯酸[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]酰胺;
- 丙-1,2-二烯-1-磺酸[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]酰胺;
- N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-6-喹唑啉基]-P-(1,2-丙二烯基)脞酰胺甲酯;
- N-[1-(3-溴苯基氨基)-9H-2,4,9-三氮杂芴-7-基]-丙烯酸酰胺;
- N-[4-(3-溴苯基氨基)-9H-1,3,9-三氮杂芴-6-基]-丙烯酸酰胺;
- N-[4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-丙烯酸酰胺;
- N-(4-苯基甲基氨基-喹唑啉-6-基)-丙烯酸酰胺;
- (S)-N-[4-(1-苯基乙基氨基)-喹唑啉-6-基]-丙烯酸酰胺;
- (R)-N-[4-(1-苯基乙基氨基)-喹唑啉-6-基]-丙烯酸酰胺;
- 丁-2-烯二酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺(3-二甲基氨基-丙基)-酰胺;
- N-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-丙烯酸酰胺;
- N-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-N-甲基-丙烯酸酰胺;
- 丁-2-烯二酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺(3-二甲基氨基-丙基)-酰胺;
- 丁-2-烯二酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺(3-咪唑-1-基-丙基)-酰胺;
- 4,4-二氟-8-吗啉-4-基-辛-2-烯酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;
- 8-二甲基氨基-4,4-二氟-辛-2-烯酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;
- 7-二甲基氨基-4,4-二氟-庚-2-烯酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;
- 4,4-二氟-7-吗啉-4-基-庚-2-烯酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

6-二甲基氨基-己-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

6-吗啉-4-基-己-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-庚-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

7-吗啉-4-基-庚-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

5-二甲基氨基-戊-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

5-吗啉-4-基-戊-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

5-咪唑-1-基-戊-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

5-(4-甲基哌嗪-1-基-戊-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

4-[4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨甲酰基]-丁-3-烯酸 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-乙酯;

4-[4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨甲酰基]-丁-3-烯酸 2-(2-咪唑-1-基)-乙酯;

戊-2-烯二酸 1-{ [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺}5-[(3-吗啉-4-基-丙基)-酰胺];

戊-2-烯二酸 1-{ [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺}5-[(3-二乙基氨基-丙基)-酰胺];

4-[4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨甲酰基]-丁-3-烯酸 2-吗啉-4-基-乙酯;

戊-2-烯二酸 1-{ [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺}5-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-丙基]酰胺};

(3-氯-4-氟苯基)-{6-[2-(3-二甲基氨基丙氧基)乙磺酰基]-吡啶并

[3,4-d]嘧啶-4-基}-胺;

(3-氯-4-氟苯基)-(6-{2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁基氨基]-乙磺酰基}-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-胺;

(3-氯-4-氟苯基)-[6-(5-吗啉-4-基-戊-1-烯-1-磺酰基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-4-氟苯基)-(6-乙烯基亚磺酰基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-胺;

3-[4-(1-苯基乙基氨基)喹唑啉-6-基氨基甲酰基]丙烯酸 2-吗啉-4-基-乙酯;

丁-2-烯二酸 (4-咪唑-1-基-丁基)-酰胺 [4-(1-苯基-乙基氨基)喹唑啉-6-基]-酰胺;

4-[4-(1-苯基乙基氨基)-喹唑啉-6-基氨基甲酰基]-丁-3-烯酸 3-二乙基氨基丙酯;

戊-2-烯二酸 5-{[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-酰胺} 1-{[4-(1-苯基-乙基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺};

4,4-二氟-7-吗啉-4-基-庚-2-烯酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-4,4-二氟-庚-2-烯酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

7-咪唑-1-基-庚-2-炔酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

6-二甲基氨基-己-2-炔酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

丁-2-烯二酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺 (3-二甲基氨基-丙基)-酰胺;

丁-2-烯二酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺 (3-咪唑-1-基-丙基)-酰胺;

4,4-二氟-8-吗啉-4-基-辛-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

8-二甲基氨基-4,4-二氟-辛-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-4,4-二氟-庚-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-

d]嘧啶-6-基]-酰胺;

4,4-二氟-7-吗啉-4-基-庚-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

6-二甲基氨基-己-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

6-吗啉-4-基-己-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-庚-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

7-吗啉-4-基-庚-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

5-二甲基氨基-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

5-吗啉-4-基-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

5-咪唑-1-基-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

4-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基甲酰基]-丁-3-烯酸 2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酯;

4-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基甲酰基]-丁-3-烯酸 2-咪唑-1-基-乙酯;

戊-2-烯二酸 1-{[4-(3-溴苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺} 5-[(3-吗啉基-4-基-丙基)-酰胺];

戊-2-烯二酸 1-{[4-(3-溴苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺} 5-[(3-二乙基氨基-丙基)-酰胺];

4-[4-(3-溴-苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基甲酰基]-丁-3-烯酸 2-吗啉-4-基-乙酯;

戊-2-烯二酸 1-{{[4-(3-溴苯基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺}
5-{{[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-酰胺}};

(3-溴-苯基)-{6-[2-(3-二甲基氨基-丙氧基)-乙磺酰基]-吡啶并[3,4-d]
嘧啶-4-基}-胺;

(3-溴-苯基)-(6-{2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-丁基氨基]-乙磺酰基}-吡啶
并[3,4-d]嘧啶-4-基)-胺;

(3-溴-苯基)-[6-(5-吗啉-4-基-戊-1-烯-1-磺酰基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-
4-基]-胺;

(3-溴-苯基)-(6-亚乙基-亚磺酰基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺;

丁-2-烯二酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺 (3-二甲
基氨基-丙基)-酰胺;

丁-2-烯二酸 [4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺 (3-咪唑-
1-基-丙基)-酰胺;

4,4-二氟-8-吗啉-4-基-辛-2-烯酸 [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-
6-基]-酰胺;

8-二甲基氨基-4,4-二氟-辛-2-烯酸 [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉
-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-4,4-二氟-庚-2-烯酸 [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉
-6-基]-酰胺;

4,4-二氟-7-吗啉-4-基-庚-2-烯酸 [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-
6-基]-酰胺;

6-二甲基氨基-己-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰
胺;

6-吗啉-4-基-己-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰
胺;

7-二甲基氨基-庚-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰
胺;

7-吗啉-4-基-庚-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰
胺;

5-二甲基氨基-戊-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

5-吗啉-4-基-戊-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

5-咪唑-1-基-戊-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊-2-炔酸 [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

戊-2-烯二酸 1-{[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺} 5-[(3-吗啉基-4-基-丙基)-酰胺];

戊-2-烯二酸 1-{[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺} 5-[(3-二乙基氨基-丙基)-酰胺];

4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基氨甲酰基]-丁-3-烯酸 2-吗啉-4-基-乙酯;

戊-2-烯二酸 1-{[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺} 5-[(3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基)-酰胺];

(3-氯-4-氟-苯基)-{6-[2-(3-二甲基氨基-丙氧基)-乙磺酰基]-喹唑啉-4-基}-胺;

(3-氯-4-氟-苯基)-(6-{2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-丁基氨基]-乙磺酰基}-喹唑啉-4-基)-胺;

丁-2-烯二酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺 (3-二甲基氨基-丙基)-酰胺;

丁-2-烯二酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺 (3-咪唑-1-基-丙基)-酰胺;

4,4-二氟-8-吗啉-4-基-辛-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

8-二甲基氨基-4,4-二氟-辛-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-4,4-二氟-庚-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-

基]-酰胺;

4,4-二氟-7-吗啉-4-基-庚-2-烯酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

6-二甲基氨基-己-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

6-吗啉-4-基-己-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-庚-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

7-吗啉-4-基-庚-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

5-二甲基氨基-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

5-吗啉-4-基-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

5-咪唑-1-基-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊-2-炔酸 [4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺;

4-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基氨基甲酰基]-丁-3-烯酸 2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酯;

4-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基氨基甲酰基]-丁-3-烯酸 2-咪唑-1-基-乙酯;

戊-2-烯二酸 1-{[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺} 5-[(3-吗啉基-4-基-丙基)-酰胺];

戊-2-烯二酸 1-{[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺} 5-[(3-二乙基氨基-丙基)-酰胺];

4-[4-(3-溴-苯基氨基)-喹唑啉-6-基氨基甲酰基]-丁-3-烯酸 2-吗啉-4-基-乙酯;

戊-2-烯二酸 1-{[4-(3-溴苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-酰胺} 5-[(3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基)-酰胺];

3-[4-(1-苯基乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基甲酰基]丙烯酸 2-吗啉-4-基-乙酯;

丁-2-烯二酸 (4-咪唑-1-基-丁基)-酰胺 [4-(1-苯基-乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

4-[4-(1-苯基乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基甲酰基]-丁-3-烯

酸 3-二乙基氨基丙酯;

戊-2-烯二酸 5-{[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-酰胺} 1-{[4-(1-苯基-乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺};

4,4-二氟-7-吗啉-4-基-庚-2-烯酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

7-二甲基氨基-4,4-二氟-庚-2-烯酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

7-咪唑-1-基-庚-2-炔酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

6-二甲基氨基-己-2-炔酸 [4-(1-苯基-乙基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-酰胺;

丁-2-烯二酸 (4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-氟喹唑啉-6-基)-酰胺 (3-二甲基氨基丙基)酰胺;

丁-2-烯二酸 (7-氯-4-(3-氯-4-氟苯基氨基)喹唑啉-6-基)-酰胺 (3-二甲基氨基丙基)酰胺;

N-[4-[3-(溴苯基)氨基]-5-氟-7-[3-(4-吗啉代)丙氧基]喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺; 和

N-[4-[(3-(氯-4-氟苯基)氨基)-5-氟-7-[1,N-咪唑基)丙氧基]喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺。

生物学方法

组织培养

A431 人表皮样癌细胞是从美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection), Rockville, MD 得到的, 并在包含 10% 胎牛血清的 dMEM(Dulbecco's 改良 eagle 培养基)/F12, 50:50(Gibco/BRL)中作为单细胞层保存。对于生长抑制实验, 指定的化合物的 10 μ L 稀释液放置在 24 孔 Linbro 平板(1.7 $\times$ 1.6cm, 平底), 随后, 加入在 2mL 培养基中的细胞(2×10^4)。在潮湿的含 5% 二氧化碳的空气中将平板在 37 $^{\circ}$ C 下培养 72 小时。用 Coulter Model AM 电子细胞计数器(Coulter Electronics, Inc.,

Hialeah, FL), 通过细胞计数测量细胞生长。

表皮生长因子受体酪氨酸激酶的纯化

通过下述方法从 A431 人体表皮样癌细胞中分离出人体 EGF 受体酪氨酸激酶。细胞在滚瓶内包含 10%胎牛血清的 dMEM/F12 培养基 (Gibco/BRL) 中生长。约 10^9 个细胞溶解于 2 体积缓冲液中, 缓冲液包含 20mM 的 N-[2-羟基乙基]-哌嗪-N'-[2-乙磺酸](Hepes), pH 值为 7.4, 5mM 的乙二醇-二(β -氨基乙基醚)N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)、1%的 Triton X-100、10%的甘油、0.1mM 的原钒酸钠、5mM 氯化钠、4mM 焦磷酸盐、4mM 苯甲酰胺、1mM 二硫苏糖醇(DTT)、80 μ g/mL 抑酶肽、40 μ g/mL 亮抑酶肽和 1mM 苯基甲基磺酰氟(PMSF)。在 $25,000 \times g$ 下离心 10 分钟后, 将上清液加至快速 Q 琼脂糖柱(Pharmacia biotech., Inc., Piscataway, NJ)中, 用线性梯度为在 50mM Hepes 中 0.1M 氯化钠至 0.4M 氯化钠, 10%甘油, pH7.4 洗脱。合并酶活性级分, 将其等分, 贮存于 -100 $^{\circ}$ C 下。通过本领域公知的方法制得成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、血小板衍生生长因子(PDGF)、胰岛素和 c-src 酪氨酸激酶。例如, 参见: Fry 等, “具有抗肿瘤活性的新型酪氨酸激酶抑制剂的发现策略”, *Anticancer Drug Design*, 1994; 9: 331-351。

酪氨酸激酶实验

对 IC_{50} 测量的酶实验是在 96 孔滤板(Millipore MADVN6550, Millipore, Bedford, MA)中进行的。总体积为 0.1mL, 包含 20mM Hepes, pH7.4, 50 μ M 的钒酸钠、40mM 的氯化镁、包含 0.5 μ Ci [32 P] ATP 的 10 μ M 的腺苷三磷酸(ATP)、20 μ g 的聚谷氨酸/酪氨酸(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), 10ng 的 EGF 受体酪氨酸激酶和适宜抑制剂的稀释液。除 ATP 外的所有成分均加至孔中, 将平板在 25 $^{\circ}$ C 及振动下培养 10 分钟。反应通过加入 [32 P] ATP 开始, 并将平板在 25 $^{\circ}$ C 下培养 10 分钟。通过加入 0.1mL 的 20%三氯乙酸(TCA)使反应停止。将平板保持在 4 $^{\circ}$ C 下至少 15 分钟, 使底物沉淀。然后, 用 0.2mL 的 10%TCA 将孔洗涤 5

次, 用 Wallac β 平板计数仪(Wallac, Inc., Gaithersburg, PA)测量 ^{32}P 掺入。使用 PDGF、FGF 和胰岛素受体的胞内激酶结构域以及对 c-src 的那些结构域的实验如对 EGF 受体所述进行, 只是在反应中包含 10mM 的氯化锰。

Western 蛋白质印迹实验

提取液制备: 将单细胞层溶解于 0.2mL 的沸腾 Laemmli 缓冲液(2%十二烷基硫酸钠, 5% β -巯基乙醇, 10%甘油和 50mM 三[羟甲基]氨基甲烷(Tris), pH), 将溶胞产物在 100 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 5 分钟。溶胞产物中的蛋白质通过聚丙烯酰胺凝胶电泳分离并经电泳转移至硝基纤维素。膜在 10mM Tris, pH7.2, 150mM 氯化钠, 0.01%叠氮化物(TNA)中洗涤一次, 并在包含 5%牛血清白蛋白和 1%卵清蛋白的 TNA 中过夜阻断。用抗磷酸酪氨酸抗体(UBI, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的阻断缓冲液)将膜印迹 2 小时, 然后用 TNA 洗涤 2 次, 在含 0.05%吐温-20 洗涤剂 and 0.05%乙基苯基聚乙二醇(Nonidet P40)洗涤剂的 TNA 中洗涤 1 次, 再用 TNA 洗涤 2 次。然后, 将膜在包含 0.1 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$ [^{125}I] 蛋白质 A 的阻断缓冲液中培养 2 小时, 然后再如上所述进行洗涤。在将印迹干燥后, 将其置于胶卷暗盒中, 暴露于 X-AR X-射线胶卷下 1-7 天(Eastman Kodak Co., Rochester, NY)。用分子动力学激光光密度计测量带强度。

自磷酸化实验

A431 人体表皮样癌细胞在 6 孔平板上生长至约 80%融合, 然后在无血清培养基中培养 18 小时。用各种浓度的欲测试的指定化合物作为抑制剂对一式两份的细胞处理 15 分钟。然后, 用 100ng/mL 的 EGF 对细胞刺激 5 分钟, 然后, 如蛋白质印迹实验中所述得到提取液。

不可逆实验方法

A431 人体表皮样癌细胞在 6 孔平板上生长至约 80%汇合, 然后在无血清培养基中培养 18 小时。用 2 μM 的欲测试的指定化合物作为不可逆抑

制剂对一式两份的细胞处理 1 或 2 小时。然后, 将一组细胞用 100ng/mL 的 EGF 对细胞刺激 5 分钟, 然后, 如蛋白质印迹实验中所述得到提取液。另一组细胞用温热的无血清培养基洗至无化合物, 培养 2 小时, 再洗涤, 再培养 2 小时, 再洗涤, 再次培养 4 小时。然后, 将这组细胞用 EGF 刺激, 并类似于第一组细胞得到提取液。

结果

表 1 的第 1 栏示出了各种化合物对于分离的 EGF 受体酪氨酸激酶抑制作用的 IC_{50} 值, 第 2 栏示出了在 A431 细胞中 EGF 受体由 EGF 刺激的自磷酸化抑制作用的 IC_{50} 值。本发明的大多数化合物以低纳摩尔或亚纳摩尔的效力抑制分离的酶, 当抑制细胞的自磷酸化时, 大部分具有低纳摩尔效力。表 2 表明通过这些化合物, 再通过从培养基中将它们除去而完成酶抑制后, A431 细胞恢复 EGF 受体自磷酸化活性的能力。第 1 组细胞提取液(第 2 栏)表明, 多数测试的化合物在开始 2 小时培养后, 完全可抑制 EGF 受体自磷酸化。表 2 的第 3 栏表明, 在如方法中所述的无化合物的培养基中, 在洗涤和培养后, EGF 受体自磷酸化作用的恢复百分数。至少 30 个化合物在经这种处理后, 保留 50% 或更多的对激酶活性的抑制作用, 而至少 23 个化合物显示出其原有酶活性 90-100% 的抑制作用。用所有其它的测试化合物处理过的细胞均能恢复 86-100% 其依赖 EGF 的自磷酸化活性。其中进行培养的可逆性研究进一步表明需要恢复 50% 活性所需时间为 21 小时(表 3)。对不可逆相互作用特定的侧链要求由以下事实表明: 与化合物 3 非常类似的化合物 9 是完全可逆的, 对酶具有相同的潜在抑制活性。进而, 在侧链上对共轭烯烃的需求由比较用化合物 3 和 11 及其饱和类似物 17 和 28 说明。在这些情况下, 化合物均显示出类似的对分离酶的效能, 并在自磷酸化实验中不能很好地区分, 但化合物 17 和 28 在 8 小时洗涤后不具有抑制作用, 而不可逆抑制剂化合物 3 和 11 此时的酶抑制率为 89% 和 100%。

表 4 表明了化合物 3 随着暴露于其它酪氨酸激酶保留了非常高的对 EGF 受体酪氨酸激酶的专一性, 并且表明, 在实施例 3 中的活性侧链并不

会与其它酶不经区别地进行作用。

最后，对化合物 3 抑制 A431 人体表皮样癌细胞的抑制增殖能力进行了测试。IC₅₀ 值为 0.30±0.09 微摩尔表明其有能力停止肿瘤生长。

不可逆抑制剂的性能更为引人注意，这是因为其有助于克服或解决血浆短半衰期的效能问题和/或延长对靶物抑制作用的需求。在不可逆抑制剂的适宜剂量下一静脉浓注将可有效地足以完全破坏存在的靶物活性，这种活性的恢复将取决于靶物再合成的速度。由于 A431 细胞中 EGF 受体恢复的半衰期是 20 小时，抑制剂将可以通过一天给药一次或两次而保持对受体的抑制。这消除了多次注射或使用输液或渗透泵的需求。另外，由于受体活性不再受平衡结合条件的束缚，在多次或连续给药方式时为达到不可逆抑制剂的作用结果所使用的剂量可以降低。

表 1
各实施例对分离的 EGFR 激酶活性的 IC₅₀ 值
和在 A431 细胞中的 EGFR 自磷酸化作用

实施例	EGFR 酪氨酸激酶	自磷酸化作用
	IC ₅₀ 值(nM)	IC ₅₀ 值(nM)
2	2.7	156
3	0.36	14
4	89	2090
5	11	
6	104	
7	27	130
8	0.029	13
9	0.46	20
11	0.84	2.7
12	910	>10000
13	1.6	90
14	0.25	53
15	1.2	16
16	3.7	2450
17	1.9	60
18	1.6	2.3
19	0.42	4.7
20	0.91	4.5
21	3.6	5.3
22	1.5	27
23	2	18
24	4	7.9
25	3	21
26	1.7	3
27	3.3	194
28	0.52	15
29	1.2	28
30	1.4	2.7
31	0.55	8.7
32	1.75	35
33	0.89	10
34	0.47	5.5
35	0.54	108
36	0.91	3.4
37	0.48	8.3
38	0.17	13
39	1.6	44

表 1(续)
各实施例对分离的 EGFR 激酶活性的 IC₅₀
值和 A431 细胞中的 EGFR 自磷酸化作用

实施例	EGFR 酪氨酸激酶 IC ₅₀ 值(nM)	自磷酸化作用 IC ₅₀ 值(nM)
40	0.76	2.4
41	1.1	5.6
42	23	173
43	1.4	24
44	21	327
45	1.6	1039
46	1.2	120
47	2.7	67
48	1.1	27
49	4.2	2280
50	0.5	7.7
51	9.1	77
52	0.69	20
53	0.81	52
54	2.4	108
55	0.37	>500
56	0.44	59
57	0.43	>500
58	124	>500

表 2
在暴露于 2 μ M 抑制剂后在 A431 细胞中
EGF 受体自磷酸化作用活性的恢复

实施例号	2 小时培养后	在无药培养基培养 8	不可逆性
	对照%	小时后的对照%	
2	0	92	N
3	1	13	Y
4	55	98	N
5			N
6			N
7			N
8	0	95	N
9	0	99	N
11	0	0	Y
12	85	100	N
13	1	90	N
14	0	50	Y
15	0	85	N
16	30	85	N
17	0	100	N
18	0	0	Y
19	0	0	Y
20	0	0	Y
21	0	0	Y
22	0	0	Y
23	0	0	Y
24	0	0	Y
25	0	0	Y
26	0	0	Y
27	0	96	N
28	0	100	N
29	0	100	N
30	0	0	Y
31	0	35	Y
32	0	0	Y
33	0	0	Y
34	0	0	Y
35	0	20	Y
36	0	0	Y
37	0	0	Y
38	0	0	Y
39	0	80	N
40	0	0	Y
41	0	0	Y

表 2(续)
在暴露于 2 μ M 抑制剂后在 A431 细胞中
EGF 受体自磷酸化作用活性的恢复

实施例号	2 小时培养后	在无药培养基培养 8	
	对照%	小时后的对照%	不可逆性
42	12	50	Y
43	0	0	Y
44	13	42	Y
45	0	21	Y
46	19	59	Y
47	0	26	Y
48	0	53	Y
49	50	75	N
50	0	32	Y
51	12	32	Y
52	0	0	Y
53	0	0	Y
54	0	3	Y
55	32	32	Y
56	0	0	Y
57	43	39	Y
58	81	95	N

表 3

在用 2 μ M 化合物 3 或化合物 9 抑制剂处理 2 小时的
A431 细胞中 EGF 受体自磷酸化作用抑制剂的可逆性

在无药培养基中 的小时数	化合物 3 自磷酸化作用的对照%	化合物 9 自磷酸化作用的对照%
0	0	4
4	12	24
8	23	100
23	54	100

表 4

实施例 3 对不同酪氨酸激酶抑制作用 IC₅₀(nM)的影响

EGFR	C-SRC	胰岛素	PDGF	FGF1
0.36	>2,500	>50,000	>50,000	>50,000

体内数据

在第 0 天, 向 18-20g 的雌性裸鼠(Ncr nu/nu, Taconic Farms)的右腋窝区域中植入具有肿瘤片断(约 30mg)的 SC。用于本研究的肿瘤为用 h-EGF 受体转染的成纤维细胞 NIH 3T3(Decker 等, *J Biol Chem*, 1990; 265:7009-7015)。这种模型非常易于肿瘤发生, 发生率为 100%, 在 2 天之内体积倍增。将实施例 3 的化合物通过腹膜内给药, 在第 3-7 天每隔 12 小时给药一次, 总共 10 次注射(每组 5 只小鼠)。赋形剂为 6%的二甲基乙酰胺, 50mM 乳酸缓冲液中, pH4.0。通过测量单个肿瘤的长度和宽度, 按照下式($a \times b^2$)/2 计算质量(毫克数), 记录肿瘤的体积, 每周 3 次, 其中 a 和 b 分别为肿瘤的长度和宽度。按照具体测量天数时治疗组肿瘤的中等肿瘤体积与对照组肿瘤的中等肿瘤体积的比值计算百分比 T/C(治疗组/对照组)。

由第 7、10 和 12 天的实验, 以 100 和 30mg/kg/注射量进行治疗可抑制肿瘤生长 40-50%。而以 10 和 3mg/kg/注射量则未观察到活性。在任何剂量水平下, 均未观察到失重、死亡或临床毒性迹象。

组	%T/C		
	天		
	7	10	12
对照组	100	100	100
实施例 3 @ 100(mg/kg/注射)	57	70	57
实施例 3 @ 30(mg/kg/注射)	48	66	53
实施例 3 @ 30(mg/kg/注射)	115	138	113

附加体内试验

采用与前述类似的方法, 只是每组有 6 只小鼠, 给药计划如前所述, 对若干个化合物进行了各种肿瘤异种移植试验。这些试验包括如前所述的 h-EGF 受体转染 NIH 3T3-转染的成纤维细胞模型; A431 人体表皮样癌, 其严重地过度表达 EGF 受体; MCF7 人体乳腺癌, 其对 EGF 受体抑制剂是敏感的, 并公知表达 EGF 受体和 erbB-2 和 erbB-3; SK-OV-3 人体卵巢癌, 其主要过度表达 erbB-2; AH-125 小细胞肺癌, 其过度表达 EGF 受体; 鼠 16/c 乳腺癌。

实施例 3

EGFR 肿瘤

腹膜内给药, 第 3-7 天每天给药 2 次:

@ 100mg/kg 引起 4 天的生长延迟。

@ 30mg/kg 引起 2.5 天的生长延迟。

腹膜内给药, 第 1-13 天每天给药 2 次:

@ 300mg/kg 无活性。

@ 190 和 120mg/kg 引起 1 天的生长延迟。

① 75mg/kg 引起 5 天的生长延迟。

实施例 11

MCF-7 肿瘤

腹膜内给药, 第 1-5 天、第 8-12 天、第 15-19 天每天给药 2 次:

① 47mg/kg 引起 17.4 天的生长延迟。

① 28mg/kg 引起 22.9 天的生长延迟。

鼠 16/C 乳腺癌

每天给药 2 次, 剂量超过 120mg/kg 无活性。

EGFR 肿瘤

腹膜内给药, 14 天每天给药 2 次:

① 75mg/kg 引起 8.7 天的生长延迟。

① 47mg/kg 引起 6.6 天的生长延迟。

① 29mg/kg 引起 2.3 天的生长延迟。

① 18mg/kg 引起 1.8 天的生长延迟。

① 150mg/kg 有毒性。

① 75mg/kg 有毒性。

腹膜内给药, 第 3-7 天、第 10-14 天、第 17-21 天和第 24-28 天每天给药 2 次:

① 75mg/kg 引起 19.9 天的生长延迟。

① 150mg/kg 有毒性。

腹膜内给药, 第 3-17 天每天给药 1 次:

① 75mg/kg 引起 11.7 天的生长延迟。

腹膜内给药, 第 3-7 天、第 10-14 天、第 17-21 天每天给药 1 次:

① 75mg/kg 引起 5.3 天的生长延迟。

① 150mg/kg 有毒性。

A431 肿瘤

腹膜内给药, 第 7-11 天、第 4-18 天、第 21-25 天每天给药 2 次:

① 28mg/kg 引起 28.2 天的生长延迟。

口服给药, 第 7-21 天每天 1 次:

① 200mg/kg 引起 3.5 天的生长延迟。

① 100mg/kg 引起 2 天的生长延迟。

SK-OV-3-肿瘤

皮内给药, 第 10-14 天、第 17-21 天、第 24-28 天每天给药 2 次:

① 30mg/kg 引起 1.2 天的生长延迟。

实施例 19

EGFR 肿瘤

腹膜内给药, 14 天每天给药 2 次:

① 124mg/kg 引起 11.8 天的生长延迟。

① 77mg/kg 引起 7.9 天的生长延迟。

① 48mg/kg 引起 6.4 天的生长延迟。

① 200mg/kg 有毒性。

SK-OV-3-肿瘤

皮内给药, 第 10-14 天、第 17-21 天、第 24-28 天每天给药 2 次:

① 30mg/kg 引起 1.3 天的生长延迟。

A431 肿瘤

皮下输注(Alzet), 第 9-23 天:

① 24mg/kg/天引起 14 天的生长延迟。

① 12mg/kg/天引起 15 天的生长延迟。

实施例 21

腹膜内给药, 每天 2 次:

① 48mg/kg 有毒性。

EGFR 肿瘤

腹膜内给药, 14 天每天 2 次:

① 12.5mg/kg 引起 16.8 天的生长延迟。

① 6.25mg/kg 引起 9.3 天的生长延迟。

① 25mg/kg 有毒性。

皮下输注(Alzet):

① 200、124、77 和 48mg/kg/天有毒性。

AH-125 肿瘤

皮下输液(Alzet), 第 19-23 天:

① 20.6mg/kg/天引起 10.0 天的生长延迟。

① 10.4mg/kg/天引起 9.5 天的生长延迟。

① 5.5mg/kg/天引起 9.5 天的生长延迟。

A431 肿瘤

皮下输注(Alzet), 第 9-23 天和第 42-56 天:

① 48mg/kg/天引起 55 天的生长延迟。

① 24mg/kg/天引起 60 天的生长延迟。

① 12mg/kg/天引起 51 天的生长延迟。

实施例 36

EGFR 肿瘤

腹膜内给药, 7 天每天给药 2 次:

① 48mg/kg 引起 10.3 天的生长延迟。

腹膜内给药, 14 天每天给药 2 次:

- ⑩ 25mg/kg 引起 8.7 天的生长延迟。
- ⑩ 12.5mg/kg 引起 3.5 天的生长延迟。
- ⑩ 50mg/kg 有毒性。

皮下输注(Alzet):

- ⑩ 200 、 124 、 77mg/kg/天有毒性。

实施例 40

腹膜内给药, 每天给药 2 次:

- ⑩ 48 和 20mg/kg 有毒性。

EGFR 肿瘤

- ⑩ 14 天每天给药 2 次, 10 和 5mg/kg 无效。

皮下输注(Alzet):

- ⑩ 200 、 124 、 77 和 48mg/kg/天有毒性。