



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101878203 A

(43) 申请公布日 2010. 11. 03

(21) 申请号 200880118458. X

(22) 申请日 2008. 10. 28

(30) 优先权数据

2445/CHE/2007 2007. 10. 29 IN

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 05. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IN2008/000708 2008. 10. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02009/057139 EN 2009. 05. 07

(71) 申请人 纳科法尔马有限公司

地址 印度安得拉邦

(72) 发明人 杜加·普拉萨德·康纳康驰

苏巴·劳·普拉

拉克西米·安南特内利

穆达萨尼·普拉雷迪

布疆加·劳·阿迪巴特拉卡利萨蒂亚

纳纳潘尼·委卡拉筹德利

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 姜建成 张广育

(51) Int. Cl.

C07D 239/72 (2006. 01)

C07D 239/86 (2006. 01)

C07D 239/94 (2006. 01)

C07D 401/14 (2006. 01)

C07D 403/04 (2006. 01)

C07D 403/14 (2006. 01)

A61K 31/498 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

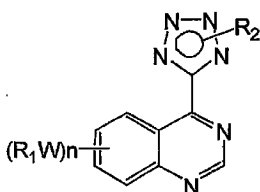
权利要求书 9 页 说明书 26 页

(54) 发明名称

作为抗癌剂的新的 4-(四唑-5-基)喹唑啉衍生物

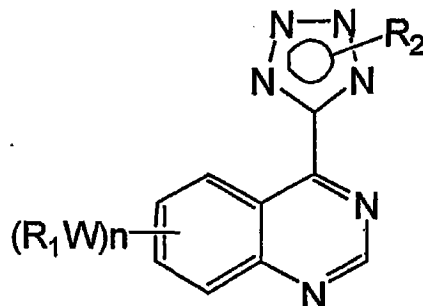
(57) 摘要

本发明涉及式 I 的经取代的 4-(四唑-5-基)喹唑啉衍生物或者其可药用盐,其具有抗增殖活性如抗癌症活性,并且因此可用在人体或动物体的治疗方法中。本发明还涉及用于制备经取代的 4-(四唑-5-基)喹唑啉衍生物的方法、含有所述化合物的药物组合物,以及其在制备用于在温血动物如人类中产生抗增殖作用的药剂中的用途。



(I)

1. 一种式 I 的 4-(四唑-5-基)-喹啉衍生物



式 I

其中

n 为 1、2 或 3；

W 选自单键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-COR_6$ 、 $-NH-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_6CO-$ 、 $-CONR_6-$ 、 $-SO_2NR_7-$ 、 $-NR_7SO_2-$ 或 $-NR_8-$ (其中 R_6 、 R_7 和 R_8 每一个独立地代表氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基)，

或者每个 R_1 均为 R_9 ，其中 R_9 独立地选自 C_1-C_6 支链烷基、 C_2-C_6 支链烯基或 C_2-C_6 支链炔基；

或者每个 R_1 独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羟氨基、羧基、硝基、胍基、脒基、氰基、三氟甲基、叠氮基；

或者每个 R_1 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基、杂环基、 R_3 取代的芳基、 R_3 取代的杂环基、芳基 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 环烷氧基、 (C_1-C_6) 烷酰氧基、 R_5 -芳氧基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基氧基、 C_1-C_6 烷氧基 $-C_3-C_6$ 环烷基氧基、 C_1-C_6 烷氧基 $-R_5$ -芳氧基、 C_1-C_6 烷氧基-杂环基氧基、 C_1-C_6 烷氧基-稠合-杂环基氧基、 N -单 (C_1-C_6) 烷基氨基、 N,N -二 (C_1-C_6) 烷基氨基、甲酰胺基、酰氨基、乙酰氨基、 C_1-C_6 -烷氧基氨基、胍基、三氟甲氧基、烯基、炔基、芳基、杂环基、稠合芳基、稠合杂芳基和稠合杂环基；其中 R_3 选自 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基和芳烷基； R_5 独立地为氢或 R_4 ；并且其中 R_4 为 C_1-C_4 烷基；

或者每个 R_1 独立地选自被以下基团取代的 R_9 ：卤素、羟基、氨基、羟氨基、羧基、硝基、胍基、脒基、氰基、三氟甲基、叠氮基；其中 R_9 选自 R_4 、 $-OR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-NHO R_4$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 P 和 $-QR_4$ ； R_6 为 R_3 、 $-OR_5$ 或 $-NR_5R_5$ ； P 选自哌啶子基、吗啉代、吡咯烷基、4- R_3 -哌嗪-1-基、咪唑-1-基、4-吡啶酮-1-基、 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) (CO_2H) 、苯氧基、苯基、苯磺酰基、 C_2-C_4 烯基和 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $C(O)NR_5R_5$ ；并且 Q 为 S 、 SO 或 SO_2 ；

或者每个 R_1 独立地选自：苯二甲酰亚氨基 $-(C_1-C_4)$ -烷基磺酰氨基、苯甲酰氨基、苯磺酰氨基、3-苯基脒基、2-氧代吡咯烷-1-基、2,5-二氧代吡咯烷-1-基和 R_4 $-(C_2-C_4)$ -烷酰基氨基，并且其中所述 R_1 基团 $-NHSO_2R_4$ 、苯二甲酰亚氨基 $-(C_1-C_4)$ -烷基磺酰氨基、苯甲酰氨基、苯磺酰氨基、3-苯基脒基、2-氧代吡咯烷-1-基、2,5-二氧代吡咯烷-1-基和 R_4 $-(C_2-C_4)$ -烷酰基氨基任选地被 1 个或 2 个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷基、氰基、甲磺酰基和 C_1-C_4 烷氧基的取代基所取代；

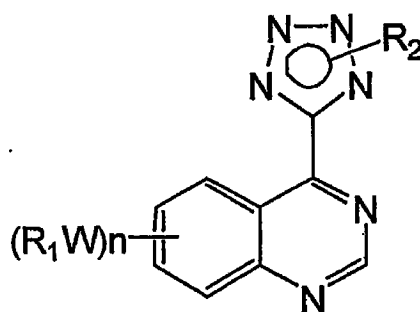
R_2 为氢或选自以下的基团： C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 (C_1-C_6) 羰基氧基烷基、 R_4 -芳基、 $(R_{11})_m$ 取代的 R_4 -芳基——其中 $m = 1, 2$ 或 3 并且 R_{11} 独立地选自氢、卤素、羟基、羟氨基、羧基、硝基、胍基、脒基、氰基、三氟甲基、叠氮基或 R_3 (如上文所定义的)——、 R_4 稠合的芳基、

(R₁₀)_m 取代的 R₄ 稠合的芳基、R₄-杂环基、(R₁₁)_m 取代的 R₄-杂环基、R₄ 稠合的杂环基、(R₁₁)_m 取代的 R₄ 稠合的杂环基、R₄-C₁-C₆ 烷氧基、(R₁₁)_m 取代的 R₄-C₁-C₆ 烷氧基、R₄-C₃-C₆ 环烷基氧基、(R₁₁)_m 取代的 R₄-C₃-C₆ 环烷基氧基、C₁-C₆ 烷氧基-R₅-芳氧基、(R₁₁)_m 取代的 C₁-C₆ 烷氧基-R₅-芳氧基、C₁-C₆ 烷氧基-杂-环基氧基、(R₁₁)_m 取代的 C₁-C₆ 烷氧基-杂环基氧基、C₁-C₆ 烷氧基稠合的杂环基氧基、(R₁₁)_m 取代的 C₁-C₆ 烷氧基稠合的杂环基氧基、N-单 (C₁-C₆) 烷氨基、(R₁₁)_m 取代的 N-单 (C₁-C₆) 烷氨基、N,N-二 (C₁-C₆) 烷氨基、(R₁₁)_m 取代的 N,N-二 (C₁-C₆) 烷氨基、甲酰胺基、酰氨基、乙酰氨基、C₁-C₆ 烷氧基氨基、胍基、三氟甲氧基、C₂-C₆ 烯基、(R₁₁)_m 取代的 C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、(R₁₁)_m 取代的 C₂-C₆ 炔基。

2. 如权利要求 1 中要求保护的式 I 的 4-(四唑-5-基)-喹唑啉衍生物,其选自:

- a) 6,7-二甲氧基-4-(1-(3-硝基苯甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉
- b) 3-((5-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-1H-四唑-1-基)甲基)苯胺
- c) 6,7-二甲氧基-4-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉
- d) 6,7-二甲氧基-4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉
- e) 6,7-二乙氧基-4-(1H-四唑-5-基)喹唑啉
- f) 6,7-二乙氧基-4-(1-(3-硝基苯甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉
- g) 3-((5-(6,7-二乙氧基喹唑啉-4-基)-1H-四唑-1-基)甲基)苯胺
- h) 6,7-二乙氧基-4-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉
- i) 6,7-二乙氧基-4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉
- j) 6,7-二丙氧基-4-(1H-四唑-5-基)喹唑啉
- k) 6,7-二正丙氧基-4-(1-(3-硝基苯甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉
- l) 3-((5-(6,7-二正丙氧基喹唑啉-4-基)-1H-四唑-1-基)甲基)苯胺
- m) 4-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-1H-四唑-5-基)6,7-二正丙氧基喹唑啉
- n) 6,7-二正丙氧基-4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉。

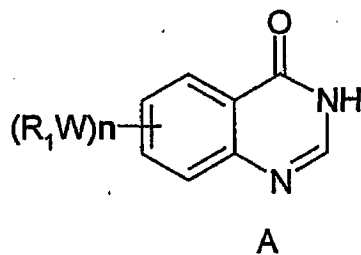
3. 一种用于制备如权利要求 1 中要求保护的式 I 的 4-(四唑-5-基)-喹唑啉衍生物或其盐的方法,



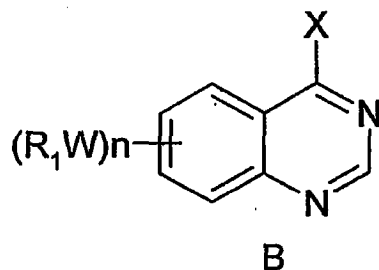
式 I

其中 n、W、R₁ 和 R₂ 具有如上文所定义的含义,所述方法包括:

(a) 用卤化剂处理式 A 的化合物以获得式 B 的 4-卤代喹唑啉衍生物,其中所述卤化剂如亚硫酸卤、三卤化磷、五卤化磷、三卤化磷酰,

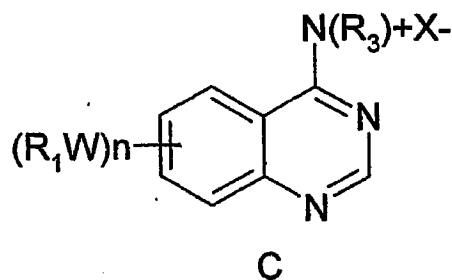


其中 n 、 W 和 R_1 具有如上文所定义的含义



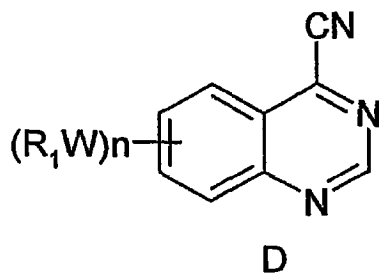
其中 n 、 W 、 R_1 和 X 具有如上文所定义的含义；

(b) 用三烷基胺 (NR_3) 在适合的溶剂中处理式 B 的化合物以获得式 C 的经取代的喹唑啉基-4-三烷基季铵卤化物盐, 所述适合的溶剂如甲苯、二甲苯、环己烷或 C_1 - C_6 直链或支链烯烃,



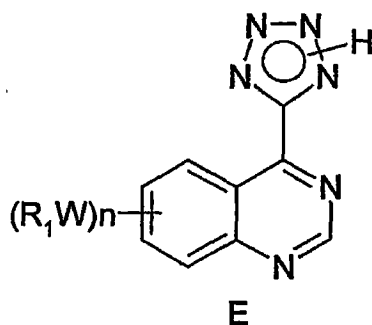
其中 n 、 W 、 R_1 、 R_3 和 X 具有如上文所定义的含义；

(c) 用氰化剂在适合的溶剂中处理式 C 的化合物以获得式 D 的经取代的 4-氨基喹唑啉, 所述氰化剂如氰化钠、氰化钾、氰化亚铜、氰化三烷基甲硅烷等, 所述适合的溶剂如甲苯、二甲苯、环己烷或者 C_1 - C_6 直链或支链烯烃、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、甲酰胺等,



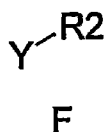
其中 n 、 W 和 R_1 具有如上文所定义的含义；

(d) 用叠氮化剂处理式 D 的化合物以获得式 E 的化合物, 所述叠氮化剂如叠氮化钠、叠氮化三烷基甲硅烷等,

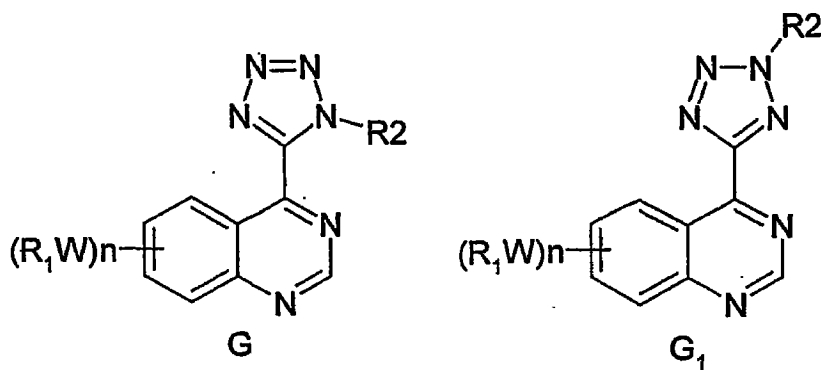


其中 n 、 W 和 R_1 具有如上文所定义的含义；

(e) 在使用碱的情况下,用式 F 的烷基化剂处理式 E 的化合物以获得式 G 和 G_1 的化合物的混合物,所述碱如碱金属碳酸盐、氢氧化物、金属氢化物、金属醇盐、四烷基胍、烷基锂、LDA 等,

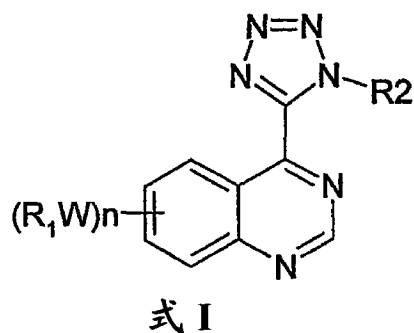


其中 Y 和 R_2 具有如上文所定义的含义



其中 n 、 W 、 R_1 和 R_2 具有如上文所定义的含义；

(f) 通过从适合的溶剂中重结晶或者通过制备型色谱法纯化式 G 与其异构体式 G_1 的化合物的混合物以获得所需的式 G 的化合物,



4. 式 B 的化合物,其为如权利要求 3 中要求保护的式 I 的 4-(四唑-5-基)-喹唑啉衍生物的中间产物:

- a) 4-氯-6,7-二乙氧基-喹唑啉
- b) 4-氯-6,7-二丙氧基-喹唑啉。

5. 式 C 的化合物,其为如权利要求 3 中要求保护的式 I 的 4-(四唑-5-基)-喹唑啉衍生物的中间产物:

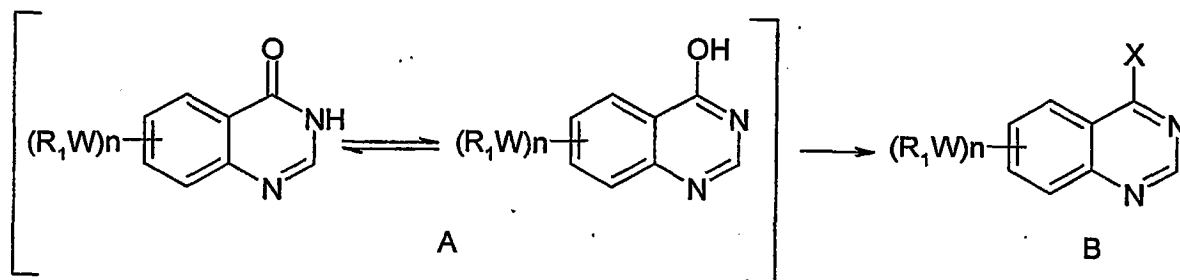
- a) 6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基-三甲基氯化铵
 b) 6,7-二乙氧基-4-喹唑啉基-三甲基氯化铵
 c) 6,7-二丙氧基-4-喹唑啉基-三甲基氯化铵。

6. 式 D 的化合物, 其为如权利要求 3 中要求保护的式 I 的 4-(四唑-5-基)-喹唑啉衍生物的中间产物:

- a) 4-氰基-6,7-二乙氧基-喹唑啉
 b) 4-氰基-6,7-二丙氧基-喹唑啉。

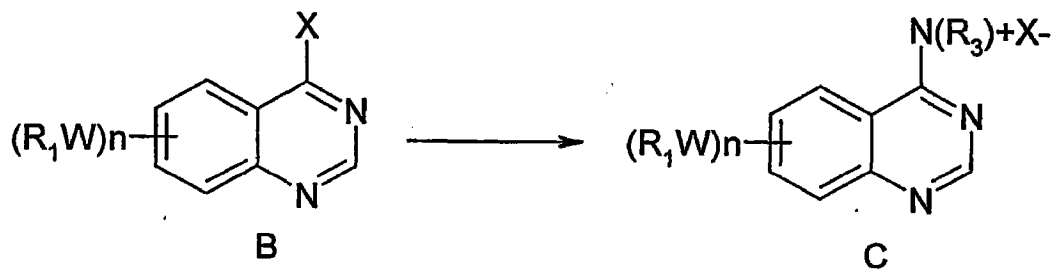
7. 一种用于制备式 D 的化合物的方法, 所述式 D 的化合物为如权利要求 6 中要求保护的式 I 的 4-(四唑-5-基)-喹唑啉衍生物的中间产物或其盐, 所述方法包括

(a) 用卤化剂处理式 A 的化合物以获得式 B 的 4-卤代喹唑啉衍生物, 所述卤化剂如亚硫酸卤、三卤化磷、五卤化磷、三卤化磷酰,

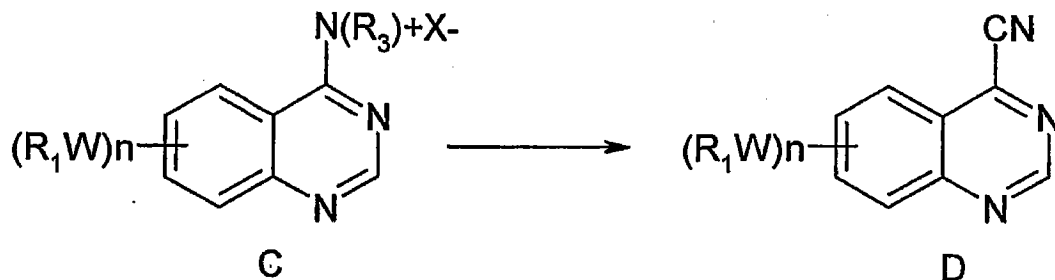


其中 R_1 和 n 具有如上文所定义的含义;

(b) 用三烷基胺 (NR_3) 在适合的溶剂中处理式 B 的化合物以获得经取代的喹唑啉基-4-三烷基季铵卤化物盐, 其中 R_3 为 C_1-C_6 直链或支链烷基链, 所述适合的溶剂如甲苯、二甲苯、环己烷或 C_1-C_6 直链或支链烯烃,

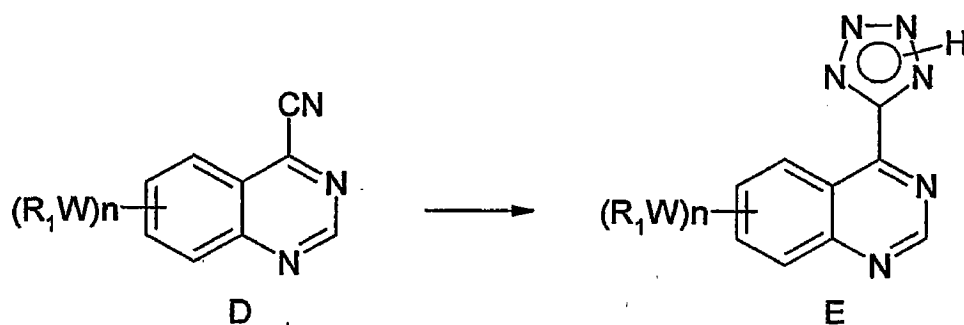


(c) 用氰化剂在适合的溶剂中处理式 C 的化合物以获得式 D 的经取代的 4-氨基喹唑啉, 所述氰化剂如氰化钠、氰化钾、氰化亚铜、氰化三烷基甲硅烷等, 所述适合的溶剂如甲苯、二甲苯、环己烷、 C_1-C_6 直链或支链烯烃、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、甲酰胺等,



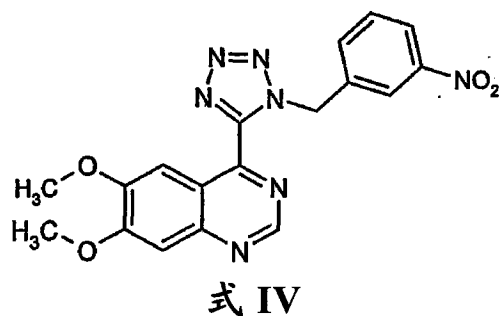
其中 R_1 和 n 具有如上文所定义的含义;

(d) 用叠氮化剂处理式 D 的化合物以获得式 E 的化合物, 所述叠氮化剂如叠氮化钠、叠氮化三烷基甲硅烷等,

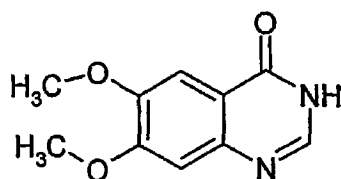


其中 R_1 和 n 具有如上文所定义的含义。

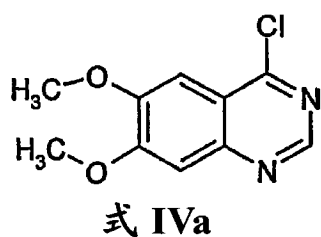
8. 一种用于制备如权利要求 1 中要求保护的式 IV 的 6,7-二甲氧基-4-(1-(3-硝基苯基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉或其盐的方法,所述方法包括:



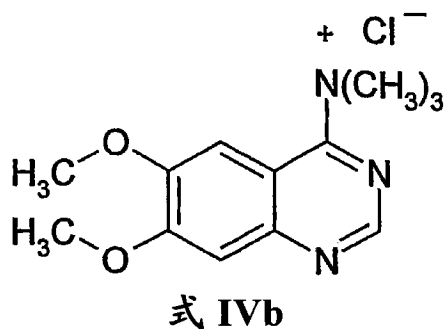
(a) 用卤化剂处理式 6,7-二甲氧基-4H-喹唑啉酮



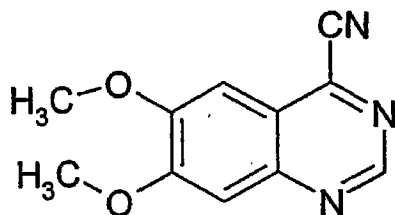
以获得式 IVa 的 4-卤代喹唑啉衍生物,其中所述卤化剂如亚硫酸卤、三卤化磷、五卤化磷、三卤化磷酰,



(b) 用三烷基胺 (NR_3) 在适合的溶剂中处理式 IVa 的化合物以获得式 IVb 的经取代的喹唑啉基-4-三烷基季铵卤化物盐,所述适合的溶剂如甲苯、二甲苯、环己烷或 C_1 - C_6 直链或支链烯烃,



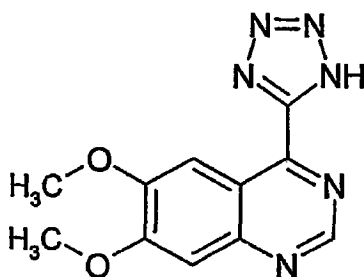
(c) 用氰化剂在适合的溶剂中处理式 IVb 的化合物以获得式 IVC 的经取代的 4-氨基喹啉, 所述氰化剂如氰化钠、氰化钾、氰化亚铜、氰化三烷基甲硅烷等, 所述适合的溶剂如甲苯、二甲苯、环己烷或者 C_1-C_6 直链或支链烯烃、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、甲酰胺等,



式 IV C

;

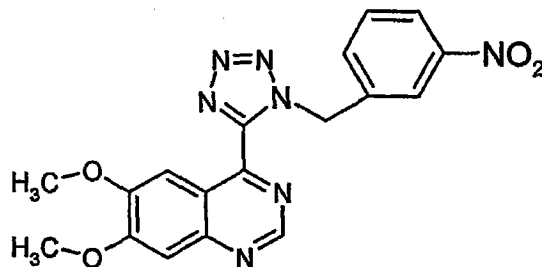
(d) 用叠氮化剂处理式 IV C 的化合物以获得式 IVd 的化合物, 所述叠氮化剂如叠氮化钠、叠氮化三烷基甲硅烷等,



式 IVd

;

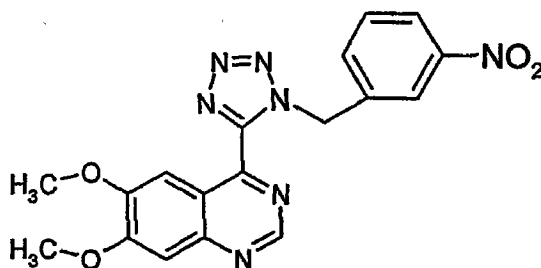
(e) 在使用碱的情况下, 用 3-硝基苯甲基氯处理式 IVd 的化合物以获得 1H-四唑基和 2-H 四唑基异构体的混合物, 该混合物经纯化产生式 IV 的化合物, 所述碱如碱金属碳酸盐、氢氧化物、金属氢化物、金属醇盐、四烷基胍、烷基锂、LDA 等,



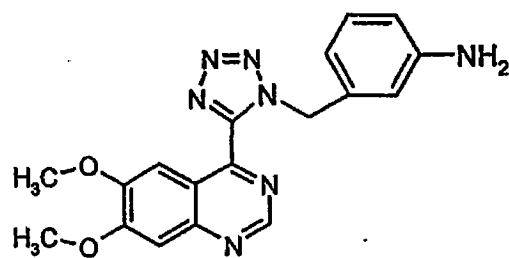
式 IV

。

9. 一种用于制备式 V 的 6,7-二甲氧基-4-(1-(3-氨基苯甲基)-1H-四唑-5-基)喹啉的方法, 所述方法包括通过使用钨碳、阮内镍的催化氢化作用或者通过转移氢化作用还原式 IV 的化合物

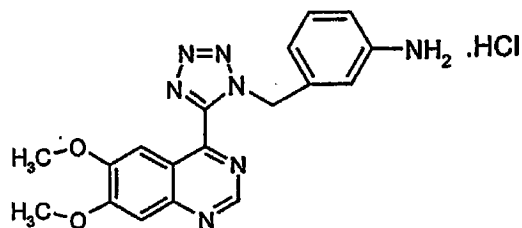


式 IV



式 V

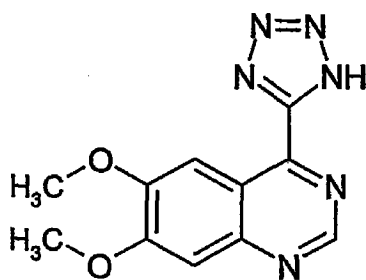
10. 一种用于制备 6,7-二甲氧基-4-(1-(3-氨基苯甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉盐酸盐(式 V·HCl)的方法,



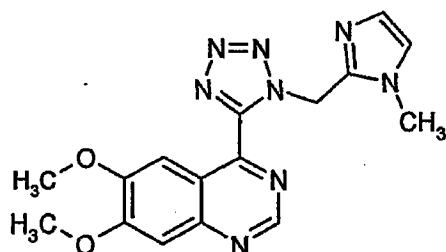
式 V·HCl)

所述方法包括通过常规方法在适合的溶剂介质中用盐酸处理式 V 的化合物,所述适合的溶剂介质如水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙腈、二氯甲烷、丙酮或这些溶剂的混合物。

11. 一种用于制备 6,7-二甲氧基-4-[1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-甲基]-1H-四唑-5-基]-喹唑啉(化合物 VI)的方法,所述方法包括在使用碱的情况下,用 2-氯甲基-N-甲基咪唑处理式 IVd 的化合物,以获得 1H-四唑基和 2-H 四唑基异构体的混合物,该混合物经纯化产生式 IV 的化合物,所述碱如碱金属碳酸盐、氢氧化物、金属氢化物、金属醇盐、四烷基胍、烷基锂、LDA 等



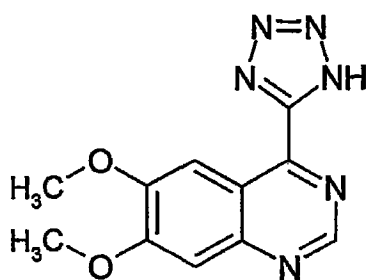
化合物 IVd



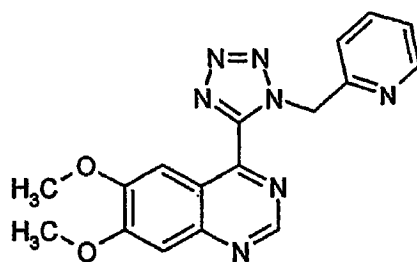
化合物 VI

12. 一种用于制备 6,7-二甲氧基-4-[1-(吡啶-2-基甲基)-1H-四唑-5-基]-喹唑啉(化合物 VII)的方法,所述方法包括在使用碱的情况下用 2-氯甲基吡啶盐酸盐处理式 IVd 的化合物以获得 1H-四唑基和 2-H 四唑基异构体的混合物,该混合物经纯化产生式 VII 的

化合物,所述碱如碱金属碳酸盐、氢氧化物、金属氢化物、金属醇盐、四烷基胍、烷基锂、LDA等



化合物 IVd



化合物 VII

13. 一种用于治疗哺乳动物的过度增殖性障碍的药物组合物,所述药物组合物包括治疗有效量的权利要求 1 的化合物和一种可药用载体。

14. 一种用于治疗哺乳动物的过度增殖性障碍的方法,所述方法包括给予所述哺乳动物治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

15. 权利要求 12 的方法,其中所述过度增殖性障碍为癌症。

16. 权利要求 13 的方法,其中所述癌症为肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、食管癌、脑癌、妇科癌症或甲状腺癌。

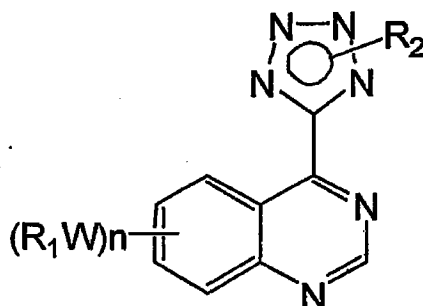
17. 权利要求 12 的方法,其中所述过度增殖性疾病为非癌症性疾病。

作为抗癌剂的新的 4-(四唑-5-基)喹唑啉衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及式 I 的经取代的 4-(四唑-5-基)-喹唑啉衍生物或其可药用盐,

[0002]



式 I

[0003] 其具有抗增殖活性如抗癌活性,并且因此可用在人或动物体的治疗方法中。本发明还涉及用于制备经取代的 4-(四唑-5-基)喹唑啉衍生物的方法、含有所述化合物的药物组合物,以及其在制备用于在温血动物如人类中产生抗增殖作用的药剂中的用途。

[0004] 细胞增殖疾病(如银屑病和癌症)的许多早期治疗方案都采用抑制 DNA 合成的化合物。这类化合物通常对细胞是有毒的,但是其对快速分裂细胞如肿瘤细胞的毒性作用却是有利的。通过与抑制 DNA 合成不同的机制起作用的抗增殖剂的替代方法有可能显示出增强的作用选择性。

[0005] 近年来,已经发现细胞可通过将其一部分 DNA 转化为癌基因而变成癌性的,癌基因即一种在激活时会导致形成恶性肿瘤细胞的基因 (Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91)。几种这类癌基因导致产生多种肽,这些肽是生长因子的受体。所述生长因子受体复合体随后会导致细胞增殖的增多。例如,已知几种癌基因编码酪氨酸激酶,并且某些生长因子受体也是酪氨酸激酶 (Yarden et al., Ann. Rev. Biochem, 1988, 57, 443 ;Larsen et al. Ann. Reports in Med. Chem. 1989, Chpt. 13)。

[0006] 异常的信号转导是致癌作用的一个标志。细胞表面受体及其配体和蛋白酪氨酸激酶是生长信号传导通路的关键组件,并且在许多人肿瘤中都是发生突变或上调的。具体地,表皮生长因子受体 (EGFR) 通路涉及肿瘤促进事件如细胞分裂、细胞粘着和迁移、血管发生以及抗凋亡。EGFR 过表达——在所有上皮癌的三分之一中存在——根据组织学类型可以在 20% 至 80% 之间变化,并且与对激素疗法、细胞毒素剂和放射作用的抗性有关。

[0007] EGFR 属于结构相关受体的 erbB 家族,该家族包括 EGFR (HER-1、erbB1)、HER-2/neu (erbB2)、HER-3 (erbB3) 和 HER-4 (erbB4)。这些跨膜糖蛋白具有一个外部配体结合结构域、一个胞质酪蛋白激酶 (TK) 结构域和一个用于进行底物结合的 Src 同源 2 (SH2) 结构域。EGF、转化生长因子- α 和双调蛋白仅结合至 EGFR,而肝素结合性 EGF、 β -动物纤维蛋白和表皮调节素 (epiregulin) 结合 EGFR 和 HER-4,调蛋白 (heregulin) 和神经调节蛋白结合 HER-3 和 HER-4。

[0008] EGFR 在癌症中的核心作用导致人们努力开发 EGFR 拮抗剂。临床试验中最常用的

两种策略是受体单克隆抗体与 EGFR TK 的小分子抑制剂,受体单克隆抗体可阻断配体结合和受体激活。第一代小分子抑制剂的作用是作为 ATP 类似物可逆地竞争 TK 催化位点。开发中的更新的抑制剂可产生不可逆的拮抗作用和 / 或靶向多个 erbB 受体。

[0009] 受体酪氨酸激酶在生物化学信号传递中很重要,生物化学信号可启动细胞复制。它们是跨细胞膜的大酶,并且具有一个用于生长因子如表皮生长因子 (EGF) 的胞外结合结构域,以及一个作为激酶将蛋白质中的酪氨酸磷酸化并且因此影响细胞增殖的胞内部分。基于生长因子家族,已知有多个类别的受体酪氨酸激酶 (Wilks, *Advances in Cancer Research*, 1993, 60, 43-73), 这些生长因子家族可与不同受体酪氨酸激酶结合。所述类别包括 I 类受体酪氨酸激酶,其包含受体酪氨酸激酶的 EGF 家族,如 EGF、TGF α 、NEU、erbB、Xmrk、HER 和 let23 受体;II 类受体酪氨酸激酶,其包含受体酪氨酸激酶的胰岛素家族,如胰岛素、IGFI 和胰岛素相关受体 (IRR) 受体;和 III 类受体酪氨酸激酶,其包含受体酪氨酸激酶的血小板源性生长因子家族 (PDGF),如 PDGF α 、PDGF β 和集落刺激因子 1 (CDF1) 受体。

[0010] 已知 I 类激酶如受体酪氨酸激酶的 EGF 家族多存在于常见的人类癌症中,如乳腺癌 (Sainsbury et al., *Brit. J. Cancer*, 1988, 58, 458; Guerin et al., *Oncogene Res.*, 1988, 3, 21 和 Klijn et al., *Breast Cancer Res. Treat.*, 1994, 29, 73); 非小细胞肺癌 (NSCLC), 包括肺腺癌 (Cerny et al., *Brit. J. Cancer*, 1986, 54, 265; Reubi et al., *Int. J. Cancer*, 1990, 45, 269; 和 Ruschet al., *Cancer Research*, 1993, 53, 2379) 和肺鳞状上皮细胞癌 (Hendler et al., *Cancer Cells*, 1989, 7, 347); 膀胱癌 (Neal et al., *Lancet*, 1985, 366); 食管癌 (Mukaida et al., *Cancer*, 1991, 68, 142); 胃肠癌,如结肠癌、直肠癌或胃癌 (Bolen et al., *Oncogene Res.*, 1987, 1, 149); 前列腺癌 (Visakorpi et al., *Histochem. J.*, 1992, 24, 481); 白血病 (Konaka et al., *Cell*, 1984, 31, 1035); 以及卵巢癌、支气管癌或胰腺癌 (欧洲专利说明书 No. 0400586)。随着在更多的人类肿瘤组织中对受体酪氨酸激酶的 EGF 家族进行测试,预期其将在其他癌症如甲状腺癌和子宫癌中将广泛流行。还已知 EGF 类型酪氨酸活性在正常细胞中很少被检测到,而在恶性细胞中则可更经常被检测到 (Hunter, *Cell*, 1987, 50, 823)。最近已经证明具有酪氨酸激酶活性的 EGF 受体在许多人癌症中过表达,如脑肿瘤、肺鳞状上皮细胞肿瘤、膀胱肿瘤、胃肿瘤、乳腺肿瘤、头颈肿瘤、食管肿瘤、妇科肿瘤和甲状腺肿瘤 (W J Gullick, *Brit. Med. Bull.*, 1991, 47, 87)。

[0011] 因此,已经认识到受体酪氨酸激酶抑制剂应具有作为哺乳动物癌细胞生长的选择性抑制剂的价值 (Yaish et al. *Science*, 1988, 242, 933)。这一观点得到了以下证据的支持,即制表菌素 (erbstatin)——一种 EGF 受体酪氨酸激酶抑制剂——特异性地减弱表达 EGF 受体酪氨酸激酶的移植的人乳腺癌在无胸腺裸小鼠中的生长,而对不表达 EGF 受体酪氨酸激酶的另一肿瘤的生长没有作用 (Toi et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1990, 26, 722.)。苯乙烯的各种衍生物也被认为具有酪氨酸激酶抑制特性 (欧洲专利申请 0211363、0304493 和 0322738), 并且可用作抗肿瘤剂。已经证明,作为 EGF 受体酪氨酸激酶抑制剂的两种这类苯乙烯衍生物,对接种到裸小鼠体内的人鳞状上皮细胞癌的生长有体内抑制作用 (Yoneda et al., *Cancer Research*, 1991, 51, 4430)。T R Burke Jr. 的一篇最新综述中公开了多种已知的酪氨酸激酶抑制剂 (*Drugs of the Future*, 1992, 17, 119)。

[0012] 根据专利申请 EP0520722、EP0566226 和 EP0635498 可知,某些在 4 位带有苯胺基取代基的喹唑啉衍生物具有受体酪氨酸激酶抑制活性。根据专利申请 EP0602851 还可知,

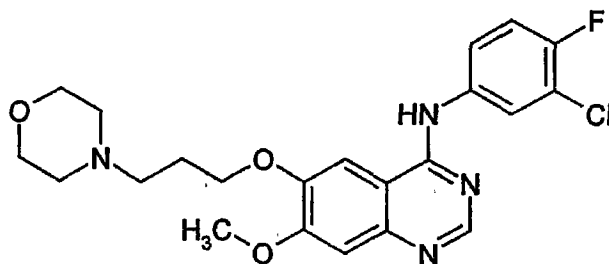
某些在 4 位带有杂芳基氨基取代基的喹唑啉衍生物也具有受体酪氨酸激酶抑制活性。

[0013] 根据专利申请 WO 92/20642 还可知某些芳基和杂芳基化合物抑制 EGF 和 / 或 PDGF 受体酪氨酸激酶。其中公开了某些喹唑啉衍生物,但是没有提及 4- 苯胺基喹唑啉衍生物。

[0014] Fry et al., Science, 1994, 265, 1093 中已经公开了 4- 苯胺基喹唑啉衍生物体外抗增殖作用。据称化合物 4-(3' - 溴苯胺)-6,7-二甲氧基喹唑啉为一种高度有效的 EGF 受体酪氨酸激酶抑制剂。

[0015] 还预期 EGF 类型受体酪氨酸激酶的抑制剂将可用于治疗其他细胞过度增殖类疾病如银屑病。AstraZeneca 已经开发并投产了式 II 的吉非替尼 (gefitinib, US5770599),

[0016]

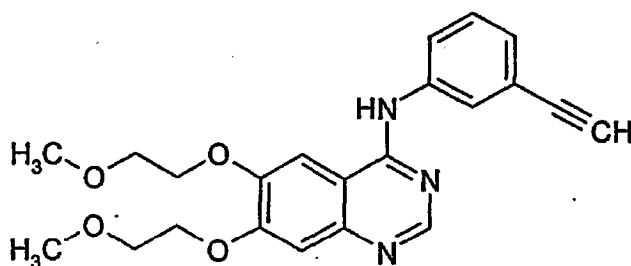


式 II

[0017] 其作为一种口服有效的、选择性表皮生长因子受体 - 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TK1)。其被标明作为单一疗法用于在铂基疗法和多西他赛化学疗法均失败后,对患有局部晚期或转移性非小细胞肺癌的患者进行继续治疗,所述患者正在或已经受益于吉非替尼。其商品名为 Iressa。

[0018] OSI Pharmaceuticals 已经开发并投产了式 III 的埃罗替尼 (Erlotinib, US 5747498),

[0019]



式 III

[0020] 其作为一种口服有效的、ATP 竞争性的 EGFR TK 小分子抑制剂。其目前被用作非小细胞肺癌 (NSCLC) 和胰腺癌的标准治疗方法。其活性在将其与标准的具有细胞毒性的抗生素类抗癌药相联合时预计会得到增强。其商品名为 Tarceva。

[0021] 此外,已经证明抗 EGFR 和 erbB2 的抑制性抗体 (分别为 erbitux® (c-225/ 西妥昔单抗 (cetuximab)) 和 herceptin® (曲妥珠单抗 (trastuzumab))) 在临床中可有效用于治疗选定的实体瘤 (在 Mendelsohn et al, 2000, 50ncogene, 19, 6550-6565 中有综述)。

[0022] 近来,已经在非小细胞肺癌 (NSCLC) 的某些亚组中发现 EGF 受体胞内催化结构域的 ATP 结合口袋中的突变。受体中存在突变似乎与对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼的响应有关 (Lynch et al, N Engl J Med 2004 ;350 :2129-2139 ;Paez et al, Science 2004 ;

304:1497-1500),但是诸如吉非替尼和埃罗替尼等化合物的临床益处不太可能受到单独的EGFR突变的调节这一点正在变得越来越明显。已经证明配体刺激会在突变的受体中导致一种与野生型受体中观察到的磷酸化模式不同的磷酸化模式,并且人们认为突变体EGF受体选择性转导NSCLC所依赖的存活信号。诸如吉非替尼等化合物对上述信号的抑制作用可能是导致这些药物效能的因素(Sordella et al. Science 2004;305:1163-1167)。类似地,近来已经在某些原发性肿瘤(如NSCLC、成胶质细胞瘤、胃肿瘤和卵巢肿瘤)中发现了erbB2激酶结构域中的突变(Stephens et al., Nature 2004;431:525-526)。因此,对野生型受体和突变受体中EGF和/或erbB2酪氨酸激酶的抑制是一个预期可产生抗癌效果的重要目标。

[0023] erbB类型受体酪氨酸激酶成员的扩增和/或活性已经在许多非恶性增殖障碍(如银屑病)中被检测到,并因此涉及在这些障碍中发挥作用(Ben-Bassat, Curr. Pharm. Pes., 2000, 6, 933; Elder et al., Science, 1989, 243, 811)、良性前列腺增生(BPH)(Kumar et al., Int. Urol. Nephrol., 2000, 32, 73)、动脉粥样硬化和再狭窄(Bokemeyer et al., Kidney Int., 2000, 58, 549)。因此,预期erbB类型受体酪氨酸激酶抑制剂将可用于治疗这些和其他非恶性的细胞过度增殖障碍。WO 96/09294、WO 96/15118、WO 96/16960、WO 96/30347、WO 96/33977、WO 96/33978、WO 96/33979、WO 96/33980、WO 96/33981、WO 97/03069、WO 97/13771、WO 97/30034、WO 97/30035、WO 97/38983、WO 98/02437、WO 98/02434、WO 98/02438、WO 98/13354、WO 99/35146、WO 01/21596、WO 01/55141和WO 02/18372均公开了某些在4位带有苯胺取代基的喹唑啉衍生物具有受体酪氨酸激酶抑制活性。WO 99/35132公开了某些4-(吡啶-5-基氨基)喹唑啉衍生物。然而,这些喹唑啉衍生物均未在喹唑啉环的5位上含有取代基。

[0024] WO 01/94341公开了某些携带5位取代基的喹唑啉衍生物为非受体酪氨酸激酶的Src家族的抑制剂,如c-Src、c-Yes和c-Fyn。WO 01/94341中没有公开吡啶基团的氮原子被含有芳基或杂芳基基团的取代基取代的4-(吡啶-5-基氨基)喹唑啉衍生物。

[0025] WO 03/040108和WO 03/040109均公开了某些携带5位取代基的喹唑啉衍生物为酪氨酸激酶抑制剂的erbB家族的抑制剂,特别是EGF和erbB2受体酪氨酸激酶的抑制剂。WO 03/040108和WO 03/040109均公开了某些4-(吡啶-5-基氨基)喹唑啉衍生物。所公开的喹唑啉衍生物均未在喹唑啉环的5位上含有酰基氨基乙氧基基团。

[0026] US-2004/0048880公开了某些4-苯胺基喹唑啉衍生物以及它们用于治疗肿瘤疾病的用途。所述喹唑啉衍生物在喹唑啉环的5位上不含取代基。WO 2004/46101公开了某些4-(吡啶-5-基氨基)喹唑啉衍生物,以及它们用作EGF和erbB2受体酪氨酸激酶抑制剂的用途。所述喹唑啉衍生物在喹唑啉环的5位上不含取代基。

[0027] WO 2004/093880和WO 2005/051923均公开了某些4-苯胺基喹唑啉衍生物以及它们用作erbB2受体酪氨酸激酶抑制剂的用途。这两篇文献均未公开4-(吡啶-5-基氨基)喹唑啉衍生物。

[0028] 仍然需要寻找与已知的erbB酪氨酸激酶抑制剂相比具有良好体内活性和改进的药理学特性的其他化合物,特别是作为选择性erbB2酪氨酸激酶抑制剂的化合物。例如,需要在以下方面具有有利的和/或改进的性质的新化合物,所述方面例如但不限于:(i)物理性质;(ii)有利的DMPK性质,如高生物利用度和/或有利的半衰期和/或有利的分布容积和

/或高吸收;(iii)降低发生临床药物-药物相互作用(例如细胞色素 P450 酶抑制或诱导)的倾向的因素;和(iv)在患者中发生 QT 间期延长的倾向降低的化合物,例如在 HERG 测定中无活性或有弱活性的化合物。

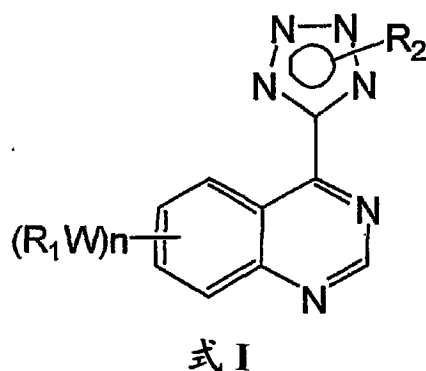
[0029] 令人吃惊的是,发明人现在已经发现本发明的一组选定的经取代的 4-(四唑-5-基)喹唑啉衍生物或者其可药用盐具有有效的抗肿瘤活性。

[0030] 用于制备本发明的喹唑啉衍生物或其可药用盐时的这类方法作为本发明另一特征给出,并且通过下述代表性实例来举例说明。必需的原料可通过有机化学的标准方法获得。这类原料的制备在所附的非限制性实施例中有所描述。或者,必需的原料可通过与那些所示方法类似的方法获得,这在有机化学领域普通技术人员的能力范围之内。

发明内容

[0031] 本发明涉及式 I 的经取代的 4-(四唑-5-基)-喹唑啉衍生物,

[0032]



[0033] 其中

[0034] n 为 1、2 或 3;

[0035] W 选自单键、-O-、-S-、-COR₆-、-NH-、-SO-、-SO₂-、-NR₆CO-、-CONR₆-、-SO₂NR₇-、-NR₇SO₂-或 -NR₈- (其中 R₆、R₇ 和 R₈ 各自独立地代表氢、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₅ 烯基、C₂-C₅ 炔基),

[0036] 或者每个 R₁ 均为 R₉, 其中 R₉ 独立地选自 C₁-C₆ 支链烷基、C₂-C₆ 支链烯基或 C₂-C₆ 支链炔基;

[0037] 或者每个 R₁ 独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、羟氨基、羧基、硝基、胍基、脲基、氰基、三氟甲基、叠氮基;

[0038] 或者每个 R₁ 独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、芳基、杂环基、R₃ 取代的芳基、R₃ 取代的杂环基、芳基 C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷氧基、(C₁-C₆) 烷酰氧基、R₅-芳氧基、C₁-C₆ 烷氧基 (alkoxy) C₁-C₆ 烷基氧基 (alkyloxy)、C₁-C₆ 烷氧基 -C₃-C₆ 环烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基 -R₅-芳氧基、C₁-C₆ 烷氧基 -杂环基氧基、C₁-C₆ 烷氧基 -稠合 -杂环基氧基、N-单 (C₁-C₆) 烷基氨基、N, N-二 (C₁-C₆) 烷基氨基、甲酰胺基、酰氨基、乙酰氨基、C₁-C₆ 烷氧基氨基、胍基、三氟甲氧基、烯基、炔基、芳基、杂环基、稠合芳基、稠合杂芳基和稠合杂环基;其中 R₃ 选自 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、芳基和芳烷基;R₅ 独立地为氢或 R₄;并且其中 R₄ 为 C₁-C₄ 烷基;

[0039] 或者每个 R₁ 独立地选自被以下基团取代的 R₉: 卤素、羟基、氨基、羟氨基、

羧基、硝基、胍基、脒基、氰基、三氟甲基、叠氮基；其中 R_9 选自 R_4 、 $-OR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-NHOR_4$ 、 $-OC(O)R_5$ 、P 和 $-QR_4$ ； R_6 为 R_3 、 $-OR_5$ 或 $-NR_5R_5$ ；P 选自哌啶子基、吗啉代、吡咯烷基 (pyrrolidino)、4- R_3 - 哌嗪 -1- 基、咪唑 -1- 基、4- 吡啶酮 -1- 基、 $-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基}) (CO_2H)$ 、苯氧基、苯基、苯磺酰基、 C_2-C_4 烯基和 $-(C_1-C_4 \text{ 亚烷基}) C(O)NR_5R_5$ ；并且 Q 为 S、SO 或 SO_2 ；

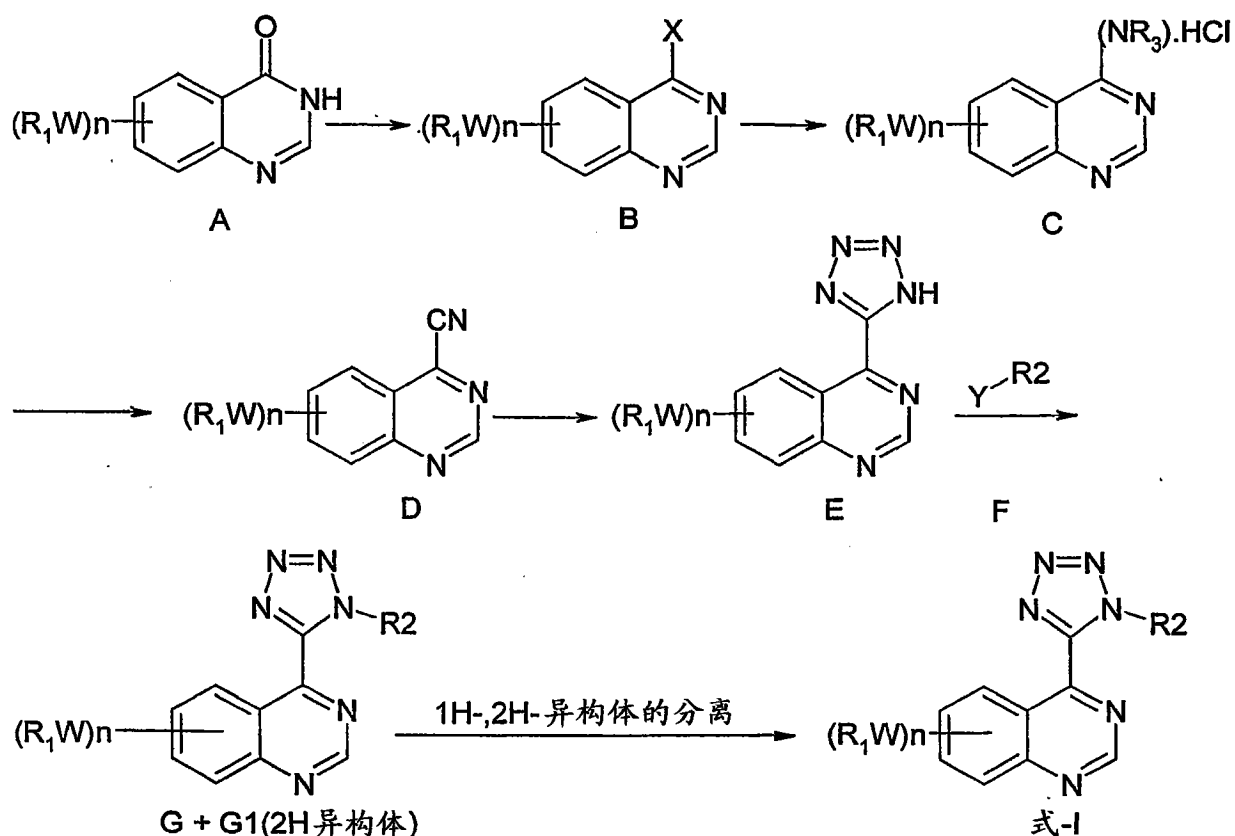
[0040] 或者每个 R_1 独立地选自：苯二甲酰亚氨基 $-(C_1-C_4)-$ 烷基磺酰氨基、苯甲酰氨基、苯磺酰氨基、3- 苯基脒基、2- 氧代吡咯烷 -1- 基、2, 5- 二氧代吡咯烷 -1- 基和 $R_4-(C_2-C_4)-$ 烷酰基氨基，并且其中所述 R_1 基团 $-NHSO_2R_4$ 、苯二甲酰亚氨基 $-(C_1-C_4)-$ 烷基磺酰氨基、苯甲酰氨基、苯磺酰氨基、3- 苯基脒基、2- 氧代吡咯烷 -1- 基、2, 5- 二氧代吡咯烷 -1- 基和 $R_4-(C_2-C_4)-$ 烷酰基氨基任选地被 1 个或 2 个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷基、氰基、甲磺酰基和 C_1-C_4 烷氧基的取代基所取代。

[0041] R_2 为氢或选自以下的基团： C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 (C_1-C_6) 羰基氧基烷基、 R_4 - 芳基、 $(R_{11})_m$ 取代的 R_4 - 芳基——其中 $m = 1, 2$ 或 3 并且 R_{11} 独立地选自氢、卤素、羟基、羟氨基、羧基、硝基、胍基、脒基、氰基、三氟甲基、叠氮基或 R_3 (如上文所定义的)——、 R_4 - 稠合的芳基、 $(R_{10})_m$ 取代的 R_4 - 稠合的芳基、 R_4 - 杂环基、 $(R_{11})_m$ 取代的 R_4 - 杂环基、 R_4 - 稠合的杂环基、 $(R_{11})_m$ 取代的 R_4 - 稠合的杂环基、 $R_4-C_1-C_6$ 烷氧基、 $(R_{11})_m$ 取代的 $R_4-C_1-C_6$ 烷氧基、 $R_4-C_3-C_6$ 环烷基氧基、 $(R_{11})_m$ 取代的 $R_4-C_3-C_6$ 环烷基氧基、 C_1-C_6 烷氧基- R_5 - 芳氧基、 $(R_{11})_m$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基- R_5 - 芳氧基、 C_1-C_6 烷氧基-杂-环基氧基、 $(R_{11})_m$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基-杂环基氧基、 C_1-C_6 烷氧基稠合的杂环基氧基、 $(R_{11})_m$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基稠合的杂环基氧基、N- 单 (C_1-C_6) 烷氨基、 $(R_{11})_m$ 取代的 N- 单 (C_1-C_6) 烷氨基、N, N- 二 (C_1-C_6) 烷氨基、 $(R_{11})_m$ 取代的 N, N- 二 (C_1-C_6) 烷氨基、甲酰胺基、酰氨基、乙酰氨基、 C_1-C_6 烷氧基氨基、胍基、三氟甲氧基、 C_2-C_6 烯基、 $(R_{11})_m$ 取代的 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $(R_{11})_m$ 取代的 C_2-C_6 炔基。

具体实施方式

[0042] 式 I 的化合物及其可药用盐可通过任何已知可用于所述化学上相关的化合物的方法制备。一般而言，所述活性化合物可用来源自前体经取代的 4H- 喹唑啉 -4- 酮的适合的经取代的 4- 卤代喹唑啉化合物制备。本发明的活性化合物可通过下述合成方案 I 制备。

[0043]



[0044] 方案 I

[0045] R_1 、 R_2 、 R_3 和 W 具有如上文所定义的含义。

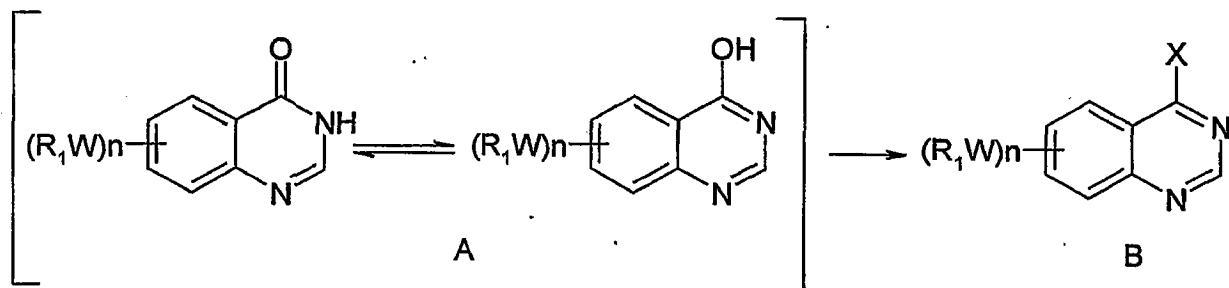
[0046] 其中 X 为卤素或磺酰基离去基团。

[0047] 其中 Y 为卤素或磺酰基离去基团。

[0048] 各种式 I 的化合物可通过以下方式制备：

[0049] (a) 用卤化剂处理式 A 的化合物以获得式 B 的 4- 卤代喹唑啉衍生物，其中所述卤化剂如亚硫酸卤、三卤化磷、五卤化磷、三卤化磷酰，

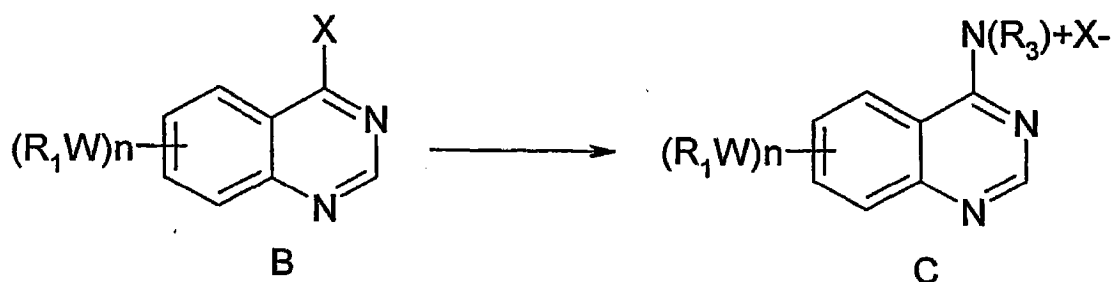
[0050]



[0051] 其中 R_1 、 W 和 n 具有如上文所定义的含义。所述反应可以在完全无任何溶剂的情况下或者在使用诸如二氯甲烷、二氯乙烷、甲苯、二甲苯、环己烷等的溶剂的情况下进行。将反应温度维持在 25°C 至 150°C 之间，优选其为卤化剂的回流温度。

[0052] (b) 用三烷基胺 (NR_3 ，其中 R_3 具有如上文所定义的含义) 在适合的溶剂中处理式 B 的化合物以获得经取代的喹唑啉基-4- 三烷基季铵卤化物盐，其中所述适合的溶剂如甲苯、二甲苯、环己烷或 C_1 - C_6 直链或支链烯烃

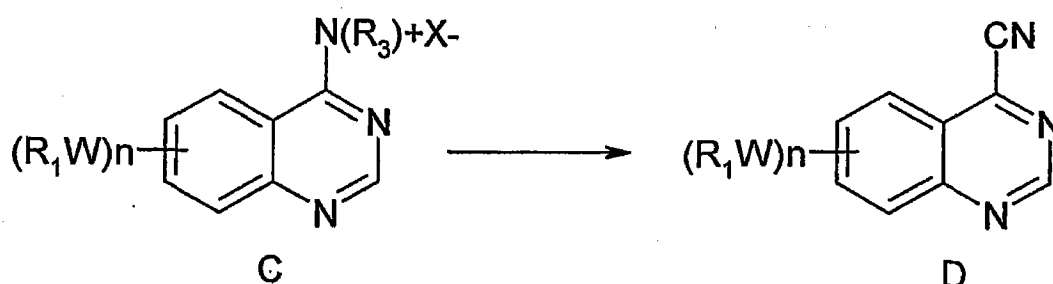
[0053]



[0054] 将反应温度维持在 25℃至 150℃之间,优选室温条件。

[0055] (c) 用氰化剂在适合的溶剂中处理式 C 的化合物以获得式 D 的经取代的 4-氨基喹啉,其中所述氰化剂如氰化钠、氰化钾、氰化亚铜、氰化三烷基甲硅烷等,所述适合的溶剂如甲苯、二甲苯、环己烷或者 C₁-C₆ 直链或支链烯烃、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、甲酰胺等,

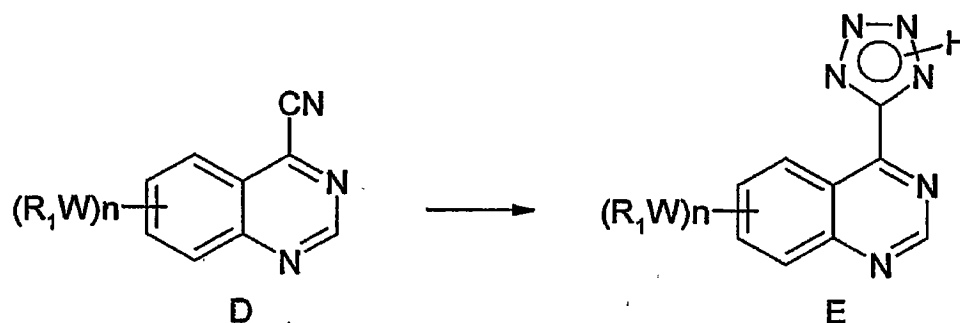
[0056]



[0057] 其中 R₁ 和 n 具有如上文所定义的含义。反应温度维持在 25℃至 150℃之间,优选 100℃至 125℃。

[0058] (d) 用叠氮化剂处理式 D 的化合物以获得式 E 的化合物,其中所述叠氮化剂如叠氮化钠、叠氮化三烷基甲硅烷等,

[0059]



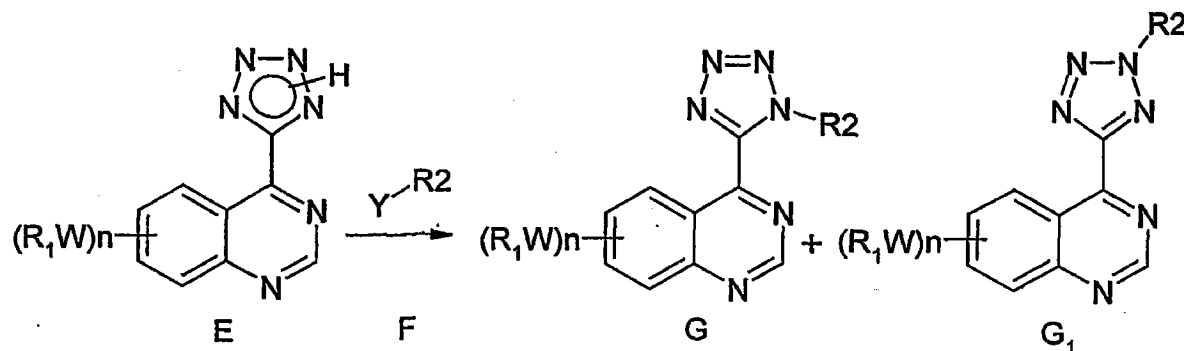
[0060] 其中 R₁ 和 n 具有如上文所定义的含义。

[0061] 所述反应优选地在存在适合的溶剂或稀释剂的情况下进行,所述溶剂或稀释剂例如,烷醇如甲醇、乙醇、异丙醇;酯类溶剂如乙酸乙酯;卤化物溶剂如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳;醚类溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷;芳香烃溶剂如甲苯;或者偶极非质子溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砷。

[0062] 所述反应可以方便地在例如 10-150℃的温度范围下进行,优选 50-120℃。

[0063] (e) 在使用碱的情况下,用式 F 的烷基化剂 (Y 和 R₂ 具有如上文所定义的含义) 处理式 E 的化合物,其中所述碱如碱金属碳酸盐、氢氧化物、金属氢化物、金属醇盐、四烷基胍、烷基锂、LDA 等。

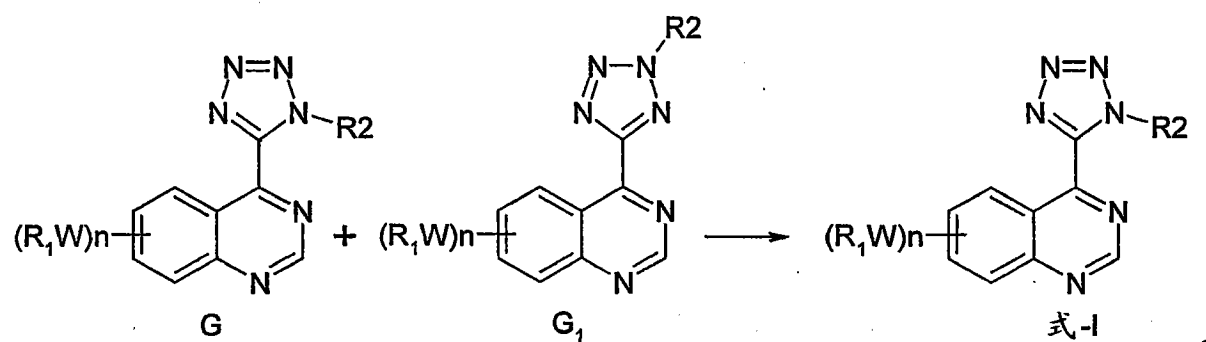
[0064]



[0065] 所用的溶剂为乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、四氢呋喃、甲苯等。所述反应可以方便地在例如 10–150℃ 的温度范围下进行, 优选 20–80℃。

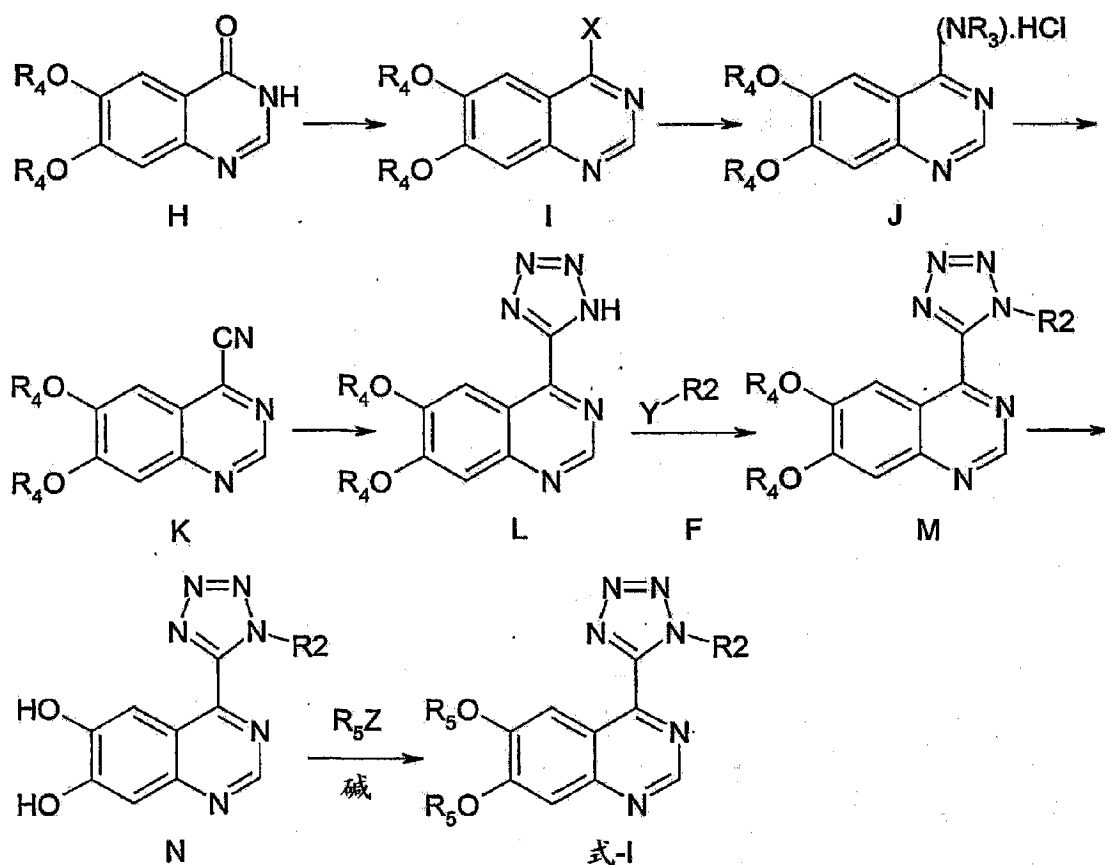
[0066] (f) 通过从适合的溶剂中重结晶或者通过制备型色谱法纯化式 G (及其异构体式 G₁) 的化合物混合物以获得所需的 1H-四唑基衍生物

[0067]



[0068] 在 6,7 位上具有氧连接的取代的式 I 的化合物及其可药用盐可通过任何已知可用于化学上相关的化合物的方法制备。一般而言, 所述活性化合物可用来源自前体经取代 4H-喹唑啉-4-酮的适合的经取代的 4-氯-6,7-O-保护的喹唑啉化合物制备。式 I 的活性化合物可通过下述合成方案 II 制备。

[0069]



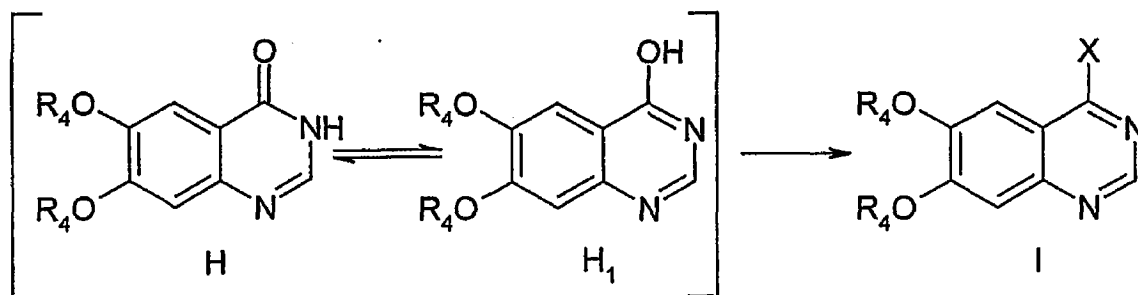
[0070] 方案 II

[0071] 其中 R_4 和 R_5 具有如上文所述的定义, 并且 Y 为适合的保护基团如酰基、苯甲基、苯甲酰基、甲硅烷基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳烷基磺酰基等; Z 为卤素或适合的含有离去基团的砒。

[0072] 0-烷基化步骤中所用的碱取自碱性碳酸盐、碱类氢氧化物、金属醇盐、碱性氢化物、烷基锂、四甲基胍等。

[0073] (a) 用卤化剂处理式 H 的化合物 (或者其式 H_1 的互变异构体) 以获得式 B 的 4-卤代喹啉衍生物, 其中所述卤化剂如亚硫酸卤、三卤化磷、五卤化磷、三卤化磷酰,

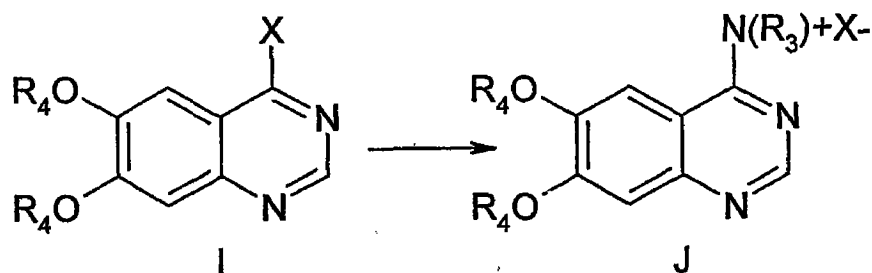
[0074]



[0075] 其中 R_4 和 X 具有如上文所定义的含义。所述反应在完全无任何溶剂的情况下或者在使用诸如二氯甲烷、二氯乙烷、甲苯、二甲苯、环己烷等溶剂的情况下进行。将反应温度维持在 $25^{\circ}C$ 至 $-150^{\circ}C$ 之间, 优选其为卤化剂的回流温度。

[0076] (b) 用三烷基胺 (NR_3 , 其中 R_3 具有如上文所定义的含义) 处理式 I 的化合物。

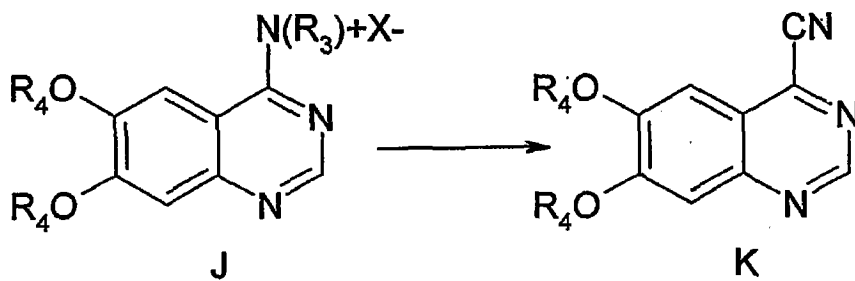
[0077]



[0078] 所述反应在适合的溶剂中进行以获得经取代的喹唑啉-4-基-三烷基季铵卤化物盐,所述适合的溶剂如甲苯、二甲苯、环己烷或者 C_1 - C_6 直链或支链烯烃。将反应温度维持在 25°C 至 150°C 之间,优选处于室温条件下。

[0079] (c) 用氰化剂在适合的溶剂中处理式 J 的化合物以获得式 K 的经取代的 4- 氰基喹唑啉,所述氰化剂如氰化钠、氰化钾、氰化亚铜、氰化三烷基甲硅烷等,所述溶剂如甲苯、二甲苯、环己烷或者 C_1 - C_6 直链或支链烯烃、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、甲酰胺等,

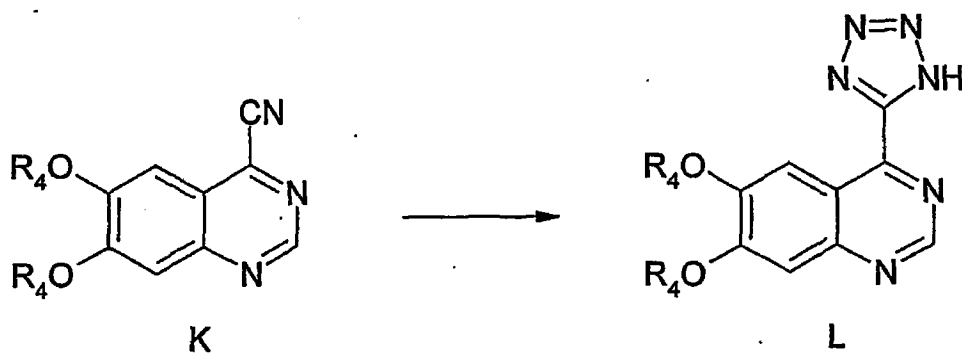
[0080]



[0081] 其中 R_3 、 R_4 和 X 具有如上文所定义的含义。将反应温度维持在 25°C 至 150°C 之间,优选 100°C 至 -125°C 。

[0082] (d) 用叠氮化剂处理式 K 的化合物,所述叠氮化剂如叠氮化钠、叠氮化钾、叠氮化三烷基甲硅烷等

[0083]



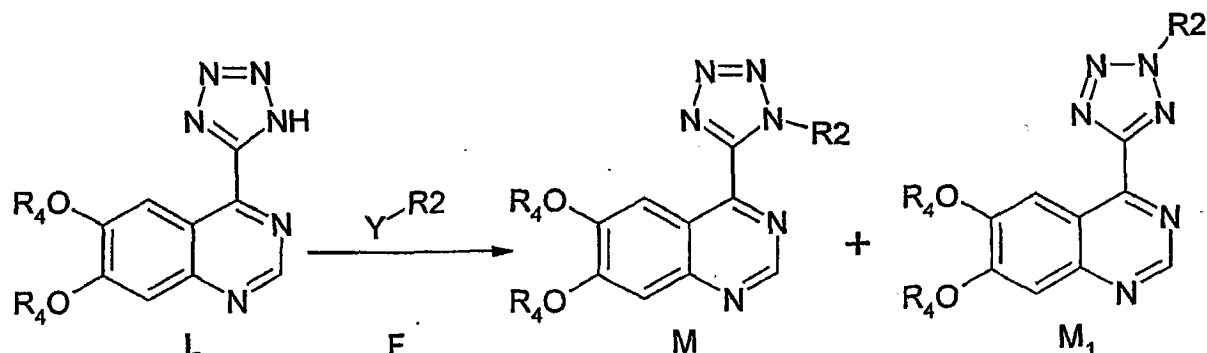
[0084] 所述反应优选地在存在适合的溶剂或稀释剂的情况下进行,所述溶剂或稀释剂例如烷醇如甲醇、乙醇、异丙醇;酯类如乙酸乙酯;卤化溶剂如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳;醚类溶剂如四氢呋喃或 1,4- 二噁烷;芳香烃溶剂如甲苯;或者偶极非质子溶剂如 N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷-2- 酮或二甲基亚砷。

[0085] 所述反应可以方便地在例如 10 - 150°C 的温度范围下进行,优选 50 - 120°C 。

[0086] (e) 在使用碱的情况下,用烷化剂式 F 化合物 (Y 和 R_2 具有如上文所定义的含义)

处理式 L 的化合物,其中所述碱如碱金属碳酸盐、氢氧化物、氢化物、四烷基胍、烷基锂、LDA 等。

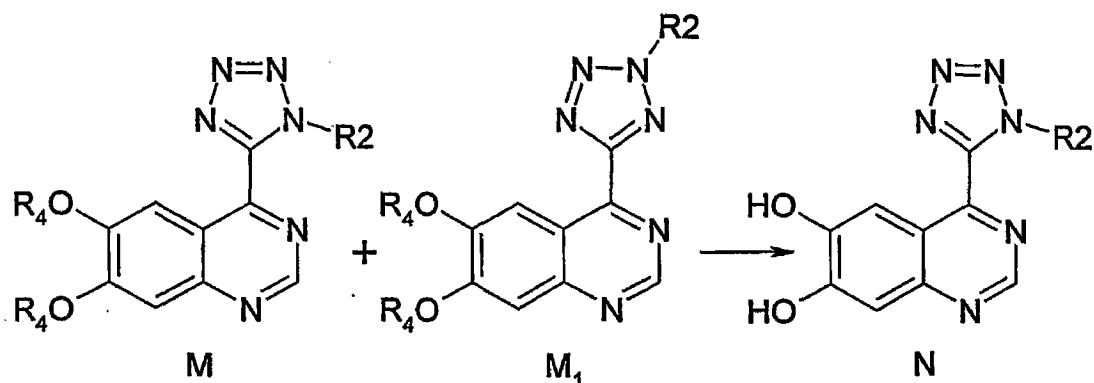
[0087]



[0088] 所用的溶剂为乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、四氢呋喃、甲苯等。所述反应可以方便地在例如 10-150°C 的温度范围下进行,优选 20-80°C。

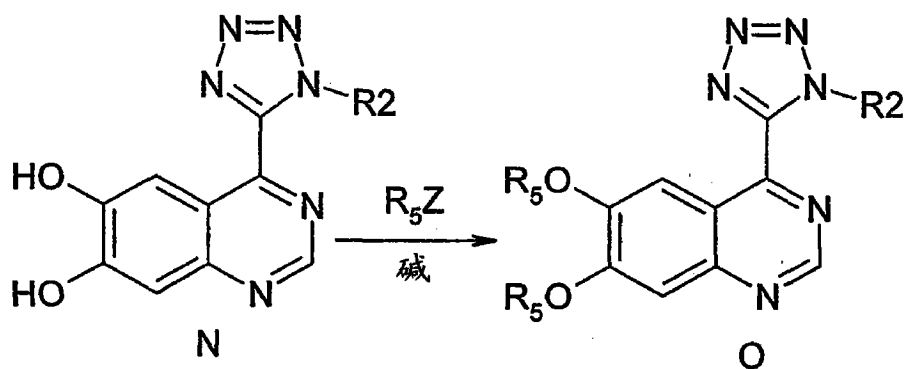
[0089] (f) 通过从适合的溶剂中重结晶或者通过制备型色谱法纯化式 M (及其异构体 M₁) 化合物的混合物以获得式 N 的 1H 四唑基衍生物

[0090]



[0091] (g) 在使用碱的情况下,使式 N 的化合物与式 R₅Z 的烷基化剂 (其中 Z 和 R₅ 具有如上文所定义的含义) 反应,其中所述碱如碱金属碳酸盐、氢氧化物、金属氢化物、四烷基胍、烷基锂、LDA 等。所用的溶剂为乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、四氢呋喃、甲苯等。所述反应可以方便地在例如 10-150°C 的温度范围下进行,优选 20-80°C。

[0092]



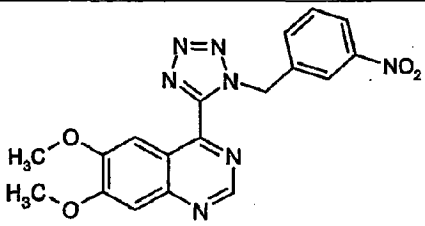
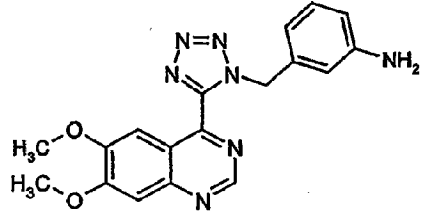
[0093] 还应理解,某些式 I 的喹唑啉衍生物能够以溶剂化形式以及非溶剂化的形式 (例如水合形式) 存在。应理解本发明涵盖了所有这些溶剂化形式,它们均具有抗增殖活性。

[0094] 本发明喹唑啉衍生物的适合的可药用盐为,例如本发明喹唑啉衍生物的具有足够碱性的单酸或二酸加成盐,例如与无机酸或有机酸的酸加成盐,所述无机酸或有机酸例如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、柠檬酸、马来酸、酒石酸、富马酸、甲磺酸或 4- 甲苯磺酸。

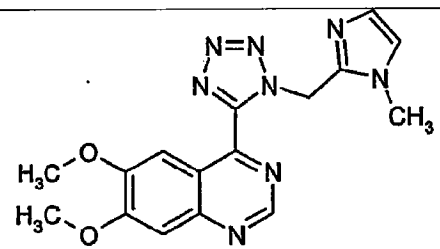
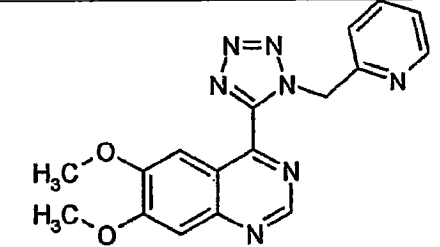
[0095] 最具体地,本发明涉及式 I 的新中间体化合物,其选自如下化合物:

[0096] 式 IV 至 VII 的 6,7- 二甲氧基取代的 4-(四唑-5-基)喹唑啉衍生物

[0097]

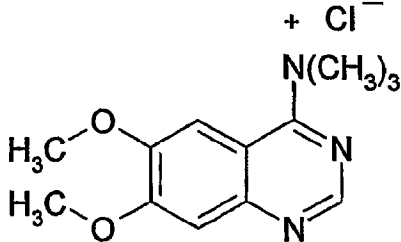
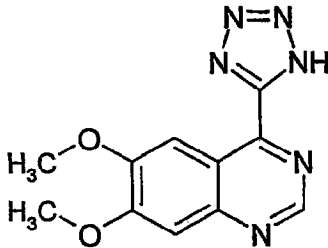
化合物编号	结构	化学名
IV		6,7-二甲氧基-4-(1-(3-硝基苯甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉
V		6,7-二甲氧基-4-(1-(3-氨基苯甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉

[0098]

化合物编号	结构	化学名
VI		6,7-二甲氧基-4-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉
VII		6,7-二甲氧基-4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-四唑-5-基)-喹唑啉

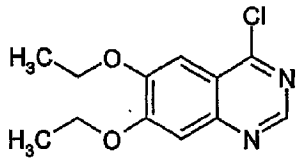
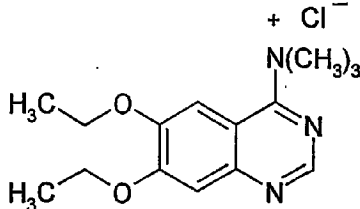
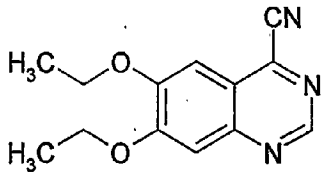
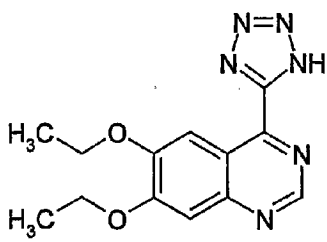
[0099] i) 6,7- 二甲氧基喹唑啉衍生物

[0100]

化合物编号	结构	化学名
IV b		(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)-三甲基氯化铵
IV d		6,7-二甲氧基-4-(1H-四唑-5-基)喹唑啉

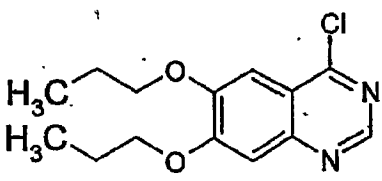
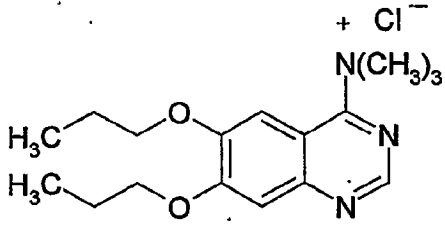
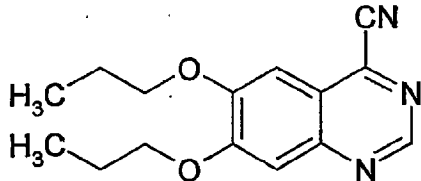
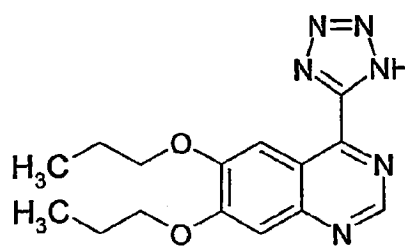
[0101] 5 ii) 6,7-二乙氧基喹唑啉衍生物

[0102]

化合物编号	结构	化学名
VIII a		4-氯-6,7-二乙氧基-喹唑啉
VIII b		(6,7-二乙氧基-4-喹唑啉基)-三甲基氯化铵
VIII c		4-氰基-6,7-二乙氧基-喹唑啉
VIII d		6,7-二乙氧基-4-(1H-四唑-5-基)喹唑啉

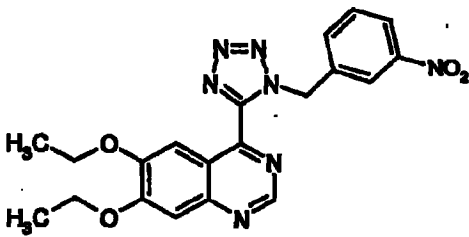
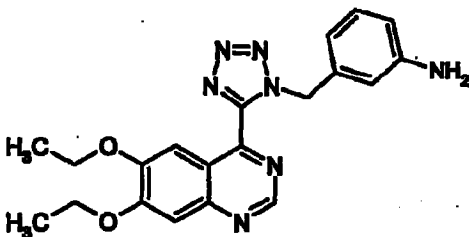
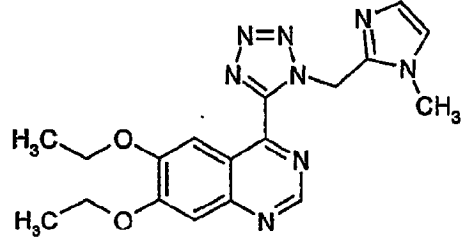
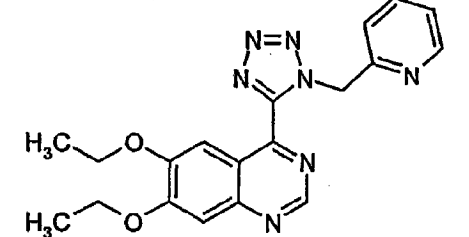
[0103] iii) 6,7-二正丙氧基喹唑啉衍生物

[0104]

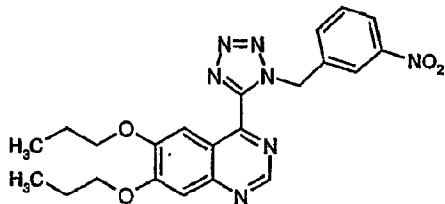
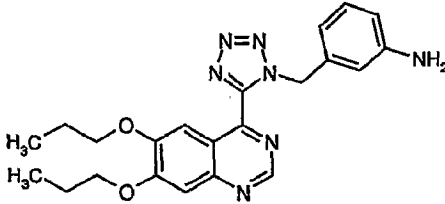
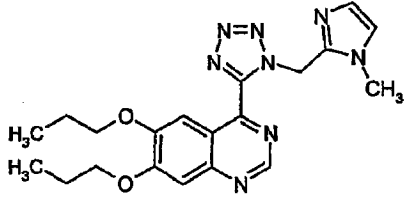
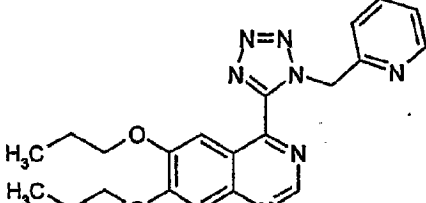
化合物编号	结构	化学名
XII a		4-氯-6,7-二丙氧基-喹唑啉
XII b		(6,7-二丙氧基-4-喹唑啉基)-三甲基氯化铵
XII c		4-氰基-6,7-二丙氧基-喹唑啉
XII d		6,7-二丙氧基-4-(1H-四唑-5-基)喹唑啉

[0105] iv) 式 VIII-XI 的 6,7-二乙氧基取代的 4-(四唑-5-基)喹唑啉衍生物

[0106]

化合物编号	结构	化学名
VIII		6,7-二乙氧基-4-(1-(3-硝基苯甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉
IX		3-((5-(6,7-二乙氧基喹唑啉-4-基)-1H-四唑-1-基)甲基)苯胺
X		6,7-二乙氧基-4-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉
XI		6,7-二乙氧基-4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉

[0107] v) 式 XII 至 XV 的 6,7-二-正丙氧基取代的-4-(四唑-5-基)喹唑啉衍生物
[0108]

化合物编号	结构	化学名
XII		6,7-二-正丙氧基-4-(1-(3-硝基苯甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉
XIII		3-((5-(6,7-二-正丙氧基喹唑啉-4-基)-1H-四唑-1-基)甲基)苯胺
XIV		4-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-1H-四唑-5-基)-6,7-二-正丙氧基喹唑啉
XV		6,7-二-正丙氧基-4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉

[0109] 在本发明中,应理解对于某些式 I 的化合物因一个或多个含有非对称碳原子的取代基而可能以光学活性或外消旋形式存在,本发明涵盖具有抗增殖活性的任何这类光学活性或外消旋形式。可通过本领域中公知的有机化学标准技术进行光学活性形式的合成,例如通过由光学活性原料合成或者通过拆分外消旋形式。

[0110] 体外研究

[0111] MTT 增殖测定

[0112] MTT[3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑溴盐]测定法——由 Mosmann 于 1983 年首次描述——是基于活细胞的线粒体脱氢酶能够切割浅黄色 MTT 的四唑盐环并且形成很大程度上无法透过细胞膜的深蓝色甲臞(formazan)晶体,从而导致其在健康细胞内积累。通过加入去垢剂来增溶细胞会导致该晶体的释放,这些晶体被溶解。存活细胞的数量与所产生的甲臞产物的水平成正比。于是就可以使用简单的比色测定法对颜色定量。该测定是使用浓度为 0-1000ng/ml 埃罗替尼及其衍生物在 A549 和 H1299 细胞中完成的。所述方案根据 ATCC 并且按照厂商的说明书进行(目录号 30-1010K)。

[0113] 蛋白质印迹分析

[0114] 使用通过 MTT 增殖测定法测定的理想药物浓度在适宜的培养基中处理 1×10^6 A549 或 H1299 细胞 72 小时,之后提取细胞溶解产物并且在还原条件下在 10% SDS PAGE 凝胶上分离。将所述凝胶印迹到经处理的尼龙膜 (Bio-Rad) 上,并且针对 EGFR、PI3K 和 AKT 进行免疫探测。

[0115] 基质胶侵袭测定

[0116] 使用改良博伊登室测定法评估在多种浓度的 NRC 化合物 (由 MTT 测定确定) 存在下 H1299 或 A549 细胞的体外侵袭。将细胞用这些化合物处理 48 小时。将 1×10^6 个细胞悬于 600 μ l 添加有 0.2% BSA 的无血清培养基中,并且将其置于涂覆有基质胶 (0.7mg/ml) 的 transwell 小室 (Corning Costar Fischer Scientific Cat#07-200-158, PittsburghPA) 的上室中。将该小室的下室用 200 μ l 无血清培养基填充,使细胞迁移 24 小时。温育之后,将细胞固定并且用 Hema-3 染色,然后按照前人所述进行定量 (Mohanam, et al., 1993)。将迁移的细胞定量表示侵袭百分数。

[0117] 体外血管生成测定

[0118] 为确定埃罗替尼及其衍生物的抗血管生成特性,按照先前所述使用理想的药物浓度处理 A549 细胞 72 小时,之后使用无血清培养基替代完全培养基孵育 12 小时。该无血清培养基被称为条件培养基,并且用于按照标准方案对生长至 80% 汇合的 HMEC 细胞进行血管生成诱导。

[0119] 蛋白质印迹分析

[0120] 按照前文所述,使用由 MTT 增殖测定法测定的理想药物浓度在适宜的培养基中处理 1×10^6 A549 或 H1299 细胞 72 小时,然后进行蛋白质印迹。使用 A549 细胞时,上述化合物诱导 EGFR 表达水平产生剂量依赖性下降。当用上述化合物处理 H1299 细胞时,其 EGFR 表达水平显示出类似的下降,但是反应性低于 A549 细胞。

[0121] 基质胶侵袭测定

[0122] 按照材料和方法中所述进行基质胶侵袭。使用 A549 细胞时,对照化合物埃罗替尼以剂量依赖性方式 (100 至 800ng/ml) 降低侵袭作用。上述化合物在 1/10 的浓度 (10-80ng/ml) 时即可导致与埃罗替尼类似的侵袭抑制。使用 H1299 细胞时,观察到类似的侵袭抑制模式。

[0123] 体内研究:

[0124] 上述化合物对裸小鼠中皮下肺肿瘤的作用

[0125] 方法

[0126] 给裸小鼠的右后肢侧移植 2×10^6 个 A549 细胞。在观察到肿瘤 ($> 2\text{mm}$) 后,即对小鼠进行口服或 ip 注射埃罗替尼以及剂量为埃罗替尼的 1/10 的上述化合物的处理。根据一项文献检索结果,100mg/kg 埃罗替尼被确定为基线剂量。上述化合物在 1/10 的浓度 (10-80ng/ml) 时即可导致与埃罗替尼类似的肿瘤生长抑制。

[0127] 本发明的优势:

[0128] 1. 上述新的化合物优于非小细胞肺癌的现有标准疗法如吉非替尼和埃罗替尼,并且有可能用在肺癌治疗中。

[0129] 2. 上述新的化合物也可用于其他领域如胰腺癌,并且有可能用在胰腺癌治疗中。

[0130] 3. 上述新的化合物也可用于其他领域如咽喉癌和口腔癌,并且有可能用在咽喉癌和口腔癌治疗中。

[0131] 接下来将结合下述具体实施例更加详细地描述本发明,这些实施例不应被解释为对本发明范围的限制。

[0132] 实验步骤

[0133] 实施例-1:

[0134] 1a) 4-氯-6,7-二甲氧基-喹唑啉的制备

[0135]



化合物-IVa

[0136] 将 720.0g (6.05mol) 亚硫酰氯和 50.0g (0.243mol) 6,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮倒入 2.0L 的 4 颈圆底烧瓶中,所述烧瓶连接有机机械搅拌器、温度计套管和双表面回流冷凝器。使反应物温度升高至回流温度 ($78-80^{\circ}\text{C}$)。在回流温度下缓慢加入 20.0ml 二甲基甲酰胺。将反应物温度维持在回流温度下并搅拌 7-8 小时。在低于 70°C 的温度和真空条件下将亚硫酰氯完全蒸馏掉。将反应物温度在氮气气氛下冷却至 $40^{\circ}\text{C}-45^{\circ}\text{C}$,边搅拌边加入 1000.0ml 己烷。将反应物温度维持在 $40^{\circ}\text{C}-45^{\circ}\text{C}$ 下 30-45 分钟。将反应物温度冷却至 $25-30^{\circ}\text{C}$ 。在氮气气氛下,将反应物温度维持在 $25-30^{\circ}\text{C}$ 下 45-60 分钟。在氮气气氛下过滤固体。将固体用 250.0ml 己烷洗涤。将化合物在含有五氧化二磷的真空盘架干燥器中在 $30-35^{\circ}\text{C}$ 下干燥,直至干燥损失不超过 0.50% w/w。获得 52.50g (理论产率为 96.33%) 黄色产物。

[0137] 熔点范围: $214-220^{\circ}\text{C}$ 。

[0138] HPLC 纯度: 96.5%。

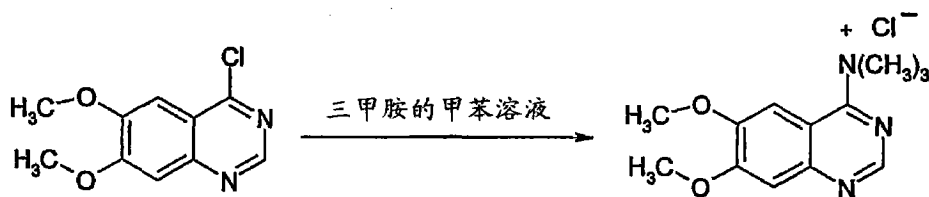
[0139] 光谱数据: FT-IR (KBr): 3060, 3041, 2951, 2838, 1618, 1562, 1505, 1429, 1360, 1336, 1232, 1163, 966, 878, 853, 806, 656, 615, 493, 471.

[0140] ^1H NMR ($\text{MSO}-d_6$): δ 值 (ppm): 3.89-3.91 (m) 2 (O-CH₃) (6H), 7.37 (s) Ar-Ha (1H), 7.46 (s) Ar-Hb (1H), 9.01 (s) Hc (1H).

[0141] ^{13}C NMR: δ 值 (ppm): 56.55 (2C), 101.69 (1C), 105.95 (1C), 113.39 (1C), 134.28 (1C), 148.01 (1C), 150.15 (1C), 155.68 (1C), 157.30 (1C), 157.80 (1C) 质谱: 225.6 [M+1], 224.6 [M]

[0142] 1b) (6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)-三甲基氯化铵的制备

[0143]



化合物-IVb

[0144] 实验步骤:将 6.50L 的三甲基胺的甲苯溶液倒入 10.0L 4 颈圆底烧瓶中,所述烧瓶连接有机械搅拌器、温度计套管和冷凝器。将反应物冷却至 15-20℃。在 15-20℃下,边搅拌边加入 50.0g(0.22mol) 的 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉。在 15-20℃下将反应物搅拌 60-90 分钟。过滤掉不可溶的化合物,并且将滤液收集到 10.0L 的 4 颈圆底烧瓶中。用塞子封住烧瓶。将溶液在 25-35℃下贮藏 7 天,不进行搅拌。在氮气气氛下过滤固体,并且将固体用 100.0ml 甲苯洗涤。将化合物在含有五氧化二磷的真空盘架干燥器中在 30-35℃下干燥,直至干燥损失不超过 1.0% w/w。获得 38.80g(理论产率为 61.45%) 浅黄色产物。

[0145] 熔点范围:218-224℃。

[0146] HPLC 纯度:94.8%。

[0147] 光谱数据:FT-IR(KBr):3416,3027,1615,1509,1479,1447,1413,1361,1350,1276,1239,1205,1168,975,884,830,662,572.

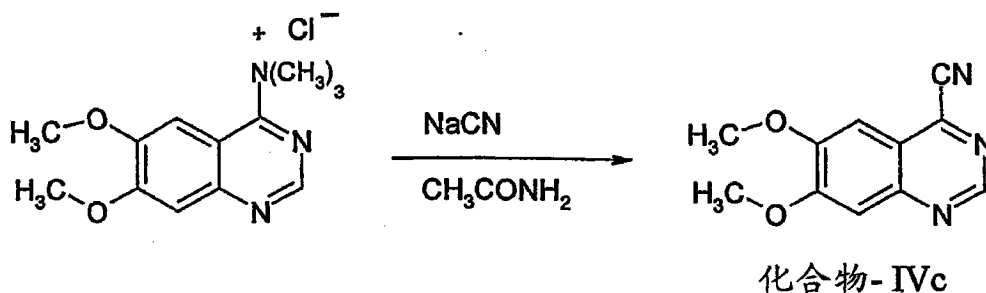
[0148] ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 值(ppm):2.27(s) N-(CH $_3$) $_3$ (9H), 3.83(s) 2(O-CH $_3$) (6H), 7.24(s) Ar-Ha (1H), 7.41(s) Ar-Hb (1H), 8.49(Hc) (1H).

[0149] ^{13}C NMR δ 值(ppm):51.1(3C), 56.12C), 103.5(1C), 108.9(1C), 119.2(1C), 148.1(1C), 152.3(1C), 154.9(1C), 159.2(1C), 178.1(1C)

[0150] 质谱:284.5[M+1], 283.4[M]

[0151] 1c) 4-氰基-6,7-二甲氧基-喹啉的制备

[0152]



[0153] 实验步骤:将 1800.0ml 甲苯和 37.0g(0.13mol) (6,7-二甲氧基-4-喹啉基)-三甲基氯化铵倒入 3.0L 4 颈圆底烧瓶中,所述烧瓶连接有机械搅拌器、温度计套管、冷凝器和迪安-斯达克(dean-stark)装置。使反应物温度在共沸条件下升高至回流温度。将反应物温度维持在回流温度,直至分离出理论量的水。在水分离完成后,蒸馏掉 400.0ml 甲苯。将反应物温度冷却至 95-100℃。在 95-100℃下加入 46.0g(0.78mol) 乙酰胺。将反应物温度维持在 95-100℃下 20-30 分钟。在 95-100℃下加入 19.80g(0.40mol) 氰化钠。将反应物温度维持在 95-100℃下 20-30 分钟。使反应物温度在共沸条件下升高至回流温度。将反应物温度维持在回流温度,直至通过共沸法完成水分离。水分离完成后,将反应物温度冷却至 95-100℃。在氮气气氛下,将反应物温度维持在 90-95℃下 6-7 小时。将反应物温度冷却至 25-30℃。加入 200.0ml 的 DM 水。搅拌反应物 20-30 分钟,然后使其沉降 15-20 分钟。分离上层有机层并且放在旁边。将水层倒入萃取烧瓶中。用 3x300ml 甲苯萃取化合物。合并所有有机层,并且将其倒入锥形瓶中。将有机层用 50g 硫酸钠干燥。加入 10.0g 活性炭。将反应物温度升高至 50-55℃。将反应物温度维持在 50-55℃下 30-45 分钟。利用 hyflow 床过滤硫酸钠和炭,并且用 250.0ml 甲苯洗涤所述硫酸钠和炭。将滤液倒入烧瓶中,并且在不超过 65℃的反应物温度下,在高真空度下完全蒸馏掉甲苯。将反应物温度冷却至

25-30℃。加入 100.0ml 异丙醚。将反应物在 25-30℃下搅拌 45-60 分钟。过滤固体并且用 25.0ml 异丙醚洗涤固体。将化合物在 50-55℃下干燥。获得 22.40g(理论产率 79.85%) 浅黄色产物。

[0154] 熔点范围 :218.1℃ -219.2℃。

[0155] HPLC 纯度 :96.5%。

[0156] 光谱数据 :FT-IR(KBr) :3408, 2927, 2233, 1614, 1578, 1549, 1502, 1357, 1290, 1230, 1175, 981, 882, 843, 822, 663, 569, 494.

[0157] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 值 (ppm) :4.04(s) 2(O-CH₃) (6H), 7.30(s) Ar-Ha(1H), 7.51(s) Ar-Hb, 9.23(s) Ar-Hc(1H)

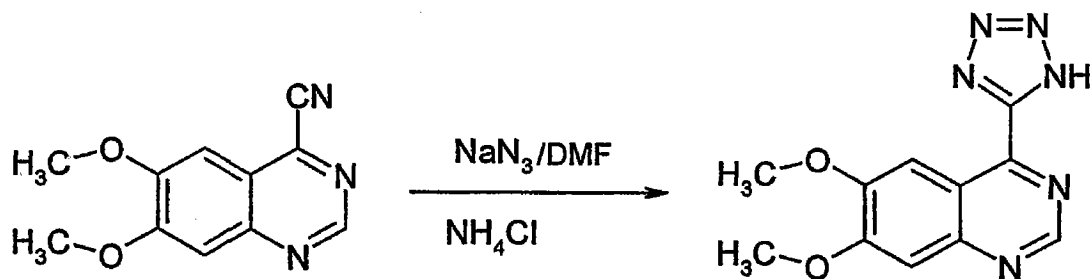
[0158] ^{13}C NMR δ 值 (ppm) :56.70(2C), 100.88(1C), 106.67(1C), 114.92(1C), 120.82(1C), 137.61(1C), 148.83(1C), 152.57(1C), 153.0(1C), 157.62(1C).

[0159] Mass :217.22[M+2], 216.21[M+1]

[0160] 质谱 :217.22[M+2], 216.21[M+1]

[0161] 1d) 6,7-二甲氧基-4-(1H-四唑-5-基) 喹唑啉的制备

[0162]



化合物-1d

[0163] 实验步骤 :将 400.0ml 二甲基甲酰胺和 20.0g(0.09mol) 4-氰基-6,7-二甲氧基喹唑啉在氮气气氛下倒入 1.0 L 4 颈圆底烧瓶中,所述烧瓶连接有机机械搅拌器、温度计套管和冷凝器。在 25-35℃下倒入 6.80g(0.10mol) 叠氮化钠和 5.50g(0.10mol) 氯化铵。在 25-35℃下将反应物搅拌 15-20 分钟。在 25-35℃下将反应物搅拌 15-20 分钟。使反应物温度升高至 110-115℃。将反应物温度维持在 110-115℃下 8-9 小时。在 110-115℃下过滤无机固体,并且将滤液收集到锥形瓶中。使滤液冷却至 25-30℃。将 4000.0ml 乙酸乙酯倒入 5.0L 4 颈圆底烧瓶中,所述烧瓶连接有机机械搅拌器、温度计套管和另一个烧瓶。边搅拌边将二甲基甲酰胺溶液的反应物加入到乙酸乙酯溶液中。将反应物温度维持在 25-30℃下 60-90 分钟。将反应物温度冷却至 0-5℃。将反应物温度维持在 0-5℃下 150-180 分钟。过滤固体并且用 100.0ml 乙酸乙酯洗涤固体。将化合物在 25-30℃、在真空下干燥。获得 14.20g(理论产率为 59.16%) 产物。

[0164] 熔点范围 :207.2℃。

[0165] HPLC 纯度 :98.6%。

[0166] 光谱数据 :FT-IR(KBr) :3421, 2986, 1615, 1552, 1507, 1478, 1431, 1342, 1242, 998, 965, 799, 659, 450

[0167] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 值 (ppm) :3.92(s) 2(O-CH₃) (6H), 7.34(s) Ar-Ha(1H),

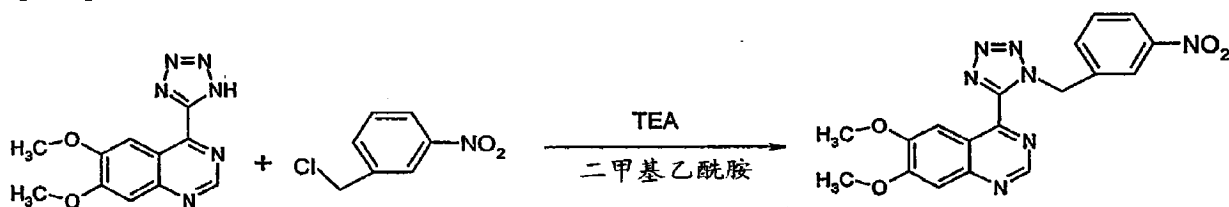
8. 20 (broad) NH (1H), 8. 97 (s) Ar-Hb (1H), 9. 07 (s) Hc (1H)

[0168] ^{13}C NMR δ 值 (ppm): 56. 36 (2C), 103. 28 (1C), 106. 72 (1C), 117. 39 (1C), 146. 81 (1C), 149. 87 (1C), 151. 43 (1C), 152. 58 (1C), 154. 65 (1C), 156. 54 (1C).

[0169] 质谱: 258. 14 [M], 257. 18 [M-1]

[0170] I. 6, 7-二甲氧基-4-(1-(3-硝基苯甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉 (化合物-IV) 的制备

[0171]



化合物-IV

[0172] 实验步骤: 将 150. 0ml N, N-二甲基乙酰胺和 10. 0g (0. 038mol) 6, 7-二甲氧基-4-(1H-四唑-5-基)喹唑啉在温和氮气气氛下倒入 500ml 4 颈圆底烧瓶中, 所述烧瓶连接有机机械搅拌器、温度计套管、冷凝器和另一个烧瓶。在 25-30℃ 下加入 6. 0g (0. 06mol) 三乙胺。在 25-30℃ 下将反应物搅拌 15-20 分钟。使反应物温度升高至 50-55℃。将反应物温度维持在 50-55℃ 下 15-20 分钟。在 50-55℃ 下缓慢加入 3-硝基苯甲基氯溶液 { 将 4. 50g (0. 026mol) 3-硝基苯甲基氯溶于 37. 50ml N, N-二甲基乙酰胺中 }, 历时 30-45 分钟。将反应物温度维持在 50-55℃ 下 15-20 分钟。将反应物温度升高至 80-85℃。将反应物温度维持在 80-85℃ 下 7-8 小时。将反应物温度冷却至 25-30℃。将 1875. 0ml 甲醇在 25-30℃ 下倒入 3. 0L 4 颈圆底烧瓶中, 所述烧瓶连接有机机械搅拌器、温度计套管、冷凝器和另一个烧瓶。在 25-30℃ 下, 边搅拌边将二甲基乙酰胺溶液的反应物加入到甲醇溶液中, 历时 60-90 分钟。将反应物温度维持在 25-30℃ 下 60-90 分钟。将反应物温度冷却至 0-5℃。将反应物温度维持在 0-5℃ 下 150-180 分钟。过滤固体, 并且用 50. 0ml 甲醇洗涤固体。将化合物在 25-30℃ 下干燥。获得 11. 80g (理论产率 77. 6%) 干燥化合物-I。

[0173] 熔点范围: 221. 2℃ - 222. 2℃。

[0174] HPLC 纯度: 97. 24%。

[0175] 光谱数据: FT-IR (KBr): 3428, 3105, 2940, 1615, 1519, 1504, 1427, 1359, 1324, 1241, 1151, 1118, 1001, 966, 868, 851, 728, 658, 631, 561, 470.

[0176] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 值 (ppm): 3. 92 (s) 2 (O-CH₃) (6H), 6. 22 (s) (CH₂) (2H), 7. 51 (s) Ar-Ha (1H), 7. 64-7. 7. 67 (t) Ar-Hb (1H), 7. 87-7. 89 (d) (1H), 8. 14-8. 18 (t) Ar-He (1H), 8. 32 (s) Ar-Hf (1H), 9. 28 (s) Hg (1H).

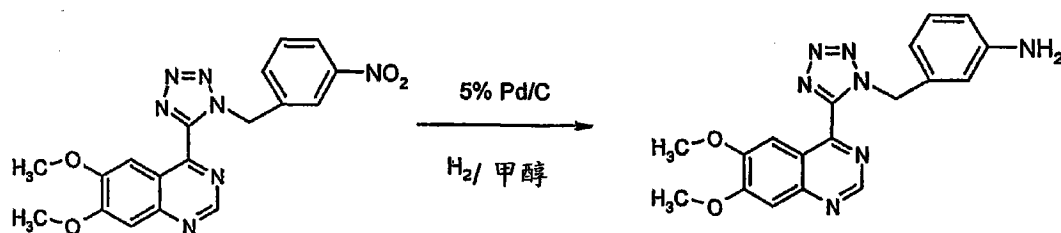
[0177] ^{13}C NMR δ 值 (ppm): 51. 56 (1C), 56. 45 (2C), 103. 27 (1C), 106. 80 (1C), 118. 51 (1C), 123. 16 (1C), 123. 32 (1C), 130. 23 (1C), 135. 15 (1C), 136. 92 (1C), 147. 55 (1C), 147. 73, (1C), 149. 63 (1C), 151. 10 (1C), 151. 40 (1C), 152. 21 (1C), 156. 68 (1C).

[0178] 质谱: 395. 2 [M+2], 394. 2 [M+1]

[0179] 实施例-2

[0180] 2. 6, 7-二甲氧基-4-(1-(3-氨基苯甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉 (化合物-V) 的制备

[0181]



化合物-IV

化合物-V

[0182] 实验步骤:在 25-30℃下,将 400.0ml 二甲基甲酰胺和 10.0g (0.025mol) 6,7-二甲氧基-4-(1-(3-硝基苯甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉悬浮物倒入 1.0L 氢化反应器中。在氮气气氛下,倒入 5.0g 的 5% 的钯碳(湿度 50%)。在 25-30℃和 35-40psi 下,在振荡的情况下进行氢化反应。保持氢气气压(35-40psi),直至氢气吸收停止。在氮气气氛下通过 hyflow 床过滤催化剂。在氮气气氛下将所述催化剂用 50.0ml 二甲基甲酰胺洗涤。将滤液收集到单颈 RB 烧瓶中,并且在低于 60℃的温度和高真空度下将二甲基甲酰胺完全蒸馏掉。使反应物温度冷却至 25-30℃,解除真空,倒入 50.0ml 己烷并且在 25-30℃下将所述反应物搅拌 45-60 分钟。过滤固体,并且将其用 25.0ml 己烷洗涤。将化合物在 25-30℃下干燥。获得 8.40g 粗产物。利用柱色谱法在硅胶柱中纯化所述粗产物,使用乙酸乙酯和己烷混合物作为流动相。获得 5.20g(理论产率 56.3%)产物,HPLC 纯度为 99.3%。

[0183] 光谱数据:FT-IR(KBr):3430,3008,2930,1613,1551,1501,1429,1375,1320,1236,1150,1001,963,871,845,797,775,693,657,627,446.

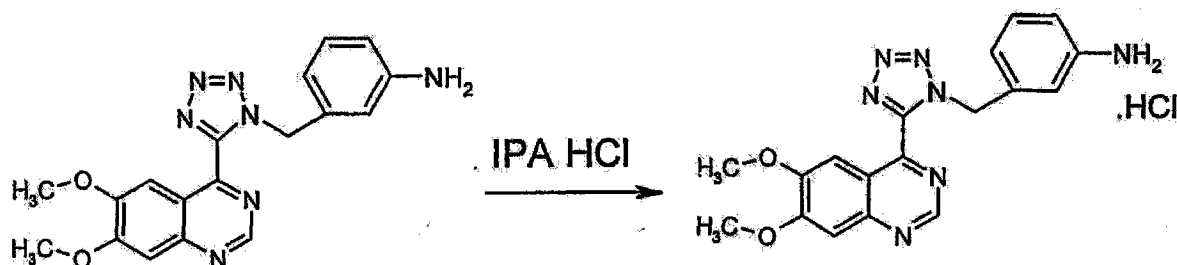
[0184] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 值(ppm):3.92(s)(O-CH₃)(3H),4.03(s)(O-CH₃)(3H),5.07(s)CH₂(2H),5.95-5.98(s)NH₂(2H),6.34-6.43(m)Ar-Ha, Hb, Hc(3H),6.86-6.89(t)Ar-Hd(1H),7.50(s)Ar-He(1H),8.04(s)Ar-Hf(1H),9.31(s)Hg(1H)

[0185] ^{13}C NMR δ 值(ppm):51.56(1C),56.45(2C),103.07(1C),106.80(1C),112.91(1C),113.61(1C),115.07(1C),118.49(1C),129.08(1C),129.08(1C),135.31(1C),147.69(1C),148.95(1C),150.63(1C),151.42(1C),152.31(1C),156.76(1C).

[0186] 质谱:365.3[M+2],364.3[M+1]

[0187] II. HCl:6,7-二甲氧基-4-(1-(3-氨基苯甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉盐酸盐的制备

[0188]



化合物-V. 盐酸盐

[0189] 实验步骤:在 25-30℃下,将 200.0ml 二氯甲烷和 5.0g (0.013mol) 6,7-二甲氧基-4-(1-(3-氨基苯甲基)-1H-四唑-5-基)喹唑啉倒入 500ml 4 颈圆底烧瓶中,所述烧

瓶连接有机械搅拌器、温度计套管和冷凝器。将反应物搅拌 15 分钟。待溶液澄清后,加入 6.0g IPA HCl。将反应物搅拌 1 小时。蒸馏二氯甲烷,直至剩余的总反应物体积为 30.0ml。加入 200ml 己烷。将反应物搅拌 1 小时。过滤固体并且将其用 30.0ml 己烷洗涤。将化合物在 55-60℃ 下干燥。获得 4.80g(理论产率为 87.2%) 浅黄色干燥化合物。熔点范围: 234.8-236.3℃。HPLC 产物纯度:99.5%。光谱数据:FT-IR(KBr):3424,3227,3094,3052,2978,2878,2746,1665,1595,1508,1471,1435,1411,1352,1312,1286,1260,1239,1205,1131,1110,1065,1050,917,885,854,827,778,721,684,534,476。

[0190] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 值 (ppm):3.94(s) (O-CH₃) (3H),4.03(s) (O-CH₃) (3H),5.07(s) CH₂ (2H),6.09(s) NH₂ (2H),6.34-6.43(m) Ar-Ha, Hb, Hc (3H),6.86-6.89(t) Ar-Hd (1H),7.50(s) Ar-He (1H),8.04(s) Ar-Hf (1H),9.31(s) Hg (1H)

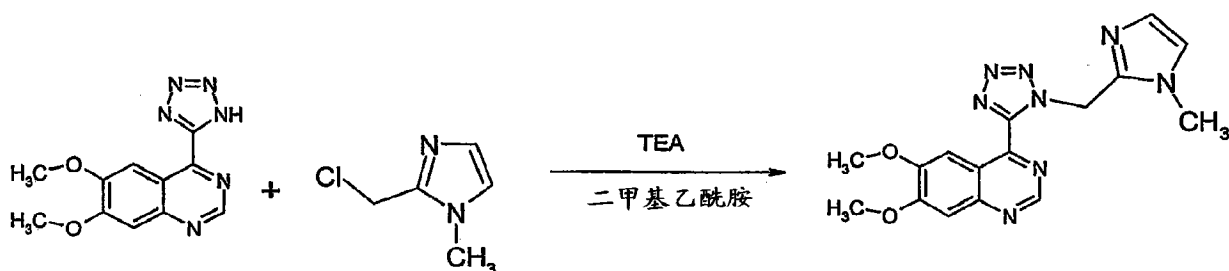
[0191] ^{13}C NMR δ 值 (ppm):51.95(1C),56.43(1C),103.26(1C),106.75(1C),118.35(1C),122.77(1C),127.54(1C),130.01(1C),132.79(1C),136.68(1C),147.68(1C),150.93(1C),151.37(1C),152.28(1C),156.60(1C)。

[0192] 质谱:400.3[M+1],398.3[M-1]。

[0193] 实施例-3

[0194] 6,7-二甲氧基-4-[1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基)-1H-四唑-5-基]喹唑啉(式 VI) 的制备

[0195]



化合物-VI

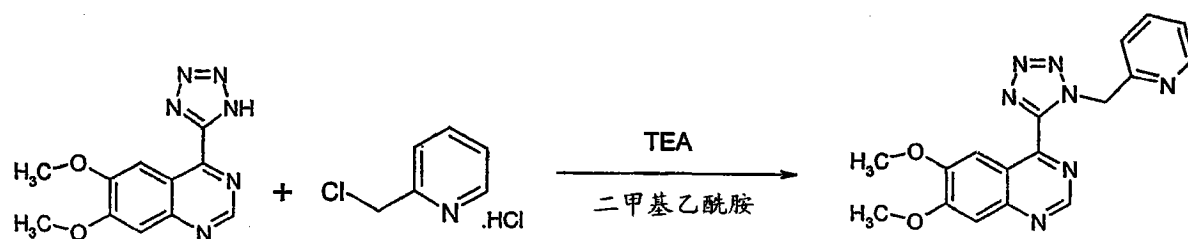
[0196] 实验步骤:将 50.0ml N,N-二甲基乙酰胺和 5.0g(0.019mol)6,7-二甲氧基-4-(1H-四唑-5-基)喹唑啉在温和氮气气氛下倒入 250ml 4 颈圆底烧瓶中,所述烧瓶连接有机械搅拌器、温度计套管、冷凝器和另一个烧瓶。在 25-30℃ 下加入 3.80g(0.038mol)三乙基胺。在 25-30℃ 下将反应物搅拌 15-20 分钟。使反应物温度升高至 50-55℃。将反应物温度维持在 50-55℃ 下 15-20 分钟。在 50-55℃ 下,缓慢加入 2-氯甲基-1-甲基-咪唑溶液[将 2.50g(0.019mol)2-氯甲基-1-甲基-咪唑溶于 25.0ml N,N-二甲基乙酰胺中],历时 30-45 分钟。将反应物温度维持在 50-55℃ 下 15-20 分钟。将反应物温度升高至 80-85℃。将反应物温度维持在 80-85℃ 下 7-8 小时。将 N,N-二甲基乙酰胺在真空中完全蒸馏。利用柱色谱法使用己烷和乙酸乙酯纯化化合物粗品。获得 2.40g(理论产率 35.2%) 纯化化合物。

[0197] 光谱数据:质谱:353[M+1],352.0[M]。

[0198] 实施例-4

[0199] 6,7-二甲氧基-4-[1-(吡啶-2-基甲基)-1H-四唑-5-基]喹唑啉的制备

[0200]



化合物-VII

[0201] 实验步骤：将 50.0ml N, N-二甲基乙酰胺和 5.0g(0.019mol)6,7-二甲氧基-4-(1H-四唑-5-基)喹啉在温和氮气气氛下倒入 250ml 4 颈圆底烧瓶中,所述烧瓶连接有机机械搅拌器、温度计套管、冷凝器和另一个烧瓶。在 25-30℃ 下加入 3.80g(0.038mol)三乙基胺。在 25-30℃ 下将反应物搅拌 15-20 分钟。使反应物温度升高至 50-55℃。将反应物温度维持在 50-55℃ 下 15-20 分钟。在 50-55℃ 下,缓慢加入 2-氯甲基吡啶氢氯化物溶液[将 3.20g(0.019mol)2-氯甲基吡啶氢氯化物溶于 25.0ml N, N-二甲基乙酰胺中],历时 30-45 分钟。将反应物温度维持在 50-55℃ 下 15-20 分钟。将反应物温度升高至 80-85℃。将反应物温度维持在 80-85℃ 下 7-8 小时。将 N, N-二甲基乙酰胺在真空下完全蒸馏掉。利用柱色谱法使用己烷和乙酸乙酯纯化化合物粗品。获得重 1.90g(理论产率 28.0%)的纯化合物。

[0202] 光谱数据:质谱:350[M+1], 349.0[M]。

[0203] 实施例-5 至 8

[0204] 按照实施例-1a 至 1d 以及 IV 至 VII 中所述的步骤制备类似化合物喹啉化合物的 3,4-二乙氧基衍生物 VIII 至 XI 及其中间产物 VIIIa 至 VIIId 的。

[0205] i) 化合物 VIIIa 至 VIIId 的质谱特征

[0206]

化合物编号	分子式	分子量	质量峰	
			i 峰	ii 峰
VIII a	C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl	252.5	253.7[M+1]	252.5[M]
VIII b	C ₁₅ H ₂₂ N ₃ O ₂ Cl	311.5	312.6[M+1]	311.6[M]
VIII c	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂	243.0	245.2[M+2]	244.2[M+1]
VIII d	C ₁₃ H ₁₄ N ₆ O ₂	286.0	286.3[M]	285.1[M-1]

[0207] ii) 化合物 VIII 至 XI 的质谱特征

[0208]

化合物编号	分子式	分子量	质量峰	
			[M+2]	[M+1]
VIII	C ₂₀ H ₁₉ N ₇ O ₄	421.0	423.4	422.4
IX	C ₂₀ H ₂₁ N ₇ O ₂	391.0	393.4	392.4
X	C ₁₈ H ₂₀ N ₈ O ₂	380.0	382.4	381.4
XI	C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₂	377.0	379.4	378.4

[0209] 实施例 -9 至 12

[0210] 按照实施例 -1a 至 1d 以及 IV 至 VII 中所述的步骤制备类似化合物喹唑啉化合物的 3,4- 一丙氧基衍生物 XII 至 XV 及其中间产物 XIIa 至 XIId。

[0211] iii) 化合物 XIIa 至 XIId 的质谱特征

[0212]

化合物编号	分子式	分子量	质量峰	
			i 峰	ii 峰

[0213]

XIIa	C ₁₄ H ₁₇ N ₂ O ₂ Cl	280.5	281.7 [M+1]	280.7 [M]
XIIb	C ₁₇ H ₂₆ N ₃ O ₂ Cl	339.5	340.6 [M+1]	339.6 [M]
XIIc	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂	271.0	273.2 [M+2]	272.2 [M+1]
XIId	C ₁₅ H ₁₈ N ₆ O ₂	314.0	314.3 [M]	313.1 [M-1]

[0214] iv) 化合物 XII 至 XV 的质谱特征

[0215]

化合物编号	分子式	分子量	质量峰	
			[M+2]	[M+1]
XII	C ₂₂ H ₂₃ N ₇ O ₄	449.0	451.4	450.4
XIII	C ₂₂ H ₂₅ N ₇ O ₂	419.0	421.4	420.4
XIV	C ₂₀ H ₂₄ N ₈ O ₂	408.0	410.4	409.4
XV	C ₂₁ H ₂₃ N ₇ O ₂	405.0	407.4	406.4