

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2013 年 10 月 31 日 (31.10.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/159698 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/074611
- (22) 国际申请日: 2013 年 4 月 24 日 (24.04.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210125652.9 2012 年 4 月 26 日 (26.04.2012) CN
- (71) 申请人: 深圳信立泰药业股份有限公司 (SHENZHEN SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市福田区深南大道 6009 号车公庙绿景广场主楼 37 层, Guangdong 518040 (CN)。上海医药工业研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY) [CN/CN]; 中国上海市静安区北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。
- (72) 发明人: 李建其 (LI, Jianqi); 中国上海市静安区北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。张子学 (ZHANG, Zixue); 中国上海市静安区北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。解鹏 (XIE, Peng); 中国

上海市静安区北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。张庆伟 (ZHANG, Qingwei); 中国上海市静安区北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。叶宇翔 (YE, Kevin Sing); 中国广东省深圳市福田区深南大道 6009 号车公庙绿景广场主楼 37 层, Guangdong 518040 (CN)。

(74) 代理人: 深圳市科吉华烽知识产权事务所 (普通合伙) (SHENZHEN KINDWOLF INTELLECTUAL PROPERTY FIRM); 中国广东省深圳市南山区深南西路深南花园裙楼 A 区四层 402 室, Guangdong 518000 (CN)。

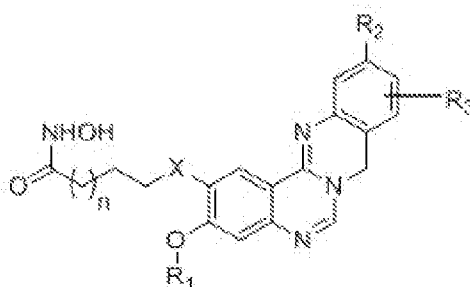
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA,

[见续页]

(54) Title: FUSED RING QUINAZOLINE HYDROXIMIC ACID COMPOUND AND USE THEREOF AS ANTI-TUMOUR DRUG

(54) 发明名称: 稠环喹唑啉羟肟酸类化合物及其作为抗肿瘤药物的应用



(I)

(57) Abstract: Disclosed in the present invention is a fused ring quinazoline hydroximic acid compound. The compound is part of a class of dual inhibitors of protein tyrosine kinases and histone deacetylases, and the fused ring quinazoline hydroximic acid compound can be used in the preparation of drugs for treating neoplastic diseases in mammals. The dual inhibitors of protein tyrosine kinases and histone deacetylases are compounds of general structural formula (I) or salts thereof.

(57) 摘要: 本发明公开了一种稠环喹唑啉羟肟酸类化合物, 为一类蛋白酪氨酸激酶和组蛋白去乙酰化酶的双重抑制剂, 所述稠环喹唑啉羟肟酸类化合物可以在制备用于治疗哺乳动物肿瘤疾病药物中的应用。该蛋白酪氨酸激酶和组蛋白去乙酰化酶的双重抑制剂为具有结构通式 (I) 的化合物或其盐。



WO 2013/159698 A1



RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,

CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

稠环喹唑啉羧酸类化合物及其作为抗肿瘤药物的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种稠环喹唑啉羧酸类化合物，以及该类化合物作为抗肿瘤药物的应用。

[0002]

背景技术

[0003] 肿瘤是威胁人类健康的重大疾病，肿瘤的治疗一直被全世界所密切关注。传统的化学治疗药物非特异性地阻断细胞分裂而引起细胞死亡，在杀死肿瘤细胞的同时，也破坏了人体正常细胞。并且许多细胞毒性药物治疗范围有限，易引起治疗相关的不良反应，而靶向于特异性通路的药物可阻止肿瘤生长并减少对正常细胞的毒性。抗肿瘤药物的开发已经从经验的随机筛选过渡到合理的根据作用机制而靶向于特异细胞功能异常的药物开发。目前人们已经发现了很多抗肿瘤靶点，其中酪氨酸激酶和组蛋白去乙酰化酶是目前抗癌新药开发的重要靶标。

[0004] 酪氨酸激酶是细胞信号转导通路的关键蛋白质，在肿瘤发生过程中，变异或过度表达的蛋白酪氨酸激酶可以将正常细胞转变为肿瘤细胞，同时促进肿瘤细胞的生长和有丝分裂。酪氨酸激酶家族大致可分为三类：受体酪氨酸激酶，如表皮生长因子受体、血小板衍生生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体等；胞质酪氨酸激酶，如 Src 家族、Tec 家族和 Jak 家族等；核内酪氨酸激酶，如 Abl、Wee 等。

[0005] 表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶，在多种恶性肿瘤如神经胶质细胞瘤、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、头颈部鳞癌、宫颈癌、食管癌、前列腺癌、肝癌、结肠癌、胃癌等中都有过度表达，激活 EGFR 会加快肿瘤细胞繁殖，促进肿瘤血管生成，加速肿瘤转移，阻碍肿瘤凋亡。已上市的小分子酪氨酸激酶抑制剂中有 4 个药物（吉非替尼、盐酸厄洛替尼、对甲苯磺酸拉帕替尼和凡德他尼）属于作用于表皮生长因子受体的小分子抑制剂，并且目前已有多个该类小分子处于临床试验阶段。但该类药物抑制肿瘤的效果不够强，临床治疗中易出现耐药性和个体差异性问题。

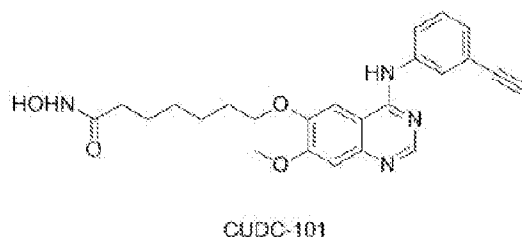
[0006] 组蛋白去乙酰化酶(Histone deacetylases, HDACs)是维持染色体的基本组成单位核小体中组蛋白乙酰化平衡的关键酶类之一，其催化组蛋白的去乙酰化作用，与基因转录抑制密切相关，牵涉到促基因沉默的诸多过程，与多种疾病如癌症、急性髓性白血病、病毒和感染等的发生与发展有关。临床研究表明，通过抑制 HDACs 的活性来提高组蛋白乙酰化水平，导致特定基因激活表达，相应的引起细胞的末端分化或癌细胞的凋亡。组蛋白去乙酰化酶已成为抗癌新药研发领域的热门靶标。

[0007] 组蛋白去乙酰化酶抑制剂按结构可分为四类：苯酰胺类、羧酸类、脂肪酸类和环肽类。SAHA（又称为 Vorinostat）属于羧酸类，是首个上市的组蛋白去乙酰化酶抑制剂，用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤。SAHA 抑制肿瘤的效果较强，但由于 SAHA 对 HDACs 亚型的选择性差，临床治疗中可能会引起肺栓塞、脱水和贫血等严重的不良反应。

[0008] 靶向抗肿瘤药物的研究日趋深入，多个酪氨酸激酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂应用于临床肿瘤治疗。它们不仅可以单独用于肿瘤的治疗，还可以与其他抗癌药物（多为细胞毒类药物）联合应用。但肿瘤是一种复杂的疾病，肿瘤的生长和存活不仅仅依赖于一种受体或一种信号通路，作用于单个靶点的药物通常存在一些不足，如它们仅对特定的病人群体的疗效较好，并且长期使用容易出现耐药性等；此外，两个单靶点的药物联合使用可能会引起药物的相互作用等。有研究表明，作用于多个靶点的单一小分子药物可以作用于某一疾病相关病原体的多个靶点，产生多种药理活性。因此，多靶点抑制肿瘤信号转导是肿瘤治疗和药物开发的新方向，目前已有多种结构类型的多靶点酪氨酸激酶抑制剂抗肿瘤药物上市或处于临床研究，如索拉非尼、舒尼替尼等。

[0009] 目前，对于酪氨酸激酶和组蛋白去乙酰化酶双重抑制剂的研究还处于初期尝试阶段，是目前寻找多靶点小分子抗肿瘤药的重要途径之一。

[0010] 专利 WO2008033747 公开了一系列新的衍生结构的化合物，体外实验初步证实该类化合物具有酪氨酸激酶和组蛋白去乙酰化酶的双重抑制活性。其中，通式结构下的化合物 CUDC-101 已进入一期临床试验阶段，以预期开发具有酪氨酸激酶和组蛋白去乙酰化酶的双重靶向抑制活性的药物。CUDC-101 的结构如下：



该化合物虽然具有酪氨酸激酶和组蛋白去乙酰化酶的双重抑制活性，但选择性较差，对正常细胞也有着较强的抑制活性。

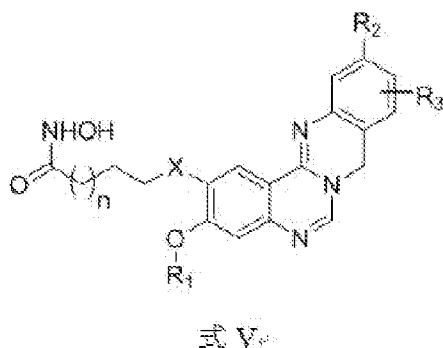
[0011] 本发明前期工作所申请的专利 WO2011144059 公开了一类稠环喹唑啉类化合物，该发明创造的目的是旨在通过合成手段获取一系列的化合物，寻找具有表皮生长因子受体和极光激酶双重抑制活性的化合物，以期待开发理想的抗肿瘤药物。

[0012] 众所周知，肿瘤具有多个特异性分子靶点，而多靶点活性药物可降低肿瘤对其的耐药性，药物的副作用会更小。科学实践发现，由于靶向性药物的特殊性，需考虑化合物结构与靶点蛋白空间构象的差异，不能因某一活性基团的简单替换而直接得到具有相应活性的另一系列化合物。本发明通过大量的实验设计和活性筛选，获得了一系列的稠环喹唑啉羟肟酸类化合物，以期待获得具有抗肿瘤活性的候选药物，解决现有技术存在的缺陷。

发明内容

[0013] 为了克服现有技术中单靶点药物容易引起耐药性以及多靶点药物选择性差等缺陷，提高化疗药物对肿瘤细胞和正常细胞的选择抑制活性，以降低化疗引起的不良反应，获得较好抗肿瘤活性的候选药物，本发明设计并得到了一系列稠环喹唑啉羟肟酸类化合物。

[0014] 本发明所述的稠环喹唑啉羟肟酸类化合物，为一种具有如下式 V 结构通式的化合物，和/或其药学上可接受的盐：



其中：

R_1 为取代或未取代的 C_1-C_5 的烷基；

R_2 , R_3 独立地为氢、 C_1-C_5 的烷氧基、 C_2-C_4 不饱和脂肪链、硝基、羟基、氰基、卤素、取代或未取代的氨基中的一种；

X 为 O、 NR_4 、S 或 $NHCO$ ，其中 R_4 为氢或 C_1-C_5 的烷基；

$n=1, 2, 3$ 或者 4。

[0015] 所述的取代是指各基团上的至少一个氢原子被取代基所代替，取代基选自卤素、羟基、硝基、氰基、烷基、烷氧基、苯基、杂环、氨基等。

[0016] 所述烷基是指包含指定数量的碳原子的分支的、不分支的和环状的饱和烃链，优选 C_1-C_5 的烷基，包含甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、环丁基、正戊基、异戊基、新戊基等；取代的烷基是指烷基上至少一个氢原子被苯基或者取代苯基、杂环或者取代的杂环、 C_1-C_5 的烷氧基等所代替，例如，苯甲基、4-硝基-2-戊基苯甲基、2-溴-4-甲基-苯丙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、戊氧基丙基、吗啉-3-丙基、N-甲基-哌啶-4-甲基、四氢吡咯-5-戊基、N-戊基-哌啶-4-甲基、3-戊氧基-哌嗪-1-丙基、3-甲氧基-四氢吡咯-1-丙基等。

[0017] 所述烷氧基是指烷基醚自由基，优选 C_1-C_5 的烷氧基，包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异

丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、戊氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基甲氧基等。

[0018] 所述不饱和脂肪链是指包含指定数量的碳原子的分支的、不分支的和环状的不饱和烃链，是指脂肪链中含有一个以上的碳碳双键“C=C”、或者碳碳三键“C≡C”，优选 C₂—C₄ 的不饱和脂肪链，包含乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、仲-丁烯基、乙炔基、丙炔基或丁炔基和分支的对应物等。

[0019] 所述杂环是指脂肪环的环中含有一个以上杂原子，杂原子选自氮、氧或硫等，优选含一个以上杂原子的饱和或不饱和的五元杂环或六元杂环，包含呋喃、四氢吡咯、二氢吡唑、哌啶、哌嗪、吗啉、咪唑或吡啶等；所述取代的杂环上是指杂环上的氢部分或全部各自独立地被羟基、硝基、氰基、烷基、烷氧基、氨基等所代替，优选烷基、烷氧基，烷基优选 C₁—C₅ 烷基，例如 N-甲基-哌啶、N-戊基-哌啶、N-甲基-哌嗪等，烷氧基优选 C₁—C₅ 烷氧基，例如 3-甲氧基-四氢吡咯、2-戊氧基-哌嗪等。

[0020] 所述氨基是指-NH₂，取代的氨基是指-NH₂ 上的氢部分或全部独立地被烷基、苯基等代替，例如，甲氨基、乙氨基、丙氨基、丁氨基、戊氨基、苯基氨基等。

[0021] 所述的取代苯基，是指苯环上的氢原子部分或全部各自独立地被卤素、羟基、硝基、氰基、烷基、烷氧基、氨基等所代替，优选卤素、硝基或烷基，烷基优选 C₁—C₅ 烷基。

[0022] 所述的卤素指氟、氯、溴或碘。所述的 NHCO 为酰胺基。

[0023] 所述的式 V 结构的化合物可以与无机酸或有机酸成盐，得到式 V 结构的化合物的盐形式物质。为方便理解本发明，从式 V 结构的化合物中优选了下述具体的化合物，但本发明的稠环喹唑啉羟肟酸类化合物不限于下述化合物：

V-1 4-((11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基丁酰胺、
V-2 5-((11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基戊酰胺、
V-3 6-((11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺、
V-4 7-((11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-5 7-((11-氟-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-6 6-((11-溴-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺、
V-7 7-((11-溴-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-8 6-((11-乙炔基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺、
V-9 7-((11-乙炔基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-10 7-((11-硝基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-11 7-((11-氨基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-12 7-((3,11-二甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-13 7-((11-丙氧基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-14 7-((11-戊氧基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-15 7-((11-甲基氨基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-16 7-((11-丙基氨基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-17 7-((11-氯-3-乙氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-18 7-((11-氯-3-甲氧基乙氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-19 6-((11-氯-3-甲氧基乙氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺、
V-20 7-((10-氟-11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-21 7-((11-氯-3-戊氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-22 7-((11-氟-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氨基)-N-羟基庚酰胺、
V-23 7-((11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氨基)-N-羟基庚酰胺、
V-24 7-((11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)巯基)-N-羟基己酰胺、
V-25 7-((11-氯-12-溴-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺、
V-26 7-((9-氟-11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺、
V-27 N¹-(11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)-N⁸-羟基辛二酰胺、
V-28 7-((11-氯-3-(3-吗啉基丙氧基)-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-29 7-((11-氯-3-(1-甲基哌啶基-4-甲氧基)-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
V-30 7-((11-氯-3-((5-(四氢吡咯基-1-基)戊基)氧基)-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺

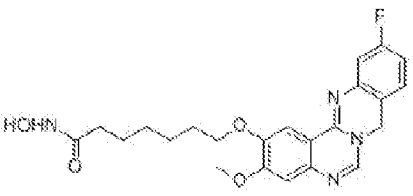
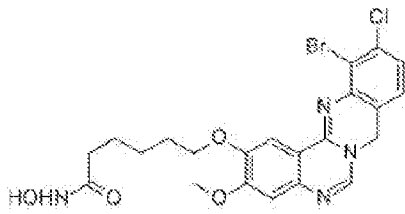
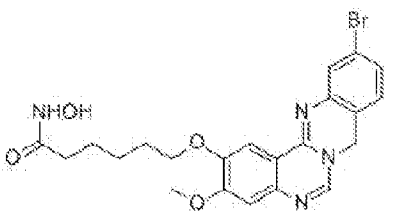
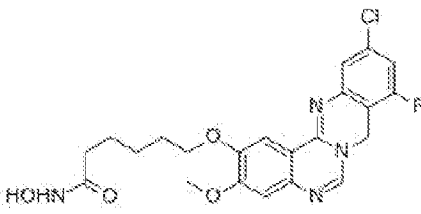
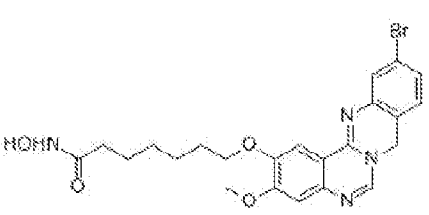
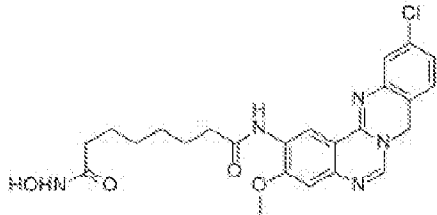
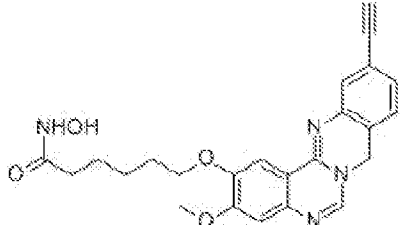
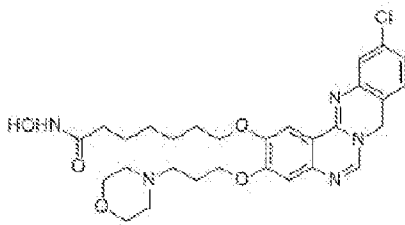
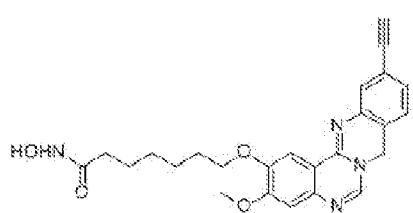
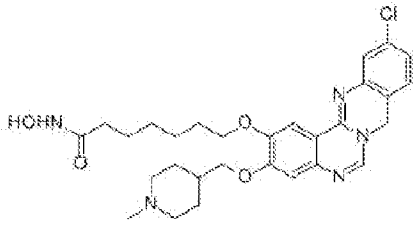
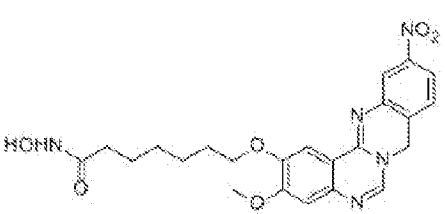
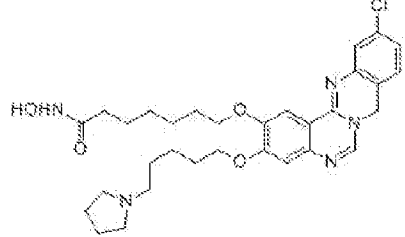
V-31 4-((10-甲氧基-11-异丙氧基-3-苄基氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基丁酰胺、
 V-32 4-((9-(苯基氨基)-11-丙氧基-3-((4-硝基-2-戊基苯基)甲氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基丁酰胺、
 V-33 6-((9,11-二乙烯基-3-戊氧基丙氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基己酰胺、
 V-34 7-((9-乙炔基-11-(1-丁烯基)-3-((1-戊基-哌啶基-4-基)甲氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺、
 V-35 7-((11-氯-3-(3-(4-甲基-哌嗪基-1-基)丙氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺、
 V-36 7-((9-硝基-11-(1-丁烯基)-3-(3-(3-(戊氧基)哌嗪基-1-基)丙氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氨基)-*N*-羟基庚酰胺、
 V-37 7-((10-甲基-11-氰基-3-(3-(3-甲氧基-四氢吡咯基-1-基)丙氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)巯基)-*N*-羟基庚酰胺、
 V-38 7-((11-羟基-12-戊氧基-3-(3-(2-溴-4-甲基-苯基)丙氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)巯基)-*N*-羟基庚酰胺、
 V-39 7-((9-氨基-11-溴-3-丙氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)甲氨基)-*N*-羟基庚酰胺、
 V-40 7-((9-羟基-11-戊氨基-3-戊氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)戊氨基)-*N*-羟基庚酰胺、
 和/或 V-1 至 V-40 任一化合物的药学上可接受的盐。

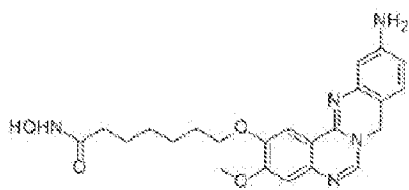
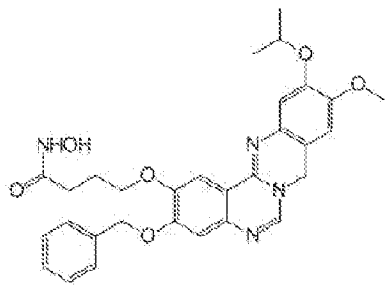
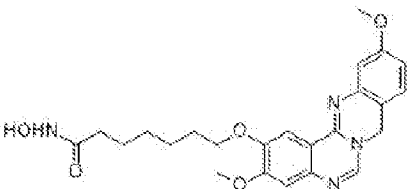
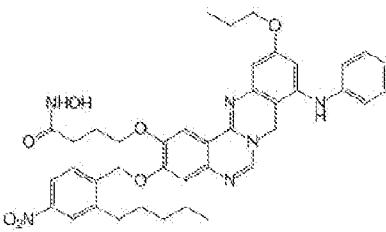
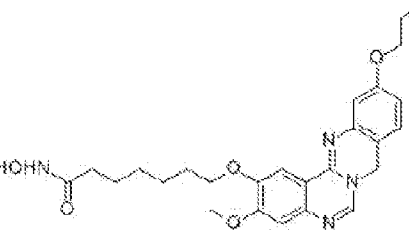
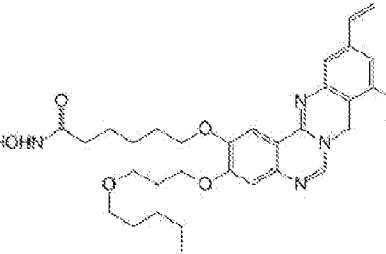
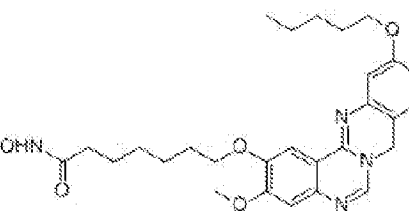
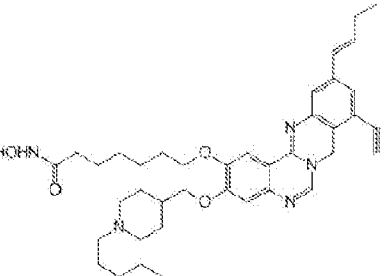
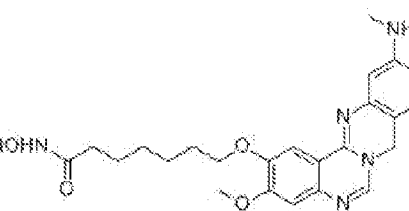
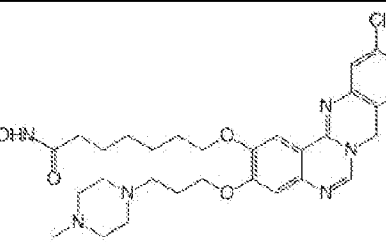
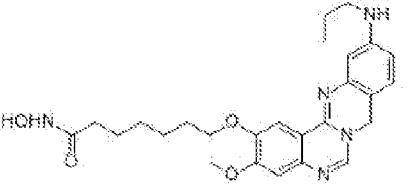
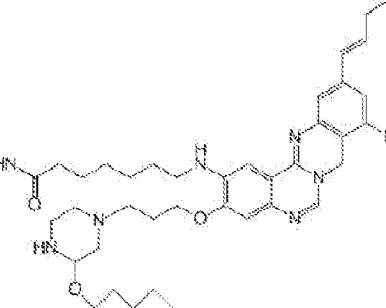
[0024] 上述化合物的结构式见表 1。

[0025]

表 1 优选化合物编号及相应的结构式

编号	结构	编号	结构
V-1		V-21	
V-2		V-22	
V-3		V-23	
V-4		V-24	

V-5		V-25	
V-6		V-26	
V-7		V-27	
V-8		V-28	
V-9		V-29	
V-10		V-30	

V-11		V-31	
V-12		V-32	
V-13		V-33	
V-14		V-34	
V-15		V-35	
V-16		V-36	

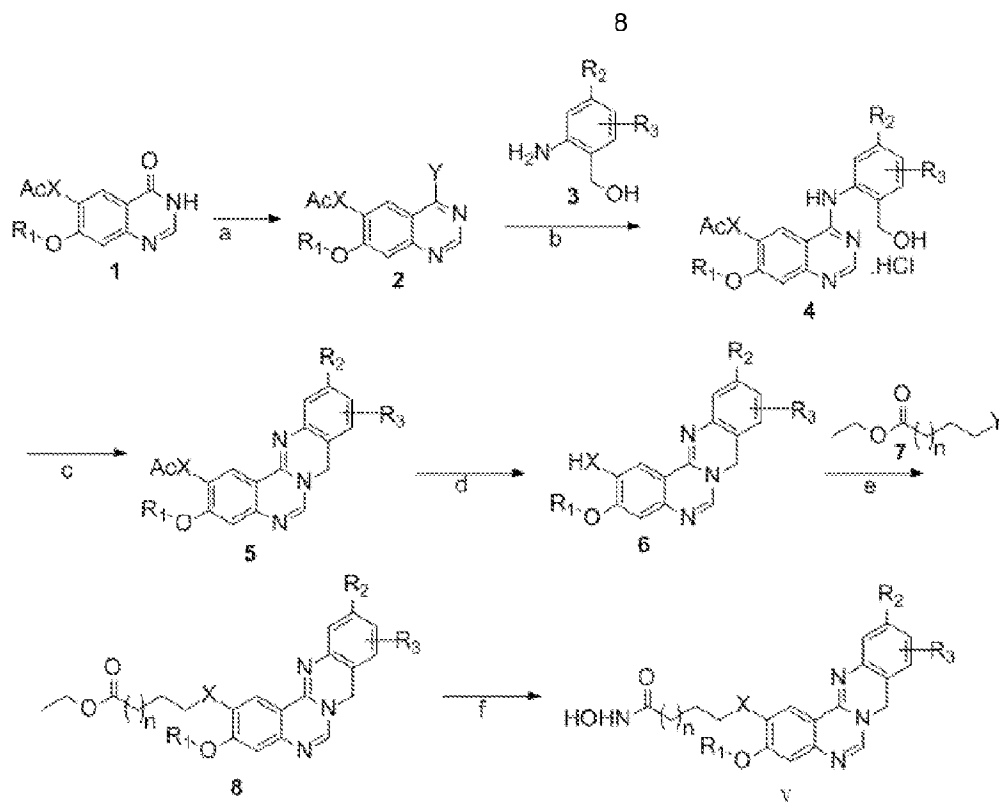
V-17		V-37	
V-18		V-38	
V-19		V-39	
V-20		V-40	

本发明的另一目的在于提供式 V 结构的化合物的制备方法。

[0026] 本发明的式 V 结构的化合物可采用如下的合成通法制备：

- 具有通式结构 1(中间体 1)的化合物与卤代试剂反应，得到具有通式结构 2 的卤代喹唑啉(中间体 2)；
- 具有通式结构 2 的化合物溶于有机溶剂，与具有通式结构 3(中间体 3)的化合物反应得到具有通式结构 4(中间体 4)的化合物；
- 具有通式结构 4 的化合物与关环试剂反应得到具有通式结构 5(中间体 5)的化合物；
- 将具有通式结构 5 的化合物和碱性试剂溶于有机溶剂中，水解得到具有通式结构 6(中间体 6)的化合物；
- 将具有通式结构 6 的化合物与具有通式结构 7(中间体 7)的化合物溶于有机溶剂，在碱性物质存在下反应得到具有通式结构 8(中间体 8)的化合物；
- 将具有通式结构 8 的化合物溶于有机溶剂，与羟胺反应得到式 V 结构所示的稠环喹唑啉羟肟酸类化合物。

[0027] 式 V 结构的化合物的通法制备工艺流程如下：



其中, R_1 为取代或未取代的 C_1-C_5 的烷基;

R_2 , R_3 独立地为氢、 C_1-C_5 的烷氧基、 C_2-C_4 不饱和脂肪链、硝基、羟基、氰基、卤素、取代或未取代的氨基中的一种;

X 为 O、 NR_4 、S 或 $NHCO$, 其中 R_4 为氢或 C_1-C_5 的烷基;

$n=1, 2, 3$ 或者 4;

$Y=Cl$ 或者 Br 。

[0028] 上述过程中:

a: 卤代试剂为氯化亚砷($SOCl_2$)、三氯氧磷($POCl_3$)、三溴化磷、草酰氯、四溴环酮、N-溴代琥珀酰亚胺、三溴化四丁基铵、三溴化苄基三苯基磷、溴合二氧六环、溴素中的一种, 溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或 CH_2Cl_2 中的一种;

b: 有机溶剂为异丙醇、乙醇、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺中的一种, 具体如下: 异丙醇(i-PrOH), 回流; 或乙醇, 回流; 或乙腈, 回流; 或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF), 回流; 或异丙醇(i-PrOH), 浓盐酸(conc.HCl), 室温;

c: 关环试剂为 $POCl_3$ 或甲基磺酰氯中的一种, 回流;

d: 碱性试剂为 LiOH、KOH 或 NaOH 或其水合物, 有机溶剂为甲醇、乙醇或其与水混合溶液中的一种;

e: 有机溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或乙腈或丙酮中的一种, 碱性物质为 K_2CO_3 ;

f: 有机溶剂为甲醇或乙醇中的一种。

[0029] 上述中间体 1、中间体 3、中间体 7 可通过商购及实施例所述方法进行制备。本发明中所述的“室温”即指 $25^\circ C \pm 2^\circ C$; 所述的浓盐酸为质量分数为 36%-38% 的盐酸。

[0030] 通过上述合成通法, 可以制备得到所有具有式 V 结构的化合物。为进一步阐述上述合成通法, 实施例 1 至实施例 32 公开了部分优选化合物及相应中间体的具体制备方法。

[0031] 上述制备方法还可以进一步包括式 V 结构的化合物与无机酸或有机酸/有机溶剂(酸/溶剂, 有机溶剂包括乙醇等)反应, 冷却析出式 V 结构的化合物的盐。

[0032] 本发明再一目的是筛选耐药性好、副作用更小的抗肿瘤药物。具体是指, 所述稠环喹唑啉羟肟酸类化合物和/或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物肿瘤疾病药物中的应用。本发明公开的式 V 结构的化合物, 对酪氨酸激酶和组蛋白去乙酰化酶双重靶点均具有良好的抑制作用, 以及其对多种肿瘤细胞均具有良好的抑制活性, 揭示其作为在制备抗肿瘤药物中的应用, 并且, 因肿瘤

发病机制的多样性,说明其在预期治疗中具有更好的耐药性。

[0033] 肿瘤疾病治疗过程中,特别化学药物治疗方法,化疗药物对肿瘤细胞和正常细胞多具有相同方向的抑制作用,虽抑制了肿瘤对人体的伤害,但使得人体因正常细胞的减少而生理机能低下,使得病情不能有效地逆转。本发明公开的式 V 结构的化合物,在有效抑制肿瘤细胞的同时,其对正常细胞的抑制作用弱,说明其在肿瘤细胞和正常细胞之间具有很好的选择抑制活性,揭示其作为抗肿瘤药物应用时应具有更小的毒副作用,更易于作为抗肿瘤药物使用。

[0034] 本发明的式 V 结构的化合物可以组合物的形式通过口服、注射等途径施用于需要肿瘤治疗的哺乳动物(包括人)。

[0035] 所述组合物包括治疗有效量的式 V 结构的化合物和/或其药学上可接受的盐,和一种以上药学上可接受的载体。

[0036] 所述的载体是指药学领域常规的载体,例如:稀释剂、赋形剂,如水、微晶纤维素等;粘合剂如纤维素衍生物、明胶、聚乙烯吡咯烷酮等;填充剂如淀粉等;崩裂剂如碳酸钙、碳酸氢钠;另外,还可以在组合物中加入其他辅助剂如香味剂和甜味剂。

[0037] 本发明的组合物可以制备成常规的固体制剂,如片剂、胶囊等,用于口服;也可以将其制备成注射剂等剂型用于注射。

[0038] 本发明的组合物的各种剂型可以采用药学领域常规的方法进行制备,其中活性成分式 V 结构的化合物的含量为组合物重量的 0.1%~99.5%(重量比)。

[0039] 本发明所述的式 V 结构的化合物在临床上可以通过口服或注射方式对哺乳动物(包括人)进行给药,其中尤以口服方式最佳。用药剂量为每日 0.0001mg/kg~200mg/kg 体重。最佳剂量视个体而定,通常开始时剂量较小,然后逐渐增加用量。

[0040] 本发明的化合物具有以下有益效果:

1) 本发明的化合物具有良好的酪氨酸激酶和组蛋白去乙酰化酶双重靶点抑制活性,对人体多种肿瘤细胞均有很好的抑制活性。

[0041] 2) 与已有的阳性对照药物相比,本发明的化合物在有效抑制肿瘤细胞的同时,其对正常细胞的抑制作用弱,表现出较好的选择抑制活性,具有很好的抗肿瘤临床应用前景。

[0042]

具体实施方式

[0043] 下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述,但发明的实施方式不限于此。

[0044] 通法一:

中间体 2 的制备:

方法 A:

中间体 1(0.1mol)溶于 POCl_3 (75mL),升温至回流反应 1.5h,硅胶薄层色谱(缩写“TLC”)(洗脱剂,甲醇:氯仿=1:50,体积比)显示反应完全。将反应液减压浓缩后,加入约 100mL 乙酸乙酯溶解,依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,分液,有机层用饱和食盐水(50mL)洗涤,洗涤后有机层用无水 MgSO_4 干燥后过滤浓缩,得到中间体 2。

[0045] 方法 B:

中间体 1(0.1mol)溶于氯化亚砷(75mL),加入 N,N-二甲基甲酰胺(DMF, 0.05mol)升温至回流反应 1.5h,硅胶薄层色谱显示(洗脱剂,甲醇:氯仿=1:50,体积比)反应完全。将反应液减压浓缩后,得到中间体 2,直接用于下一步反应。

[0046] 通法二:

中间体 4 的制备:

方法 A:

中间体 2(0.1mol)和中间体 3(0.1mol)溶于异丙醇(300mL),加热至回流反应 3h,硅胶薄层色谱(洗脱剂,甲醇:氯仿=1:10,体积比)显示反应完全。缓慢冷却至室温,过滤得中间体 4。

[0047] 方法 B:

中间体 2(0.1mol)和中间体 3(0.1mol)溶于异丙醇(300mL),滴加浓盐酸(0.05mol),室温反应 2-20h,硅胶薄层色谱(洗脱剂,甲醇:氯仿=1:10,体积比)显示反应完全。过滤得中间体 4。

[0048] 通法三:

中间体 5 的制备

中间体 4(0.01mol)溶于 POCl_3 (50mL)中,升温至回流反应 1.5-10h,硅胶薄层色谱(洗脱剂,二

氯甲烷: 甲醇=20: 1, 体积比) 显示反应完全。浓缩溶剂至干, 加入冰水 (100mL), 冰水浴搅拌下, 用碳酸氢钠调节 pH 至 8-10。氯仿萃取, 合并有机相, 依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品用硅胶柱 (洗脱剂, 甲醇: 二氯甲烷=1: 30, 体积比) 分离得中间体 5。

[0049] 通法四:

中间体 6 的制备

中间体 5 (3.0mmol) 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50ml) 的混合液, 室温反应 0.5-3h, 硅胶薄层色谱 (洗脱剂, 二氯甲烷: 甲醇=20:1, 体积比) 显示反应完全。用醋酸调 pH 至中性, 过滤得中间体 6。

[0050] 通法五:

中间体 8 的制备

中间体 6 (10.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和中间体 7 (11.0mmol) 升温至约 60-90℃ 反应 1-5h, 硅胶薄层色谱 (洗脱剂, 二氯甲烷: 甲醇=20: 1, 体积比) 显示反应完全。冷却, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残余物加入约 50mL 乙酸乙酯溶解, 依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 将滤液减压浓缩后, 加入乙醚 (25mL), 室温搅拌 1h, 过滤得中间体 8。

[0051] 通法六:

式 V 结构的化合物的制备

中间体 8 (5.0mol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。然后室温条件下反应 1-20h, 硅胶薄层色谱 (洗脱剂, 氯仿: 甲醇=10: 1, 体积比) 显示反应完全。加入醋酸, 调节 pH 值至中性, 过滤得粗品, 用硅胶柱层析 (洗脱剂, 甲醇: 二氯甲烷=1: (5-20), 体积比) 纯化得化合物 V。将化合物 V 溶于乙醇 (10mL), 加入盐酸乙醇成盐酸盐, 得目标产物 V 的盐酸盐。

[0052]

实施例 1

4-((11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基丁酰胺 (V-1) 盐酸盐的制备

6-乙酰氧基-7-甲氧基喹唑啉 (0.1mol) 溶于 POCl₃ (75mL), 升温至回流反应 3h, TLC 显示 (甲醇: 氯仿=1:50, 体积比) 反应完全。将反应液减压浓缩后, 加入约 100mL 乙酸乙酯溶解, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 分液, 有机层饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 有机层无水 MgSO₄ 干燥后过滤浓缩, 得到 4-氯-6-乙酰氧基-7-甲氧基喹唑啉 (类白色固体) 22.9g, 收率为 91.2%, MS(*m/z*): 253.0[M+1]⁺。

[0053] 将 4-氯-6-乙酰氧基-7-甲氧基喹唑啉 (0.1mol) 和 2-氨基-4-氯苯甲醇 (0.1mol) 溶于异丙醇 (300mL), 加热至回流反应 3h, TLC (甲醇: 氯仿=1: 10, 体积比) 显示反应完全。缓慢冷却至室温, 过滤得类白色固体 34.6g, 收率为 84.6%, MS(*m/z*): 374.1[M+1]⁺。

[0054] 取上步产物 0.01mol 溶于 POCl₃ (50mL) 中, 升温至回流反应 2h, TLC (二氯甲烷: 甲醇=20: 1, 体积比) 显示反应完全。浓缩溶剂至干, 加入冰水 (100mL), 冰水浴搅拌下, 用碳酸氢钠调节 pH 至 8-10。氯仿萃取, 合并有机相, 依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品用乙醇重结晶得灰白色固体 2.56g, 收率 72%, MS(*m/z*): 356.1[M+1]⁺。

[0055] 取上步产物 3.0mmol 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50mL) 的混合液, 室温反应 0.5-3h, TLC (二氯甲烷: 甲醇=20:1, 体积比) 显示反应完全。用醋酸调 pH 至中性, 过滤得 2-羟基-3-甲氧基-11-氯-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (类白色固体) 0.85g, 收率为 90%, MS(*m/z*): 314.1[M+1]⁺。

[0056] 取上步产物 10.0mmol 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 4-溴丁酸甲酯 (11.0mmol) 升温至约 60-90℃ 反应 1-5h, TLC (二氯甲烷: 甲醇=20: 1, 体积比) 显示反应完全。冷却, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残余物加入约 50mL 乙酸乙酯溶解 (50mL), 依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 将滤液减压浓缩后, 加入乙醚 (25mL), 室温搅拌 1h, 过滤得类白色固体 3.51g, 收率 82.1%, MS(*m/z*): 428.1[M+1]⁺。

[0057] 取上步产物 5.0mmol 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。然后室温条件下反应, TLC (氯仿: 甲醇=10: 1, 体积比) 显示反应完全。加入醋酸, 调节 pH 值至中性, 过滤得粗品, 用乙醇重结晶得灰白色固体。将上述固体溶于乙醇 (30mL), 加入盐酸/乙醇

成盐酸盐, 得 4-((11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基丁酰胺 (V-1) 盐酸盐 (白色固体) 1.55g, 收率 75%, MS(*m/z*): 415.1[M+1]⁺。

[0058] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm: 1.75 (m, 2H, -CH₂-), 2.35 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.88(s, 3H), 4.15 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.21(s, 2H), 7.05-7.13(m, 4H), 7.69(s, 1H), 7.92(s, 1H), 8.88 (s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.45 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)

实施例 2

5-((11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基戊酰胺 (V-2) 的制备

取按实施例 1 方法制备的 2-羟基-3-甲氧基-11-氯-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (10.0mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 5-溴戊酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 3.71g, 收率 84%, MS(*m/z*): 442.1[M+1]⁺。

[0059] 取上步产物 5.0mmol 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 5-((11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基戊酰胺 (V-2) (白色固体) 1.39g, 收率 65%, MS(*m/z*): 429.1[M+1]⁺。

[0060] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm: 1.66 (m, 2H, -CH₂-), 1.72 (m, 2H, -CH₂-), 2.04 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.87(s, 3H), 4.06 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.21(s, 2H), 7.01-7.14(m, 4H), 7.68(s, 1H), 7.83(s, 1H), 8.75 (s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.41 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)

实施例 3

6-((11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基己酰胺 (V-3) 的制备

取按照实施例 1 方法制备得到的 2-羟基-3-甲氧基-11-氯-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (10.0mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 6-溴己酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 3.42g, 收率 75%, MS(*m/z*): 456.1[M+1]⁺。

[0061] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 6-((11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基己酰胺 (V-3) (白色固体) 1.75g, 收率 79%, MS(*m/z*): 443.1[M+1]⁺。

[0062] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm: 1.39 (m, 2H, -CH₂-), 1.52 (m, 2H, -CH₂-), 1.73 (m, 2H, -CH₂-), 1.98 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.88(s, 3H), 4.03 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.20(s, 2H), 7.05-7.19(m, 4H), 7.71(s, 1H), 7.94(s, 1H), 8.70 (s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.37 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)

实施例 4

7-((11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-4) 的制备

取按照实施例 1 方法制备的 2-羟基-3-甲氧基-11-氯-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (8.0mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (19.2mmol) 和 7-溴庚酸乙酯 (8.8mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 3.19g, 收率 86%, MS(*m/z*): 470.1[M+1]⁺。

[0063] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-4) (白色固体) 1.41g, 收率 62%, MS(*m/z*): 457.1[M+1]⁺。

[0064] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆+D₂O): δ ppm: 1.29-1.50 (m, 6H, 3×-CH₂-), 1.70 (m, 2H, -CH₂-), 1.97 (t, J = 7.3 Hz, 2H, -CH₂-), 3.85(s, 3H), 4.00(t, J = 7.8 Hz, 2H, -CH₂-), 5.20(s, 2H, -CH₂-), 6.97(s, 1H), 7.03-7.09(m, 3H), 7.63(s, 1H), 7.82(s, 1H), 8.70 (s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.39 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0065]

实施例 5

7-((11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-5) 的制备

将 4-氯-6-乙酰氧基-7-甲氧基喹唑啉 (0.02mol) 和 2-氨基-4-氟苯甲醇 (0.02mol) 溶于异丙醇 (300mL), 加热至回流反应 3h, TLC (甲醇: 氯仿=1: 10, 体积比) 显示反应完全。缓慢冷却至室温, 过滤得类白色固体 7.51g, 收率 91%, MS(*m/z*): 358.1[M+1]⁺。

[0066] 取上步产物 (0.01mol) 溶于 POCl₃ (50mL) 中, 升温至回流反应 2h, TLC (二氯甲烷: 甲醇=20: 1, 体积比) 显示反应完全。浓缩溶剂至干, 加入冰水 (100mL), 冰水浴搅拌下, 用碳酸氢钠调节 pH 至 8-10。氯仿萃取, 合并有机相, 依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品用乙醇重结晶得灰白色固体 2.46g, 收率 72.5%, MS(*m/z*): 340.1[M+1]⁺。

[0067] 取上步产物 (3.0mmol) 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50mL) 的混合液, 室温反应 0.5-3h, TLC (二氯甲烷: 甲醇=20:1, 体积比) 显示反应完全。用醋酸调 pH 至中性, 过滤得 2-羟基-3-甲氧基-11-氟-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (类白色固体) 0.75g, 收率 84%, MS(*m/z*): 298.1[M+1]⁺。

[0068] 将 2-羟基-3-甲氧基-11-氟-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (10.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 7-溴庚酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 3.73g, 收率 82.1%, MS(*m/z*): 454.1[M+1]⁺。

[0069] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-氟-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺(V-5) (白色固体) 1.47g, 收率 67.2%, MS(*m/z*): 441.2[M+1]⁺。

[0070] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm: 1.29-1.51 (m, 6H, 3×-CH₂-), 1.70 (m, 2H, -CH₂-), 1.97 (t, J = 7.3 Hz, 2H, -CH₂-), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H, -CH₂-), 3.85(s, 3H), 4.00(m, 2H), 5.18(s, 2H, -CH₂-), 6.99(s, 1H), 7.01-7.09(m, 3H), 7.63(s, 1H), 7.82(s, 1H), 8.70 (s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.33 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0071] 实施例 6

6-((11-溴-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺 (V-6) 的制备

将 4-氯-6-乙酰氧基-7-甲氧基喹唑啉 (0.1mol) 和 2-氨基-4-溴苯甲醇 (0.1mol) 溶于异丙醇 (300mL), 加热至回流反应 3h, TLC (甲醇: 氯仿=1:10, 体积比) 显示反应完全。缓慢冷却至室温, 过滤得类白色固体 36.8g, 收率 81%, MS(*m/z*): 418.0 [M+1]⁺。

[0072] 取上步产物 (0.01mol) 溶于 POCl₃ (50mL) 中, 升温至回流反应 2h, TLC (二氯甲烷: 甲醇=20:1, 体积比) 显示反应完全。浓缩溶剂至干, 加入冰水 (100mL), 冰水浴搅拌下, 用碳酸氢钠调节 pH 至 8-10。氯仿萃取, 合并有机相, 依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品用乙醇重结晶得灰白色固体 3.0g, 收率 75%, MS(*m/z*): 400.0[M+1]⁺。

[0073] 取上步产物 (3.0mmol) 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50mL) 的混合液, 室温反应 0.5-3h, TLC (二氯甲烷: 甲醇=20:1, 体积比) 显示反应完全。用醋酸调 pH 至中性, 过滤得 2-羟基-3-甲氧基-11-溴-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (类白色固体) 0.91g, 收率 84.5%, MS(*m/z*): 358.0[M+1]⁺。

[0074] 将 2-羟基-3-甲氧基-11-溴-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (10.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 6-溴己酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 4.39g, 收率 93%, MS(*m/z*): 472.1[M+1]⁺。

[0075] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 6-((11-溴-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺(V-6) (白色固体) 0.40g, 收率 16.7%, MS(*m/z*): 487.1[M+1]⁺。

[0076] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm: 1.39-1.62 (m, 6H, 3×-CH₂-), 1.98 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.90(s, 3H), 4.04 (t, J = 7.4 Hz, 2H, -CH₂-), 5.27(s, 2H, -CH₂-), 7.04(s, 1H), 7.08-7.12(m, 3H), 7.66(s, 1H), 7.88(s, 1H), 8.72 (s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.39 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

实施例 7

7-((11-溴-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺 (V-7) 的制备

取按照实施例 6 方法制备的 2-羟基-3-甲氧基-11-溴-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (10.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 7-溴庚酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 4.12g, 收率 85%, MS(*m/z*): 486.1[M+1]⁺。

[0077] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-溴-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺(V-7) (类白色固体) 1.73g, 收率 73.5%, MS(*m/z*): 501.1[M+1]⁺。

[0078] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm: 1.31-1.50 (m, 6H, 3×-CH₂-), 1.73 (m, 2H, -CH₂-), 2.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H, -CH₂-), 3.86(s, 3H), 4.00(m, 2H), 4.02 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.22(s, 2H, -CH₂-), 6.95-7.05(m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.87(s, 1H), 8.71 (s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.37 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0079] 实施例 8

6-((11-乙炔基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基己酰胺 (V-8) 的制备
将 4-氯-6-乙氧氧基-7-甲氧基喹唑啉 (0.1mol) 和 2-氨基-4-乙炔基苯甲醇 (0.1mol) 溶于异丙醇 (300mL), 按照通法二方法 B 得到类白色固体 32.3g, 收率 81%, MS(*m/z*): 364.1[M+1]⁺。

[0080] 取上步产物 (0.01mol) 溶于 POCl₃ (50mL) 中, 按照通法三得到灰白色固体 2.08g, 收率 60%, MS(*m/z*): 346.1[M+1]⁺。

[0081] 取上步产物 (3.0mmol) 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50ml) 的混合液, 按照通法四得到 2-羟基-3-甲氧基-11-乙炔基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (类白色固体) 0.75g, 收率 83%, MS(*m/z*): 304.1[M+1]⁺。

[0082] 将 2-羟基-3-甲氧基-11-乙炔基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (10.0mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 6-溴己酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 3.87g, 收率 87%, MS(*m/z*): 446.1[M+1]⁺。

[0083] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 6-((11-乙炔基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基己酰胺 (V-8) (白色固体) 1.38g, 收率 64%, MS(*m/z*): 433.1[M+1]⁺。

[0084] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm: 1.40-1.62 (m, 6H, 3 × -CH₂-), 1.98 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.90(s, 3H), 4.04 (t, J = 7.4 Hz, 2H, -CH₂-), 4.15(s, 1H), 5.27(s, 2H, -CH₂-), 7.04(s, 1H), 7.08-7.12(m, 3H), 7.66(s, 1H), 7.88(s, 1H), 8.72 (s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.39 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0085] 实施例 9

7-((11-乙炔基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-9) 的制备

取按照实施例 8 方法制备得到的 2-羟基-3-甲氧基-11-乙炔基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (10.0mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 7-溴庚酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 3.71g, 收率 79%, MS(*m/z*): 470.1[M+1]⁺。

[0086] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-乙炔基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-9) (白色固体) 1.56g, 收率 70%, MS(*m/z*): 447.1[M+1]⁺。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm: 1.23-1.50 (m, 6H, 3 × -CH₂-), 1.76(m, 2H, -CH₂-), 1.92 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.87(s, 3H), 4.00(m, 2H), 4.02 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 4.16(s, 1H), 5.24(s, 2H, -CH₂-), 6.99 (s, 1H), 7.08-7.115(m, 3H), 7.67(s, 1H), 7.84(s, 1H), 8.68 (s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.38 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0087] 实施例 10

7-((11-硝基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-10) 的制备

将 4-氯-6-乙氧氧基-7-甲氧基喹唑啉 (0.1mol) 和 2-氨基-4-硝基苯甲醇 (0.1mol) 溶于异丙醇 (300mL), 按照通法二方法 A 得到类白色固体 37.0g, 收率 88.1%, MS(*m/z*): 385.1[M+1]⁺。

[0088] 取上步产物 (0.01mol) 溶于 POCl₃ (50mL) 中, 按照通法三得到浅黄色固体 2.57g, 收率 70%, MS(*m/z*): 367.1[M+1]⁺。

[0089] 取上步产物 (3.0mmol) 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50ml) 的混合液, 按照通法四得到 2-羟基-3-甲氧基-11-硝基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (灰白色固体) 0.87g, 收率 90%, MS(*m/z*): 325.1[M+1]⁺。

[0090] 将 2-羟基-3-甲氧基-11-硝基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (10.0mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 7-溴庚酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 4.3g, 收率 89%, MS(*m/z*): 481.1[M+1]⁺。

[0091] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-硝基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-10) (白色固体) 1.99g, 收率 85%, MS(*m/z*): 468.1[M+1]⁺。

[0092] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm: 1.29-1.45 (m, 6H, 3 × -CH₂-), 1.73 (m, 2H, -CH₂-), 2.27 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.85(s, 3H), 4.02(m, 2H), 4.07 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.26(s, 2H, -CH₂-), 7.02-7.06(m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.35(s, 1H), 7.67(m, 1H), 7.96(m, 1H), 8.76 (s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.37 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0093] 实施例 11

7-((11-氨基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-11) 的制备
将实施例 10 制备方法得到的 7-((11-硝基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (1mmol) 溶于 25ml 乙醇, 加入 0.1g 10%Pd-C, 30℃下加氢反应约 2h。过滤, 将滤液减压浓缩得灰白色固体, 用乙醇重结晶得 7-((11-氨基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-11) (白色固体) 0.20g, 收率 45%。MS(*m/z*): 438.2[M+1]⁺。

[0094] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆+D₂O): δ ppm: 1.29-1.48 (m, 6H, 3×-CH₂-), 1.72 (m, 2H, -CH₂-), 1.98 (m, 2H, -CH₂-), 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H, -CH₂-), 3.85(s, 3H), 4.03 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.20(s, 2H, -CH₂-), 6.15(s, 2H, -NH₂, +D₂O 消失), 6.99(s, 1H), 7.02-7.09(m, 3H), 7.66(s, 1H), 7.82(s, 1H), 8.71 (s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.39 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0095] 实施例 12

7-((3,11-二甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-12) 的制备
将 4-氯-6-乙酰氧基-7-甲氧基喹唑啉 (0.1mol) 和 2-氨基-4-甲氧基苯甲醇 (0.1mol) 溶于异丙醇 (300mL), 按照通法二方法 A 得到类白色固体 33.2g, 收率 82%, MS(*m/z*): 370.1[M+1]⁺。

[0096] 取上步产物 (0.01mol) 溶于 POCl₃ (50mL) 中, 按照通法三得到灰白色固体 2.36g, 收率 67%, MS(*m/z*): 352.1[M+1]⁺。

[0097] 取上步产物 (3.0mmol) 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50mL) 的混合液, 按照通法四得到 2-羟基-3,11-二甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (类白色固体) 0.73g, 收率 78%, MS(*m/z*): 310.1[M+1]⁺。

[0098] 将 2-羟基-3,11-二甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (10.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 7-溴庚酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 4.0g, 收率 86%, MS(*m/z*): 466.2[M+1]⁺。

[0099] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((3,11-二甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-12) (白色固体) 1.70g, 收率 75%, MS(*m/z*): 453.2[M+1]⁺。

[0100] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆+D₂O): δ ppm: 1.30-1.49 (m, 6H, 3×-CH₂-), 1.75 (m, 2H, -CH₂-), 1.88 (m, 2H, -CH₂-), 2.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.80(s, 3H), 3.89(s, 3H), 4.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.27(s, 2H, -CH₂-), 6.97(s, 1H), 7.01-7.07(m, 3H), 7.66(s, 1H), 7.84(s, 1H), 8.70 (s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.35 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0101] 实施例 13

7-((11-丙氧基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-13) 的制备
将 4-氯-6-乙酰氧基-7-甲氧基喹唑啉 (0.1mol) 和 2-氨基-4-丙氧基苯甲醇 (0.1mol) 溶于异丙醇 (300mL), 按照通法二方法 A 得到类白色固体 35.1g, 收率 81%, MS(*m/z*): 398.1[M+1]⁺。

[0102] 取上步产物 (0.01mol) 溶于 POCl₃ (50mL) 中, 按照通法三得到灰白色固体 2.61g, 收率 69%, MS(*m/z*): 379.1[M+1]⁺。

[0103] 取上步产物 (3.0mmol) 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50mL) 的混合液, 按照通法四得到 2-羟基-3-甲氧基-11-丙氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (类白色固体) 0.79g, 收率 78%, MS(*m/z*): 338.1[M+1]⁺。

[0104] 取上步产物 (10.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 7-溴庚酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 4.34g, 收率 88%, MS(*m/z*): 494.2[M+1]⁺。

[0105] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-丙氧基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-13) (白色固体) 1.73g, 收率 72%, MS(*m/z*): 481.2[M+1]⁺。

[0106] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆+D₂O): δ ppm: 1.29-1.44(m, 6H, 3×-CH₂-), 1.70-1.74 (m, 4H), 1.88 (m, 2H, -CH₂-), 2.36 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.72(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 4.12 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.20(s, 2H, -CH₂-), 6.99(s, 1H), 7.02-7.09(m, 3H), 7.68(s, 1H), 7.85(s, 1H), 8.71(s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.37 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0107] 实施例 14

7-((11-戊氧基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-14) 的制备
将 4-氯-6-乙酰氧基-7-甲氧基喹唑啉 (0.1mol) 和 2-氨基-4-戊氧基苯甲醇 (0.1mol) 溶于异丙醇 (300mL), 按照通法二方法 A 得到类白色固体 36.4g, 收率 79%, MS(*m/z*): 426.1[M+1]⁺。

[0108] 取上步产物(0.01mol)溶于 POCl_3 (50mL) 中, 按照通法三得到灰白色固体 2.85g, 收率 70%, $\text{MS}(m/z)$: 407.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0109] 取上步产物 (3.0mmol) 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50mL) 的混合液, 按照通法四得到 2-羟基-3-甲氧基-11-戊氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (类白色固体) 0.88g, 收率 80%, $\text{MS}(m/z)$: 366.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0110] 取上步产物 (10.0mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 7-溴庚酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 4.17g, 收率 80%, $\text{MS}(m/z)$: 522.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0111] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-戊氧基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-14) (白色固体) 1.90g, 收率 75%, $\text{MS}(m/z)$: 508.21 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0112] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$): δ ppm: 1.29-1.51(m, 10H, $5\times-\text{CH}_2-$), 1.70-1.74 (m, 4H), 1.88 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.70(s, 3H), 3.85(s, 3H), 4.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.20(s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 6.99(s, 1H), 7.02-7.09(m, 3H), 7.66(s, 1H), 7.87(s, 1H), 8.71(s, 1H, $-\text{NH}-$, $+\text{D}_2\text{O}$ 消失), 10.35 (s, 1H, $-\text{NH-OH}$, $+\text{D}_2\text{O}$ 消失)。

[0113] 实施例 15

7-((11-甲基氨基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-15) 的制备
取按照实施例 10 方法制备得到的 2-乙酰氧基-3-甲氧基-11-硝基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (3.0mmol) 溶于 20mL 乙醇, 加入 0.2g 10%Pd-C, 30℃加氢反应 2h。过滤, 将滤液减压浓缩得 2-乙酰氧基-3-甲氧基-11-氨基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (灰白色固体) 0.91g, 收率 90%, $\text{MS}(m/z)$: 337.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0114] 取上步产物 (2.0mmol) 溶于 10mL *N,N*-二甲基甲酰胺, 加入碳酸钾 (4.0mmol), 加入碘甲烷 (1.5mmol)。升温至 60℃反应 1.5h。冷却, 过滤, 将滤液减压浓缩, 得粗品, 硅胶柱分离 (洗脱剂, 甲醇: 乙酸乙酯=1: 20, 体积比) 得 2-乙酰氧基-3-甲氧基-11-甲基氨基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (类白色固体) 0.27g, 收率为 39%, $\text{MS}(m/z)$: 351.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0115] 取上步产物 (3.0mmol) 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50mL) 的混合液, 按照通法四得到类白色固体 0.74g, 收率 80%, $\text{MS}(m/z)$: 309.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0116] 取上步产物 (10.0mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 7-溴庚酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 3.67g, 收率 79%, $\text{MS}(m/z)$: 465.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0117] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-甲基氨基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-15) (白色固体) 0.95g, 收率 42.3%, $\text{MS}(m/z)$: 452.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0118] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$): δ ppm: 1.29-1.50(m, 6H, $3\times-\text{CH}_2-$), 1.72 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.85(s, 3H), 3.96(m, 3H), 4.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.20(s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 6.15(m, 1H, $-\text{NH}$, $+\text{D}_2\text{O}$ 消失), 6.98(s, 1H), 7.04-7.11(m, 3H), 7.67(s, 1H), 7.89(s, 1H), 8.70(s, 1H, $-\text{NH}-$, $+\text{D}_2\text{O}$ 消失), 10.39 (s, 1H, $-\text{NH-OH}$, $+\text{D}_2\text{O}$ 消失)。

[0119] 实施例 16

7-((11-丙基氨基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-16) 的制备
将 2-乙酰氧基-3-甲氧基-11-氨基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (2.0mmol) 溶于 10mL *N,N*-二甲基甲酰胺, 加入碳酸钾 (4.0mmol), 加入碘丙烷 (1.5mmol)。升温至 70℃反应 1h。冷却, 过滤, 将滤液减压浓缩, 得粗品, 硅胶柱 (洗脱剂, 甲醇: 二氯甲烷=1: 20, 体积比) 分离得 2-乙酰氧基-3-甲氧基-11-丙基氨基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (类白色固体) 0.38g, 收率 50%, $\text{MS}(m/z)$: 379.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0120] 取上步产物 (3.0mmol) 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50mL) 的混合液, 按照通法四得到类白色固体 0.71g, 收率 70%, $\text{MS}(m/z)$: 337.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0121] 取上步产物 (10.0mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 7-溴庚酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 4.19g, 收率 85%, $\text{MS}(m/z)$: 493.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0122] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-丙基氨基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-16) (白色固体) 1.1g, 收率 45%, $\text{MS}(m/z)$: 480.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0123] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$): δ ppm: 1.29-1.50(m, 6H, $3\times-\text{CH}_2-$), 1.72-1.75 (m, 4H), 2.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.76(s, 3H), 3.85(m, 3H), 4.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.15(m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.27(s, 2H,

-CH₂-), 6.16(m, 1H, -NH, +D₂O 消失), 6.97(s, 1H), 7.04-7.10(m, 3H), 7.67(s, 1H), 7.88(s, 1H), 8.71(s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.35(s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0124] 实施例 17

7-((11-氯-3-乙氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺(V-17)的制备

6-乙酰氧基-7-乙氧基喹唑啉酮(0.1mol)溶于 POCl₃(75mL), 按照通法一方法 A 得到 4-氯-6-乙酰氧基-7-乙氧基喹唑啉(类白色固体) 18.62g, 收率为 70%, MS(*m/z*): 267.1[M+1]⁺。

[0125] 将 4-氯-6-乙酰氧基-7-乙氧基喹唑啉(0.1mol)和 2-氨基-4-氯苯甲醇(0.1mol)溶于异丙醇(300mL), 按照通法二方法 B 得到类白色固体 38.07g, 收率 90%, MS(*m/z*): 388.1[M+1]⁺。

[0126] 取上步产物(0.01mol)溶于 POCl₃(50mL)中, 按照通法三得到灰白色固体 2.51g, 收率 68%, MS(*m/z*): 370.1[M+1]⁺。

[0127] 取上步产物(3.0mmol)和一水氢氧化锂(15mmol)溶于甲醇(50mL)和水(50mL)的混合液, 按照通法四得到 2-羟基-3-乙氧基-11-氯-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉(类白色固体) 0.71g, 收率 72%, MS(*m/z*): 328.1[M+1]⁺。

[0128] 取上步产物(10.0mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL), 加入碳酸钾(25.0mmol)和 7-溴庚酸乙酯(11.0mmol)按照通法五反应得到类白色固体 4.03g, 收率 83.5%, MS(*m/z*): 484.2[M+1]⁺。

[0129] 取上步产物(5.0mmol)溶于甲醇(30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液(15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-氯-3-乙氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺(V-17)(白色固体) 1.55g, 收率 66.2%, MS(*m/z*): 471.1[M+1]⁺。

[0130] ¹H-NMR(DMSO-d₆+D₂O): δ ppm: 1.30-1.51(m, 6H, 3×-CH₂-), 1.70(m, 2H, -CH₂-), 1.99(t, J = 7.3 Hz, 2H, -CH₂-), 3.80(s, 3H), 4.00(t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 4.11(t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.21(s, 2H, -CH₂-), 6.97(s, 1H), 7.03-7.09(m, 3H), 7.65(s, 1H), 7.86(s, 1H), 8.75(s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.39(s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0131] 实施例 18

7-((11-氯-3-甲氧基乙氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺(V-18)的制备

6-乙酰氧基-7-甲氧基乙氧基喹唑啉酮(0.1mol)溶于 POCl₃(75mL), 按照通法一方法 A 得到 4-氯-6-乙酰氧基-7-甲氧基乙氧基喹唑啉(类白色固体) 26.6g, 收率为 90%, MS(*m/z*): 297.1[M+1]⁺。

[0132] 将 4-氯-6-乙酰氧基-7-甲氧基乙氧基喹唑啉(0.1mol)和 2-氨基-4-氯苯甲醇(0.1mol)溶于异丙醇(300mL), 按照通法二方法 B 得到类白色固体 31.2g, 收率 83%, MS(*m/z*): 236.1[M+1]⁺。

[0133] 取上步产物(0.01mol)溶于 POCl₃(50mL)中, 按照通法三得到灰白色固体 3.24g, 收率 83%, MS(*m/z*): 400.1[M+1]⁺。

[0134] 取上步产物(3.0mmol)和一水氢氧化锂(15mmol)溶于甲醇(50mL)和水(50mL)的混合液, 按照通法四得到 2-羟基-3-甲氧基乙氧基-11-氯-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉(类白色固体) 0.85g, 收率 79%, MS(*m/z*): 358.1[M+1]⁺。

[0135] 取上步产物(1.0mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL), 加入碳酸钾(2.50mmol)和 7-溴庚酸乙酯(1.1mmol)按照通法五反应得到类白色固体 0.45g, 收率 88%, MS(*m/z*): 514.2[M+1]⁺。

[0136] 取上步产物(1.0mmol)溶于甲醇(20mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液(3.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-氯-3-甲氧基乙氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺(V-18)(白色固体) 0.38g, 收率 75%, MS(*m/z*): 501.2[M+1]⁺。

[0137] ¹H-NMR(DMSO-d₆+D₂O): δ ppm: 1.30-1.49(m, 6H, 3×-CH₂-), 1.70(m, 2H, -CH₂-), 1.99(t, J = 7.3 Hz, 2H, -CH₂-), 2.35(t, J = 7.3 Hz, 2H, -CH₂-), 3.80(s, 3H), 4.05(t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 4.12(t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.27(s, 2H, -CH₂-), 6.89(s, 1H), 7.05-7.12(m, 3H), 7.66(s, 1H), 7.84(s, 1H), 8.71(s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.35(s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0138] 实施例 19

6-((11-氯-3-甲氧基乙氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺(V-19)的制备

取按照实施例 18 的方法制备得到的 2-羟基-3-甲氧基乙氧基-11-氯-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉(类白色固体)(1.0mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL), 加入碳酸钾(2.5mmol)和 6-溴己酸乙酯(1.1mmol)按照通法五反应得到类白色固体 0.46g, 收率 92%, MS(*m/z*): 500.2[M+1]⁺。

[0139] 取上步产物(0.5mmol)溶于甲醇(20mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液(1.5mmol)。按照通法六反应得到 6-((11-氯-3-甲氧基乙氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺(V-19)(白色固体) 0.19g, 收率 80%, MS(*m/z*): 487.2[M+1]⁺。

[0140] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$): δ ppm: 1.30-1.49 (m, 4H, $2\times-\text{CH}_2-$), 1.70 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.80 (s, 3H), 4.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.20 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 6.97 (s, 1H), 7.03-7.12 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.71 (s, 1H, $-\text{NH}-$, $+\text{D}_2\text{O}$ 消失), 10.39 (s, 1H, $-\text{NH-OH}$, $+\text{D}_2\text{O}$ 消失)。

[0141] 实施例 20

7-((10-氟-11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-20) 的制备
将 4-氯-6-乙酰氧基-7-甲氧基喹唑啉 (0.1mol) 和 2-氨基-4-氯-5-氟-苯甲醇 (0.1mol) 溶于异丙醇 (300mL), 按照通法二方法 B 得到类白色固体 33.31g, 收率 78%, $\text{MS}(m/z)$: 392.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0142] 取上步产物 (0.01mol) 溶于 POCl_3 (50mL) 中, 按照通法三得到灰白色固体 2.61g, 收率 70%, $\text{MS}(m/z)$: 374.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0143] 取上步产物 (3.0mmol) 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50mL) 的混合液, 按照通法四得到 2-羟基-3-甲氧基-10-氟-11-氯-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (类白色固体) 0.71g, 收率 72%, $\text{MS}(m/z)$: 332.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0144] 取上步产物 (10.0mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 7-溴庚酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 4.24g, 收率 87%, $\text{MS}(m/z)$: 488.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0145] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((10-氟-11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-20) (白色固体) 1.54g, 收率 65%, $\text{MS}(m/z)$: 475.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0146] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$): δ ppm: 1.30-1.48 (m, 6H, $3\times-\text{CH}_2-$), 1.72 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.80 (s, 3H), 4.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.27 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 6.99 (s, 1H), 7.05 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.71 (s, 1H, $-\text{NH}-$, $+\text{D}_2\text{O}$ 消失), 10.39 (s, 1H, $-\text{NH-OH}$, $+\text{D}_2\text{O}$ 消失)。

[0147] 实施例 21

7-((11-氯-3-戊氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-21) 的制备
6-乙酰氧基-7-戊氧基喹唑啉(1) (0.1mol) 溶于 POCl_3 (75mL), 按照通法一方法 A 得到 4-氯-6-乙酰氧基-7-戊氧基喹唑啉 (类白色固体) 28.1g, 收率为 91%, $\text{MS}(m/z)$: 309.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0148] 将 4-氯-6-乙酰氧基-7-戊氧基喹唑啉 (0.1mol) 和 2-氨基-4-氯苯甲醇 (0.1mol) 溶于异丙醇 (300mL), 按照通法二方法 B 得到类白色固体 38.1g, 收率 82%, $\text{MS}(m/z)$: 430.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0149] 取上步产物 (0.01mol) 溶于 POCl_3 (50mL) 中, 按照通法三得到灰白色固体 3.19g, 收率 75%, $\text{MS}(m/z)$: 426.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0150] 取上步产物 (3.0mmol) 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50mL) 的混合液, 按照通法四得到 2-羟基-3-戊氧基-11-氯-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (类白色固体) 0.92g, 收率 80%, $\text{MS}(m/z)$: 384.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0151] 取上步产物 (1.2mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (2.5mmol) 和 7-溴庚酸乙酯 (1.3mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 0.45g, 收率 72%, $\text{MS}(m/z)$: 526.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0152] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-氯-3-戊氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-21) (白色固体) 1.48g, 收率 58%, $\text{MS}(m/z)$: 513.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0153] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$): δ ppm: 1.29-1.50 (m, 10H, $5\times-\text{CH}_2-$), 1.70-1.74 (m, 4H), 1.89 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.85 (s, 3H), 4.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.20 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 6.97 (s, 1H), 7.02-7.09 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H, $-\text{NH}-$, $+\text{D}_2\text{O}$ 消失), 10.35 (s, 1H, $-\text{NH-OH}$, $+\text{D}_2\text{O}$ 消失)。

[0154] 实施例 22

7-((11-氟-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氨基)-*N*-羟基庚酰胺 (V-22) 的制备
取 6-硝基-7-甲氧基喹唑啉(0.1mol) 溶于 POCl_3 (75mL), 按照通法一方法 A 得到 4-氯-6-硝基-7-甲氧基喹唑啉 (类白色固体) 21.3g, 收率为 89%, $\text{MS}(m/z)$: 240.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0155] 将 4-氯-6-硝基-7-甲氧基喹唑啉 (0.1mol) 和 2-氨基-4-氟苯甲醇 (0.1mol) 溶于异丙醇 (300mL), 按照通法二方法 B 得到类白色固体 33.4g, 收率为 87.9%, $\text{MS}(m/z)$: 345.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0156] 取上步产物 (0.01mol) 溶于 POCl_3 (50mL) 中, 按照通法三得到灰白色固体 2.26g, 收率 69.3%, $\text{MS}(m/z)$: 327.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0157] 取上步产物 (10mmol) 溶于甲醇 (50mL), 加入 0.2g 10%Pd-C, 升温至 50℃加氢反应 2h。

过滤, 将滤液减压浓缩得类白色固体 2.8g, 收率为 94%, MS(*m/z*): 297.1[M+1]⁺。

[0158] 取上步产物 (10.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 7-溴庚酸乙酯 (8.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 3.94g, 收率 87%, MS(*m/z*): 453.2[M+1]⁺。

[0159] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-氟-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氨基)-N-羟基庚酰胺(V-22) (白色固体) 1.73g, 收率 78.6%, MS(*m/z*): 440.2[M+1]⁺。

[0160] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆+D₂O): δ ppm: 1.29-1.45(m, 6H, 3×-CH₂-), 1.75 (m, 2H), 2.06 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.85(s, 3H), 4.04 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.21(s, 2H, -CH₂-), 6.14(m, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 6.97(s, 1H), 7.04-7.10(m, 3H), 7.65(s, 1H), 7.89(s, 1H), 8.71(s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.39 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0161] 实施例 23

7-((11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氨基)-N-羟基庚酰胺 (V-23) 的制备

将 4-氯-6-硝基-7-甲氧基喹唑啉 (0.1mol) 和 2-氨基-4-氟苯甲醇 (0.1mol) 溶于异丙醇 (300mL), 按照通法二方法 B 得到类白色固体 31.2g, 收率 82%, MS(*m/z*): 345.1[M+1]⁺。

[0162] 取上步产物 (0.01mol) 溶于 POCl₃ (50mL) 中, 按照通法三得到灰白色固体 2.15g, 收率 66%, MS(*m/z*): 327.1[M+1]⁺。

[0163] 取上步产物 (10mmol) 溶于甲醇 (50mL), 加入氯化铵 (50mmol)、0.1g (30mmol) 还原铁粉, 升温至回流反应 2h。趁热过滤, 将滤液减压浓缩得粗品, 95%乙醇重结晶得到灰白色固体 1.5g, 收率为 51%, MS(*m/z*): 297.1[M+1]⁺。

[0164] 取上步产物 (10.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 7-溴庚酸乙酯 (8.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 1.81g, 收率 40%, MS(*m/z*): 453.2[M+1]⁺。

[0165] 将上述产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氨基)-N-羟基庚酰胺(V-23) (白色固体) 1.43g, 收率 63%, MS(*m/z*): 456.2[M+1]⁺。

[0166] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆+D₂O): δ ppm: 1.29-1.49(m, 6H, 3×-CH₂-), 1.75 (m, 2H), 2.09 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.81(s, 3H), 4.04 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.21(s, 2H, -CH₂-), 6.99(s, 1H), 7.06-7.13(m, 3H), 7.66(s, 1H), 7.88(s, 1H), 8.71(s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.35 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0167] 实施例 24

7-((11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)巯基)-N-羟基己酰胺 (V-24) 的制备

6-乙酰巯基-7-甲氧基喹唑啉 (0.1mol) 溶于 POCl₃ (75mL), 按照通法一方法 A 得到 4-氯-6-乙酰巯基-7-甲氧基喹唑啉 (类白色固体) 25.2g, 收率为 94%, MS(*m/z*): 269.1[M+1]⁺。

[0168] 将 4-氯-6-乙酰巯基-7-甲氧基喹唑啉 (0.1mol) 和 2-氨基-4-氟苯甲醇 (0.1mol) 溶于异丙醇 (300mL), 按照通法二方法 B 得到类白色固体 29.6g, 收率 70%, MS(*m/z*): 390.1[M+1]⁺。

[0169] 取上步产物 (0.01mol) 溶于 POCl₃ (50mL) 中, 按照通法三得到灰白色固体 2.7g, 收率 73%, MS(*m/z*): 372.1[M+1]⁺。

[0170] 取上步产物 (3.0mmol) 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50mL) 的混合液, 按照通法四得到 2-巯基-3-甲氧基-11-氯-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (类白色固体) 0.85g, 收率 86%, MS(*m/z*): 330.0[M+1]⁺。

[0171] 取上步产物 (10.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 7-溴己酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 3.86g, 收率 85%, MS(*m/z*): 455.2[M+1]⁺。

[0172] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)巯基)-N-羟基己酰胺(V-24) (白色固体) 1.55g, 收率 68%, MS(*m/z*): 458.1[M+1]⁺。

[0173] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆+D₂O): δ ppm: 1.27-1.45(m, 4H, 2×-CH₂-), 1.78 (m, 2H), 2.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.85(s, 3H), 4.16 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.25(s, 2H, -CH₂-), 6.90(s, 1H), 7.02-7.11(m, 3H), 7.67(s, 1H), 7.84(s, 1H), 8.76(s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.39 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0174] 实施例 25

7-((11-氯-12-溴-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺 (V-25) 的制备

将 4-氯-6-乙酰氧基-7-甲氧基喹唑啉 (0.1mol)和 2-氨基-4-氯-3-溴-苯甲醇 (0.1mol) 溶于异丙醇 (300mL), 按照通法二方法 B 得到类白色固体 36.5g, 收率为 81%, MS(*m/z*): 451.1[M+1]⁺。

[0175] 取上步产物 (0.01mol) 溶于 POCl₃ (50mL) 中, 按照通法三得到灰白色固体 3.47g, 收率 80%, MS(*m/z*): 434[M+1]⁺。

[0176] 取上步产物 (3.0mmol) 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50mL) 的混合液, 按照通法四得到 2-羟基-3-甲氧基-12-溴-11-氯-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (类白色固体) 0.84g, 收率 72%, MS(*m/z*): 392[M+1]⁺。

[0177] 取上步产物 (10.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (25.0mmol) 和 7-溴己酸乙酯 (11.0mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 4.69g, 收率 88%, MS(*m/z*): 534.1[M+1]⁺。

[0178] 取上步产物 (5.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (15.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((11-氯-12-溴-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺 (V-25) (白色固体) 1.6g, 收率 62%, MS(*m/z*): 521.1[M+1]⁺。

[0179] ¹H-NMR (DMSO-d₆+D₂O): δ ppm: 1.27-1.44(m, 4H, 2×-CH₂-), 1.75(m, 2H), 2.02 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.81(s, 3H), 4.06(t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.21(s, 2H, -CH₂-), 6.95(s, 1H), 7.02-7.11(m, 2H), 7.76(s, 1H), 7.89(s, 1H), 8.71(s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.35 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0180] 实施例 26

7-((9-氟-11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺 (V-26) 的制备

将 4-氯-6-乙酰氧基-7-甲氧基喹唑啉 (0.01mol)和 2-氨基-4-氯-6-氟-苯甲醇 (0.01mol) 溶于异丙醇 (300mL), 按照通法二方法 B 得到类白色固体 3.5g, 收率 85%, MS(*m/z*): 378.1[M+1]⁺。

[0181] 取上步产物 (0.01mol) 溶于 POCl₃ (50mL) 中, 按照通法三得到灰白色固体 2.52g, 收率 70%, MS(*m/z*): 360.1[M+1]⁺。

[0182] 取上步产物 (3.0mmol) 和一水氢氧化锂 (15mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和水 (50mL) 的混合液, 按照通法四得到 2-羟基-3-甲氧基-9-氟-11-氯-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (类白色固体) 0.79g, 收率 83%, MS(*m/z*): 318.1[M+1]⁺。

[0183] 取上步产物 (1.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (2.5mmol) 和 7-溴庚酸乙酯 (1.2mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 0.43g, 收率 90%, MS(*m/z*): 474.2[M+1]⁺。

[0184] 取上步产物 (1.0mmol) 溶于甲醇 (30mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (5.0mmol)。按照通法六反应得到 7-((9-氟-11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺 (V-26) (白色固体) 0.30g, 收率 66%, MS(*m/z*): 461.2[M+1]⁺。

[0185] ¹H-NMR (DMSO-d₆+D₂O): δ ppm: 1.25-1.40(m, 4H, 2×-CH₂-), 1.72(m, 2H), 2.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.80(s, 3H), 4.05(t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.27(s, 2H, -CH₂-), 6.98(s, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.85(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.71(s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.35 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0186] 实施例 27

N¹-(11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)-N⁸-羟基辛二酰胺 (V-27) 的制备

将 11-氯-2-氨基-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉 (3.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入碳酸钾 (7.0mmol) 和 8-氯-8-氧代辛酸乙酯 (3.2mmol) 按照通法五反应得到类白色固体 1.28g, 收率 86%, MS(*m/z*): 497.2[M+1]⁺。

[0187] 取上步产物 (1.0mmol) 溶于甲醇 (20mL), 冰水浴下加入新制备的羟胺的甲醇溶液 (5.0mmol)。按照通法六反应得到 N¹-(11-氯-3-甲氧基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)-N⁸-羟基辛二酰胺 (V-27) (白色固体) 0.34g, 收率 71%, MS(*m/z*): 484.2[M+1]⁺。

[0188] ¹H-NMR (DMSO-d₆+D₂O): δ ppm: 1.27-1.45(m, 6H, 3×-CH₂-), 1.72(m, 2H), 2.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.72(t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 3.85(s, 3H), 5.26(s, 2H, -CH₂-), 6.36(s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 6.95(s, 1H), 7.02-7.11(m, 2H), 7.76(s, 1H), 7.89(s, 1H), 8.71(s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.35 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0189] 实施例 28

7-((11-氯-3-(3-吗啉基丙氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺 (V-28) 的制备

将 V-4 (0.01mol) 溶于 100mL 乙腈, 依次加入碳酸钾 (0.25mol) 和溴苄 (0.01mol), 加热至回流反应 3h。冷却至室温, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析 (洗脱剂为甲醇: 乙酸乙酯 = 1: 20, 体积比) 得类白色固体 1.97g, 收率为 36%, MS(*m/z*): 547.2[M+1]⁺。

[0190] 取上步产物 (0.01mol) 和氯化锂 (0.65mol) 溶于 DMF (200ml), 加热至回流反应 12h。冷却至室温, 减压浓缩。将残余物加至 20% 食盐水中, 继续搅拌约 1h。过滤得类白色固体 N-苄氧基-7-((11-氯-3-羟基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺 (类白色固体) 3.46g, 收率为 65%, MS(*m/z*): 533.2[M+1]⁺。

[0191] 取上步产物 (3.0mmol) 溶于 DMF (200mL), 依次加入碳酸钾 (7.5mmol) 和 4-(3-氯丙基) 吗啉 (3.3mmol)。60℃ 下搅拌 3h。冷却至室温, 过滤, 将滤液减压浓缩。将残余物用乙醇重结晶得类白色固体 1.60g, 收率为 81%, MS(*m/z*): 660.3[M+1]⁺。

[0192] 取上步产物 (1mmol) 溶于甲醇 (30mL), 加入 0.10g 10% Pd-C, 室温下加氢反应 5h。过滤, 将滤液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇=1:20 洗脱, 体积比) 得类白色固体 0.13g, 收率为 22.4%, MS(*m/z*): 570.2[M+1]⁺。

[0193] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm: 1.29-1.45 (m, 6H, 3×-CH₂-), 1.71 (m, 2H, -CH₂-), 1.88 (m, 2H), 1.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H, -CH₂-), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H, -CH₂-), 2.85 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 4.05 (t, J = 7.4 Hz, 2H, -CH₂-), 4.12 (t, J = 7.4 Hz, 2H, -CH₂-), 5.18 (s, 2H, -CH₂-), 6.90 (s, 1H), 7.01-7.06 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.73 (s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.37 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0194] 实施例 29

7-((11-氯-3-(1-甲基哌啶基-4-甲氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺 (V-29) 的制备

将 N-苄氧基-7-((11-氯-3-羟基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺 (1.0mmol) 溶于 DMF (200mL), 依次加入碳酸钾 (2.5mmol) 和 4-氯甲基-1-甲基哌啶 (1.1mmol)。60℃ 下搅拌 3h。冷却至室温, 过滤, 将滤液减压浓缩。将残余物用乙醇重结晶得类白色固体 0.50g, 收率为 78%, MS(*m/z*): 644.3[M+1]⁺。

[0195] 取上步产物 (1mmol) 溶于甲醇 (30ml), 加入 0.10g 10% Pd-C, 室温下加氢反应 2h。过滤, 将滤液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇=1:20 (体积比) 洗脱) 得类白色固体 0.22g, 收率为 40%, MS(*m/z*): 554.3[M+1]⁺。

[0196] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm: 1.29-1.45 (m, 6H, 3×-CH₂-), 1.71 (m, 2H, -CH₂-), 1.98 (m, 1H, -CH-), 2.32 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 2.48 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.99 (d, 2H, -CH₂-), 4.12 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 5.25 (s, 2H, -CH₂-), 6.86 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.83 (s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.35 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0197] 实施例 30

7-((11-氯-3-((5-(四氢吡咯基-1-基)戊基)氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺 (V-30) 的制备

将 N-苄氧基-7-((11-氯-3-羟基-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺 (3.0mmol) 溶于 DMF (200mL), 依次加入碳酸钾 (7.5mmol) 和 1-(5-氯戊基) 四氢吡咯 (3.3mmol)。60℃ 下搅拌 3h。冷却至室温, 过滤, 将滤液减压浓缩。将残余物用乙醇重结晶得类白色固体 1.51g, 收率为 75%, MS(*m/z*): 672.3[M+1]⁺。

[0198] 取上步产物 (1mmol) 溶于甲醇 (30mL), 加入 0.10g 10% Pd-C, 室温下加氢反应 2h。过滤, 将滤液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇=1:20 洗脱, 体积比) 得类白色固体 0.24g, 收率为 42%, MS(*m/z*): 582.3[M+1]⁺。

[0199] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm: 1.29-1.50 (m, 10H), 1.60-1.65 (m, 4H), 1.76-1.78 (m, 4H), 2.35 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 2.56 (m, 4H), 3.25 (t, J = 8.0 Hz, 2H, -CH₂-), 4.11-4.15 (m, 4H), 5.17 (s, 2H, -CH₂-), 6.96 (s, 1H), 7.05-7.10 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.93 (s, 1H, -NH-, +D₂O 消失), 10.45 (s, 1H, -NH-OH, +D₂O 消失)。

[0200] 实施例 31

化合物 V-31 至 V-40 的制备可以参照上述 V-1 至 V-30 的具体制备方法, 采用通法 1 至通法 6 的方法制备得到。

[0201] 实施例 32

2-氨基-6-溴苯甲醇 (中间体 3) 的制备

方法一:

将 2-硝基-6-溴苯甲 (32.20g, 0.20mol), N-溴代丁二酰亚胺 (26.6g, 0.20mol), 过氧化苯甲酰 (0.40g, 2mmol), 溶于 100mL 氯苯, 升温至回流反应 20h。停止反应, 过滤, 取滤液, 减压浓缩得浅棕色

油状物，乙醇重结晶得浅黄色固体 2-硝基-6-溴苄溴 (47.31g, 81%)。将 2-硝基-6-溴苄溴 (14.70g, 0.05mol)，无水乙酸钠 (14.7g, 0.15mol) 加至 70mL N,N-二甲基甲酰胺中，升温至 70℃ 反应 1h，冷却至室温，加入 150mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次，依次用水洗 3 次，饱和食盐水洗 3 次，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，取滤液，减压浓缩得白色固体 2-硝基-6-溴乙酸苯甲酯 (12.65g, 92%)。将 2-硝基-6-溴乙酸苯甲酯 (2.73g, 0.01mol)，加至 100mL 水中，滴加 10% 氢氧化钾水溶液 20mL，滴毕，升温至回流反应 2h，反应完全，冷却至室温，乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，依次用水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，取滤液减压浓缩得黄色固体 2-溴-6-硝基苯甲醇 (1.91g, 83%)。将 2-溴-6-硝基苯甲醇 (1.15g, 5mmol)，硫化钠 (0.78g, 10mmol)，硫 (0.32g, 10mmol)，溶于 50mL 乙醇和 25mL 水的混合液，然后升温至回流反应 2h，冷却至室温，减压蒸除乙醇后加入 30mL 水，乙醚萃取 3 次，合并有机相，依次用水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，取滤液减压浓缩得黄色固体 2-氨基-6-溴苯甲醇 (0.78g, 78%)，MS(*m/z*): 202 [M+H]⁺。

[0202] 方法二:

参考专利 US4164407 中使用方法

将 500mL 四氢呋喃(THF)加至 1L 四口瓶，冰水浴冷却，机械搅拌下，分批加入 LiAlH₄ (14.00g, 0.37mol)。然后，分批加入 4-溴-2-氨基苯甲酸 (50.00g, 0.23mol)，控制温度 0~20℃。升温至回流反应约 7h。逐渐降温，冰浴冷却，依次滴加 14mL 冰水，16mL 20% NaOH 溶液，42mL 冰水。加入 160mL THF，室温搅拌 2h。过滤，冲洗滤饼。滤液旋蒸，残余物用甲苯和石油醚重结晶 (1:1, 体积比) 得到松散淡棕色固体 20.52g，收率为 65.10%。

[0203]

实施例 33

表皮生长因子受体酪氨酸激酶体外抑制活性

随机选取本发明的部分化合物，对这些化合物进行表皮生长因子受体酪氨酸激酶体外抑制活性的测定，测定方法参照 EGFR 抑制剂筛选试剂 (Cat# PV 3872, InVitrogen) 和试剂盒 (HTRF® KinEASE™-TK 62TK0PEB, Cisbio Bioassays) 说明书 (Rev 03, 2009 版本) 进行。将化合物作用终浓度从 2000nM 至 0.02nM，4 倍梯度稀释，共 11 个点，测定化合物对 EGFR 的 IC₅₀ 值。选择表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼作为阳性对照药物，SAHA 作为阴性对照药物。结果如下：

表 2 本发明化合物及对照药物对表皮生长因子受体酪氨酸激酶的体外抑制活性

Num	本发明化合物及对照药物对 EGFR 的 IC ₅₀ 值 (单位: nM)	Num	本发明化合物及对照药物对 EGFR 的 IC ₅₀ 值 (单位: nM)
V-3	6.13	V-21	6.50
V-4	1.31	V-22	36.0
V-5	24.3	V-23	29.7
V-7	2.42	V-27	12.1
V-9	8.42	V-28	2.6
V-13	35.2	V-29	1.8
V-14	30.7	V-30	14.6
V-17	0.23	SAHA	>1000
V-18	6.11	吉非替尼	37
V-20	2.01		

实施例 34

组蛋白去乙酰化酶体外抑制活性

随机选取本发明的部分化合物，对这些化合物进行组蛋白去乙酰化酶 (HDACs) 抑制剂体外抑制活性的测定，测定方法参照 HDACs 抑制剂筛选试剂盒 (HDAC Inhibitor Drug Screening Kit, Cat: K340-100, BioVSION) 说明书 (Rev. 05/11 版本) 进行。将化合物作用终浓度从 2000nM 至 0.02nM，4 倍梯度稀释，共 11 个点，测定化合物对 HDACs 的 IC₅₀ 值。选择组蛋白去乙酰化酶 (HDACs) 抑制剂 SAHA 作为阳性对照药物，吉非替尼作为阴性对照药物。结果如下：

表 3 本发明化合物及对照药物对组蛋白去乙酰化酶的体外抑制活性

Num	本发明化合物及对照药物对 HDACs 的 IC ₅₀ 值 (单位: nM)	Num	本发明化合物及对照药物对 HDACs 的 IC ₅₀ 值 (单位: nM)
V-3	38	V-21	31.5
V-4	4.2	V-22	39.7

V-5	37.6	V-23	32.7
V-7	4.0	V-27	35
V-9	23	V-28	16.4
V-13	26.7	V-29	7.9
V-14	34.5	V-30	34.5
V-17	3.6	SAHA	40.0
V-18	9.7	吉非替尼	>1000
V-20	3.2		

从上表 2 和表 3 可以看出, 随机选取的进行测试的本发明化合物对 EGFR 和 HDACs 均具有较强的双重抑制活性, 说明本发明的稠环喹唑啉羧酸类化合物均具有较强的 EGFR 和 HDACs 双重靶点抑制活性, 作为肿瘤药物使用应具有很好的耐药性。

[0204] 实施例 35

本发明化合物的肿瘤细胞体外抑制活性测定:

测定本发明化合物对 Jurkat E6-1 (人 T 细胞淋巴瘤)、Hut78(T 淋巴细胞白血病细胞)、Colo320 (人直肠癌细胞系)、Caki-1(人肾细胞癌细胞株)、MDA-MB-435s (人乳腺癌细胞)、A549 (人肺癌细胞)、PANC-1 (人胰腺癌细胞) 的活性, IC₅₀ 值通过 CCK-8 法(Cat# CK04-13, Dojindo)测得。选择盐酸厄洛替尼作为阳性对照药物进行肿瘤细胞株的抗增殖试验。

[0205] 具体结果如下 (单位为: μM):

表 4 本发明化合物及阳性对照药物对肿瘤细胞的体外抑制活性

Num	E6-1	Hut-78	Colo320	Caki-1	435s	A549	PANC-1
V-1	6.66	5.43	51.0	3.72	20.3	26.5	19.8
V-2	2.15	1.86	35.7	1.53	16.9	3.72	6.73
V-3	0.15	0.46	30.7	0.18	14.8	2.39	1.78
V-4	0.06	0.04	32.5	0.32	10.2	0.89	0.62
V-5	3.21	1.04	10.78	3.44	39.7	19.7	10.9
V-6	0.91	1.41	3.76	0.15	0.16	0.98	1.44
V-7	0.04	0.05	7.63	0.30	8.99	0.53	6.54
V-8	0.12	0.05	3.22	0.17	3.17	1.41	7.63
V-9	0.08	0.13	1.04	0.50	0.15	0.25	1.78
V-10	0.07	0.05	1.32	0.66	10.7	0.17	50
V-11	0.12	0.07	3.63	0.45	23.5	1.44	7.89
V-12	0.05	0.12	1.78	0.76	0.07	0.57	1.78
V-13	0.04	0.09	4.61	0.03	50	0.43	5.42
V-14	0.04	0.05	1.88	0.13	1.71	0.46	0.88
V-15	0.09	0.01	0.66	0.22	50	1.77	0.43
V-16	0.07	0.10	6.70	0.09	50	0.82	2.53
V-17	3.40	0.61	1.66	0.04	19.7	0.11	3.31
V-18	0.03	0.17	15.5	0.10	3.11	0.88	7.76
V-19	0.16	0.11	32.1	0.87	1.41	0.98	9.72
V-20	0.08	0.03	1.66	0.15	3.62	0.15	0.87
V-21	0.11	0.21	10.78	0.34	50	50	7.9
V-22	0.03	0.33	9.77	0.42	3.14	3.54	50
V-23	0.05	0.15	4.33	0.17	0.03	0.75	1.09
V-24	0.18	0.44	0.55	0.54	1.01	2.10	5.11
V-25	0.16	0.12	5.43	0.72	0.84	4.11	50
V-26	0.22	0.13	7.02	1.04	1.13	1.33	0.45
V-27	0.05	0.08	1.33	3.11	0.97	4.55	0.64
V-28	0.01	0.03	1.56	7.99	0.91	3.73	0.10
V-29	0.07	0.11	8.99	0.31	0.15	9.12	1.88
V-30	0.15	0.07	15.6	13.1	50	1.21	50
盐酸厄洛替尼	7.4	58.3	77.8	17.8	81.7	83.5	56.50

从上表 4 可以看出,进行测试的本发明化合物 V-1 至 V-30 相对于阳性对照药物盐酸厄洛替尼,在抑制 Jurkat E6-1 (人 T 细胞淋巴瘤)、Hut78(T 淋巴细胞白血病细胞)、Colo320 (人直肠癌细胞系)、Caki-1(人肾细胞癌细胞株)、MDA-MB-435s (人乳腺癌细胞)、A549 (人肺癌细胞)、PANC-1 (人胰腺癌细胞)等肿瘤细胞增殖方面具有更好的活性,说明本发明稠环喹唑啉羧酸类化合物对于多种肿瘤细胞均具有良好的抑制活性。

[0206] 实施例 36

化合物的正常细胞体外抑制活性测定:

测定本发明化合物对 MCF10A(人正常乳腺上皮细胞株)的活性,IC₅₀ 值通过 CCK-8 法(Cat# CK04-13, Dojindo)测得。选择酪氨酸激酶和组蛋白去乙酰化酶的双重靶点活性化合物 CUDC-101,和组蛋白去乙酰化酶药物 SAHA 为对照药物进行正常细胞株的体外抑制活性测试。具体结果如下(单位为: μ M):

表 5 本发明化合物及对照药物对正常细胞的体外抑制活性

Num	MCF10A	Num	MCF10A
V-1	10.4	V-17	6.4
V-2	9.8	V-18	7.7
V-3	6.9	V-19	18.3
V-4	2.5	V-20	7.2
V-5	5.8	V-21	9.9
V-6	7.9	V-22	8.6
V-7	2.2	V-23	6.7
V-8	9.7	V-24	15.6
V-9	4.3	V-25	13.7
V-10	8.5	V-26	15.3
V-11	6.6	V-27	8.8
V-12	4.5	V-28	6.69
V-13	7.7	V-29	5.48
V-14	6.9	V-30	3.19
V-15	8.4	SAHA	1.25
V-16	5.4	CUDC-101	0.03

从上表 5 可以看出,进行测试的本发明化合物 V-1 至 V-30 相对于对照药物 CUDC-101 和 SAHA,对正常细胞的抑制活性较弱,具有更低的毒副作用,说明本发明的稠环喹唑啉羧酸类化合物对肿瘤细胞和正常细胞的抑制增殖方面具有更好的选择性,预示其作为抗肿瘤药物使用时具有更低的毒副作用,易于作为肿瘤药物使用。

[0207] 实施例 37

急性毒性试验:采用张均田主编的《现代药理实验方法》(北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1998 年出版)报道的方法,初步筛选,经用 Bliss 法统计(《实用药物制剂技术》,人民卫生出版社,1999 年出版),化合物 V-2、V-7、V-9、V-17 和 V-23 小鼠单次灌服的 LD₅₀ 分别为 2.63g/kg、2.12g/kg、0.95g/kg、1.88g/kg 和 2.14g/kg。

[0208] 实施例 38

片剂:任一选自 V-1 至 V-40 的化合物 100mg
 蔗糖 150mg
 玉米淀粉 38mg
 硬脂酸钙 2mg

制备方法:将活性成分 V-1 至 V-40 任一化合物与蔗糖、玉米淀粉混合,加水湿润,搅拌均匀,干燥,粉碎过筛,加入硬脂酸钙,混合均匀,压片。每片重 290 mg,活性成分含量为 100mg。

[0209] 实施例 39

注射剂:任一选自 V-1 至 V-40 的化合物 15mg
 注射用水 80mg

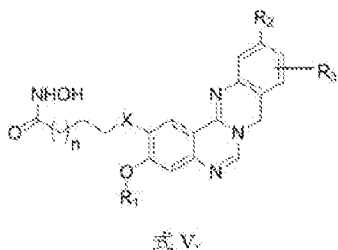
制备方法:将活性成分 V-1 至 V-40 任一化合物溶解于注射用水,混合均匀,过滤,将所获得的溶液

在无菌条件下分装于安瓿瓶中，每瓶 95mg，活性成分含量为 15mg/瓶。

[0210] 上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的包含范围之内。

权利要求书

1. 一种具有下式 V 结构通式的稠环喹唑啉羧酸类化合物, 和/或其药学上可接受的盐,



其中:

R_1 为取代或未取代的 C_1-C_5 的烷基;

R_2, R_3 独立地为氢、 C_1-C_5 的烷氧基、 C_2-C_4 不饱和脂肪链、硝基、羟基、氰基、卤素、取代或未取代的氨基中的一种;

X 为 O, NR_4, S 或 $NHCO$, 其中 R_4 为氢或 C_1-C_5 的烷基;

$n=1, 2, 3$ 或者 4 。

2. 根据权利要求 1 所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物, 其特征在于: 所述取代的 C_1-C_5 的烷基的取代基选自取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂环、 C_1-C_5 的烷氧基。
3. 根据权利要求 2 所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物, 其特征在于: 所述取代或未取代的杂环是指取代或未取代的五元杂环、或取代或未取代的六元杂环, 杂环含有一个以上的杂原子, 所述杂原子选自氧、硫或氮。
4. 根据权利要求 2 所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物, 其特征在于: 所述取代的杂环是指杂环上的氢部分或全部各自独立地被 C_1-C_5 的烷基、或 C_1-C_5 的烷氧基所代替; 所述取代的苯基是指苯环上的氢部分或全部各自独立地被卤素、硝基、 C_1-C_5 的烷基所代替。
5. 根据权利要求 3 所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物, 其特征在于: 所述取代的杂环是指杂环上的氢部分或全部各自独立地被 C_1-C_5 的烷基、或 C_1-C_5 的烷氧基所代替。
6. 根据权利要求 1 至 5 任一权利要求所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物, 其特征在于: 所述 C_1-C_5 的烷氧基是指甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、戊氧基、甲氧基乙氧基或乙氧基甲氧基; 所述 C_2-C_4 不饱和脂肪链为乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、仲-丁烯基、乙炔基、丙炔基或丁炔基; 所述卤素为氟、氯、溴或碘; 所述取代的氨基为氨基上的氢部分或全部独立地被 C_1-C_5 的烷基、或苯基所代替。
7. 根据权利要求 1 至 5 任一权利要求所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物, 其特征在于: 所述 C_1-C_5 的烷基是指甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、环丁基或戊基。
8. 根据权利要求 6 所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物, 其特征在于: 所述 C_1-C_5 的烷基是指甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、环丁基或戊基。
9. 根据权利要求 1、2、3、4、5 或 8 任一权利要求所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物, 其特征在于: 所述取代的 C_1-C_5 的烷基为苯甲基、4-硝基-2-戊基苯甲基、2-溴-4-甲基-苯丙基、甲氧基乙基、戊氧基丙基、吗啉-3-丙基、N-甲基-哌啶-4-甲基、四氢吡咯-5-戊基、N-戊基-哌啶-4-甲基、4-甲基-哌嗪-1-丙基、3-戊氧基-哌嗪-1-丙基或 3-甲氧基-四氢吡咯-1-丙基。
10. 根据权利要求 6 任一权利要求所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物, 其特征在于: 所述取代的 C_1-C_5 的烷基为苯甲基、4-硝基-2-戊基苯甲基、2-溴-4-甲基-苯丙基、甲氧基乙基、戊氧基丙基、吗啉-3-丙基、N-甲基-哌啶-4-甲基、四氢吡咯-5-戊基、N-戊基-哌啶-4-甲基、4-甲基-哌嗪-1-丙基、3-戊氧基-哌嗪-1-丙基或 3-甲氧基-四氢吡咯-1-丙基。
11. 根据权利要求 7 任一权利要求所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物, 其特征在于: 所述取代的 C_1-C_5 的烷基为苯甲基、4-硝基-2-戊基苯甲基、2-溴-4-甲基-苯丙基、甲氧基乙基、戊氧基丙基、吗啉-3-丙基、N-甲基-哌啶-4-甲基、四氢吡咯-5-戊基、N-戊基-哌啶-4-甲基、4-甲基-哌嗪-1-丙基、3-戊氧基

基-哌嗪-1-丙基或 3-甲氧基-四氢吡咯-1-丙基。

12. 根据权利要求 1、2、3、4、5、8、10、11 任一权利要求所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物，其特征在于：所述取代的氨基为甲氨基、乙氨基、丙氨基、丁氨基、戊氨基或苯氨基。

13. 根据权利要求 6 所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物，其特征在于：所述取代的氨基为甲氨基、乙氨基、丙氨基、丁氨基、戊氨基或苯氨基。

14. 根据权利要求 7 所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物，其特征在于：所述取代的氨基为甲氨基、乙氨基、丙氨基、丁氨基、戊氨基或苯氨基。

15. 根据权利要求 9 所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物，其特征在于：所述取代的氨基为甲氨基、乙氨基、丙氨基、丁氨基、戊氨基或苯氨基。

16. 根据权利要求 1 所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物，其特征在于：

R₁ 为甲基、乙基、戊基、苯甲基、4-硝基-2-戊基苯甲基、2-溴-4-甲基-苯丙基、甲氧基乙基、戊氧基丙基、吗啉-3-丙基、N-甲基-哌啶-4-甲基、四氢吡咯-5-戊基、N-戊基-哌啶-4-甲基、4-甲基-哌嗪-1-丙基、3-戊氧基-哌嗪-1-丙基或 3-甲氧基-四氢吡咯-1-丙基；

R₂, R₃ 独立地为氢、甲氧基、丙氧基、异丙氧基、戊氧基、乙烯基、1-丁烯基、乙炔基、氰基、硝基、羟基、氟、氯、溴、氨基、甲氨基、丙氨基、戊氨基、苯氨基中的一种；

X 为 O、NH、NCH₃、NC₅H₁₁、S 或 NHCO；

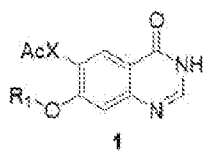
n=1、2、3 或者 4。

17. 根据权利要求 1 所述的稠环喹唑啉羧酸类化合物，其特征在于：所述的化合物包括：

- 4-((11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基丁酰胺、
- 5-((11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基戊酰胺、
- 6-((11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺、
- 7-((11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 7-((11-氟-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 6-((11-溴-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺、
- 7-((11-溴-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 6-((11-乙炔基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺、
- 7-((11-乙炔基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 7-((11-硝基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 7-((11-氨基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 7-((3,11-二甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 7-((11-丙氧基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 7-((11-戊氧基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 7-((11-甲基胺基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 7-((11-丙基氨基-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 7-((11-氯-3-乙氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 7-((11-氯-3-甲氧基乙氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 6-((11-氯-3-甲氧基乙氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺、
- 7-((10-氟-11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 7-((11-氯-3-戊氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 7-((11-氟-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氨基)-N-羟基庚酰胺、
- 7-((11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氨基)-N-羟基庚酰胺、
- 7-((11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)巯基)-N-羟基己酰胺、
- 7-((11-氯-12-溴-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺、
- 7-((9-氟-11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基己酰胺、
- N¹-(11-氯-3-甲氧基-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)-N⁸-羟基辛二酰胺、
- 7-((11-氯-3-(3-吗啉基丙氧基)-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、
- 7-((11-氯-3-(1-甲基哌啶基-4-甲氧基)-8H-喹唑啉并[4,3-b]喹唑啉-2-基)氧基)-N-羟基庚酰胺、

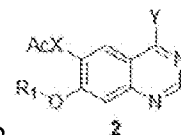
- 7-((11-氯-3-((5-(四氢吡咯基-1-基)戊基)氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺、
 4-((10-甲氧基-11-异丙氧基-3-苄基氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基丁酰胺、
 4-((9-(苯基氨基)-11-丙氧基-3-((4-硝基-2-戊基苯基)甲氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基丁酰胺、
 6-((9,11-二乙烯基-3-戊氧基丙氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基己酰胺、
 7-((9-乙炔基-11-(1-丁烯基)-3-((1-戊基-哌啶基-4-基)甲氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺、
 7-((11-氯-3-(3-(4-甲基-哌嗪基-1-基)丙氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氧基)-*N*-羟基庚酰胺、
 7-((9-硝基-11-(1-丁烯基)-3-(3-(3-(戊氧基)哌嗪基-1-基)丙氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)氨基)-*N*-羟基庚酰胺、
 7-((10-甲基-11-氰基-3-(3-(3-甲氧基-四氢吡咯基-1-基)丙氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)巯基)-*N*-羟基庚酰胺、
 7-((11-羟基-12-戊氧基-3-(3-(2-溴-4-甲基-苯基)丙氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)巯基)-*N*-羟基庚酰胺、
 7-((9-氨基-11-溴-3-丙氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)甲氨基)-*N*-羟基庚酰胺、
 7-((9-羟基-11-戊氨基-3-戊氧基)-8*H*-喹唑啉并[4,3-*b*]喹唑啉-2-基)戊氨基)-*N*-羟基庚酰胺、
 和/或其药学上可接受的盐。

18. 一种制备权利要求 1 至 17 任一权利要求所述的稠环喹唑啉羟肟酸类化合物的方法,其特征在于:所述的方法包括:

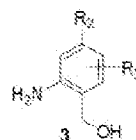


a) 具有通式结构 1

的化合物与卤代试剂反应,得到具有通式结构 2

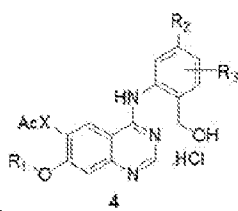


的卤代喹唑啉;



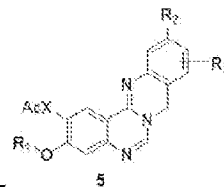
b) 具有通式结构 2 的化合物溶于有机溶剂,与具有通式结构 3

的化合物反应得到具有通



式结构 4

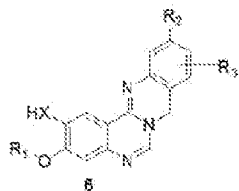
的化合物;



c) 具有通式结构 4 的化合物与关环试剂反应得到具有通式结构 5

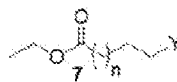
的化合物;

d) 将具有通式结构 5 的化合物和碱性试剂溶于有机溶剂中,水解得到具有通式结构 6

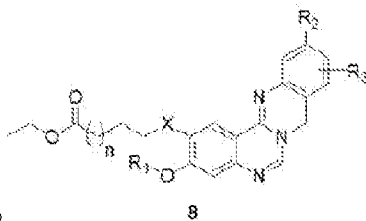


的化合物;

e) 将具有通式结构 6 的化合物与具有通式结构 7



的化合物溶于有机溶剂, 在碱性



物质存在下反应得到具有通式结构 8

的化合物;

f) 将具有通式结构 8 的化合物溶于有机溶剂, 与羟胺反应得到式 V 结构所示的稠环喹唑啉羟肟酸类化合物;

其中, R_1 为取代或未取代的 C_1-C_5 的烷基;

R_2, R_3 独立地为氢、 C_1-C_5 的烷氧基、 C_2-C_4 不饱和脂肪链、硝基、羟基、氰基、卤素、取代或未取代的氨基中的一种;

X 为 O、 NR_4 、S 或 $NHCO$, 其中 R_4 为氢或 C_1-C_5 的烷基;

Y 为 Cl 或 Br;

$n=1, 2, 3$ 或者 4。

19. 如权利要求 18 所述的制备方法, 其特征在于: 所述步骤 a) 中的卤代试剂为氯化亚砷、三氯氧磷、草酰氯、三溴化磷、四溴环酮、N-溴代琥珀酰亚胺、三溴化四丁基铵、三溴化苄基三苯基磷、溴合二氧六环、溴素中的一种; 所述步骤 b) 中的有机溶剂为异丙醇、乙醇、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺中的一种; 所述步骤 c) 中的关环试剂为三氯氧磷、甲基磺酰氯中的一种; 所述步骤 d) 中的碱性试剂为氢氧化锂、氢氧化钾、氢氧化钠或其水合物中的一种, 有机溶剂为甲醇、乙醇或其水溶液中的一种; 所述步骤 e) 中的有机溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮中的一种, 碱性物质为碳酸钾; 所述步骤 f) 中的有机溶剂为甲醇、乙醇中的一种。

20. 根据权利要求 18 所述的制备方法, 其特征在于: 进一步包括式 V 化合物置于酸/溶剂中加热溶解, 冷却析出式 V 化合物的盐。

21. 一种组合物, 包括治疗有效量的权利要求 1~17 任一项所述的化合物和/或其药学上可接受的盐, 和一种以上药学上可接受的载体。

22. 权利要求 1~17 任一项所述的稠环喹唑啉羟肟酸类化合物和/或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物肿瘤疾病药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/074611

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 487/-; A61P 35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNKI, WPI, EPODOC, REG, CAPLUS, MARPAT, +quinazolino 4w quinazolin+, +quinazolino+, +quinazolin+, hydroxam???
3w acid?, histone 3w deacetylase???, tyrosine? 2w kinase??, structure search according to formula V

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011144059 A1 (SHENZHEN SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 24 November 2011 (24.11.2011) see claims 1-34, embodiments 1-50, description, pages 10 and 11, procedures 1-3	1-22
Y	CN 101641338 A (CURIS, LTD.) 03 February 2010 (03.02.2010) see description, page 96, compounds 1-44, 67-76, 108-113, 149-155 in table 1-A, page 228, table 1-B, embodiments 1 and 22	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 20 July 2013 (20.07.2013)	Date of mailing of the international search report 01 August 2013 (01.08.2013)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer LIU, Jie Telephone No. (86-10) 62086344

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2013/074611

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009035718 A1 (CURIS, INC.) 19 March 2009 (19.03.2009) see description, compounds 1-44, 67-76, 108-113, 149-155 in table A	1-22
Y	WO 2008033749 A2 (CURIS, INC.) 20 March 2008 (20.03.2008) see description, compounds 1-44, 67-76, 108-113, 149-155 in table A	1-22
A	WO 2009063054 A1 (4SC AG) 22 May 2009 (22.05.2009) the whole document	1-22
A	CN 101613356 A (UNIV. SOUTHEAST) 30 December 2009 (30.12.2009) the whole document	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/074611

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2011144059 A1	24.11.2011	US 2011288086 A1	24.11.2011
		CA 2799989 A1	24.11.2011
		AU 2011255169 A1	17.01.2013
CN 101641338 A	03.02.2010	WO 2008033747 A2	20.03.2008
		WO 2008033747 A3	04.12.2008
		US 2008221132 A1	11.09.2008
		WO 2008033747 A9	24.07.2008
		TW 200829575 A	16.07.2008
		EP 2061772 A2	27.05.2009
		KR 20090077914 A	16.07.2009
		AU 2007296744 A1	20.03.2008
		INDELNP 200902146 E	31.07.2009
		JP 2010502743 A	28.01.2010
		SG 174772 A1	28.10.2011
		US 2009076022 A1	19.03.2009
WO 2009035718 A1	19.03.2009	AU 2008299896 A1	19.03.2009
		EP 2190287 A1	02.06.2010
		CA 2698944 A1	19.03.2009
		US 7846938 B2	07.12.2010
		JP 2010539082 A	16.12.2010
		US 2011053963 A1	03.03.2011
		HK 1144532 A0	25.02.2011
		AU 2008299896 B2	02.02.2012
		AU 2012202433 A1	17.05.2012
		US 2008139590 A1	12.06.2008
WO 2008033749 A2	20.03.2008	US 2008194578 A1	14.08.2008
		WO 2008033749 A3	04.12.2008
		EP 2061773 A2	27.05.2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/074611

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2009063054 A1	22.05.2009	US 7547781 B2	16.06.2009
		KR 20090067169 A	24.06.2009
		AU 2007296746 A1	20.03.2008
		CN 101535279 A	16.09.2009
		CA 2662617 A1	20.03.2008
		MXPA 09002585 A	31.08.2009
		JP 2010502744 A	28.01.2010
		INDELNP 200902156 E	20.08.2010
		AU 2007296746 B2	05.07.2012
		AU 2012216752 A1	04.10.2012
		KR 20130028970 A	20.03.2013
		EP 2060565 A1	20.05.2009
		CA 2705922 A1	22.05.2009
		EP 2220042 A1	25.08.2010
CN 101613356 A	30.12.2009	US 2011065734 A1	17.03.2011
		CN 101613356 B	04.07.2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/074611

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07D 487/04 (2006.01) i

A61K 31/519 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/074611

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D 487/-; A61P 35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNKI, WPI, EPODOC, REG, CAPLUS, MARPAT, 啞啞啞并, 啞啞啞, 羟肟酸, 组蛋白去乙酰, 酪氨酸激酶, +QUINAZOLINO 4W QUINAZOLIN+, +QUINAZOLINO+, +QUINAZOLIN+, HYDROXAM??? 3W ACID?, HISTONE 3W DEACETYLASE???, TYROSINE? 2W KINASE??, 根据通式 V 进行的结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	WO 2011144059 A1 (深圳信立泰药业股份有限公司等) 24.11 月 2011 (24.11.2011) 参见权利要求 1-34, 实施例 1-50, 说明书第 10-11 页通法一、二和三	1-22
Y	CN 101641338 A (柯瑞斯公司) 03.2 月 2010 (03.02.2010) 参见说明书第 96 页表 1-A 中的化合物 1-44、67-76、108-113、149-155, 第 228 页表 1-B, 实施例 1、22	1-22
Y	WO 2009035718 A1 (CURIS, INC.) 19.3 月 2009 (19.03.2009) 参见说明书表 A 中的化合物 1-44、67-76、108-113、149-155	1-22

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
20.7 月 2013 (20.07.2013)

国际检索报告邮寄日期
01.8 月 2013 (01.08.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

受权官员

刘杰
电话号码: (86-10) **62086344**

C(续). 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	WO 2008033749 A2 (CURIS, INC.) 20.3 月 2008 (20.03.2008) 参见说明书表 A 中的化合物 1-44、67-76、108-113、149-155	1-22
A	WO 2009063054 A1 (4SC AG) 22.5 月 2009 (22.05.2009) 全文	1-22
A	CN 101613356 A (东南大学) 30.12 月 2009 (30.12.2009) 全文	1-22

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/074611

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO 2011144059 A1	24.11.2011	US2011288086A1	24.11.2011
		CA2799989A1	24.11.2011
		AU2011255169A1	17.01.2013
CN 101641338 A	03.02.2010	WO2008033747A2	20.03.2008
		WO2008033747A3	04.12.2008
		US2008221132A1	11.09.2008
		WO2008033747A9	24.07.2008
		TW200829575A	16.07.2008
		EP2061772A2	27.05.2009
		KR20090077914A	16.07.2009
		AU2007296744A1	20.03.2008
		INDELNP200902146E	31.07.2009
		JP2010502743A	28.01.2010
WO 2009035718 A1	19.03.2009	SG174772A1	28.10.2011
		US2009076022A1	19.03.2009
		AU2008299896A1	19.03.2009
		EP2190287A1	02.06.2010
		CA2698944A1	19.03.2009
		US7846938B2	07.12.2010
		JP2010539082A	16.12.2010
		US2011053963A1	03.03.2011
		HK1144532A0	25.02.2011
		AU2008299896B2	02.02.2012
WO 2008033749 A2	20.03.2008	AU2012202433A1	17.05.2012
		US2008139590A1	12.06.2008
		US2008194578A1	14.08.2008
		WO2008033749A3	04.12.2008
		EP2061773A2	27.05.2009
		US7547781B2	16.06.2009
		KR20090067169A	24.06.2009
		AU2007296746A1	20.03.2008
		CN101535279A	16.09.2009
		CA2662617A1	20.03.2008
		MXPA09002585A	31.08.2009
		JP2010502744A	28.01.2010
		INDELNP200902156E	20.08.2010
		AU2007296746B2	05.07.2012
		AU2012216752A1	04.10.2012

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/074611

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO 2009063054 A1	22.05.2009	KR20130028970A	20.03.2013
		EP2060565A1	20.05.2009
		CA2705922A1	22.05.2009
		EP2220042A1	25.08.2010
CN 101613356 A	30.12.2009	US2011065734A1	17.03.2011
		CN101613356B	04.07.2012

A. 主题的分类

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07D 487/04 (2006.01) i

A61K 31/519 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i