

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D239/94

A61K 31/505



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97192807. X

[43] 授权公告日 2003 年 7 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1116286C

[22] 申请日 1997.2.28 [21] 申请号 97192807. X

[30] 优先权

[32] 1996. 3. 5 [33] EP [31] 96400468. 3

[32] 1996. 7. 8 [33] EP [31] 96401499. 7

[86] 国际申请 PCT/GB97/00550 1997. 2. 28

[87] 国际公布 WO97/32856 英 1997. 9. 12

[85] 进入国家阶段日期 1998. 9. 4

[71] 专利权人 曾尼卡有限公司

地址 英国英格兰伦敦

共同专利权人 曾尼卡制药有限公司

[72] 发明人 A·P·汤马斯

L·F·A·亨内奎恩

C·约翰斯通

[56] 参考文献

EP566226 1993. 10. 20

FR2435248 1980. 04. 04

WO9515758 1995. 06. 15

审查员 李虹奇

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 孟八一 谭明胜

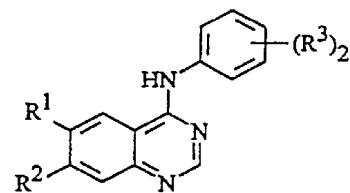
权利要求书 6 页 说明书 55 页

[54] 发明名称 4-苯胺基喹啉衍生物

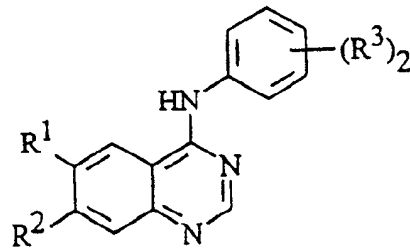
[57] 摘要

本发明涉及式(I)喹啉衍生物及其盐(其中 R¹代表氢或甲氧基; R²代表甲氧基, 乙氧基, 2-甲氧基乙氧基, 3-甲氧基丙氧基, 2-乙氧基乙氧基, 三氟甲氧基, 2, 2, 2-三氟乙氧基, 2-羟基乙氧基, 3-羟基丙氧基, 2-(N, N-二甲基氨基)乙氧基, 3-(N, N-二甲基氨基)丙氧基, 2-吗啉代乙氧基, 3-吗啉代丙氧基, 4-吗啉代丁氧基, 2-哌啶子基乙氧基, 3-哌啶子基丙氧基, 4-哌啶子基丁氧基, 2-(哌嗪-1-基)乙氧基, 3-(哌嗪-1-基)丙氧基, 4-(哌嗪-1-基)丁氧基, 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基, 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基或4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁氧基; 载有(R³)₂的苯基选自: 2-氟-5-羟基苯基, 4-溴-2-氟苯基, 2, 4-二氟苯基, 4-氯-2-氟苯基, 2-氟-4-甲基苯基, 2-氟-4-甲氧基苯基, 4-溴-3-羟基苯基, 4-氟-3-羟基苯基, 4-

-氯-3-羟基苯基, 3-羟基-4-甲基苯基, 3-羟基-4-甲氧基苯基和4-氰基-2-氟苯基), 它们的制备方法和含有式(I)化合物或其可药用盐作为活性成分的药物组合物。式(I)化合物及其可药用盐能抑制 VEGF 作用, 这一性质对包括癌症或类风湿性关节炎在内的各种病态的治疗非常有价值。



1. 式 I 喹唑啉衍生物及其盐:



(I)

5 其中:

R^1 代表氢或甲氧基;

R^2 代表甲氧基, 乙氧基, 2-甲氧基乙氧基, 3-甲氧基丙氧基, 2-乙氧基乙氧基, 三氟甲氧基, 2, 2, 2-三氟乙氧基, 2-羟基乙氧基, 3-羟基丙氧基, 2-(N,N-二甲基氨基)乙氧基, 3-(N,N-二甲氨基)丙氧基, 2-吗啉代乙氧基, 3-吗啉代丙氧基, 4-吗啉代丁氧基, 2-哌啶子基乙氧基, 3-哌啶子基丙氧基, 4-哌啶子基丁氧基, 2-(哌嗪-1-基)乙氧基, 3-(哌嗪-1-基)丙氧基, 4-(哌嗪-1-基)丁氧基, 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基, 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基或 4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁氧基;

15 载有 $(R^3)_2$ 的苯基选自: 2-氟-5-羟基苯基, 4-溴-2-氟苯基, 2, 4-二氟苯基, 4-氟-2-氟苯基, 2-氟-4-甲基苯基, 2-氟-4-甲氧基苯基, 4-溴-3-羟基苯基, 4-氟-3-羟基苯基, 4-氟-3-羟基苯基, 3-羟基-4-甲基苯基, 3-羟基-4-甲氧基苯基和 4-氟基-2-氟苯基。

20 2. 权利要求 1 的喹唑啉衍生物, 其中 R^1 为甲氧基。

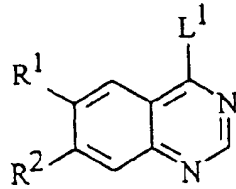
3. 权利要求 1 或 2 的喹唑啉衍生物, 其中载有 $(R^3)_2$ 的苯基为 4-氟-2-氟苯基或 4-溴-2-氟苯基。

25 4. 前述权利要求中任一项的喹唑啉衍生物, 其中 R^2 为甲氧基, 乙氧基, 2-甲氧基乙氧基, 3-甲氧基丙氧基, 三氟甲氧基, 2, 2, 2-三氟乙氧基, 2-羟基乙氧基, 3-羟基丙氧基, 2-(N,N-二甲基

- 氨基)乙氧基, 3-(N,N-二甲基氨基)丙氧基, 2-吗啉代乙氧基, 3-吗啉代丙氧基, 2-哌啶子基乙氧基, 3-哌啶子基丙氧基, 2-(哌嗪-1-基)乙氧基, 3-(哌嗪-1-基)丙氧基, 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基, 和 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基。
- 5 5. 权利要求4的喹唑啉衍生物, 其中 R^2 为 2-甲氧基乙氧基, 2-吗啉代乙氧基, 3-吗啉代丙氧基或 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基。
6. 权利要求5的喹唑啉衍生物, 其中 R^2 为 2-甲氧基乙氧基或 3-吗啉代丙氧基。
- 10 7. 权利要求1的喹唑啉衍生物, 该喹唑啉衍生物选自:
4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉;
4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙氧基)喹唑啉;
15 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉;
4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)喹唑啉;
4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉;
20 和它们的盐。
8. 权利要求1的喹唑啉衍生物, 该喹唑啉衍生物选自:
4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉;
25 4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)喹唑啉;
4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙氧基)喹唑啉;
和它们的盐。
- 30 9. 前述权利要求中任一项的喹唑啉衍生物, 该喹唑啉衍生物为可药用盐形式。
10. 制备权利要求1所述的式I喹唑啉衍生物或其盐的方法, 该

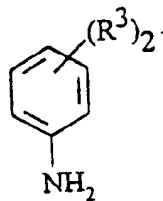
方法包括:

(a) 使式 III 化合物:



(III)

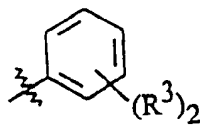
5 其中 R¹ 和 R² 的定义同权利要求 1, 且 L¹ 为可置换基团, 与式 IV 化合物反应:



(IV)

其中 R³ 的定义同权利要求 1, 从而得到式 I 化合物及其盐;

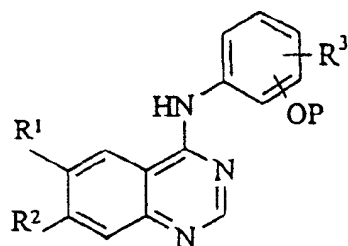
10 (b) 为制备其中式 II 基团



(II)

代表载有羟基的苯基的式 I 化合物及其盐, 其中 R³ 的定义同权利要求 1, 将式 V 化合物脱保护基:

15

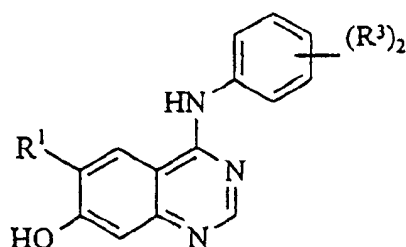


(V)

其中 R^1 , R^2 和 R^3 的定义同权利要求 1, 且 P 代表酚羟基保护基;

(c) 使式 VI 化合物:

5



(VI)

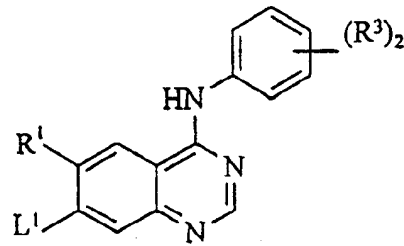
其中 R^1 和 R^3 的定义同权利要求 1, 与式 VII 化合物反应:



- 10 其中 L^1 的定义同上, R^4 为甲基、乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-乙氧基乙基、三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-(N,N-二甲基氨基)乙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基、2-吗啉代乙基、3-吗啉代丙基、4-吗啉代丁基、2-哌啶子基乙基、3-哌啶子基丙基、4-哌啶子基丁基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、4-(哌嗪-1-基)丁基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基或 4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁基);

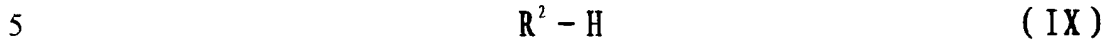
15

(d) 使式 VIII 化合物:



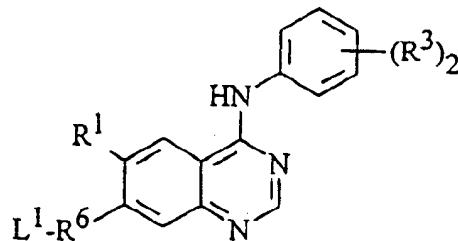
(VIII)

与式 IX 化合物反应:



其中 L^1 的定义同上, R^1 , R^2 和 R^3 的定义同权利要求 1;

(e) 为制备其中 R^2 为 R^5C_{1-4} 烷氧基的式 I 化合物及其盐, 其中 R^5 选自
 10 甲氧基、乙氧基、羟基、N, N-二甲基氨基、吗啉代、哌啶子基、哌
 嗪-1-基或 4-甲基哌嗪-1-基, 使式 X 化合物:



(X)

其中 L^1 的定义同上, R^1 和 R^3 的定义同权利要求 1, 且 R^6 为 C_{1-4} 烷氧基,
 与式 XI 化合物反应:



其中 R^5 的定义同上;

并且当制备式 I 喹唑啉化合物的盐时, 使所得化合物与酸或碱反
 应, 从而得到需要的盐。

11. 一种药物组合物，该组合物包括用作活性成分的权利要求 1-9 中任一项所述的式 I 喹唑啉衍生物或其可药用盐以及可药用赋形剂或载体。

12. 权利要求 1-9 中任一项所述的喹唑啉衍生物在制备用于在包括人类的温血动物体内产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物中的应用。

4 - 苯胺基喹唑啉衍生物

5 本发明涉及喹唑啉衍生物，它们的制备方法，含有它们作为活性成分的药物组合物，治疗与血管生成和/或血管通透性升高有关的疾病的方法；本发明还涉及这些化合物作为药物的应用，以及它们在制备用于在温血动物如人体内产生抗血管生成和/或使血管通透性降低的药物中的应用。

10 正常的血管生成在包括胚胎发育，创伤愈合在内的各种过程中和在雌性生殖机能的数种成分中起着重要作用。不良或病理性的血管生成与包括糖尿病性视网膜病，牛皮癣，癌症，类风湿性关节炎，粉瘤，Kaposi肉瘤和血管瘤(haemangioma)在内的疾病有关(Fan 等人，1995，Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995，自然医学(Nature Medicine) 1: 27-31)。据认为，血管通透性的变化不仅在正常的生理过程中，而且在病理性生理过程中都起着一定作用(Cullinan-Bove 等人，1993，内分泌学(Endocrinology) 133: 829-837; Senger 等人，1993，癌症和转移综述(Cancer and Metastasis Reviews), 12: 303-324)。现已发现一些具有体外内皮细胞生长促进活性的多肽，包括酸性和碱性成纤维细胞生长因子(aFGF & bFGF)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)。由于其受体的限制性
20 表达，VEGF的生长因子活性与FGFs不同，它们对内皮细胞具有相对特异性。近年来的研究表明，VEGF不仅为正常血管生成和病理性血管生成的重要刺激质(Jakeman 等人，1993，内分泌学(Endocrinology), 133: 848-859; Kolch 等人，1995，乳腺癌的研究与治疗(Breast Cancer Research and Treatment), 36: 139-155)，而且还是血管通透性的重要刺激
25 质(Connolly 等人，1989，生物化学杂志(J. Biol. Chem.) 264: 20017-20024)。通过VEGF与抗体分离产生的VEGF拮抗作用，可以抑制肿瘤生长(Kim 等人，1993，自然(Nature) 362: 841-844)。

受体酪氨酸激酶(RTKs)在跨越细胞质膜的生化信号传递中是重要的。这些跨膜分子的特征是由通过质膜片段连于胞内酪氨酸激酶域的胞
30 外配体结合域组成。将配体与受体结合能够刺激受体相关的酪氨酸激酶活性，这样导致受体和其它胞内分子上酪氨酸残基磷酸化。这些酪氨酸

磷酸化变化引发导致各种细胞响应的级联信号。迄今为止，已发现了至少 19 种不同的 RTK 亚族，它们由氨基酸序列同源性所定义。这些亚族中一种目前由 fms 样酪氨酸受体，Flt 或 Flt1，含激酶插入域的受体，KDR（也称作 Flk - 1），以及另一种 fms 样酪氨酸激酶受体，Flt4 组成。业已证明，这些相关 RTKs，Flt 和 KDR 中的两种能够高亲和性地与 VEGF 结合(De Vries 等人，科学(Science)1992，255: 989-991; Terman 等人，1992，生物化学与生物物理研究通讯(Biochem. Biophys. Res. Comm.) 1992, 187: 1579-1586)。VEGF 与异源细胞中表达的这些受体的结合与细胞蛋白的酪氨酸磷酸化程度和钙流量的变化有关。

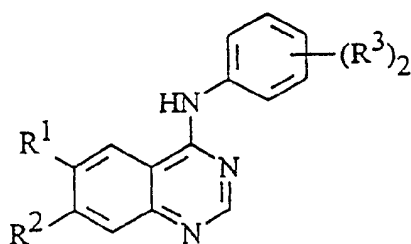
10 欧洲专利公开 0326330 中公开了一些喹啉、喹唑啉和噌啉植物杀菌剂。这些植物杀菌剂中的某些据说还具有杀虫和杀螨活性。但该文献并没有公开或建议所公开的化合物可在动物如人体中用于任何目的。更具体讲，该欧洲专利文献中没有包含关于细胞因子如 VEGF 介导的血管生成和/或血管通透性升高的任何教导。

15 欧洲专利公开 0566226 中描述了具有抗表皮生长因子(EGF)受体酪氨酸激酶活性的化合物。尽管本发明化合物落入 EP 0566226 中公开的较宽的通式内，但令人惊奇的是我们现已发现，本发明化合物对 VEGF 具有优良的抑制活性，而这些性质在 EP 0566226 中并没有公开。此外，测试后还发现本发明范围之外的 EP 0566266 中的化合物对 VEGF 受体酪氨酸激酶无明显的抑制活性。

20 因此，本发明基于这种发现，即发现对 VEGF 作用具有意想不到抑制效果的化合物，这种性质在治疗与血管生长和/或血管通透性升高有关的病态方面具有价值，所述疾病如癌症，糖尿病，牛皮癣，类风湿性关节炎，Kaposi 肉瘤和血管瘤(haemangioma)，急性和慢性肾病，粉瘤，动脉再狭窄，自身免疫病，急性炎症和与视网膜血管增生有关的眼病。本发明化合物对 VEGF 受体酪氨酸激酶具有较高的活性，而对 EGF 受体酪氨酸激酶则仅具有一定活性。此外，本发明化合物对 VEGF 受体酪氨酸激酶的活性大大高于对 EGF 受体酪氨酸激酶或 FGF R1 受体酪氨酸激酶的活性。

30 本发明一方面提供了式 I 喹唑啉衍生物及其盐：

5



(I)

(其中:

10 R^1 代表氢或甲氧基;

R^2 代表甲氧基, 乙氧基, 2-甲氧基乙氧基, 3-甲氧基丙氧基, 2-乙氧基乙氧基, 三氟甲氧基, 2, 2, 2-三氟乙氧基, 2-羟基乙氧基, 3-羟基丙氧基, 2-(N,N-二甲基氨基)乙氧基, 3-(N,N-二甲氨基)丙氧基, 2-吗啉代乙氧基, 3-吗啉代丙氧基, 4-吗啉代丁氧基, 2-哌啶子基乙氧基, 3-哌啶子基丙氧基, 4-哌啶子基丁氧基, 2-(哌嗪-1-基)乙氧基, 3-(哌嗪-1-基)丙氧基, 4-(哌嗪-1-基)丁氧基, 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基, 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基或4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁氧基;

20 载有 $(R^3)_2$ 的苯基选自: 2-氟-5-羟基苯基, 4-溴-2-氟苯基, 2, 4-二氟苯基, 4-氯-2-氟苯基, 2-氟-4-甲基苯基, 2-氟-4-甲氧基苯基, 4-溴-3-羟基苯基, 4-氟-3-羟基苯基, 4-氯-3-羟基苯基, 3-羟基-4-甲基苯基, 3-羟基-4-甲氧基苯基和4-氟基-2-氟苯基)。

25 R^1 优选为甲氧基。

更有利的是 R^2 代表甲氧基, 乙氧基, 2-甲氧基乙氧基, 3-甲氧基丙氧基, 三氟甲氧基, 2, 2, 2-三氟乙氧基, 2-羟基乙氧基, 3-羟基丙氧基, 2-(N,N-二甲基氨基)乙氧基, 3-(N,N-二甲氨基)丙氧基, 2-吗啉代乙氧基, 3-吗啉代丙氧基, 2-哌啶子基乙氧基, 3-哌啶子基丙氧基, 2-(哌嗪-1-基)乙氧基或3-(哌嗪-1-基)丙氧基, 其它适宜的 R^2 基团为 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基和 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基。

30

5 优选 R^2 为甲氧基, 乙氧基, 2-甲氧基乙氧基, 3-甲氧基丙氧基, 2, 2, 2-三氟乙氧基, 2-羟基乙氧基, 3-羟基丙氧基, 2-(N, N-二甲基氨基)乙氧基, 3-(N, N-二甲基氨基)丙氧基, 2-吗啉代乙氧基, 3-吗啉代丙氧基, 2-哌啶子基乙氧基, 3-哌啶子基丙氧基, 2-(哌嗪-1-基)乙氧基或3-(哌嗪-1-基)丙氧基。其它优选的 R^2 基团为2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基和3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基。

10 更优选 R^2 为2-甲氧基乙氧基, 2-羟基乙氧基, 3-(N, N-二甲基氨基)丙氧基, 2-吗啉代乙氧基, 3-吗啉代丙氧基或3-(哌嗪-1-基)丙氧基, 其它更优选的 R^2 基团为2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基和3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基。

特别优选的 R^2 基团为2-甲氧基乙氧基, 2-吗啉代乙氧基, 3-吗啉代丙氧基和2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基。

格外优选的 R^2 基团为2-甲氧基乙氧基和3-吗啉代丙氧基。

15 在本发明的一个特别的方面中, 载有 $(R^3)_2$ 的苯基选自: 2-氟-5-羟基苯基, 4-溴-2-氟苯基, 2, 4-二氟苯基, 4-氟-2-氟苯基, 2-氟-4-甲基苯基, 2-氟-4-甲氧基苯基, 4-溴-3-羟基苯基, 4-氟-3-羟基苯基, 4-氟-3-羟基苯基, 3-羟基-4-甲基苯基和3-羟基-4-甲氧基苯基。

20 载有 $(R^3)_2$ 的苯基优选3-羟基-4-甲基苯基或4-氟-2-氟苯基, 尤其是4-氟-2-氟苯基。载有 $(R^3)_2$ 的苯基进一步特别优选4-溴-2-氟苯基。

优选的化合物包括:

4-(4-氟-2-氟苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉,
 25 6, 7-二甲氧基-4-(2-氟-5-羟基苯胺基)喹唑啉,
 4-(4-氟-3-羟基苯胺基)-6, 7-二甲氧基喹唑啉,
 4-(4-氟-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉,
 4-(4-氟-2-氟苯胺基)-6, 7-二甲氧基喹唑啉,
 30 4-(3-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉,
 4-(4-氟-2-氟苯胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-6-甲氧

基喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 吗啉代乙氧基) 喹唑啉,

5 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉,

4 - (3 - 羟基 - 4 - 甲基苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉,

和它们的盐, 尤其是其盐酸盐,

其它优选的化合物包括:

10 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6, 7 - 二甲氧基喹唑啉,

4 - (2 - 氟 - 4 - 甲基苯胺基) - 6, 7 - 二甲氧基喹唑啉,

6, 7 - 二甲氧基 - 4 - (3 - 羟基 - 4 - 甲基苯胺基) 喹唑啉,

4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉,

15 4 - (2 - 氟 - 4 - 甲基苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉,

4 - (3 - 羟基 - 4 - 甲基苯胺基) - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉,

20 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) 乙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉,

25 4 - (4 - 氟基 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 甲氧基丙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 乙氧基乙氧基) 喹唑啉,

30 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (2 - 羟基乙氧基) - 6 - 甲氧基喹唑啉,

4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - (4 - 甲基哌嗪

- 1 - 基)乙氧基)喹唑啉,
4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 吗啉代乙氧基)喹唑啉,
4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (4 - 吗啉代丁氧基)喹唑啉,
5 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3-(4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基)丙氧基)喹唑啉,
以及它们的盐, 尤其是其盐酸盐。

较优选的化合物包括:

- 10 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基)喹唑啉,
4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基)喹唑啉,
4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6, 7 - 二甲氧基喹唑啉,
4 - (3 - 羟基 - 4 - 甲基苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基)喹唑啉,
15 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (3 - 羟基丙氧基) - 6 - 甲氧基喹唑啉,
4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 吗啉代乙氧基)喹唑啉,
20 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基)喹唑啉,
4 - (3 - 羟基 - 4 - 甲基苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基)喹唑啉,
4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基)喹唑啉,
25 4 - (2 - 氟 - 4 - 甲基苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基)喹唑啉,
4 - (3 - 羟基 - 4 - 甲基苯胺基) - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基)喹唑啉,
30 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - (4-甲基哌嗪 - 1 - 基)乙氧基)喹唑啉,
4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧

基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉

4 - (4 - 氟基 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉,

5 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 甲氧基丙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 乙氧基乙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (2 - 羟基乙氧基) - 6 - 甲氧基喹唑啉,

10 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2-(4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基)乙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 吗啉代乙氧基) 喹唑啉,

15 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (4 - 吗啉代丁氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基)丙氧基) 喹唑啉,

和它们的盐, 尤其是其盐酸盐。

20 特别优选的化合物包括:

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6, 7 - 二甲氧基喹唑啉,

25 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (3 - 羟基丙氧基) - 6 - 甲氧基喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 吗啉代乙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉,

30 和它们的盐, 尤其是其盐酸盐, 其它特别优选的化合物为:

4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基)

基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基)乙氧基) 喹唑啉,

5 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基)乙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 吗啉代乙氧基) 喹唑啉,

10 和它们的盐, 尤其是其盐酸盐。

更特别优选的化合物包括:

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉,

15 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (3 - 羟基丙氧基) - 6 - 甲氧基喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 吗啉代乙氧基) 喹唑啉,

20 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基)乙氧基) 喹唑啉,

25 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基)乙氧基) 喹唑啉,

30 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 吗啉代乙氧基) 喹唑啉,

和它们的盐, 尤其是其盐酸盐。

格外优选的化合物包括:

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 吗啉代乙氧基) 喹唑啉,

5 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉,

10 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - (4-甲基哌嗪 - 1 - 基)乙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - (4-甲基哌嗪 - 1 - 基)乙氧基) 喹唑啉,

15 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 吗啉代乙氧基) 喹唑啉

和它们的盐, 尤其是其盐酸盐。

更格外优选的化合物为:

20 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 吗啉代乙氧基) 喹唑啉,

25 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - (4-甲基哌嗪 - 1 - 基)乙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉,

和它们的盐, 尤其是其盐酸盐, 其中优选:

30 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉,

4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧

基) 喹唑啉

和它们盐, 尤其是其盐酸盐。

5 为避免引起误解, 应当理解, 在本说明书中, 当基团用“如上定义”或“定义如上”加以限时, 所述基团包括第一次出现的最宽广的定义和该基团每种和所有优选定义。

在本说明书中, 术语“烷基”不仅包括直链烷基, 而且还包括支链烷基, 但所提及的个别烷基如“丙基”特只限于直链烷基。类似的规定适用于其它通用术语。除非另有说明, 术语“烷基”最好指含 1 - 6 个碳原子, 优选含 1 - 4 个碳原子的链。

10 在本说明书中, 术语“烷氧基”是指连接有氧原子的上述烷基。

在本说明书中, 术语“芳基”包括 C₆₋₁₀ 芳族基, 必要的话, 它们载有一个或多个选自卤素, 烷基, 烷氧基, 氰基, 硝基或三氟甲基的取代基(其中的烷基和烷氧基的定义同上)。术语“芳氧基”是指连接有氧原子的如上定义的芳基。

15 在本说明书中, 术语“磺酰氧基”包括烷基磺酰氧基和芳基磺酰氧基, 其中的“烷基”和“芳基”的定义同上。

在如上定义的式 I 中, 氢将存在在喹唑啉基团的 2, 5 和 8 位上。

20 应当理解, 在本发明范围内, 式 I 喹唑啉或其盐可能会显示出互变异构现象, 本说明书中的结构图只可能表示一种可能的互变形式。因此可以理解, 本发明包括能抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶活性的任何互变形式, 而不仅局限于结构图中所示的一种互变形式。

还应当知道, 某些式 I 喹唑啉及其盐可以以溶剂化物和非溶剂化物形式(如水合物形式)存在。应当理解, 本发明包括所有这些能抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶活性的溶剂化物形式。

25 本发明涉及如上所述的式 I 化合物及其盐。用于药物组合物中的盐应当是可药用的盐, 但其它盐也可用于生产式 I 化合物和它们的可药用盐。例如, 本发明的可药用盐可以包括上述具有足够碱性的式 I 化合物的酸加成盐, 这种式 I 化合物的碱性足以形成这种盐。这类酸加成盐例如包括与能提供可药用阴离子的无机酸或有机酸形成的盐, 如与卤化氢形成的盐(尤其是与氢氯酸或氢溴酸(特别优选氢氯酸)形成的盐), 或
30 与硫酸或磷酸形成的盐, 或与三氟乙酸、柠檬酸或马来酸形成的盐。另外, 当式 I 化合物具有足够强酸性时, 它们可以与能提供可药用阳离子

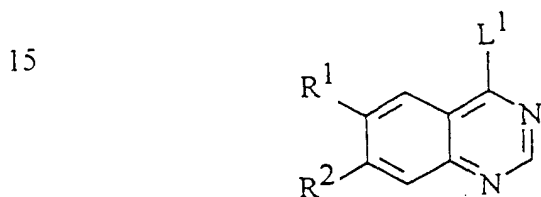
的无机碱或有机碱形成可药用盐。这类与无机碱或有机碱形成的盐例如包括碱金属盐，如钠或钾盐，碱土金属盐如钙或镁盐，铵盐，或者为与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺形成的盐。

式 I 化合物，或其盐和本发明的其它化合物（如上所述）可采用用于制备化学相关化合物的任何已知方法制备。例如，这些方法包括欧洲专利申请公开 0520722, 0566226, 0602851 和 0635498 中所阐述的方法。这些方法进一步构成了本发明的另一方面，并见下文所述。必需的起始物质可通过有机化学的标准方法获得。这些起始物质的制备在所附属的非限制性实施例中有描述。另一方面，必需的起始物质也可采用普通有机化学家所阐述方法的类似法获得。

因此，下列方法(a) - (e)和(i) - (v)构成了本发明的另一方面。

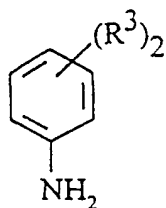
式 I 化合物的合成

(a) 式 I 化合物及其盐的制备如下：使式 III 化合物：



(III)

20 (其中 R¹ 和 R² 的定义同上，且 L¹ 为可置换基团)，与式 IV 化合物反应：



25

(IV)

(其中 R³ 的定义同上)，从而得到式 I 化合物及其盐。适宜的可置换基团 L¹ 例如为卤素，烷氧基（优选 C₁ - 4 烷氧基），芳氧基或磺酰氧基，例如氯，溴，甲氧基，苯氧基，甲磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基。

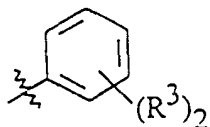
30 反应最好在有酸或碱存在下进行。这种酸例如包括无水无机酸如氯化氢。这种碱包括例如有机胺碱，例如吡啶，2, 6-二甲基吡啶，可力丁，4-二甲氨基吡啶，三乙胺，吗啉，N-甲基吗啉或二氮杂二环

[5.4.0]十一碳-7-烯，或者例如为碱金属或碱土金属的碳酸盐或氢氧化物（例如碳酸钠，碳酸钾，碳酸钙，氢氧化钠或氢氧化钾）。另一方面，这种碱还包括例如碱金属氢化物（例如氢化钠），或碱金属或碱土金属氧化物（如氧化钠或双(三甲基甲硅烷基)氧化钠）。反应优选在惰性溶剂或稀释剂存在下进行，这些溶剂或稀释剂包括例如链烷醇或酯（如甲醇，乙醇，异丙醇或乙酸乙酯），卤化溶剂（如二氯甲烷，三氯甲烷或四氯化碳），醚（如四氢呋喃或1,4-二噁烷），芳烃溶剂（如甲苯），或偶极非质子传递溶剂（如N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲亚砜）。反应适宜在例如10-150℃，优选20-80℃的温度下进行。

由此方法可以制得游离碱形式本发明化合物，或者得到它们与式H-L¹酸形成的盐，其中L¹的定义同上。当希望由盐得到游离碱时，可采用常规方法用上述碱处理所述盐。

(b) 当式II基团：

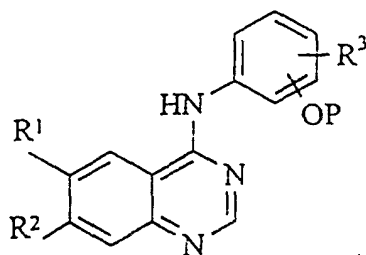
15



(II)

20 (其中R³的定义同上)代表载有羟基的苯基时，式I化合物及其盐可通过脱保护式V化合物制备：

25

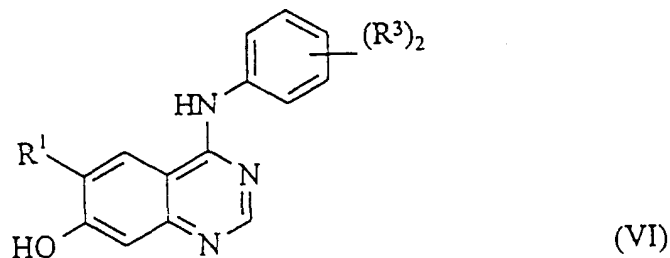


(V)

30 (其中R¹，R²和R³的定义同上，P代表酚羟基保护基)。酚羟基保护基P如何选择是有机化学家共有的常识，例如标准教科书《有机合成中的保护基》T.W. Greene和R.G.M. Wuts，第二版，Wiley 1991中所包括的保护基，这些包括醚（例如甲基，甲氧基甲基，烯丙基和苄基醚），

甲硅烷基醚（例如叔丁基二苯基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基醚），酯（例如，乙酸酯和苯甲酸酯）以及碳酸酯（例如，甲基和苄基碳酸酯）。这类酚羟基保护基的去除可采用适合这种转化的任何已知方法（包括诸如前面所述的标准教科书中所述的反应条件）或相关方法进行。反应条件优选应能产生羟基衍生物，而不会在起始或产物化合物的其它位置发生不希望的反应。例如，当保护基 P 为乙酸酯时，转化可以通过用前面所述的碱（包括氨及其一和二-烷基化的衍生物）处理喹唑啉衍生物很方便地进行，转化优选在有质子性溶剂或共溶剂如水或醇（例如甲醇或乙醇）存在下进行。这种反应可以在如前所述的附加的惰性溶剂或稀释剂存在下于 0 - 50 °C，适宜约 20 °C 的温度下进行。

(c) 式 I 化合物及其盐的制备可通过使式 VI 化合物：

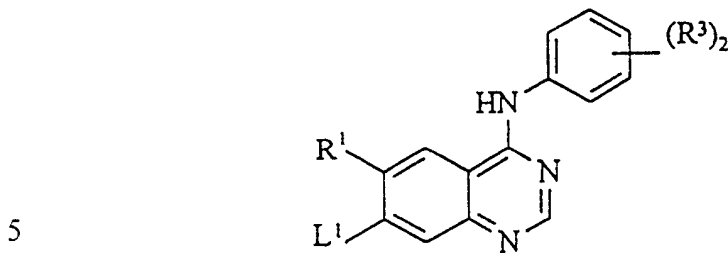


（其中 R¹ 和 R³ 的定义同上）与式 VII 化合物反应实现，而且反应适宜在有如前所述的碱存在下进行：



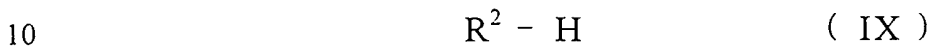
（其中 L¹ 的定义同上，且 R⁴ 为甲基，乙基，2-甲氧基乙基，3-甲氧基丙基，2-乙氧基乙基，三氟甲基，2, 2, 2-三氟乙基，2-羟基乙基，3-羟基丙基，2-(N,N-二甲基氨基)乙基，3-(N,N-二甲基氨基)丙基，2-吗啉代乙基，3-吗啉代丙基，4-吗啉代丁基，2-哌啶子基乙基，3-哌啶子基丙基，4-哌啶子基丁基，2-(哌嗪-1-基)乙基，3-(哌嗪-1-基)丙基，4-(哌嗪-1-基)丁基，2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基，3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基或4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁基)；L¹ 为易置换基团，例如卤素或磺酰氧基如溴或甲磺酰氧基。反应优选在碱（如上面方法(a)中所述的碱）存在下，且最好在有惰性溶剂或稀释剂（如上面方法(a)中所述）存在下进行，反应温度最好为例如 10 - 150 °C，优选约 50 °C。

(d) 式 I 化合物及其盐可按下列所述制备：使式 VIII 化合物：



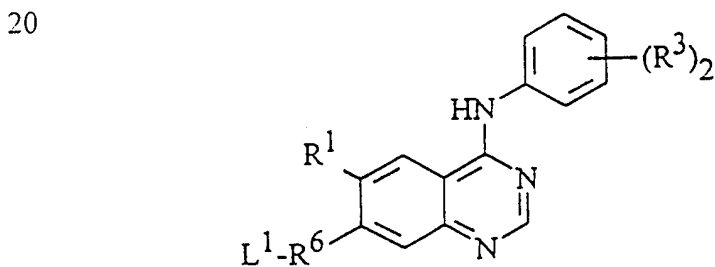
(VIII)

与式 IX 化合物反应:



(其中 L^1 , R^1 , R^2 和 R^3 的定义都同上)。反应可以很方便地在碱(如上面方法(a)中所述)存在下,并优选在有惰性溶剂或稀释剂(如上面方法(a)中所述)存在下进行,反应温度最好为 10 - 150 °C,优选大约 100 °C。

(e) 其中 R^2 为 R^5C_{1-4} 烷氧基,特别是 R^5C_{1-3} 烷氧基的式 I 化合物及其盐的制备如下(其中 R^5 选自甲氧基,乙氧基,羟基, N, N - 二甲基氨基,吗啉代,哌啶子基,哌嗪 - 1 - 基或 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基): 使式 X 化合物:



25 (X)

(其中 L^1 , R^1 和 R^3 的定义同上,且 R^6 为 C_{1-4} 烷氧基,特别是 C_{1-3} 烷氧基)

与式 XI 化合物反应:



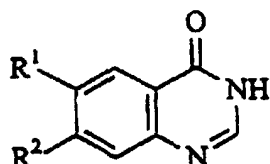
(其中 R^5 的定义同上),

得到式 I 化合物。反应可以很方便地在碱(如上面方法(a)中所述)

存在下，且最好在惰性溶剂或稀释剂（如上面方法(a)中所述）存在下，例如在 0 - 150 °C，更适宜在约 50 °C 的温度下进行。

中间体的合成

- (i) 式 III 化合物及其盐构成了本发明的另一特征。例如，其中 L¹ 为卤素的这种化合物可通过卤化式 XII 化合物制备：



10

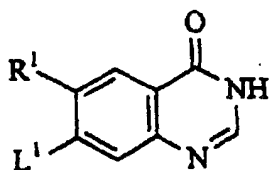
(XII)

（其中 R¹ 和 R² 的定义同上）。

- 适宜的卤化剂包括无机酸卤化物，例如亚硫酸氯，三氯化磷（III），三氯化磷（V）。卤化反应可以很方便地在惰性溶剂或稀释剂如卤化溶剂（二氯甲烷，三氯甲烷或四氯化碳），或芳烃溶剂（如苯或甲苯）存在下进行。反应适宜在例如 10 - 150 °C 优选 40 - 100 °C 的温度下进行。

式 XII 化合物及其盐也构成了本发明的一特征，而且它们可通过例如反应式 XIII 化合物：

20

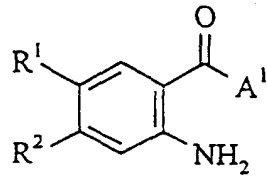


(XIII)

- （其中 R¹ 和 L¹ 的定义同上）与上述式 IX 化合物制备。反应可以在碱（如上面方法(a)中所述）存在下，且优选在惰性溶剂或稀释剂（如上面方法(a)中所述）存在下，优选例如 10 - 150 °C，更适宜在大约 100 °C 的温度下很方便地进行。

式 XII 化合物及其盐还可以通过环化式 XIV 化合物制备：

30

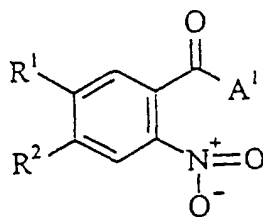


5

(XIV)

(其中 R^1 和 R^2 的定义同上, 且 A^1 为羟基, 烷氧基(优选 $C_1 - 4$ 烷氧基)或氨基), 从而形成式 XII 化合物或其盐。环化可通过使式 XIV 化合物(其中 A^1 为羟基或烷氧基)与甲酰胺或其能有效产生环合作用的等同物反应来完成, 从而得到式 XII 化合物或其盐, 如[3 - (二甲氨基) - 2 - 氮杂丙 - 2 - 烯亚基]二甲基氯化铵。环化适宜在作为溶剂的甲酰胺存在下或在有惰性溶剂或稀释剂如醚(例如 1, 4 - 二噁烷)存在下进行。并且环化适宜在高温优选 $80 - 200\text{ }^\circ\text{C}$ 的温度下进行。式 XII 化合物还可以通过用甲酸或其能有效产生环合作用的等同物环化式 XIV 化合物(其中 A^1 为氨基)制备, 从而得到式 XII 或其盐。能有效产生环化作用的甲酸等同物包括例如三 - $C_1 - 4$ 烷氧基甲烷, 例如三乙氧基甲基和三甲氧基甲烷。环化适宜在催化量无水酸(如磺酸例如对 - 甲苯磺酸)和惰性溶剂或稀释剂(如卤化溶剂例如二氯甲烷, 三氯甲烷或四氯化碳, 醚如乙醚或四氢呋喃, 或芳烃溶剂如甲苯)存在下进行。环化适宜在例如 $10 - 100\text{ }^\circ\text{C}$ 优选 $20 - 50\text{ }^\circ\text{C}$ 的温度下进行。

20 构成本发明另一方面的式 XIV 化合物及其盐, 可通过例如还原式 XV 化合物中的硝基制备:



25

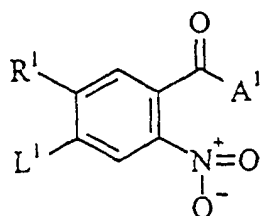
(XV)

(其中 R^1 , R^2 和 A^1 的定义同上), 产生上述式 XIV 化合物。硝基的还原可以很方便地采用适合这类转化的任何已知方法进行。例如, 还原可通过在前面所述的惰性溶剂或稀释剂和能有效催化氢化反应的金属(如钨或铂)存在下进行。其它还原剂包括例如活化金属如活化铁(例如通过用稀酸溶液如盐酸洗涤铁粉产生)。因此, 还原可通过例如在溶

剂或稀释剂如水与醇（例如己醇或乙醇）混合物存在下，于例如 50 - 150 °C，更适宜在大约 70 °C 的温度下加热硝基化合物和活化金属进行。

例如，构成本发明又一方面的式 XV 化合物及其盐可按下列所述制备：使式 XVI 化合物：

5



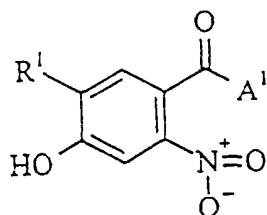
(XVI)

10

（其中 R¹，L² 和 A¹ 的定义同上）与上述式 IX 化合物反应，得到式 XV 化合物。式 XVI 与 IX 的反应适宜在上面方法(d)中所述的条件下进行。

式 XV 化合物及其盐还可以按下所述制备：使式 XVII 化合物：

15

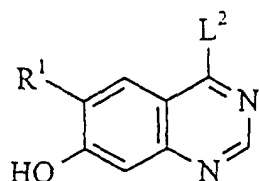


(XVII)

20 （其中 R¹ 和 A¹ 的定义同上）与如上定义的式 VII 化合物反应，以产生定义如上的式 XV 化合物。式 XVII 与 VII 化合物的反应适宜在上面方法(c)中所述的条件下制备。

式 III 化合物及其盐还可按如下所述制备；例如，使式 XVIII 化合物：

25



(XVIII)

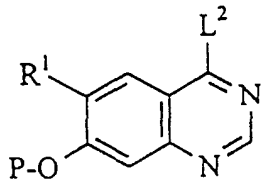
30 （其中 R¹ 的定义同上，L² 代表可置换的保护基）与定义如上的式 VII 化合物反应，从而得到式 III 化合物，其中 L¹ 由 L² 表示。

适宜使用其中 L² 代表苯氧基的式 XVIII 化合物，如果需要的话，其中的苯氧基可载有多至 5 个取代基，优选载有多至 2 个取代基，这些取

代基选自卤素，硝基和氰基。反应可以很方便地在前面方法(c)中所述的条件下进行。

例如，前文所定义的式 XVIII 化合物及其盐可通过脱保护式 XIX 化合物制备：

5



10

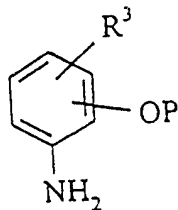
(XIX)

(其中 R^1 ，P 和 L^2 的定义同上)。脱保护可采用文献中公知的技术进行，例如，当 P 代表苄基时，脱保护可通过氢解或用三氟乙酸处理完成。

如果需要的话，可以将一种式 III 化合物转化为其中基团 L^1 不同的另一种式 III 化合物。例如，其中 L^1 不为卤素（例如为任选取代的苯氧基）的式 III 化合物可按下述转化成其中 L^1 为卤素的式 III 化合物：水解式 III 化合物（其中 L^1 不为卤素），产生如前定义的式 XII 化合物，接着在如此得到的定义同上的式 XII 化合物中引入卤化物，产生其中 L^1 代表卤素的式 III 化合物。

(ii) 例如，构成本发明又一特征的式 V 化合物及其盐可通过使定义如上的式 III 化合物与式 XX 化合物反应制备：

20



25

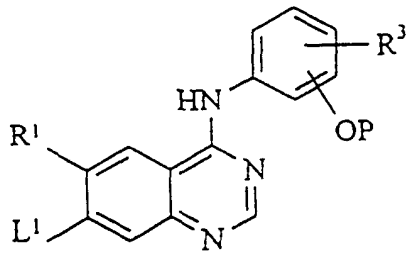
(XX)

(其中 R^3 和 P 的定义同上)。例如，反应可按照上面方法(a)所述进行。

式 V 化合物及其盐也可以按下所述制备：使式 XXI 化合物：

30

5

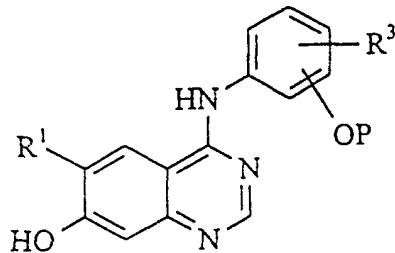


(XXI)

(其中 R^1 , L^1 , R^3 和 P 的定义同上)与定义同上的式 IX 化合物反应。例如, 反应可按上面方法(d)所述进行。

式 V 化合物及其盐还可以通过使式 XXII 化合物:

10



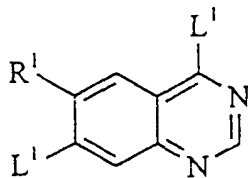
15

(XXII)

(其中 R^1 , R^3 和 P 的定义同上)与上面所定义的式 VII 化合物反应加以制备。例如, 反应可按照上面方法(c)所述进行。

例如, 式 XXI 化合物及其盐可按下所述制备: 使式 XXIII 化合物:

20



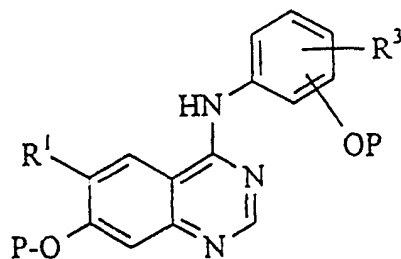
(XXIII)

25

(其中 R^1 和 L^1 的定义同上, 且 4 - 及 7 - 位上的 L^1 可以相同或不同)与定义同上的式 XX 化合物反应。反应可以采用例如上面(a)中所述的方法进行。

式 XXII 化合物及其盐可按下述制备: 在上文(a)中所述的条件下, 反应定义同上的式 XIX 和 XX 化合物, 得到式 XXIV 化合物:

30

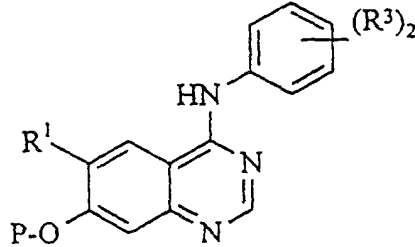


(XXIV)

(其中 R^1 , R^3 和 P 的定义同上), 随后按上面(i)中所述脱保护式 XXIV 化合物。

(iii) 上文所述的式 VI 化合物及其盐的制备如下: 采用例如上面(i)中所述的方法, 脱保护式 XXV 化合物:

5



10

(XXV)

(其中 R^1 , R^3 和 P 的定义同上)。

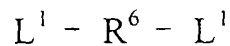
式 XXV 化合物及其盐可按下述制备: 在上文(a)中所述的条件下, 反应如上定义的式 XIX 与 IV 化合物, 得到式 XXV 化合物或其盐。

15

(iv) 上述式 VIII 化合物及其盐可通过反应定义同上的式 XXIII 与 IV 化合物制备, 反应可采用例如上面(a)中所述的方法进行。

(v) 上述式 X 化合物及其盐例如可按下述制备: 使定义同上的式 VI 化合物与式 XXVI 化合物反应:

20



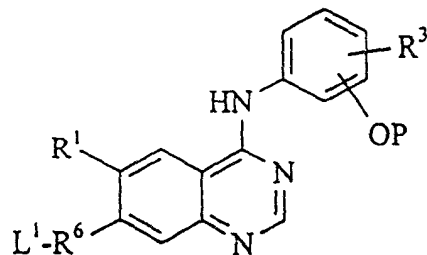
(XXVI)

(其中 L^1 和 R^6 的定义同上), 得到式 X 化合物。反应可以采用例如上面(c)中所述的方法进行。

25

式 X 化合物及其盐还可以采用例如上面(b)中所述的方法通过脱保护式 XXVII 化合物制备:

30



(XXVII)

(其中 L^1 , R^6 , R^1 , R^3 和 P 的定义同上)。

例如, 在上面(c)中所述的条件下, 通过反应定义同上的式 XXII 和 XXVI 化合物, 可以制得式 XXVII 化合物及其盐。

5 当需要式 I 化合物的可药用盐时, 它们可以通过例如采用常规方法使所述化合物与具有可药用阴离子的酸反应制得。

本文所述的众多中间体为新化合物, 例如式 III, V, XII, XIV 和 XV 化合物, 而且这些化合物构成了本发明的另一特征。

式 VI, VIII, X, XXI, XXII, XXIV, XXV 和 XXVII 中间体也构成了本发明的另一特征。

10 需要对本发明化合物能有效抑制与 VEGF 受体 (如 Flt 和/或 KDR) 有关的酪氨酸激酶活性和抑制血管生成和/或血管通透性升高的性质进行鉴定, 而这也是本发明的主题之一。例如, 这些性质可采用一种或多种下文所述的方法评估:

15 (a) 体外受体酪氨酸激酶抑制试验

本试验测定受试化合物抑制酪氨酸激酶活性的能力。采用全基因合成(Edwards M, 国际生物技术实验室(International Biotechnology Lab) 5(3), 19-25, 1987)或克隆技术制备编码 VEGF 或表皮生长因子(EGF)受体胞质域的 DNA。随后将它们在合适的表达体系中表达, 以获得具有酪氨酸激酶活性的多肽。例如, 通过在昆虫细胞中表达重组蛋白, 所获得的 VEGF 和 EGF 受体胞质域发现能显示出固有的酪氨酸激酶活性。关于 VEGF 受体 Flt(基因文库登记号 X51602), Shibuya 等人(癌基因, 1990, 5: 519-524)所述的起始于蛋氨酸 783 并包括终止密码子编码大部分胞质域的 1.7kb DNA 片段, 由 cDNA 分离得到并被克隆到杆状病毒换位型载体上 (例如 pAcYM1 (参见杆状病毒表达系统: 实验室指南, L.A.King and R.D.Possee, Chapman and Hall, 1992) 或 pAc360 或 pBlueBacHis (购自 Invitrogen 公司))。将这种重组结构与病毒 DNA (如 Pharmingen BaculoGold) 共转染到昆虫细胞上(例如草地粘虫 21 (Sf21)), 以制备重组杆状病毒。(装配重组 DNA 分子和制备及使用重组杆状病毒的方法细节见标准教科书, 例如 Sambrook 等人, 1989, 分子克隆 - 实验室手册, 第二版, Cold Spring Harbour Laboratory Press 和 O'Reilly 等人, 1992, 杆状病毒表达载体 - 实验室手册, W.H.

20

25

30

Freeman 和 Co, New York)。对于试验中使用的其它酪氨酸激酶, 可用类似方法克隆和表达始于蛋氨酸 806(KDR, 基因文库登记号 L04947) 和蛋氨酸 668(EGF 受体, 基因文库登记号 X00588)的胞质片段。

为表达 cFlt 酪氨酸激酶活性, 将 Sf21 细胞用噬斑纯 cFlt 重组病毒感染, 感染复制率为 3, 48 小时后收获。将收获细胞用冰冷磷酸缓冲盐溶液(PBS)(10mM 磷酸钠 pH7.4, 138mM NaCl, 2.7mM KCl)洗涤, 然后悬浮在冰冷 HNTG/PMSF (20mM Hepes pH7.5, 150mM NaCl, 10%v/v 甘油, 1% v/v 曲通(Triton)X100, 1.5mM MgCl₂, 1mM 乙二醇-双(β-氨基乙醚) N,N,N',N'-四乙酸(EGTA), 1mM PMSF(苯甲基磺酰氟); PMSF 仅仅在使用前以新制备的 100mM 甲醇溶液加入), 每 10x10⁶ 个细胞使用 1ml HNTG/PMSF。在 4 °C 下以 13,000 rpm 离心悬浮液 10 分钟, 移出上清液(酶贮存液), 并在 - 70 °C 下分成数等份贮存。在试验中, 每一批新制酶贮存液经酶稀释剂(100mM Hepes pH 7.4, 0.2mM Na₃VO₄, 0.1% v/v 曲通 X100, 0.2mM 二硫苏糖醇)稀释滴定。对于典型的一批, 酶贮存液以 1/2000 比例用酶稀释剂稀释, 而且每一测定孔使用 50μl 稀释酶。

由含有酪氨酸的无规聚合物[例如 Poly (Glu, Ala, Tyr) 6 : 3 : 1 (Sigma P3899)]制备底物溶液贮存液, 在 PBS 中以 1mg/ml 贮存物形式贮藏在 - 20 °C 下, 并以 1/500 比例用 PBS 稀释供平板涂铺。

试验前一天, 在测定板(Nunc Maxisop 96 孔免疫滴定板)的所有孔内分配 100μl 稀释底物溶液, 密封并在 4 °C 下放置过夜。

试验当天, 弃去底物溶液, 将测定板的各孔用 PBST(含 0.05% v/v 吐温 20 的 PBS)洗涤一次, 再用 50mM Hepes pH7.4 洗涤一次。

将受试化合物用 10 % 二甲亚砜(DMSO)稀释, 并取 25μl 稀释化合物转入洗涤过的测定板孔内。“总”对照孔含 10 % DMSO 来代替化合物。除含 MnCl₂ 无 ATP 的“空白”对照孔外, 向所有试验孔中加入 25μl 含 8μM 腺苷-5'-三磷酸(ATP)的 40mM MnCl₂。为启动反应, 向每孔内加入 50μl 新制稀释酶, 并将板在室温下温育 20 分钟。然后弃去液体, 各孔用 PBST 洗涤两次。将小鼠 IgG 抗磷酸酪氨酸抗体(Uptate 生物技术公司产品 05 - 321)用含 0.5%w/v 牛血清白蛋白(BSA)的 PBST 以 1/6000 比例稀释, 取 100μl 此稀释液加到每孔内, 并将板在室温下温育 1 小时, 随后倾去液体, 并用 PBST 洗涤各孔两次。再加入 100μl 被用含 0.5%w/v BSA 的 PBST 以 1/500 比例稀释的辣根过氧化物酶(HRP)-连

接绵羊抗小鼠 Ig 抗体(Amersham 产品 NXA 931), 并将板在室温下温育 1 小时, 尔后倾去液体, 用 PBST 洗涤各孔两次。每孔加 100 μ l 2, 2'-连氮-双-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)(ABTS)溶液, 该溶液系采用一片重 50mg ABTS(Boehringer 1204 521)在 50ml 新制备的 50mM 磷酸盐-柠檬酸盐缓冲液 pH5.0 + 0.03%过硼酸钠(系每 100ml 蒸馏水使用 1 个磷酸盐柠檬酸盐缓冲液和过硼酸钠(PCBS)胶囊(Sigma P4922)制得)中制得的新鲜溶液。然后将板在室温下温育 20 - 60 分钟, 直至 5 在 405nm 处测量的“总”对照孔的光密度值大约为 1.0 (使用平板读数分光光度计)。“空白”(无 ATP)和“总”(无化合物)对照组值 10 用于测定使受试化合物产生 50 % 酶活性抑制作用的稀释范围。

(b) 体外 HUVEC 增殖试验

本试验测定受试化合物抑制生长因子刺激人脐静脉内皮细胞(HUVEC)增值的能力。

15 在 MCDB 131(Gibco BRL) + 7.5%v/v 胎牛血清(FCS)中分离 HUVEC 细胞, 并将这种细胞在 MCDB 131 + 2%v/v FCS + 3 μ g/ml 肝素 + 1 μ g/ml 氢化可的松中平铺(2 - 8 代细胞)到 96 孔板内, 浓度为 1000 细胞/孔。最少 4 小时后, 向它们中加入适当的生长因子(即 VEGF 3ng/ml, EGF 3ng/ml 或 b-FGF 0.3ng/ml)和化合物。然后将培养物在 37 $^{\circ}$ C 和 7.5%CO₂ 20 下孵育 4 天, 第 4 天, 培养物用 1 μ Ci/孔氙化胸苷(Amersham 产品 TRA 61)脉冲并孵育 4 小时。采用 96 - 孔平板收获器(Tomtek)收获, 然后用 β - 平板计数器测定氙的掺入量。放射性物在细胞中的掺入程度(以 cpm 表示)用于测定化合物对生长因子刺激细胞增值的抑制情况。

25 (c) 体内大鼠子宫水肿试验

雌激素刺激后 4 - 6 小时, 大鼠的子宫重量出现急性增加, 本试验就是测定化合物降低这种急性增加的能力。长期以来, 人们都知道这种 30 子宫重量的急性增加是由于子宫血管通透性升高引起水肿而造成的, 但最近 Cullinan-Bove 和 Koos(内分泌学(Endocrinology), 1993, 133: 829-837)证实, 这种子宫重量增加与 VEGF mRNA 在子宫中的高效表达有着密切的短暂关系。我们现已发现, 用 VEGF 的中和单克隆抗体预处理, 能够显著降低子宫重量急性增加, 这说明子宫重量的增加实质上由

VEGF 介导。

取 20 - 22 天龄大鼠分成数组，皮下施用溶剂中的单剂量苯甲酸雌二醇(2.5 μ g/大鼠)处理，或仅用溶剂处理。后者作为非刺激对照物。在施用苯甲酸雌二醇前的不同时刻，口服施用受试化合物。施用苯甲酸雌二醇后 5 小时，以文明方式处死大鼠，切取它们的子宫，吸干并称重。采用学生 T 试验，比较用受试化合物和苯甲酸雌二醇处理的组和仅用苯甲酸雌二醇处理的组的子宫重量增加情况。当 $p < 0.05$ 时，认为对苯甲酸雌二醇作用的抑制是显著性的。

本发明另一方面提供了药物组合物，它包括上述式 I 化合物或其可药用盐以及可药用赋形剂或载体。

本发明组合物可以为适合口服施用的形式（例如片剂或胶囊）、适合非肠道注射（包括静脉，皮下，肌内，血管内或输注）的形式（例如无菌溶液，悬浮液或乳状液）、适合局部施用的形式（例如软膏剂或霜剂），或为适合直肠施用的形式（例如栓剂）。一般地，上述组合物可采用常规赋形剂通过常规方法制备。

本发明组合物较有利的是以单位剂量形式存在。通常，化合物以每平方米动物体面积 5 - 5000mg，即大约 0.1 - 100mg/kg 单位剂量施用于温血动物。设定单位剂量范围为例如 1 - 100mg/kg，优选 1 - 50mg/kg，通常这能提供治疗有效剂量。诸如片剂或胶囊之类的单位剂量形式通常含有 1 - 250mg 活性成分。

本发明的再一方面提供了通过治疗用于处理人或动物体方法中的上述式 I 化合物或其可药用盐。

我们发现，本发明化合物能够抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶活性，因此它们具有有价值的抗血管生成作用和/或引起血管通透性降低的能力。

本发明的另一特征是式 I 化合物或其可药用盐用作药物，适宜的是式 I 化合物或其可药用盐用在温血动物如人体内产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物。

因此，本发明的又一方面提供了式 I 化合物或其可药用盐在生产用于在温血动物如人体内产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物中的应用。

本发明的再一方面提供了在需要治疗的温血动物，如人体内产生

抗血管生成和/或血管通透性降低作用的方法，该方法包括对所述动物施用有效量上述式 I 化合物或其可药用盐。

如上所述，治疗或预防性治疗具体疾病所需要的剂量大小，必然随所治疗的宿主，给药途径和所治疗疾病的严重程度而变化。优选使用的日剂量为 1 - 50mg/kg。然而，日剂量也必然随要治疗的宿主，具体的给药途径和所治疗疾病的严重程度而改变。因此，最佳剂量要由主治医师决定。

上文所述的抗血管生成和/或血管通透性降低治疗法可采用单独治疗，或者除本发明化合物之外还可包含一种或多种其它物质和/或治疗物。这种联合治疗可通过同时、有序或分别施用各治疗组分来实现。在肿瘤医学领域中，通常的实践是使用不同形式治疗物的结合物来治疗各癌症患者。就肿瘤医学而言，这种联合治疗除上文所述的抗血管生成和/或血管通透性降低治疗外的其它组成部分可以为外科学、放射疗法或化学疗法。所述化学疗法主要包括三种类型治疗剂：

(i) 其它抗血管生成剂，它们的作用机理不同于上文所述的抗血管生成剂（例如 linomide，整联蛋白 $\alpha v\beta 3$ 功能抑制剂， angiostatin，丙亚胺，酰胺哌啶酮）；

(ii) 细胞静止剂如抗雌激素剂（例如他莫昔芬，托瑞米芬，雷洛昔芬，屈洛昔芬，iodoxyfene），孕激素（例如甲地孕酮），芳香酶抑制剂（例如 anastrozole, letrozole, vorazole, exemestane），抗孕激素药，抗雄激素药（例如氟硝丁酰胺，尼鲁他米， bicalutamide，环丙氯地孕酮），LHRH 激动剂和拮抗剂（如乙酸戈舍瑞林， luprolide），睾酮 5α - 二氢还原酶抑制剂（例如菲纳台得），抗侵袭剂（例如金属蛋白酶抑制剂如 marimastat 和尿激酶型纤溶酶激活物受体功能抑制剂）和生长因子功能抑制剂，（这类生长因子包括例如血小板衍生生长因子和肝细胞生长因子，这类抑制剂包括生长因子抗体，生长因子受体抗体，酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸 - 苏氨酸激酶抑制剂）；和

(iii) 如医学肿瘤学中使用的抗增殖/抗肿瘤药及其结合物，如抗代谢药（例如抗叶酸剂如甲氨喋呤，氟嘧啶类如 5 - 氟尿嘧啶，嘌呤和腺苷类似物，阿糖胞苷）；抗肿瘤抗生素（例如蒽环类如阿霉素，柔红霉素，表柔比星和伊达柔霉素，巴丝裂霉素 C，更生霉素，光辉霉素）；铂衍生物（例如顺氯氨铂，卡铂）；烷基化剂（例如氮芥，苯丙氨酸氮

芥, 苯丁酸氮芥, 马利兰, 环磷酰胺, 异环磷酰胺, 亚硝基脲, 噻替派); 抗有丝分裂剂 (例如长春花生物碱如长春新碱和紫杉醇类如紫杉酚, taxotere); 拓扑异构酶抑制剂 (例如表鬼白毒素如鬼白乙叉甙和鬼白噻吩甙, 胺苯吡啶, 托泊替堪)。

5 如上所述, 鉴于它们的抗血管生成和/或血管通透性降低作用, 本发明化合物具有非凡价值。因此, 本发明这些化合物可适用于各种疾病, 这些包括癌症, 糖尿病, 牛皮癣, 类风湿性关节炎, Kaposi 肉瘤, 血管瘤(haemangioma), 急性和慢性肾病, 粉瘤, 动脉再狭窄, 自身免疫病, 急性炎症和与视网膜血管增生有关的眼病。特别是预计本发明这些
10 化合物有利于减缓原发性和复发性实体瘤的生长, 这些实体瘤例如结肠癌, 乳腺癌, 前列腺癌、肺癌和皮肤癌。更具体讲是本发明这些化合物预计能够抑制与 VEGF 有关的原发性和复发性实体瘤的生长, 尤其是那些其生长和扩散明显依赖于 VEGF 的实体瘤, 包括例如结肠、乳房、前列腺、肺、外阴及皮肤上的一些肿瘤。

15 此外, 本发明化合物还特别适用于上述任何疾病, 如其中 VEGF 是血管生成的主要作用因子, 以及其中 EGF 对血管生成的作用低于 VEGF 作用的癌症。

除它们在治疗药物中的应用外, 式 I 化合物及其可药用盐还在评估 VEGF 受体酪氨酸激酶活性抑制剂, 对实验室动物所作体外及体内试验
20 系统的开发和标准化方面用作药理工具, 作为开发新治疗剂研究的一部分, 其中所述的实验室动物包括如猫, 狗, 兔, 猴, 大鼠以及小鼠。

应当理解, 本说明书中所用术语“醚”是指乙醚。

本发明在此用下列非限制性实施例加以说明, 其中, 除非另有说明:

25 [(i) 蒸发通过在真空中旋转蒸发进行, 后处理步骤是在滤除残留固体如干燥剂后进行;

(ii) 所有操作都是在室温即 18 - 25 °C 的温度下于惰性气体如氩气环境中进行;

(iii) 柱色谱 (采用快速程序) 和中压液相色谱 (MPLC) 在购自 E. Merck, Darmstadt, Germany 的 Merck Kieselgel 硅胶(Art. 9385)或
30 Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303)反相硅胶上进行;

(iv) 给出的收率仅为举例说明性的, 而且不一定是所能获得的最大收率;

(v) 熔点未经校正, 系采用 Mettler SP62 自动熔点仪、油浴装置或 Koffler 热板装置测定。

(vi) 式 I 最终产物的结构通过核 (一般为质子) 磁共振 (NMR) 和质谱技术确认; 质子磁共振化学位移值用 δ 标度测量, 而且峰形表示如下: s, 单峰; d, 双峰; t, 三重峰; m, 复峰; br, 宽峰; q, 四重峰;

(vii) 中间体通常没有充分表征, 其纯度通过薄层色谱 (TLC), 高效液相色谱 (HPLC), 红外 (IR) 或 NMR 分析确定;

(viii) 使用了下列缩写:

10 DMF N,N-二甲基甲酰胺
DMSO 二甲亚砜
THF 四氢呋喃
NMP 1-甲基-2-吡咯烷酮
TFA 三氟乙酸]

15

实施例 1

将 4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基) 喹唑啉盐酸盐(624mg, 2.27mmol)和 4-氯-2-氟苯胺(305 μ l, 2.6mmol)在异丙醇(20ml)中的溶液加热回流 30 分钟。蒸除溶剂并将残留物分配到乙酸乙酯和水之内。20 分离有机层, 依次用碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸除溶剂。残留物用乙醚研制, 得到白色固体 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基) 喹唑啉(662mg, 84%)。

m.p. 140-141 °C

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆) 3.35(s, 3H); 3.74(t, 2H); 4.29 (t, 2H); 7.21(s, 1H); 25 7.28(d, 1H); 7.35(d, 1H); 7.6(m, 2H); 8.36(d, 1H); 8.43(s, 1H); 9.75(s, 1H)

MS-ESI: 347[MH]⁺

元素分析: 实测值 C 58.49 H 4.41 N 12.08

C₁₇H₁₅N₃O₂FCl 计算值 C 58.70 H 4.31 N 12.08%

30 起始物质的制备如下:

将 2-氨基-4-氟苯甲酸(3g, 19.3mmol)的甲酰胺(30ml)溶液在 150 °C 加热 6 小时。随后将反应混合物倾入冰/水(1/1)(250ml)内。过滤

收集沉淀固体，水洗并干燥，得到 7 - 氟 - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(2.6g, 82%)。

向 2 - 甲氧基乙醇(10ml)中小心加入钠(400mg, 17mmol)，并加热回流此混合物 30 分钟。向所形成的溶液中加入 7 - 氟 - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(750mg, 4.57mmol)，并加热回流此混合物 15 小时。将混合物冷却并倾入水(250ml)中。用浓盐酸酸化混合物至 pH4。过滤收集所得的固体产物，依次用水和乙醚洗涤，并真空干燥，得到 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(580mg, 58%)。

加热回流 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(500mg, 2.2mmol)在亚硫酸氯(15ml)和 DMF (0.1ml)中的溶液 3 小时。蒸除挥发性成分，得到 4 - 氯 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基)喹唑啉盐酸盐，为膏状固体(520mg, 83%)。

实施例 2

将 4 - 氯 - 6, 7 - 二甲氧基喹唑啉盐酸盐(342mg, 1.3mmol)和 2 - 氟 - 5 - 羟基苯胺(183mg, 1.4mmol)在异丙醇(10ml)中加热回流 2 小时。冷却反应混合物，过滤收集沉淀产物，用异丙醇洗涤并干燥，得到 6, 7 - 二甲氧基 - 4 - (2 - 氟 - 5 - 羟基苯胺基)喹唑啉盐酸盐固体(66mg, 15%)。

m.p. 219-220 °C

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆) 3.99(s, 3H); 4.01(s, 3H); 6.81(dd, 1H); 6.90(dd, 1H); 7.20(t, 1H); 7.31(s, 1H); 8.15(s, 1H); 8.81(s, 1H); 9.72(s, 1H); 11.28(s, 1H).

MS-ESI: 316[MH]⁺

元素分析: 实测值 C 53.5 H 5.3 N 9.9
C₁₆H₁₄N₃O₃F HCl 0.5H₂O 0.5C₃H₈O 计算值 C 53.8 H 5.1
N 10.7%

起始物质如下制备:

将 4, 5 - 二甲氧基氨基萘酸(19.7g)和甲酰胺(10ml)的混合物在 190 °C 下加热搅拌 5 小时。冷却混合物至大约 80 °C，加入 50ml 水。将混合物在室温下放置 3 小时。分离沉淀，水洗并干燥，得到 6, 7 - 二甲氧

基 - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(3.65g)。

取部分如此得到的物料(2.06g)与亚硫酸氯(20ml)和 DMF(1 滴)混合并加热回流搅拌此混合物 2 小时。蒸除挥发性成分, 得到 4 - 氯 - 6, 7 - 二甲氧基喹唑啉盐酸盐。

- 5 在 1 大气压氢气下, 将 4 - 氯 - 5 - 甲氧基羰氧基 - 2 - 氟硝基苯(1.2g, 4.8mmol),(如 EP 61741 A2 中所述), 和 10 % 钨 - 炭催化剂(500mg) 在乙醇(100ml)中搅拌 18 小时。进一步一批加入 10 % 钨 - 炭催化剂(500mg), 并将混合物在氢气氛下再搅拌 3 小时。通过硅藻土滤除催化剂, 并蒸除滤液中的溶剂。残留物通过快速色谱纯化, 采用二氯甲烷/ 10 己烷(1/4)洗脱, 得到 2 - 氟 - 5 - 甲氧基羰氧基苯胺(0.42g, 47%), 为一油状物。

$^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO-d_6) 3.82(s, 3H); 5.33(s, 2H); 6.32(dt, 1H); 6.57(dd, 1H); 6.98(dd, 1H).

MS-ESI: 186[MH]⁺

- 15 在 2 - 氟 - 5 - 甲氧基羰氧基苯胺(400mg, 2.16mmol)的甲醇(10ml) 溶液中加入浓氨水(15ml)。搅拌混合物 2 小时, 蒸除大部分溶剂。所得残留物用水稀释, 酸化至 pH7, 接着用乙酸乙酯提取。水洗有机提取液, 干燥 (MgSO_4) 并蒸除溶剂, 得到 2 - 氟 - 5 - 羟基苯胺(200mg, 73%).
- 20 $^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO-d_6) 4.90(s, 2H); 5.84(dd, 1H); 6.17(dd, 1H); 6.65(ddd, 1H); 8.80(s, 1H).

实施例 3

- 将 4 - 氯 - 6, 7 - 二甲氧基喹唑啉盐酸盐(500mg, 1.916mmol),(如 25 实施例 2 中起始物质部分所述制备), 和 4 - 氯 - 3 - 羟基苯胺(300mg, 2.09mmol), (如 UK 专利 1427658 中所述), 在异丙醇(10ml)中的混合物加热回流 2 小时。冷却混合物, 过滤收集固体产物, 用异丙醇洗涤并干燥, 得到 4 - (4 - 氯 - 3 - 羟基苯胺基) - 6, 7 - 二甲氧基喹唑啉盐酸盐(605mg, 86%).

m.p. >250 °C

- 30 $^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO-d_6) 4.02(s, 3H); 4.04(s, 3H); 7.15(dd, 1H); 7.34-7.44(m, 3H); 8.28(s, 1H); 8.82(s, 1H); 10.52(s, 1H); 11.24(s, 1H).

MS: 332[MH]⁺

元素分析: 实测值 C 52.4 H 4.2 N 11.3
 $C_{16}H_{14}N_3O_3Cl \cdot HCl$ 计算值 C 52.2 H 4.1 N 11.4%

实施例 4

5 将 2 - 溴甲基甲基醚(712 μ l, 7.56mmol)逐滴加到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉(2.2g, 6.88mmol)和碳酸钾(2.84g, 20.6mmol)的 DMF(110ml)溶液内。混合物在 60 $^{\circ}C$ 搅拌 10 小时, 随后在室温下搅拌 2 天, 蒸除溶剂, 粗产物通过快速色谱纯化, 使用乙酸乙酯/石油醚(4/1)洗脱。将所得固体溶于热乙醇中, 加入乙醇合氯化氢。冷却之后, 过滤收集所得固体, 用乙醇洗涤并真空干燥, 得到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉盐酸盐(1.74g, 62%).

m.p. 255-257 $^{\circ}C$

15 1H NMR 谱: (DMSO d_6 ; CD_3COOD) 3.36(s, 3H); 3.79(t, 2H); 4.02(s, 3H); 4.34(t, 2H); 7.33(s, 1H); 7.46(dd, 1H); 7.60-7.68(m, 2H); 8.15(s, 1H); 8.79(s, 1H).

MS-ESI: 378-380[MH] $^+$

元素分析: 实测值 C 52.1 H 4.6 N 10.1
 $C_{18}H_{17}N_3O_3Cl \cdot HCl$ 计算值 C 52.19 H 4.38 N 10.14%

20

起始物质的制备如下:

25 将 2 - 氨基 - 4 - 苄氧基 - 5 - 甲氧基苯甲酰胺 (医学化学杂志(J. Med. Chem.), 1977, vol 20, 146-149, 10g, 0.04mol)和 Gold 试剂(7.4g, 0.05mol)在二噁烷(100ml)中的混合物加热回流搅拌 24 小时。向反应混合物中加入乙酸钠(3.02g, 0.037mol)和乙酸(1.65ml, 0.029mol), 并进一步加热 3 小时。蒸除挥发性成分, 向残留物中加入水, 过滤收集固体, 水洗并干燥。用乙酸重结晶, 得到 7 - 苄氧基 - 6 - 甲氧基 - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(8.7g, 84%).

30 搅拌并加热回流含 7 - 苄氧基 - 6 - 甲氧基 - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(2.82g, 0.01mol), 亚硫酸氯(40ml)和 DMF(0.28ml)的混合物 1 小时。蒸除挥发性成分, 将残留物与甲苯共沸, 得到 7 - 苄氧基 - 4 - 氯 - 6 - 甲氧基喹唑啉盐酸盐(3.45g).

将 7 - 苄氧基 - 4 - 氯 - 6 - 甲氧基喹唑啉盐酸盐(1.2g, 3.5mmol) 和 4 - 氯 - 2 - 氟苯胺(444 μ l, 4mmol)的异丙醇(40ml)溶液回流 1.5 小时。冷却之后, 过滤收集沉淀, 依次用异丙醇和乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 7 - 苄氧基 - 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基喹唑啉

5 盐酸盐(1.13g, 71%).
m.p. 239-242 °C

^1H NMR 谱: (DMSO-d_6) 4.0(s, 3H); 5.36(s, 2H); 7.39-7.52(m, 9H); 8.1(s, 1H); 8.75(s, 1H).

MS-ESI: 410[MH] $^+$

10 元素分析: 实测值 C 59.2 H 4.3 N 9.4

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClF}$ 1HCl 计算值 C 59.21 H 4.07 N 9.41%

回流 7 - 苄氧基 - 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基喹唑啉盐酸盐(892mg, 2mmol)的 TFA(10ml)溶液 50 分钟。冷却后, 将混合物倾入冰上。过滤收集沉淀, 并再溶于甲醇(10ml), 并用氨水碱化至

15 pH11。蒸发浓缩后, 过滤收集固体产物, 依次用水和乙醚依次洗涤, 真空干燥后得到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉, 为黄色固体(460mg, 72%).

m.p. 141-143 °C

^1H NMR 谱: (DMSO-d_6) 3.95(s, 3H); 7.05(s, 1H); 7.35(d, 1H); 7.54-7.59(m, 20 2H); 7.78(s, 1H); 8.29(s, 1H)

MS-ESI: 320-322[MH] $^+$.

实施例 5

将 4 - 氯 - 6, 7 - 二甲氧基喹唑啉盐酸盐(147mg, 0.56mmol) (如

25 实施例 2 中起始物质部分所述制备) 和 4 - 氯 - 2 - 氟苯胺(82mg, 0.56mmol)在异丙醇(7ml)中的混合物加热回流 2 小时。冷却混合物, 过滤收集固体产物, 用异丙醇洗涤并干燥, 得到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6, 7 - 二甲氧基喹唑啉盐酸盐(102mg, 49%).

^1H NMR 谱: (DMSO-d_6) 4.00(s, 6H); 7.37(s, 1H); 7.42(d, 1H); 7.60(t, 1H); 30 7.67(dd, 1H); 8.27(s, 1H); 8.80(s, 1H)

MS-ESI: 334[MH] $^+$.

实施例 6

搅拌下,将 4 - (3 - 氯丙基)吗啉(美国化学会志(J. Am. Chem. Soc.)
1945, 67, 736, 174mg, 1.06mmol)/DMF(0.5ml)加到 4 - (3 - 叔丁基二
苯基甲硅烷氧基 - 4 - 甲基苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉
5 (471mg, 0.88mmol)和碳酸钾(200mg, 1.45mmol)在 DMF(5ml)中的悬浮液
内。然后在 100 °C 加热混合物 2.5 小时。蒸除溶剂, 残留物分配在二氯
甲烷和水之中。产物用二氯甲烷提取, 合并的提取液通过相分离纸。蒸
除溶剂得到黄色油。将该油溶于 THF(4ml), 并加入氟化四正丁铵(2ml 1M
THF 溶液, 2mmol)。室温搅拌混合物 72 小时, 蒸除溶剂并将残留物分
10 配在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液内。水相用二氯甲烷(3x20ml)提
取, 将合并的提取液通过相分离纸, 并蒸除溶剂。残留物通过快速色谱
纯化, 使用甲醇/二氯甲烷(1/9)为洗脱剂, 得到 4 - (3 - 羟基 - 4 - 甲
基苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉, 系浅黄
色固体(225mg, 两步总收率 60 %)。

15 ¹H NMR 谱: (DMSO_d₆) 2.0(m, 2H); 2.15(s, 3H); 2.4(m, 4H); 3.6(t, 4H);
3.95(s, 3H); 4.20(t, 2H); 7.05(s, 2H); 7.15(s, 1H); 7.35(s, 1H); 7.85(s, 1H);
8.40(s, 1H); 9.25(s, 2H)

MS-ESI: 425[MH]⁺.

20 起始物质如下制备:

将 7 - 苄氧基 - 6 - 甲氧基 - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(5.18g,
18.4mmol), (如实施例 4 起始物质部分所述制备), DMF (1ml)和亚硫
酰氯(70ml)的混合物在氩气氛下加热回流 2 小时。使混合物冷却, 蒸除
过量亚硫酰氯, 并将残留物与甲苯共沸至干。所得的粗制 7 - 苄氧基 -
25 4 - 氯 - 6 - 甲氧基喹唑啉盐酸盐悬浮在异丙醇(50ml)中, 加入 3 - 羟
基 - 4 - 甲基苯胺(2.60g, 21.1mmol)。加热回流混合物 3 小时, 然后使
之冷却。过滤收集沉淀产物, 用异丙醇洗涤, 干燥后得到 7 - 苄氧基 -
4 - (3 - 羟基 - 4 - 甲基苯胺基) - 6 - 甲氧基喹唑啉(4.7g, 60%)。

30 ¹H NMR 谱: (DMSO_d₆) 2.15(s, 3H); 4.0(s, 3H); 5.35(s, 2H); 6.95(dd, 1H);
7.15(m, 2H); 7.35-7.55(m, 5H); 8.25(s, 1H); 8.75(s, 1H); 9.6(s, 1H); 11.2(s,
1H).

将咪唑(1.45g, 21.6mmol)加到 7 - 苄氧基 - 4 - (3 - 羟基 - 4 -

甲基苯胺基) - 6 - 甲氧基喹唑啉(4.11g, 9.69mmol)的 DMF(50ml)溶液中, 并在室温下搅拌混合物至完全溶解。逐滴加入氯化叔丁基二苯基甲硅烷(2.5ml, 9.6mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌 72 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用二氯甲烷提取产物。蒸除溶剂后得到潮湿固体, 将其溶于 DMF(40ml)、甲醇(40ml)和乙酸乙酯(40ml)的混合物中。加入 10 % 钨 - 炭催化剂(500mg), 在 1 大气压氢气下搅拌混合物 36 小时。通过硅藻土滤除催化剂, 并蒸除滤液中的溶剂。将粗产物通过快速色谱纯化, 使用甲醇/二氯甲烷(1/9)为洗脱剂, 得到 4 - (3 - 叔丁基二苯基甲硅烷氧基 - 4 - 甲基苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉黄色固体 (2.2g, 两步总收率为 42 %)。

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆) 1.1(s, 9H); 2.35(s, 3H); 3.90(s, 3H); 6.9(m, 2H); 7.1(d, 1H); 7.4(m, 6H); 7.5(d, 1H); 7.7(m, 5H); 7.85(s, 1H); 9.05(s, 1H); 10.2(s, 1H)

MS - ESI: 536[MH]⁺.

15

实施例 7

将含有 7 - (3 - 苄氧基丙氧基) - 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基喹唑啉盐酸盐(180mg, 0.4mmol)、5%钨 - 炭催化剂(50mg)、甲醇(5ml)、三氯乙烷(5ml)和 DMF(1ml)的混合物在 1 大气压氢气下搅拌 2 小时。通过硅藻土滤除催化剂并蒸发除去溶剂。残留物分配到乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之内, 分离有机层并干燥(MgSO₄), 随后蒸除溶剂。所得残留物用乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (3 - 羟基丙氧基) - 6 - 甲氧基喹唑啉(48mg, 33%)。

25 m.p. 199-201 °C

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆) 1.92(t, 2H); 3.60(t, 2H); 3.95(s, 3H); 4.20(t, 2H); 4.55(t, 1H); 7.18(s, 1H); 7.33(dd, 1H); 7.51(dd, 1H); 7.55(td, 1H); 7.78(s, 1H); 8.38(s, 1H); 8.32(s, 1H); 9.50(s, 1H)

MS - ESI: 378[MH]⁺.

30	元素分析:	实测值	C	57.2	H	4.6	N	11.0
		计算值	C	57.2	H	4.5	N	11.1%

起始物质制备如下:

5 °C 下, 向三丁膦(376mg, 1.9mmol)和 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基)
- 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉(200mg, 0.63mmol)[如实施例 4 中起始
物质部分所述制备]在二氯甲烷(20ml)中的溶液内加入 3 - 苄氧基 - 1 -
5 丙醇(150 μ l, 0.9mmol)溶液。随后向所得混合物内加入 1, 1' - 偶氮二羰
基二哌啶(480mg, 1.9mmol), 在 5 °C 下搅拌混合物 1 小时, 然后温热至
室温并搅拌过夜。加入乙醚(10ml), 搅拌混合物 15 分钟, 尔后滤除沉淀
固体。蒸除滤液中的挥发性成分, 并将残留物分配在乙酸乙酯和水之
中。分离有机层, 干燥(MgSO₄), 并蒸除溶剂。将所得残留物再溶于丙酮,
10 加入氯化氢/乙醚(0.6ml 1M 溶液, 0.6mmol)。过滤收集所产生的沉淀
产物并干燥, 得到 7 - (3 - 苄氧基丙氧基) - 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟
苯胺基) - 6 - 甲氧基喹唑啉盐酸盐(90mg, 31%)。

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆) 2.22(t, 2H); 3.74(t, 2H); 4.10(s, 3H); 4.37(t, 2H);
4.60(s, 2H); 7.34-7.56(m, 7H); 7.68(t, 1H); 7.76(dd, 1H); 8.38(s, 1H);
15 8.90(s, 1H); 11.73(s, 1H).

实施例 8

将 4 - (2 - 氯乙基) 吗啉盐酸盐(40mg, 2.1mmol)加到 4 - (4 -
氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉(63mg, 0.2mmol)[如
20 实施例 4 中起始物质部分所述制备]和碳酸钾(95mg, 0.69mmol)在
DMF(3ml)的混合物中, 并将混合物在 100 °C 搅拌 3 小时。随后冷却混
合物, 蒸除挥发性成分, 残留物分配到水和二氯甲烷中。分离有机相,
通过相分离纸, 并蒸除溶剂。将残留物溶于丙酮, 加入氯化氢/乙醚(0.2ml,
1M 溶液, 0.2mmol)。过滤收集沉淀产物并干燥, 得到 4 - (4 - 氯 -
25 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 吗啉代乙氧基) 喹唑啉盐酸
盐(50mg, 50%)。

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆) 3.6(m, 2H); 3.85(m, 4H); 3.95(s, 3H); 4.6(m, 2H);
7.35(m, 2H); 7.6(m, 2H); 8.05(s, 1H); 8.55(s, 1H)

MS - ESI: 433[MH]⁺.

30	元素分析:	实测值	C	50.5	H	4.9	N	10.9
		计算值	C	49.9	H	4.8	N	11.1%

实施例 9

将 4 - (3 - 氯丙基) 吗啉(美国化学会志(J. Am. Chem. Soc.), 1945, 67, 736, 2.26g, 13.8mmol)加到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉(2.21g, 6.9mmol)[如实施例 4 中起始物质部分所述制备]和碳酸钾(6.5g, 47mmol)在 DMF(100ml)的混合物中, 并将混合物在 110 °C 搅拌 4 小时。随后使之冷却。蒸除挥发性成分, 并将残留物分配到水和二氯甲烷中。分离有机相, 盐水洗涤, 通过相分离纸, 随后蒸除溶剂。将残留物通过柱色谱纯化, 使用二氯甲烷/甲醇/氨水(100/8/1)为洗脱剂。将产物溶于丙酮和异丙醇中, 加入氯化氢/乙醚(4.8ml 1M 溶液, 4.8mmol)。过滤收集沉淀产物, 用丙酮和乙醚洗涤, 得到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉盐酸盐(2.16g, 65%)。

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆) 2.25(m, 2H); 3.7-3.9(br s, 4H); 3.95(s, 3H); 4.25(t, 2H); 7.2(s, 1H); 7.3(dt, 1H); 7.55(m, 2H); 7.95(s, 1H); 8.40(s, 1H); 9.85(br s, 1H); 11.0(br s, 1H)

MS - ESI: 447[MH]⁺.

元素分析: 实测值 C 54.7 H 5.6 N 10.8
C₂₂H₂₄N₄O₃FCI 1HCl 0.5C₃H₆O 计算值 C 55.1 H 5.5 N 10.9%

20

实施例 10

向 4 - (3 - 乙酰氧基 - 4 - 甲基苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉(2.38g, 6mmol)在三氯甲烷(24ml)和甲醇(24ml)混合物中的溶液内加入浓氨水(8ml)。加热回流混合物 8 小时, 并蒸除挥发性物。残留物用水研制, 过滤收集所得固体, 并用二氯甲烷/乙醇重结晶。将产物再溶于二氯甲烷/乙醇混合物内, 加热氯化氢/乙醇饱和溶液。蒸除部分溶剂, 随后冷却混合物。过滤收集所产生的沉淀, 用乙醚洗涤, 并真空干燥, 得到 4 - (3 - 羟基 - 4 - 甲基苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉盐酸盐(1.68g, 80%)。

m.p. 270 °C (分解)

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 2.17(s, 3H); 3.35(s, 3H); 3.78(t, 2H); 4.00(s, 3H); 4.33(t, 2H); 6.96(d, 1H); 7.08(s, 1H); 7.16(d, 1H); 7.3(s, 1H);

8.09(s, 1H); 8.81(s, 1H)

MS - ESI: 378[MNa]⁺.

元素分析:	实测值	C	58.0	H	5.9	N	10.7
C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ 1HCl	计算值	C	58.2	H	5.7	N	10.7%

5

起始物质制备如下:

室温下, 将乙酰(1.9ml, 20.3mmol)加到 2 - 甲基 - 5 - 硝基苯酚(2.5g, 16.3mmol)和 1M 氢氧化钠水溶液(24.5ml)的混合物内。搅拌混合物 40 分钟, 滤除固体, 并用乙酸乙酯提取滤液。合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸除溶剂, 得到 2 - 乙酰氧基 - 4 - 硝基甲苯(3.1g, 100%)。将该产物(3.1g, 15.9mmol)和 10 % 钨 - 炭催化剂(0.12g)的乙酸乙酯(50ml)混合物在 1 大气压氢气下室温搅拌 2 小时。通过硅藻土滤除催化剂, 并蒸除滤液中的溶剂, 得到 3 - 乙酰氧基 - 4 - 甲基苯胺(2.45g, 94%)。

15 将 7 - 苄氧基 - 4 - 氯 - 6 - 甲氧基喹唑啉(2.18g, 7.25mmol)[如实施例 4 中起始物质部分所述制备], 3 - 乙酰氧基 - 4 - 甲基苯胺(1.32g, 8mmol)和异丙醇(50ml)的混合物加热回流搅拌 1 小时。冷却混合物至室温。过滤收集沉淀, 用异丙醇和乙醚洗涤, 得到 4 - (3 - 乙酰氧基 - 4 - 甲基苯胺基) - 7 - 苄氧基 - 6 - 甲氧基喹唑啉。

20 将 4 - (3 - 乙酰氧基 - 4 - 甲基苯胺基) - 7 - 苄氧基 - 6 - 甲氧基喹唑啉(2.68g, 5.75mmol)和 10 % 钨 - 炭催化剂(0.27g)在甲醇(50ml), DMF(12ml)和三氯甲烷(50ml)中的混合物在 1.5 大气压氢气下室温搅拌 30 分钟。通过硅藻土滤除催化剂并蒸除滤液内的溶剂。残留物用乙醚研制, 过滤收集, 并在 50 °C 下真空干燥, 得到 4 - (3 - 乙酰氧基 - 4 - 甲基苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉(2.1g, 100%)。

25 在 4 - (3 - 乙酰氧基 - 4 - 甲基苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉(1.51g, 4mmol)的 DMF(30ml)溶液中加入碳酸钾(2.2g, 16mmol), 搅拌混合物 15 分钟。随后逐滴加入 2 - 溴乙基甲基醚(667mg, 4.8mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后在 60 °C 加热 17 小时, 最后冷却。滤除不溶物, 滤垫用 DMF 洗涤。将滤液分配到乙酸乙酯和水之内, 分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸除溶剂。残留物通过柱色谱纯化, 使用二氯甲烷/甲醇(其比例先为 95/5, 后为 93/7)为洗

脱剂。此精制产物用乙醚研制，得到 4 - (3 - 乙酰氧基 - 4 - 甲基苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉(1.34g, 84%)，为白色粉末。

m.p. 180-183 °C

5 ¹H NMR 谱: (CDCl₃) 2.16(s, 3H); 2.34(s, 3H); 3.47(s, 3H); 3.87(t, 2H); 3.99(s, 3H); 4.31(t, 2H); 6.98(s, 1H); 7.21(d, 1H); 7.24(d, 1H); 7.42(d, 1H); 7.50(s, 1H); 8.64(s, 1H)

MS - ESI: 420[MNa]⁺.

元素分析: 实测值 C 63.1 H 6.1 N 10.4

10 C₂₁H₂₃N₃O₅ 计算值 C 63.5 H 5.8 N 10.6%

实施例 11

将 4 - 氯 - 6, 7 - 二甲氧基喹唑啉盐酸盐(130mg, 0.5mmol)[如实施例 2 中起始物质部分所述制备]和 4 - 溴 - 2 - 氟苯胺(95mg, 0.5mmol)
15 在异丙醇(7ml)中的混合物加热回流 2 小时。使混合物冷却至室温，过滤收集沉淀固体，用异丙醇和乙醚洗涤并干燥，得到 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6, 7 - 二甲氧基喹唑啉盐酸盐(124mg, 60%)，为灰白色固体。

HPLC 特性:

20 柱: -200x4.6mm C18 ODS Hypersil (商标 Shandon) 反相 5μm

溶剂: -流速 1.5 ml/min.

0-3 分钟: -H₂O/CH₃CN (95/5) 0.03M 三乙胺

3-17 分钟: -梯度 H₂O/CH₃CN (95/5 - 5/95); 恒定 0.03M 三乙胺

保留时间: -13.01 分钟

25

实施例 12

将 4 - 氯 - 6, 7 - 二甲氧基喹唑啉盐酸盐(130mg, 0.5mmol)[如实施例 2 中起始物质部分所述制备]和 2-氟 - 4 - 甲基苯胺(63mg, 0.5mmol)
30 在异丙醇(7ml)中的混合物加热回流 2 小时。冷却混合物至室温，过滤收集沉淀固体，用异丙醇和乙醚洗涤并干燥，得到 4 - (2 - 氟 - 4 - 甲基苯胺基) - 6, 7 - 二甲氧基喹唑啉盐酸盐(87mg, 50%)，为灰白色固体。

HPLC 特性:

柱: -200x4.6mm C18 ODS Hypersil (商标 Shandon) 反相 5 μ m

溶剂: -流速 1.5 ml/min.

0-3 分钟: -H₂O/CH₃CN (95/5) 0.03M 三乙胺

5 3-17 分钟: -梯度 H₂O/CH₃CN (95/5 - 5/95); 恒定 0.03M 三乙胺

保留时间: -12.32 分钟

实施例 13

10 将 4 - 氯 - 6 , 7 - 二甲氧基喹唑啉盐酸盐(130mg, 0.5mmol)[如实
 实施例 2 中起始物质部分所述制备]和 3 - 羟基 - 4 - 甲基苯胺(62mg,
 0.5mmol)在异丙醇(7ml)中的混合物加热回流 2 小时。使混合物冷却至室
 温, 过滤收集沉淀固体, 用异丙醇和乙醚洗涤并干燥, 得到 6 , 7 - 二
 甲氧基 - 4 - (3 - 羟基 - 4 - 甲基苯胺基) 喹唑啉盐酸盐(98mg,
 56%), 为灰白色固体。

15 ¹H NMR 谱: (DMSO_d₆) 2.14(s, 3H); 3.98(s, 3H); 4.00(s, 3H); 6.97(d, 1H);
 7.12(s, 1H); 7.14(d, 1H); 7.38(s, 1H); 8.27(s, 1H); 8.77(s, 1H); 9.65(br s,
 1H)

MS - ESI: 312[MH]⁺.

元素分析: 实测值 C 59.1 H 5.4 N 11.8

20 C₁₇H₁₇N₃O₃ 1HCl 计算值 C 58.6 H 5.2 N 12.1%

实施例 14

25 将 4 - 氯 - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉(107mg,
 0.4mmol) 和 4 - 溴 - 2 - 氟苯胺(76mg, 0.4mmol)在异丙醇(7ml)中的混
 合物加热回流 2 小时。冷却混合物至室温, 过滤收集沉淀固体, 用异丙
 醇和乙醚洗涤并干燥, 得到 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧
 基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉盐酸盐(151mg, 82%), 为灰白色
 固体。

m.p. 200-204 °C

30 ¹H NMR 谱: (DMSO_d₆; TFA) 3.36(s, 3H); 3.79(t, 2H); 4.02(s, 3H); 4.39(t,
 2H); 7.37(s, 1H); 7.54-7.61(m, 2H); 7.81(dd, 1H); 8.16(s, 1H); 8.86(s, 1H)

MS - ESI: 422[MH]⁺.

元素分析:	实测值	C	47.56	H	4.01	N	9.29
$C_{20}H_{21}N_3O_4BrF \cdot 0.95HCl$	计算值	C	47.32	H	3.96	N	9.20%

起始物质的制备如下:

- 5 将 4 - 羟基 - 3 - 甲氧基苯甲酸乙酯(9.8g, 50mmol), 2-溴乙基甲基醚(8.46ml, 90mmol)和碳酸钾(12.42g, 90mmol)在丙酮(60ml)中的混合物加热回流 30 小时。冷却混合物并滤除固体。蒸除滤液中的挥发性成分, 残留物用己烷研制, 得到 3 - 甲氧基 - 4 - (2 - 甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯(11.3g, 89%), 为白色固体
- 10 m.p. 57-60 °C
 1H NMR 谱: (DMSO d_6) 1.31(t, 3H); 3.29(s, 3H); 3.32(s, 3H); 3.68(m, 2H); 4.16(m, 2H); 4.28(q, 2H); 7.06(d, 1H); 7.45(d, 1H); 7.56(dd, 1H)
 MS-FAB: 255 [MH] $^+$.
- 15 0 °C 及搅拌下, 向浓硝酸(75ml)中分批加入 3 - 甲氧基 - 4 - (2 - 甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯(9.5g, 37mmol)。温热混合物至室温并进一步搅拌 90 分钟。混合物用水稀释并用二氯甲烷提取, 干燥(MgSO $_4$)并蒸除溶剂。残留物用己烷研制, 得到 5 - 甲氧基 - 4 - (2 - 甲氧基乙氧基) - 2 - 硝基苯甲酸乙酯(10.6g, 95%), 为橙色固体。
 m.p. 68 - 69 °C
- 20 1H NMR 谱: (DMSO d_6) 1.27(t, 3H); 3.30(s, 3H); 3.69(m, 2H); 3.92(s, 3H); 4.25(m, 2H); 4.29(q, 2H); 7.30(s, 1H); 7.65(s, 1H)
 MS-Cl: 300 [MH] $^+$.
- 25 将 5 - 甲氧基 - 4 - (2 - 甲氧基乙氧基) - 2 - 硝基苯甲酸乙酯(10.24g, 34mmol), 环己烯(30ml)和 10 % 钨 - 炭催化剂(2.0g)在甲醇(150ml)中的混合物加热回流 5 小时。使反应混合物冷却并用二氯甲烷稀释。滤除催化剂并通过蒸发从滤液中除去挥发性成分。残留物用乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到 2 - 氨基 - 5 - 甲氧基 - 4 - (2 - 甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯(8.0g), 为米色固体。向此产物中加入甲酰胺(80ml), 并将此混合物在 170 °C 加热 18 小时。在高真空下蒸除大约一半溶剂, 随后静置残留物过夜。过滤收集固体产物, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(5.3g, 两步总收率 62%), 为灰色固体。
- 30

^1H NMR 谱: (DMSO-d_6) 3.35(s, 3H); 3.74(m, 2H); 3.89(s, 3H); 4.26(m, 2H); 7.15(s, 1H); 7.47(s, 1H); 7.98(s, 1H); 12.03(br s, 1H)

MS - CI: 251 [MH]⁺

在 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) - 3, 4 - 二氢喹唑啉
5 - 4 - 酮(5.1g, 20mmol)和亚硫酸氯(50ml)的混合物中加入 DMF
(0.5ml)。搅拌并加热回流此混合物 3 小时, 冷却, 然后蒸除过量亚硫酸
氯。将残留物悬浮于二氯甲烷中, 用碳酸氢钠水溶液洗涤。水相用二氯
甲烷提取, 并干燥(MgSO_4)合并提取液。粗产物用二氯甲烷/己烷重结
晶, 得到 4 - 氯 - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉(2.8g,
10 51%), 为白色细粉固体。

^1H NMR 谱: (DMSO-d_6) 3.37(s, 3H); 3.77(m, 2H); 4.01(s, 3H); 4.37(m, 2H); 7.40(s, 1H); 7.49(s, 1H); 8.88(s, 1H)

MS - CI: 269[MH]⁺

15 实施例 15

将 4 - 氯 - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉(107mg,
0.4mmol)[如实施例 14 中起始物质部分所述制备]和 2-氯 - 4 - 甲基苯胺
(50mg, 0.4mmol)在异丙醇(7ml)中的混合物加热回流 2 小时。冷却混合
物至室温, 过滤收集沉淀固体, 用异丙醇和乙醚洗涤并干燥, 得到 4 -
20 (2 - 氯 - 4 - 甲基苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基)
喹唑啉盐酸盐(95mg, 60%), 为灰白色固体。

HPLC 特性:

柱: -200x4.6mm C18 ODS Hypersil (商标 Shandon) 反相 5 μm

溶剂: -流速 1.5 ml/min.

25 0-3 分钟: - $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (95/5) 0.001M 三乙胺

3-17 分钟: -梯度 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (95/5 - 5/95); 恒定 0.001M 三乙胺
保留时间: -10.46 分钟

30 实施例 16

将 4 - 氯 - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉盐酸盐(450mg,
1.6mmol)[如实施例 1 中起始物质部分所述制备]和 3 - 羟基 - 4 - 甲基
苯胺(280mg, 2.27mmol)在异丙醇(20ml)中的混合物加热回流 30 分钟。

蒸除溶剂，将残留物用异丙醇研制。过滤收集所形成的固体，用异丙醇洗涤并真空干燥，得到 4 - (3 - 羟基 - 4 - 甲基苯胺基) - 7 - (2 - 甲氧基乙氧基) 喹唑啉盐酸盐(428mg, 74%)。

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆) 2.18(s, 3H); 3.38(s, 3H); 3.8(t, 2H); 4.35(t, 2H);
5 7.05(d, 1H); 7.15(m, 2H); 7.35(s, 1H); 7.52(d, 1H); 8.75(d, 1H); 8.85(s, 1H); 9.7(br s, 1H)

MS - ESI: 326[MH]⁺.

元素分析: 实测值 C 59.6 H 5.8 N 11.7

C₁₈H₁₉N₃O₃ 1HCl 计算值 C 59.7 H 5.5 N 11.6%

10

实施例 17

搅拌下，将 1 - (2 - 羟基乙基) - 4 - 甲基哌嗪(112mg, 0.78mmol) 的二氯甲烷(1ml)溶液加到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉(225mg, 0.7mmol)[按实施例 4 中起始物质部分所述制
15 备]和三丁基膦(420mg, 2.1mmol)的二氯甲烷(10ml)悬浮液内。随后向混合物中分批加入 1, 1' - (偶氮二羰基) 二哌啶(525mg, 2.1mmol)。搅拌所形成的浅黄色清亮溶液 3.5 小时，尔后放置过夜。反应混合物用乙醚(8ml)骤冷，并滤除沉淀物。蒸除滤液中的溶剂，随后将残留物溶于丙酮，用 1M 乙醚合氯化氢处理，直至产生盐酸盐沉淀为止。过滤收集
20 沉淀，并再溶于甲醇，随后用过量三乙胺碱化。蒸除挥发性成分，并将残留物通过柱色谱纯化，使用二氯甲烷/甲醇/0.88 氨水(100/8/1)为洗脱剂。所得精制油用乙醚研制，过滤收集并干燥，得到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基)乙氧基) 喹唑啉(79mg, 25%)，为白色固体。

25 m.p. 173-175 °C

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆) 2.10(s, 3H); 2.3(m, 4H); 2.5(m, 4H); 2.75(t, 2H);
3.95(s, 3H); 4.25(t, 2H); 7.21(s, 1H); 7.30(dd, 1H); 7.50(d, 1H); 7.55(dd, 1H); 7.75(s, 1H); 8.30(s, 1H); 9.50(s, 1H)

MS - ESI: 446[MH]⁺.

30 元素分析: 实测值 C 59.1 H 5.8 N 15.5

C₂₂H₂₅N₅O₂ FCl 计算值 C 59.3 H 5.7 N 15.7%

起始物质的制备如下:

将 2 - 溴乙醇(2.36g, 19mmol)滴加到 1 - 甲基哌嗪(1.26g, 13mmol)和碳酸钾(5.0g, 36mmol)的无水乙醇(150ml)混合物内, 并加热回流混合物 18 小时。使混合物冷却并滤除沉淀物, 随后蒸除挥发性溶剂。残留物用丙酮/二氯甲烷处理, 滤除不溶物, 并从滤液中蒸除溶剂, 得到 1 - (2 - 羟基乙基) - 4 - 甲基哌嗪(870mg, 48%), 为亮棕色油。

$^1\text{H NMR}$ 谱: (CDCl_3) 2.18(s, 3H); 2.3-2.7(br m, 8H); 2.56(t, 2H); 3.61(t, 2H)

MS - ESI: 145 $[\text{MH}]^+$.

10

实施例 18

将 4 - 氯 - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉(2.5g, 7.41mmol)和 4 - 溴 - 2 - 氟苯胺(1.55g, 8.15mmol)在 DMF (20ml)中的溶液于 150 °C 加热 4 小时。混合物用乙醚(200ml)稀释, 并过滤收集所得沉淀物。将此固体分配到二氯甲烷和水之中, 水相用 1M 氢氧化钠水溶液调节至 pH8.5。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO_4)并蒸除溶剂。残留物通过快速色谱纯化, 使用二氯甲烷/甲醇(9/1)为洗脱剂。将此精制固体再溶于甲醇和二氯甲烷中, 加入 2.2M 乙醚合氯化氢(3ml)。蒸除挥发性成分, 并将残留物悬浮到乙醚中, 过滤收集并真空干燥, 得到 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉盐酸盐(1.61g, 26%)。

20

$^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD) 2.3-2.4 (m, 2H); 3.15(t, 2H); 3.34(t, 2H); 3.54(d, 2H); 3.76(t, 2H); 4.02(s, 3H); 4.04(m, 2H); 4.33(t, 2H); 7.41(s, 1H); 7.5-7.65(m, 2H); 7.80(dd, 1H); 8.20(s, 1H); 8.9(s, 1H)

25

元素分析: 实测值 C 46.5 H 5.0 N 9.9
 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{BrF} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O} \cdot 1.9\text{HCl}$ 计算值 C 46.5 H 4.7 N 9.9%.

起始物质制备如下:

将 4 - 羟基 - 3 - 甲氧基苯甲酸(4.5g, 26.8mmol), 3 - 吗啉代丙基氯(9.5g, 58.0mmol) [按照美国化学会志(J. Am. Chem. Soc.) 1945, 67, 736 中所述制备], 碳酸钾(8.0g, 58mmol), 碘化钾(1.0g, 0.22mmol)和 DMF (80ml)的混合物在 100 °C 加热搅拌 3 小时。滤除固体并蒸发滤液。将残

30

留物溶于乙醇(50ml), 加入 2M 氢氧化钠溶液(50ml), 并在 90 °C 加热混合物 2 小时。在部分蒸发后, 混合物用浓盐酸酸化, 并用乙醚洗涤, 随后用 Diaion (商标: Mitsubishi) HP20SS 树脂柱纯化, 先用水洗脱, 尔后用甲醇(0 - 25%)/盐酸(pH2)梯度洗脱。蒸发部分溶剂后冻干, 得到

5 3 - 甲氧基 - 4 - (3 - 吗啉代丙氧基) 苯甲酸(8.65g, 97%)。

$^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO $_d_6$; TFA) 2.17-2.24(m, 2H); 3.10-3.16(m, 2H); 3.30(t, 2H); 3.52(d, 2H); 3.71(t, 2H); 3.82(s, 3H); 4.01(br d, 2H); 4.14(t, 2H); 7.08(d, 1H); 7.48(d, 1H); 7.59(dd, 1H)

MS - ESI: 296 [MH] $^+$.

10 0 °C 下, 将发烟硝酸(1.5ml, 36.2mmol)缓缓加到 3 - 甲氧基 - 4 - (3 - 吗啉代丙氧基) 苯甲酸(7.78g, 23.5mmol)的 TFA(25ml)溶液中。移去冷却浴, 在室温下搅拌反应混合物 1 小时。蒸除 TFA, 向残留物中加入冰。过滤收集沉淀物, 先用极少量水洗涤, 接着再用甲苯和乙醚洗涤。在五氧化二磷存在下真空干燥固体, 得到 5 - 甲氧基 - 4 - (3 - 吗啉

15 代丙氧基) - 2 - 硝基苯甲酸(7.54g), 该产物无需进一步纯化而直接使用。

$^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO $_d_6$; TFA) 2.16-2.23(m, 2H); 3.10-3.17(m, 2H); 3.30(t, 2H); 3.52(d, 2H); 3.66(t, 2H); 3.93(s, 3H); 4.02(br d, 2H); 4.23(t, 2H); 7.34(s, 1H); 7.61(s, 1H)

20 MS - EI: 340 [M] $^+$.

将亚硫酸酐(15ml)和 DMF (0.05ml)加到 5 - 甲氧基 - 4 - (3 - 吗啉代丙氧基) - 2 - 硝基苯甲酸(7.54g)中。将混合物在 50 °C 下加热 1 小时, 通过蒸发和与甲苯一起共沸(x2)除去过量亚硫酸酐。将所得固体悬浮在 THF(200ml)中, 并向混合物内通氨 30 分钟。滤除沉淀, 用 THF

25 洗涤。蒸发浓缩滤液, 使产物结晶并过滤收集, 得到 5 - 甲氧基 - 4 - (3 - 吗啉代丙氧基) - 2 - 硝基苯甲酰胺(5.25g), 为浅黄色结晶, 该产物无需进一步纯化直接使用。

$^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO $_d_6$; TFA) 2.17-2.24(m, 2H); 3.11-3.18(m, 2H); 3.31(t, 2H); 3.53(d, 2H); 3.67(t, 2H); 3.93(s, 3H); 4.03(br d, 2H); 4.21(t, 2H);

30 7.17(s, 1H); 7.62(s, 1H)

MS - EI: 339[M] $^+$.

向 5 - 甲氧基 - 4 - (3 - 吗啉代丙氧基) - 2 - 硝基苯甲酰胺

(5.67g)的甲醇(150ml)悬浮液中加入浓盐酸(30ml), 并加热混合物至 60 °C。当 5 - 甲氧基 - 4 - (3 - 吗啉代丙氧基) - 2 - 硝基苯甲酰胺溶解后, 向反应混合物中分批加入铁粉(5.6g, 100mmol), 随后加热反应混合物 90 分钟。冷却后, 通过硅藻土滤除不溶物, 并蒸除滤液中的挥发性成分, 残留物通过 Diaion (商标:Mitsubishi) HP20SS 树脂柱纯化, 先用水洗脱, 随后用盐酸(pH2)洗脱。蒸发浓缩馏分, 得一沉淀物, 过滤收集, 并在五氧化二磷存在下真空干燥, 得到 2 - 氨基 - 5 - 甲氧基 - 4 - (3 - 吗啉代丙氧基) 苯甲酰胺的盐酸盐(4.67g, 75%), 为米色结晶。

10 ¹H NMR 谱: (DMSO_d₆; TFA) 2.22-2.28(m, 2H); 3.12(br t, 2H); 3.29(t, 2H); 3.51(d, 2H); 3.75(t, 2H); 3.87(s, 3H); 4.00(br d, 2H); 4.12(t, 2H); 7.06(s, 1H); 7.53(s, 1H)

MS - EI: 309[M]⁺.

将 2 - 氨基 - 5 - 甲氧基 - 4 - (3 - 吗啉代丙氧基) 苯甲酰胺 (4.57g, 12.25mmol)和 Gold 试剂(2.6g, 15.89mmol)在二噁烷(35ml)中的混合物加热回流 5 小时。向反应混合物中加入乙酸(0.55ml)和乙酸钠(1.0g), 并进一步加热混合物 3 小时。冷却混合物至室温, 蒸除挥发性成分。残留物用 2M 氢氧化钠调节至 pH7, 随后采用 Diaion (商标:Mitsubishi) HP20SS 树脂柱纯化, 使用甲醇(0-60%梯度)/水洗脱。蒸发浓缩所收集的馏分, 得一沉淀物, 过滤收集并在五氧化二磷存在下真空干燥, 得到 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) - 3, 4 - 二氢喹啉 - 4 - 酮(3.04g, 78%), 为白色固体。

25 ¹H NMR 谱: (CDCl₃) 2.10(q, 2H); 2.48(m, 4H); 2.56(t, 2H); 3.72(t, 4H); 4.00(s, 3H); 4.24(t, 2H); 7.18(s, 1H); 7.60(s, 1H); 8.00(s, 1H); 10.86(br s, 1H)

MS - EI: 319[M]⁺.

将 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) - 3, 4 - 二氢喹啉 - 4 - 酮(638mg, 2mmol)和亚硫酸氯(8ml)的混合物加热回流 30 分钟。通过蒸发和与甲苯(x2)共沸除去过剩亚硫酸氯。将残留物悬浮于二氯甲烷并向混合物中加入 10 % 碳酸氢钠水溶液。分离有机层, 干燥(MgSO₄)并蒸除溶剂。残留物用乙醚研制, 过滤收集固体, 用乙醚洗涤并真空干燥, 得到 4 - 氯 - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹啉(590mg,

87%)。

¹H NMR 谱: (CDCl₃) 2.10-2.16(m, 2H); 2.48(br s, 4H); 2.57(t, 2H); 3.73(t, 4H); 4.05(s, 3H); 4.29(t, 2H); 7.36(s, 1H); 7.39(s, 1H); 8.86(s, 1H)

MS - ESI: 337[MH]⁺.

5

实施例 19

将 4 - 氯 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉盐酸盐(238mg, 0.69mmol)和 4 - 氯 - 2 - 氟苯胺(145mg, 1mmol)在异丙醇(5ml)中的混合物加热回流 1 小时。蒸除溶剂, 将残留物分配到水和乙酸乙酯内, 水层用碳酸氢钠调节至 pH8。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸除溶剂。残留物通过快速色谱纯化, 使用二氯甲烷/乙腈/甲醇(60/30/10, 继之 60/20/20)为洗脱剂。所得的半精制固体用中性氧化铝色谱再次纯化, 使用二氯甲烷/甲醇(95/5)为洗脱剂。将所得的白色固体溶于二氯甲烷, 加入 4M 乙醚合氯化氢(0.5ml)。蒸除挥发性成分, 加入二氯甲烷研制残留物, 其后用甲醇和乙醚研制。过滤收集沉淀固体并真空干燥, 得到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉盐酸盐(35mg, 10%)。

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 2.3 (m, 2H); 3.13(t, 2H); 3.34(t, 2H); 3.52(d, 2H); 3.68(t, 2H); 4.01(d, 2H); 4.34(t, 2H); 7.37(s, 1H); 7.46(d, 1H); 7.54(dd, 1H); 7.61(t, 1H); 7.71(d, 1H); 8.71(d, 1H); 8.93(s, 1H)

MS - ESI: 471 [MH]⁺

元素分析:

实测值 C 50.9 H 5.2 N 11.5

C₂₁H₂₂N₄O₂ ClF 0.8H₂O 1.75HCl 计算值 C 50.9 H 5.2 N 11.3%.

25 起始物质制备如下:

室温下, 将金属钠(2.2g, 95mmol)小心加到苄基氯(50ml)中。混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后加热到 80 °C 反应 1 小时。使混合物冷却至 40 °C, 加入 7 - 氟 - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(3.9g, 24mmol) [如实施例 1 中起始物质部分所述制备]。随后将反应混合物在 130 °C 加热搅拌 4 小时, 并放置冷却至室温过夜。加水骤冷混合物, 加乙醚(150ml)研制所得固体, 过滤收集并在 60 °C 下高真空干燥 4 小时, 得到 7 - 苄氧基 - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(5.33g, 89%)。

将 7 - 苄氧基 - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(5.3g, 21mmol)悬浮到无水 DMF(50ml)中, 加入氢化钠(1g 60%矿物油悬浮物, 25mmol)。待无氢气逸出之后, 冷却反应至室温, 然后在 10 分钟内滴加入新戊酸氯甲酯(4.1g, 27mmol)。搅拌反应混合物 30 分钟, 随后倾入柠檬酸水溶液 (pH5) (250ml)中, 并用乙醚(3x300ml)提取。用盐水洗涤合并的提取液, 干燥(MgSO₄)并蒸除溶剂。所得固体用异己烷研制, 过滤收集并真空干燥, 得到 7 - 苄氧基 - 3 - 甲基新戊酰基 - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(6.9g, 90%)。

在 7 - 苄氧基 - 3 - 甲基新戊酰基 - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮 (6.85g, 18.7mmol)在乙酸乙酯(300ml)、甲醇(40ml)、DMF(40ml)和乙酸(0.7ml)中的溶液内加入 5 % 钨 - 炭催化剂(0.7g, 50%水悬液)。在常压于氢气氛围中强烈搅拌混合物 4.5 小时。通过硅藻土滤除催化剂, 蒸发浓缩滤液至大约 60ml, 加水(300ml)稀释, 并用乙醚(3x300ml)提取。合并的提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并蒸除挥发性成分。将所得的粗制固体溶于丙酮(200ml)和乙酸(0.2ml)中, 并冷却至 0 °C。加入高锰酸钾(1.8g), 并搅拌混合物 10 分钟。随后将反应混合物倾入水(250ml)内, 加入乙酸乙酯 (250ml)。滤除沉淀物, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯(2x100ml)再提取。合并的提取液用水及盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并蒸除挥发性成分, 得到 7 - 羟基 - 3 - 甲基新戊酰基 - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(4.05g, 78%), 为膏状固体。

将 7 - 羟基 - 3 - 甲基新戊酰基 - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮 (750mg, 2.7mmol)悬浮到二氯甲烷(40ml)中, 随后在 5 °C 下加入 1 - (3 - 羟基丙基) 吗啉(490mg, 3.4mmol)和三苯膦(890mg, 3.4mmol)。混合物在 5 °C 下搅拌 5 分钟, 然后在 5 分钟内加入偶氮二羧酸二乙酯(590mg, 3.4mmol)。并在 5 °C 下搅拌反应混合物 30 分钟, 随后在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物直接进行柱色谱纯化, 依次用二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈/乙酸乙酯(1/5), 最后为乙腈/乙酸乙酯/氨水 (50/50/0.5) 进行洗脱。精制产物用乙醚/异己烷研制, 过滤收集, 得到 3 - 甲基新戊酰基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(745mg, 68%)。

将 3 - 甲基新戊酰基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(680mg, 1.6mmol)的饱和甲醇/氨(20ml)溶液在 40 °C 搅拌

6 小时，随后在室温下搅拌 18 小时。蒸除溶剂，将残留物乙醚/异己烷
研制。过滤收集所得固体，得到 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) - 3, 4 -
二氢喹唑啉 - 4 - 酮(450mg, 92%), 为白色固体。

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆) 1.9(m, 2H); 2.35(t, 4H); 2.4(t, 2H); 3.55(t, 4H);
5 4.15(t, 2H); 7.05(m, 2H); 7.97(d, 1H); 8.02(s, 1H)

MS - ESI: 290 [MH]⁺

将 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) - 3, 4 - 二氢喹唑啉 - 4 - 酮(200mg,
0.69mmol)在亚硫酸氯(5ml)和 DMF(0.1ml)中的混合物加热回流 1 小时。
溶液用甲苯稀释，并蒸除挥发性成分。将残留物溶于二氯甲烷，加入乙
10 醚。过滤收集所得产物，用乙醚洗涤，经真空干燥后得到 4 - 氯 - 7 -
(3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉盐酸盐(238mg, 100%)。

1-(3-羟基丙基)吗啉的制备如下:

在 3 - 溴 - 1 - 丙醇(75g, 0.54mol)的甲苯(750ml)溶液中加入吗啉
15 (94g, 1.08mol)，然后在 80 °C 加热反应 4 小时。使混合物冷却至室温，
滤除沉淀固体。除去滤液中的挥发性成分，将所得黄色油状物在 0.4 -
7mmHg 下通过蒸馏纯化，得到 1 - (3 - 羟基丙基) 吗啉(40g, 50%)，
为无色油状物。

b.p. 68-70 °C (~ 0.5mmHg)

20 ¹H NMR 谱: (DMSO_d₆) 1.65-1.78(m, 2H); 2.50(t, 4H); 2.60(t, 2H); 3.68(t,
4H); 3.78(t, 2H); 4.90(br d, 1H).

实施例 20

在 4 - 氯 - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉(202mg,
25 0.6mmol) [如实施例 18 中起始物质部分所述制备]和 4 - 氨基 - 2 - 氯
苯胺(100mg, 0.72mmol) [USP 4,120,693]的异丙醇(5ml)溶液中加入 5M
异丙醇合氯化氢(1.5ml)，并在 50 °C 加热。然后在 80 °C 加热混合物 2 小
时，使之冷却至室温再放置过夜。过滤收集所得沉淀物，随后将此固体
分配在二氯甲烷和水之内，加入 1M 氢氧化钠水溶液(0.8ml)。分离有机
30 层，用盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并蒸除溶剂。残留物通过快速色谱纯化，
使用二氯甲烷/甲醇(94/6)为洗脱剂。将此精制固体溶于二氯甲烷，加入
2.2M 乙醚合氯化氢。过滤收集沉淀产物，用乙醚洗涤并真空干燥，得

到 4 - (4 - 氟基 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 吗啉代丙氧基) 喹唑啉盐酸盐(125mg, 39%).

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆; CF₃COOD) 2.3-2.4 (m, 2H); 3.15(t, 2H); 3.36(t, 2H); 3.54(d, 2H); 3.75(t, 2H); 4.02(d, 2H); 4.04(s, 3H); 4.34(t, 2H); 7.44(s, 1H); 7.8-7.9(m, 2H); 8.11(d, 1H); 8.25(s, 1H); 8.94(s, 1H)

元素分析: 实测值 C 52.7 H 5.4 N 12.9
C₂₃H₂₄N₅O₃ F 0.5H₂O 1.9HCl 计算值 C 52.7 H 5.3 N 13.1%.
0.07 乙醚 0.15 二氯甲烷

10 实施例 21

将偶氮二羧酸二乙酯(123μl, 0.88mmol)分批加到已冷却到 0 °C 的 4 - (4 - 氟 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉(250mg, 0.8mmol) [按实施例 4 中起始物质部分所述制备], 三苯膦(228mg, 0.96mmol)和 3 - 甲氧基 - 1 - 丙醇(71mg, 0.8mmol)在二氯甲烷(20ml)的混合物内。然后温热混合物至室温并搅拌 18 小时。过滤除去所形成的沉淀物, 并蒸除滤液中的溶剂。残留物通过柱色谱纯化, 使用二氯甲烷/甲醇/浓氨水(100/8/1)为洗脱剂。将此精制油用乙醚合氯化氢处理, 尔后蒸除挥发性成分。再将残留物用乙醚研制, 过滤收集固体, 得到 4 - (4 - 氟 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - 甲氧基丙氧基) 喹唑啉盐酸盐(100mg, 32%), 为黄色固体。

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆) 2.10(m, 2H); 3.25(s, 3H); 3.5(t, 2H); 4.00(s, 3H); 4.25(t, 2H); 7.4(s, 1H); 7.45(dd, 1H); 7.60(m, 2H); 8.25(s, 1H); 8.8(s, 1H); 11.5(s, 1H)

MS - ESI: 392[MH]⁺

元素分析: 实测值 C 52.7 H 4.4 N 10.1
C₁₉H₁₉N₃O₃FCl 0.1H₂O 1HCl 计算值 C 53.1 H 4.7 N 9.8%.

实施例 22

将偶氮二羧酸二乙酯(123μl, 0.88mmol)分批加到已冷却到 0 °C 的 4 - (4 - 氟 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉(250mg, 0.8mmol) [按实施例 4 中起始物质部分所述制备], 三苯膦(228mg, 0.96mmol)和 2 - 乙氧基乙醇(71μl, 0.8mmol)在二氯甲烷(20ml)的混合物

内。然后温热混合物至室温并搅拌 18 小时。过滤除去所产生的沉淀物，并蒸除滤液中的溶剂。层析纯化残留物，使用二氯甲烷/甲醇(96/4)为洗脱剂。将所得精制油溶于丙酮，先用水(80 μ l)处理，然后再用乙醚合氯化氢处理，过滤收集所产生的颗粒状固体，得到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 乙氧基乙氧基)喹唑啉盐酸盐(96mg, 31%)。

^1H NMR 谱: (DMSO d_6) 1.15(t, 3H); 3.50(q, 2H); 3.8(t, 2H); 4.00(s, 3H); 4.30(t, 2H); 7.35(s, 1H); 7.40(dd, 1H); 7.60(dd, 1H); 7.65(dd, 1H); 8.25(s, 1H); 8.8(s, 1H); 11.53(s, 1H)

10 MS - ESI 392 [MH] $^+$

元素分析:	实测值	C	53.2	H	4.6	N	10.1
$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{FCl} \cdot \text{HCl}$	计算值	C	53.28	H	4.71	N	9.81%

15 实施例 23

在 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (乙氧羰基甲氧基) - 6 - 甲氧基喹唑啉(150mg, 0.3mmol)的 THF(1ml)溶液内加入硼氢化锂(150 μ l 2M THF 溶液, 0.15mmol),搅拌混合物 1.5 小时。用氯化铵水溶液骤冷反应混合物,再用乙酸乙酯提取。合并提取液,水洗,干燥(MgSO $_4$)并蒸发浓缩。加入己烷,冷却混合物,随后过滤收集沉淀固体,得到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (2 - 羟基乙氧基) - 6 - 甲氧基喹唑啉(30mg, 23%)。

^1H NMR 谱: (DMSO d_6) 3.82(t, 2H); 3.98(s, 3H); 4.18(t, 2H); 4.92(t, 1H); 7.20(dd, 1H); 7.54-7.63(m, 2H); 7.72(s, 1H); 7.92(s, 1H); 8.60(s, 1H).

25 MS - ESI 364[MH] $^+$.

起始物质制备如下:

将 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉(3.0g, 9mmol) [如实施例 4 中起始物质部分所述制备], 溴乙酸乙酯(1.11ml, 10mmol)和碳酸钾(2.84g, 20.6mmol)在 NMP (60ml)中的混合物于 90 $^{\circ}\text{C}$ 加热 3 小时。冷却混合物,加水稀释并用乙酸乙酯提取。水洗合并提取液,干燥(MgSO $_4$)并蒸发浓缩。加入己烷,冷却混合物,然后过滤收集沉淀固体,得到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (乙氧

羧基甲氧基) - 6 - 甲氧基喹唑啉(1.75g, 48%)。

$^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO-d_6) 1.20(t, 3H); 3.95(s, 3H); 4.18(q, 2H); 4.98(s, 2H); 7.08(s, 1H); 7.30(dd, 1H); 7.48-7.58(m, 2H); 7.82(s, 1H); 8.34(s, 1H); 9.57(s, 1H).

5

实施例 24

在 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉 (146mg, 0.4mmol), 三苯膦(314mg, 1.2mmol)和 1 - (2 - 羟乙基) - 4 - 甲基哌嗪(86mg, 0.6mmol) [按实施例 17 中的起始物质部分所述制备] 在二氯甲烷(5ml)的悬浮液内逐滴加入偶氮二羧酸二乙酯(209mg, 1.2mmol)。室温下搅拌混合物 1 小时, 然后将混合物通过柱色谱纯化, 使用二氯甲烷/甲醇(首先 90/10, 继之 80/20)为洗脱剂。纯化产物用乙醚研制, 过滤收集并真空干燥。将此固体溶于二氯甲烷, 加入 3M 乙醚合氯化氢(0.5ml)。蒸除挥发性成分, 残留油用乙醚研制。过滤收集固体, 用乙醚洗涤, 真空干燥后, 得到 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - (4-甲基哌嗪 - 1 - 基)乙氧基)喹唑啉盐酸盐(100mg, 41%)。

$^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD ; $60\text{ }^\circ\text{C}$) 2.89(s, 3H); 3.55-3.7(m, 8H); 3.74(t, 2H); 4.04(s, 3H); 4.68(t, 2H); 7.49(s, 1H); 7.55(m, 1H); 7.56(s, 1H); 7.75(d, 1H); 8.29(s, 1H); 8.84(s, 1H)

20

ES - EI: 490 $[\text{M}]^+$

元素分析:	实测值	C	43.9	H	5.1	N	11.0
$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{BrF} \cdot 1\text{H}_2\text{O} \cdot 2.7\text{HCl} \cdot 0.2$ 乙醚	计算值	C	44.0	H	5.1	N	11.3%

25

起始物质制备如下:

将 7 - 苄氧基 - 4 - 氯 - 6 - 甲氧基喹唑啉盐酸盐(8.35g, 24.8mmol) [按实施例 4 中起始物质部分所述制备]和 4 - 溴 - 2 - 氟苯胺(5.65g, 29.7mmol)的异丙醇(200ml)溶液加热回流 4 小时。过滤收集所形成的沉淀固体物, 用异丙醇和乙醚依次洗涤, 真空干燥后得到 7 - 苄氧基 - 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基喹唑啉盐酸盐(9.46g, 78%)。 $^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD) 4.0(s, 3H); 5.37(s, 2H); 7.35-7.5(m,

30

4H); 7.52-7.62(m, 4H); 7.8(d, 1H); 8.14(9s, 1H); 8.79(s, 1H)

ES - ESI: 456 [MH]⁺

元素分析: 实测值 C 54.0 H 3.7 N 8.7

C₂₂H₁₇O₂N₃BrF 0.9HCl 计算值 C 54.2 H 3.7 N 8.6%.

- 5 将 7 - 苜氧基 - 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基喹唑啉盐酸盐(9.4g, 19.1mmol)的 TFA(90ml)溶液加热回流 50 分钟。冷却混合物, 然后倾入冰中。过滤收集所得沉淀物并溶于甲醇(70ml)。溶液用浓氨水溶液调节至 pH9-10。蒸发浓缩混合物至初始体积的一半。过滤收集所得沉淀物, 依次用水和乙醚洗涤, 真空干燥后得到 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉(5.66g, 82%)。

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆; CF₃COOD) 3.95(s, 3H); 7.09(s, 1H); 7.48(s, 1H); 7.54(t, 1H); 7.64(d, 1H); 7.79(s, 1H); 8.31(s, 1H)

ES - ESI: 366 [MH]⁺

元素分析: 实测值 C 49.5 H 3.1 N 11.3

- 15 C₁₅H₁₁O₂N₃BrF 计算值 C 49.5 H 3.0 N 11.5%.

实施例 25

- 在 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉(146mg, 0.4mmol) [按实施例 24 中起始物质部分所述制备], 三苯膦(314mg, 1.2mmol)和 4 - (2 - 羟乙基) 吗啉(79mg, 0.6mmol)在二氯甲烷(5ml)中的悬浮液内逐滴加入偶氮二羧酸二乙酯(209mg, 1.2mmol)。室温下搅拌混合物 1 小时, 然后通过柱色谱纯化, 使用二氯甲烷/甲醇(首先 95/5, 继之 90/10)为洗脱剂, 得到白色固体。将此固体溶于二氯甲烷/甲醇, 加入 2M 乙醚合氯化氢(0.5ml)。蒸发浓缩混合物, 然后过滤收集
- 25 所得沉淀物, 用乙醚洗涤, 经真空干燥后, 得到 4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (2 - 吗啉代乙氧基) 喹唑啉盐酸盐(155mg, 70%)。

- ¹H NMR 谱: (DMSO_d₆; CF₃COOD) 3.3(t, 2H); 3.6(d, 2H); 3.75(m, 2H); 3.8(m, 2H); 4.0(m, 2H); 4.03(s, 3H); 4.7(t, 2H); 7.5(s, 1H); 7.55-7.65(m, 2H); 7.8(d, 1H); 8.26(s, 1H); 8.9(s, 1H)
- 30

ES - EI: 477 [M]⁺

元素分析: 实测值 C 45.3 H 4.5 N 9.8

$C_{21}H_{22}N_4O_3BrF$ 0.4H₂O 2.0HCl 计算值 C 45.2 H 4.5
N 10.0%

实施例 26

5 将 7 - (4 - 氯丁氧基) - 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基喹唑啉(3.64g, 8.87mmol)的喹啉(70ml)溶液在 110 °C 加热 2 小时。冷却混合物, 并将其分配到乙酸乙酯和水之内。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸除挥发性成分。残留物通过柱色谱纯化, 使用二氯甲烷和甲醇(92/8)混合液为洗脱剂。将此精制固体产物溶于二氯
10 甲烷, 加入 3M 乙醚合氯化氢。蒸除挥发性成分, 残留物用乙醚研制。过滤收集固体, 用乙醚洗涤, 然后在 60 °C 下真空干燥, 得到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (4 - 喹啉代丁氧基) 喹唑啉盐酸盐(3.8g, 78%)。

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 1.85-2.0(m, 4H); 3.09(t, 2H); 3.2-3.3(t, 2H); 3.46(d, 2H); 3.74(t, 2H); 4.0(d, 2H); 4.03(s, 3H); 4.27(s, 2H); 7.42(s, 1H); 7.46(d, 1H); 7.63(t, 1H); 7.68(d, 1H); 8.21(s, 1H); 8.88(s, 1H)

ES - ESI: 461 [MH]⁺

元素分析: 实测值 C 50.8 H 5.3 N 10.0

$C_{23}H_{26}N_4O_3ClF$ 1.95HCl 0.6H₂O 计算值 C 51.0 H 5.5
20 N 10.2%

0.08 乙醚

起始物质制备如下:

25 将 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉 (3.6g, 11.3mmol) [按实施例 4 中起始物质部分所述制备], 1 - 溴 - 4 - 氯丁烷(1.95ml, 16.9mmol)和碳酸钾(4.66g, 33.8mmol)在 DMF(75ml)中的混合物在 40 °C 加热 4 小时。冷却混合物, 将其分配到二氯甲烷和水之内。水层用 2M 盐酸调节至 pH7。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸除挥发性成分。残留物通过柱色谱纯化, 采用二氯甲烷/乙酸乙酯
30 (1/1)洗脱。将此精制固体产物用戊烷研制, 过滤收集并真空干燥, 得到 7 - (4 - 氯丁氧基) - 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基喹唑啉(3.64g, 79%)。

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 1.9-2.1(m, 4H); 3.76(t, 2H); 4.01(s, 3H); 4.28(t, 2H); 7.33(s, 1H); 7.46(d, 1H); 7.63(t, 1H); 7.70(d, 1H); 8.08(s, 1H); 8.88(s, 1H).

5 实施例 27

将 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (3 - 氯丙氧基) - 6 - 甲氧基喹唑啉(150mg, 0.38mmol)在 1-甲基哌嗪(2ml)中的悬浮液于 100 °C 加热 3 小时。冷却混合物, 将其分配到碳酸钠水溶液(pH11.5)和乙酸乙酯之内。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸除挥发性成分。将残留物溶于二氯甲烷, 加入乙醚。过滤收集所得沉淀物, 用乙醚洗涤并干燥。将此固体溶于二氯甲烷, 加入 2.2M 乙醚合氯化氢(1ml)。浓缩至初始体积一半之后, 过滤收集所形成的沉淀物, 用乙醚洗涤并真空干燥, 得到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 6 - 甲氧基 - 7 - (3 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基)丙氧基) 喹唑啉盐酸盐(158mg, 75%)。

15 ¹H NMR 谱: (DMSO-d₆; CF₃COOD; 60 °C) 2.35(m, 2H); 2.95(s, 3H); 3.43(t, 2H); 3.52-3.7(m, 8H); 4.03(s, 3H); 4.34(t, 2H); 7.41(s, 1H); 7.45(d, 1H); 7.6-7.7(m, 2H); 8.11(s, 1H); 8.8(s, 1H)

MS - EI: 460 [MH]⁺

元素分析: 实测值 C 48.6 H 5.6 N 11.9

20 C₂₃H₂₇N₅O₂FCI 0.7H₂O 2.75HCl 计算值 C 48.2 H 5.5 N 12.2%.

起始物质制备如下:

将 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - 羟基 - 6 - 甲氧基喹唑啉(957mg, 3mmol) [按实施例 4 中起始物质部分所述制备], 1 - 溴 - 3 - 氯丙烷(2.36mg, 15mmol)和碳酸钾(2.1g, 15mmol)在 DMF(20ml)中的混合物于 40 °C 加热 1.5 小时。冷却混合物, 加水稀释并用乙酸乙酯提取(3x50ml)。合并有机提取液, 用水及盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸除挥发性成分。残留物用己烷/乙酸乙酯研制, 过滤收集并真空干燥, 得到 4 - (4 - 氯 - 2 - 氟苯胺基) - 7 - (3 - 氯丙氧基) - 6 - 甲氧基喹唑啉(650mg, 55%)。

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆) 2.26(m, 2H); 3.82(t, 2H); 3.95(s, 3H); 4.26(t, 2H); 7.20(s, 1H); 7.32(dd, 1H); 7.48-7.60(m, 2H); 7.80(s, 1H); 8.35(s, 1H);

9.52(s, 1H)

MS - EI: 396 [MH]⁺.实施例 28

5 下面说明有代表性的包含式 I 化合物或其可药用盐（下文中的化合物 X）的药物制剂形式，它们用于人类疾病的治疗或预防。

(a) <u>片剂 I</u>		<u>mg/片</u>
	化合物 X-----	100
	乳糖（欧洲药典）-----	182.75
10	微晶纤维素钠-----	12.0
	玉米淀粉糊(5% w/v 糊)-----	2.25
	硬脂酸镁-----	3.0

(b) <u>片剂 II</u>		<u>mg/片</u>
15	化合物 X-----	50
	乳糖（欧洲药典）-----	223.75
	微晶纤维素钠-----	6.0
	玉米淀粉-----	15.0
	聚乙烯吡咯烷酮(5%w/v 糊)-----	2.25
20	硬脂酸镁-----	3.0

(c) <u>片剂 III</u>		<u>mg/片</u>
	化合物 X-----	1.0
	乳糖（欧洲药典）-----	93.25
25	微晶纤维素钠-----	4.0
	玉米淀粉糊(5% w/v 糊)-----	0.75
	硬脂酸镁-----	1.0

(d) <u>胶囊剂</u>		<u>mg/胶囊</u>
30	化合物 X-----	10
	乳糖（欧洲药典）-----	488.5
	硬脂酸镁-----	1.5

- (e) 注射剂 I (50 mg/ml)
 化合物 X-----5.0% w/v
 1N 氢氧化钠溶液-----15.0% v/v
 5 0.1N 盐酸
 (调节至 pH 7.6)
 聚乙二醇 400-----4.5% w/v
 加注射水至 100 %
- 10 (f) 注射剂 II (10 mg/ml)
 化合物 X-----1.0% w/v
 磷酸钠 BP-----3.6% w/v
 0.1N 氢氧化钠溶液-----15.0% v/v
 注射用水加至 100 %
- 15 (g) 注射剂 III (1 mg/ml, 缓冲至 pH6)
 化合物 X-----0.1% w/v
 磷酸钠 BP-----2.26% w/v
 柠檬酸-----0.38% w/v
 20 聚乙二醇 400-----3.5% w/v
 注射用水加至 100 %

附注

上述制剂可采用制药领域中公知的常规方法制得。片剂(a)-(c)可采
 25 用常规方法肠溶包衣, 例如得到乙酸邻苯二甲酸纤维素包衣。