

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97199929.5

C07D215/22

C07D215/44 A61K 31/47

C07D215/42 C07D215/36

C07D401/12 C07D417/12

[43]公开日 1999 年 12 月 8 日

[11]公开号 CN 1237963A

[22]申请日 97.9.23 [21]申请号 97199929.5

[30]优先权

[32]96.9.25 [33]EP [31]96402034.1

[86]国际申请 PCT/GB97/02587 97.9.23

[87]国际公布 WO98/13350 英 98.4.2

[85]进入国家阶段日期 99.5.20

[71]申请人 曾尼卡有限公司

地址 英国英格兰伦敦

共同申请人 曾尼卡化学工业制药公司

[72]发明人 A·P·托马斯 L·F·A·埃内坎

P·A·普莱

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周慧敏

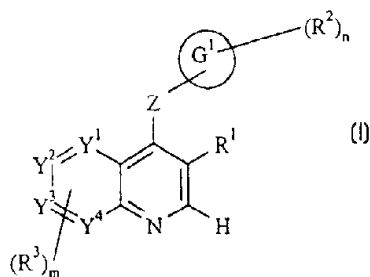
权利要求书 18 页 说明书 107 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 抑制生长因子如 VEGF 的作用的噻啉衍生物

[57]摘要

本发明涉及式(I)化合物及其盐在生产用于在温血动物如人中产生抗血管发生和/或血管渗透性降低作用的药物中的用途、制备此类衍生物的方法、含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐作为活性组分的药用组合物以及式(I)化合物:在式(I)中 R²代表羟基、卤代、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃链烷酰氧基、三氟甲基、氰基、氨基或硝基;n为0-5的整数;Z代表-O-、-NH-、-S-或-CH₂-;G¹代表苯基或5-10元杂芳环或双环基团;Y¹、Y²、Y³和Y⁴分别独立代表碳或氮;R¹代表氟或氢;m为1-3的整数;R³代表氢、羟基、卤代、氰基、硝基、三氟甲基、C₁₋₃烷基、-NR⁴R⁵(其中R⁴和R⁵可以分别为氢或C₁₋₃烷基)或基团R⁶-X¹-,其中X¹代表-CH₂-或杂原子连接基团,R⁶为烷基、链烯基或炔基链,任选被基团如羟基、氨基、硝基、烷基、环烷基、烷氧基烷基取代,或选自吡啶酮、苯基和杂环的任选被取代的基团,其中烷基、链烯基或炔基链可以具有杂原子连接基团,或R⁶为选自吡啶酮、苯基和杂环的任选取代的基

团。式(I)化合物及其药学上可接受的盐可以抑制 VEGF 的作用,这是在治疗包括癌症和类风湿性关节炎等的多种疾病中很有价值的性质。

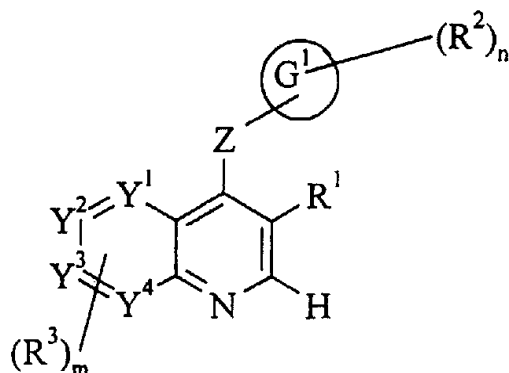


权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物及其盐在生产用于在对温血动物如人中产生抗血管发生和/或血管通透性降低作用药物中的用途:

5

10



(I)

15

在式(I)中:

R² 代表羟基、卤代、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃链烷酰氧基、三氟甲基、氰基、氨基或硝基;

n 为 0-5 的整数;

20

Z 代表 -O-、-NH-、-S-或 -CH₂-;

G¹ 代表苯基或含有 1-3 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 元杂芳环或双环基团;

Y¹、Y²、Y³和 Y⁴ 分别独立代表碳或氮, 前提为 Y¹、Y²、Y³和 Y⁴ 不都为氮;

25

R¹ 代表氟或氢;

m 为 1-3 的整数;

R³ 代表氢、羟基、卤代、氰基、硝基、三氟甲基、C₁₋₃烷基、-NR⁴R⁵(其中 R⁴和 R⁵可以相同或不同, 分别代表氢或 C₁₋₃烷基), 或基团 R⁶-X¹-,

其中 X^1 代表 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCO-$ 、羰基、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 SO_2- 、 $-NR^7CO-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-SO_2NR^9-$ 、 $-NR^{10}SO_2-$ 或 $-NR^{11}-$ (其中 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^6 选自下列 16 个基团之一:

- 5 1) 未取代或可以被一个或多个选自羟基、氟和氨基的基团取代的 C_{1-5} 烷基;
- 2) C_{1-5} 烷基 X^2COR^{12} , 其中 X^2 代表 $-O-$ 或 $-NR^{13}-$ (其中 R^{13} 代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), R^{12} 代表 $-NR^{14}R^{15}-$ 或 $-OR^{16}-$ (其中 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 可以相同或不同, 分别代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基);
- 10 3) C_{1-5} 烷基 X^3R^{17} , (其中 X^3 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^{18}CO-$ 、 $-CONR^{19}-$ 、 $-SO_2NR^{20}-$ 、 $-NR^{21}SO_2-$ 或 $-NR^{22}-$ (其中 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 每一个分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 和 R^{17} 代表氢、 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基或具有一或二个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的五或六元饱和杂环基, 所述 C_{1-3} 烷基可有一或二个选自氧代、羟基、卤代和 C_{1-4} 烷氧基的取代基, 并且所述环基可有一或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基);
- 15 4) C_{1-5} 烷基 X^4C_{1-5} 烷基 X^5R^{23} (其中 X^4 和 X^5 可以相同或不同, 分别代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{24}CO-$ 、 $-CONR^{25}-$ 、 $-SO_2NR^{26}-$ 、 $-NR^{27}SO_2-$ 或 $-NR^{28}-$ (其中 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 和 R^{28} 每一个分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 和 R^{23} 代表氢或 C_{1-3} 烷基);
- 20 5) C_{1-5} 烷基 R^{29} , (其中 R^{29} 为具有一或二个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的五或六元饱和杂环基, 所述杂环基可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基);
- 25 6) $(CH_2)_qX^6R^{30}$ (其中 q 为 0-5 的整数, X^6 代表一个直接键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{31}CO-$ 、 $-CONR^{32}-$ 、 $-SO_2NR^{33}-$ 、 $-NR^{34}SO_2-$ 或 $-NR^{35}-$ (其中 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 和 R^{35} 每一个分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基

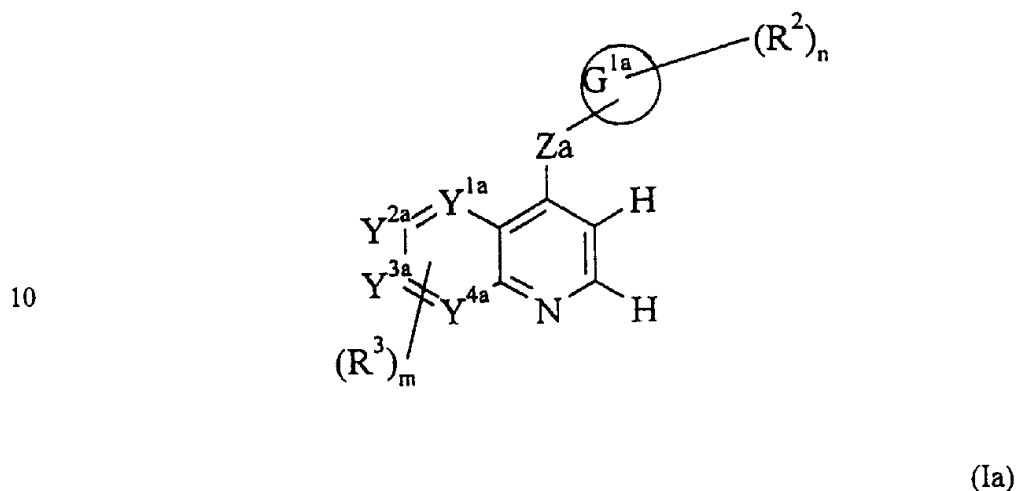
- 或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)和 R^{30} 为苯基、吡啶酮基或具有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元芳香杂环基, 所述苯基、吡啶酮基或芳香杂环基可具有多至 5 个取代基, 该取代基选自羟基、卤代、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 羟基烷氧基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、羧基、氰基、 $-\text{CONR}^{36}\text{R}^{37}$ -和 $-\text{NR}^{38}\text{COR}^{39}$ (其中 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 和 R^{39} 可以相同或不同, 分别代表氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基));
- 7) C_{2-6} 链烯基 R^{29} (其中 R^{29} 如此处所定义);
- 8) C_{2-6} 链炔基 R^{29} (其中 R^{29} 如此处所定义);
- 9) X^7R^{40} (其中 X^7 为 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{O}$ -或 $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$ -(其中 R^{41} 和 R^{42} 可以相同或不同, 分别代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)和 R^{40} 代表 C_{1-5} 烷基, 它可以是未被取代的或是被选自羟基、氟代和氨基的一个或多个基团所取代), 前提是当 X^7 为 $-\text{SO}_2$ -时, X^1 为 $-\text{O}$ -, 当 X^7 为 $-\text{O}$ - 时, X^1 为羰基, 当 X^7 为 $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$ -, X^1 为 $-\text{O}$ -或 NR^{11} (其中 R^{41} 、 R^{42} 和 R^{11} 如此处所定义);
- 10) C_{2-6} 链烯基 R^{30} (其中 R^{30} 如此处所定义);
- 11) C_{2-6} 链炔基 R^{30} (其中 R^{30} 如此处所定义);
- 12) C_{2-6} 链烯基 X^8R^{30} (其中 X^8 代表 $-\text{O}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{SO}$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}^{43}\text{CO}$ 、 $-\text{CONR}^{44}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{45}$ 、 $-\text{NR}^{46}\text{SO}_2$ -或 $-\text{NR}^{47}$ -(其中 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 每一个分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)和 R^{30} 如此处所定义);
- 13) C_{2-6} 链炔基 X^9R^{30} (其中 X^9 代表 $-\text{O}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{SO}$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}^{48}\text{CO}$ 、 $-\text{CO NR}^{49}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}$ 、 $-\text{NR}^{51}\text{SO}_2$ -或 $-\text{NR}^{52}$ -(其中 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 和 R^{52} 每一个分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)和 R^{30} 如此处所定义);
- 14) C_{1-3} 烷基 $X^{10}C_{1-3}$ 烷基 R^{30} (其中 X^{10} 代表 $-\text{O}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{SO}$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{CO}$ 、 $-\text{CO NR}^{54}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{55}$ 、 $-\text{NR}^{56}\text{SO}_2$ -或 $-\text{NR}^{57}$ -(其中 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 和 R^{57} 每一个分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基

C₂₋₃烷基)和 R³⁰ 如此处所定义);

15) R²⁹(其中 R²⁹ 如此处所定义); 和

16) C₁₋₃烷基 X¹⁰C₁₋₃烷基 R²⁹(其中 X¹⁰ 和 R²⁹ 如此处所定义)。

2. 式 Ia 化合物及其盐在生产对温血动物如人中产生抗血管发生
5 和/或血管通透性降低作用药物中的用途:



其中:

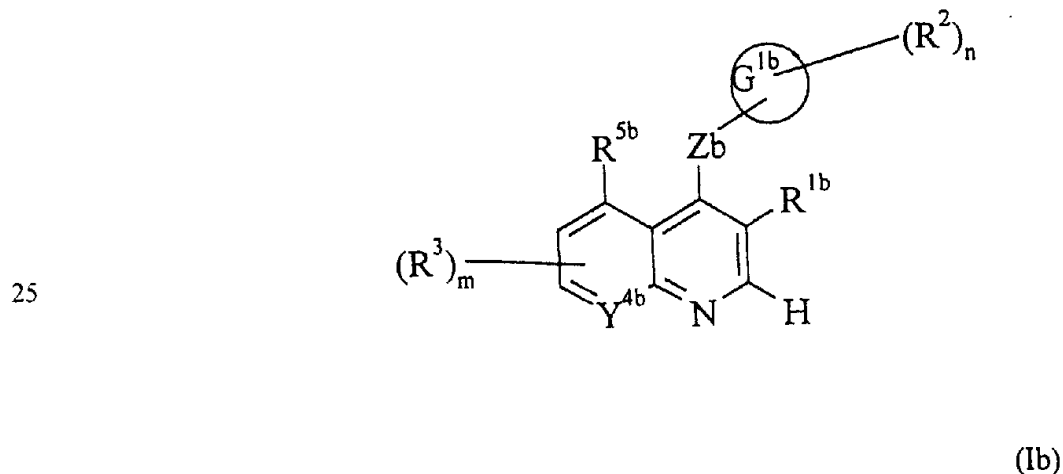
15 R²、R³、m 和 n 如权利要求 1 中所定义;

Za 代表 -O- 或 -NH-;

G^{1a} 代表苯基或 1H-吡唑-6-基; 和

Y^{1a} 和 Y^{4a} 分别独立代表 C-H 或 N, Y^{2a} 和 Y^{3a} 分别代表碳或氮, 前提
20 为 Y^{1a}、Y^{2a}、Y^{3a} 和 Y^{4a} 中的不多于二个同时为氮。

3. 式 Ib 化合物及其盐用作药物:



其中:

R^2 、 R^3 、 m 和 n 如权利要求 1 中所定义;

Zb 代表 -O- 或 -NH-;

G^{1b} 代表苯基或 1H-吡唑-6-基;

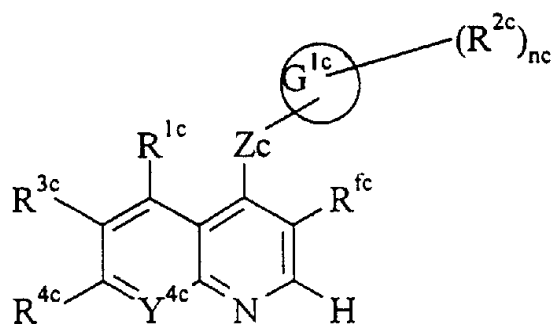
5 Y^{4b} 代表 C-H 或 N;

R^{1b} 代表氟或氢; 和

R^{5b} 代表氢、羟基、甲氧基、氨基、硝基或卤代。

4. 式 Ic 化合物及其盐用作药物:

10



15

(Ic)

其中:

20 G^{1c} 代表苯基或 1H-吡唑-6-基;

Y^{4c} 代表 C-H 或 N;

R^{fc} 代表氢或氟;

R^{2c} 代表羟基、卤代、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 链烷酰氧基、三氟甲基、氰基、氨基或硝基;

25 nc 为 0-5 的整数;

Zc 代表 -O-、-NH-、-S- 或 -CH₂-;

R^{1c} 代表氢、羟基、甲氧基、氨基、硝基或卤代;

R^{3c} 代表氢、羟基、卤代、氰基、硝基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基或 $-NR^{6c}R^{7c}$ (其中 R^{6c} 和 R^{7c} 可以相同或不同, 分别代表氢或 C_{1-3} 烷基), 并且另外 R^{3c} 可以为 $R^{5c}-X^{1c}$ 的任何值(value) (其中 R^{5c} 和 X^{1c} 如此处所定义);

- 5 R^{4c} 代表氢、羟基、卤代、氰基、硝基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基、 $-NR^{8c}R^{9c}$ (其中 R^{8c} 和 R^{9c} 可以相同或不同, 分别代表氢或 C_{1-3} 烷基) 或基团 $R^{5c}-X^{1c}$, 其中 X^{1c} 代表 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{10c}CO-$ 、 $-CONR^{11c}-$ 、 $-SO_2NR^{12c}-$ 、 $-NR^{13c}SO_2-$ 或 $-NR^{14c}-$ (其中 R^{10c} 、 R^{11c} 、 R^{12c} 、 R^{13c} 和 R^{14c} 每一个分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 和 R^{5c} 选自下列八种基团中之一:

- 1) 未取代或被一个或多个选自羟基、氟和氨基的基团取代的 C_{1-5} 烷基;
- 2) C_{1-5} 烷基 $X^{2c}COR^{15c}$ (其中 X^{2c} 代表 $-O-$ 或 $-NR^{16c}$ (其中 R^{16c} 代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 并且 R^{15c} 代表 $-NR^{17c}R^{18c}$ 或 $-OR^{19c}-$ (其中 R^{17c} 、 R^{18c} 和 R^{19c} 可以相同或不同, 分别代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基));
- 3) C_{1-5} 烷基 $X^{3c}R^{20c}$, (其中 X^{3c} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^{21c}CO-$ 、 $-CONR^{22c}-$ 、 $-SO_2NR^{23c}-$ 、 $-NR^{24c}SO_2-$ 或 $-NR^{25c}-$ (其中 R^{21c} 、 R^{22c} 、 R^{23c} 、 R^{24c} 和 R^{25c} 每一个分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 和 R^{20c} 代表氢、 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基或具有一或二个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的五或六元饱和杂环基, 所述 C_{1-3} 烷基可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代和 C_{1-4} 烷氧基的取代基, 并且所述环基可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基);
- 4) C_{1-5} 烷基 $X^{4c}C_{1-5}$ 烷基 $X^{5c}R^{26c}$, (其中 X^{4c} 和 X^{5c} 可以相同或不同, 分别代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{27c}CO-$ 、 $-CONR^{28c}-$ 、 $-SO_2NR^{29c}-$ 、 $-NR^{30c}SO_2-$ 或 $-NR^{31c}-$ (其中 R^{27c} 、 R^{28c} 、 R^{29c} 、 R^{30c} 和 R^{31c} 每一个分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 和 R^{26c} 代表氢或 C_{1-3} 烷基

基);

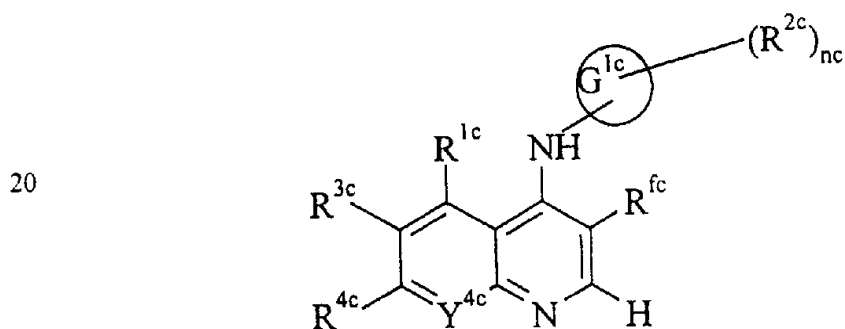
5) C_{1-5} 烷基 R^{32c} , (其中 R^{32c} 为具有一或二个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的五或六元饱和杂环基, 所述杂环基可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基);

5 6) $(CH_2)_{qc}X^{6c}R^{33c}$ (其中 qc 为 0-5 的整数, X^{6c} 代表一个直接键、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR^{34c}CO-、-CONR^{35c}-、-SO₂NR^{36c}-、-NR^{37c}SO₂- 或 -NR^{38c}- (其中 R^{34c} 、 R^{35c} 、 R^{36c} 、 R^{37c} 和 R^{38c} 每一个分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 和 R^{33c} 为苯基、吡啶酮基或具有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元芳香杂环基, 所述苯基、
10 吡啶酮基或芳香杂环基可具有多至 5 个取代基, 该取代基选自羟基、卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 羟基烷氧基、羧基、氰基、-CONR^{39c}R^{40c}- 和 -NR^{41c}CO R^{42c} (其中 R^{39c} 、 R^{40c} 、 R^{41c} 和 R^{42c} 可以相同或不同, 分别代表氢或 C_{1-4} 烷基));

7) C_{2-6} 链烯基 R^{32c} (其中 R^{32c} 如此处所定义); 和

15 8) C_{2-6} 链炔基 R^{32c} (其中 R^{32c} 如此处所定义)。

5. 式 Id 化合物及其盐:



(Id)

(其中 R^{fc} 、 R^{1c} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} 、 Y^{4c} 、 G^{1c} 和 nc 如权利要求 4 中所

定义, 前提为当 R^{4c} 为氯时, 至少一个 R^{2c} 为羟基)。

6. 权利要求 5 所述化合物, 其中 R^{1c} 为氢。

7. 权利要求 5 或权利要求 6 所述化合物, 其中 R^{6c} 为氢。

8. 权利要求 5-7 中任何一项所述化合物, 其中 R^{4c} 为 C-H。

5 9. 权利要求 5-8 中任何一项所述化合物, 其中 G^{1c} 为苯基。

10. 权利要求 5-9 中任何一项所述化合物, 其中带有 $(R^{2c})_{nc}$ 的苯基为 2-氟-5-羟基-4-甲基苯基基团、4-氟-2-氟-5-羟基苯基基团、4-氟-2-氟苯基基团、3-羟基-4-甲基苯基基团、3-羟基苯基基团或 4-溴-2-氟-5-羟基苯基基团。

10 11. 权利要求 5-10 中任何一项所述化合物, 其中 R^{3c} 代表氢、羟基、氟基、硝基、三氟甲基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基羰基、3-吗啉代丙氧基或 3-吗啉代丙基氨基甲酰基。

12. 权利要求 5-11 中任何一项所述化合物, 其中 R^{4c} 代表卤代、氟基、硝基、三氟甲基或基团 $R^{5c}-X^{1c}$ -(其中 R^{5c} 和 X^{1c} 如权利要求 5 中所定义)。

13. 权利要求 5-12 中任何一项所述化合物, 其中 R^{4c} 代表 $R^{5c}-X^{1c}$ -(其中 X^{1c} 代表 -O-、-S-、-NR^{10c}CO- 或 -NR^{13c}SO₂-(其中 R^{10c} 和 R^{13c} 分别独立代表氢或 C₁₋₂ 烷基), 和 R^{5c} 选自下列八种基团中之一:

1) 未取代或被一个或多个氟原子取代的 C₁₋₄ 烷基, 或未取代或被一个或二个选自羟基和氨基的基团取代的 C₂₋₄ 烷基;

2) C₂₋₃ 烷基 $X^{2c}COR^{15c}$ (其中 X^{2c} 如权利要求 5 中所定义, 并且 R^{15c} 代表 -NR^{17c}R^{18c}- 或 -OR^{19c}-(其中 R^{17c} 、 R^{18c} 和 R^{19c} 可以相同或不同, 分别代表氢、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基乙基));

3) C₂₋₃ 烷基 $X^{3c}R^{20c}$, (其中 X^{3c} 如权利要求 5 中所定义, 并且 R^{20c} 为选

5

10

15

20

8) C₄₋₅ 链炔基 R^{45c} (其中 R^{45c} 代表如此处所定义的 R^{43c} 或 R^{44c})。

25

- 基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、3-(吡咯烷-1-基)丙基、(1,3-二氧戊环-2-基)甲基、2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基、2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基、2-(2-羟基乙基氨基)乙基、3-(2-甲氧基乙基氨基)丙基、3-(2-羟基乙基氨基)丙基、2-甲基噻唑-4-基甲基、2-乙酰氨基噻唑-4-基甲基、1-甲基咪唑-2-基甲基、2-(咪唑-1-基)乙基、2-(1,2,3-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,3-三唑-2-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-4-基)乙基、4-吡啶基甲基、2-(4-吡啶基)乙基、3-(4-吡啶基)丙基、苄基、2-(4-吡啶基氧基)乙基、2-(4-吡啶基氨基)乙基或2-(4-氧代-1,4-二氢-1-吡啶基)乙基。

10 16. 权利要求5所述化合物及其盐，选自：

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹啉

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉

6,7-二甲氧基-4-(3-羟基-4-甲基苯胺基)喹啉

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-([1,2,4]-三唑-1-基)乙氧基)喹啉

4-(4-溴-2-氟-5-羟基苯胺基)-7-氯喹啉

7-氯-4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)喹啉

6,7-二甲氧基-4-(3-羟基苯胺基)喹啉

4-(4-氯-2-氟-苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-6-甲氧基喹啉

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹啉

7-苄氧基-4-(3-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基喹啉和

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(N-[3-吗啉代丙基]氨基甲酰基)喹啉。

17. 权利要求 5 所述化合物及其盐，选自：

4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-7-甲氧基-6-甲氧基羰基喹啉

4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉

6-氟基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉

6,7-二甲氧基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯氧基)喹啉

4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉

6,7-二甲氧基-3-氟-4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)喹啉

4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-7-乙氧基-6-甲氧基喹啉

4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-(3-吡啶基)丙氧基)喹啉

6,7-二甲氧基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)喹啉

4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲基噻唑-4-基甲氧基)喹啉

4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉

4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹啉

4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹啉

4-(3-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉

6-氟基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉

4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉

4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉

4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(4-吡啶基甲氧基)喹啉

4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙氧基)喹啉

6-氟基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-7-甲氧基喹啉

7-氯-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)喹啉和

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基喹啉。

18.权利要求 5 所述的化合物及其盐，选自：

6-氟基-4-(3-羟基-4-甲基苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉

4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6,7-二甲氧基喹啉

7-苄氧基-4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基喹啉

6-氟基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉

7-苄氧基-4-(4-溴-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基喹啉

4-(4-溴-2-氟-5-羟基苯胺基)-6,7-二甲氧基喹啉

4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基咪唑-2-基甲氧基)喹啉

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-氟基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉

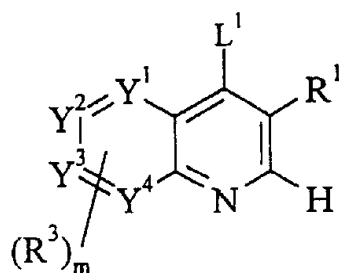
4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉和

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉。

19.权利要求 5-18 中任何一项所述的、以其药学上可接受的盐形式存在的化合物。

20.式 I 化合物或其盐的制备方法, 包括:

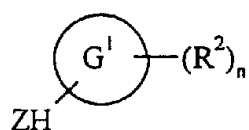
5 (a)使式 III 化合物:



(III)

10

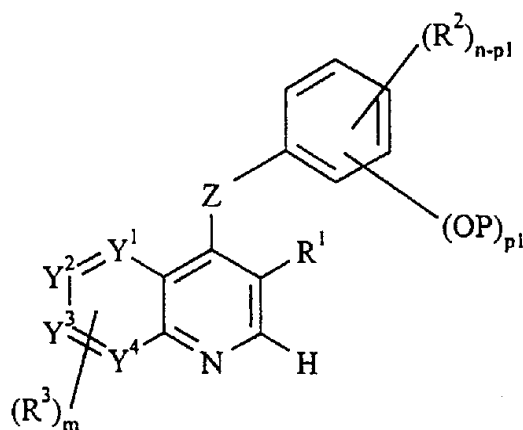
(其中 R¹、R³、Y¹、Y²、Y³、Y⁴ 和 m 如权利要求 1 所定义, L¹ 为可置换部分)与式 IV 化合物反应:



(IV)

5

(其中 G^1 、 R^2 和 n 如权利要求 1 所定义), 从而得到式 I 化合物及其盐;
(b) 当如权利要求 1 所定义的 G^1 基团代表具有一个或多个羟基的苯基时, 式 I 化合物及其盐可以通过将式 V 化合物去保护而制备:



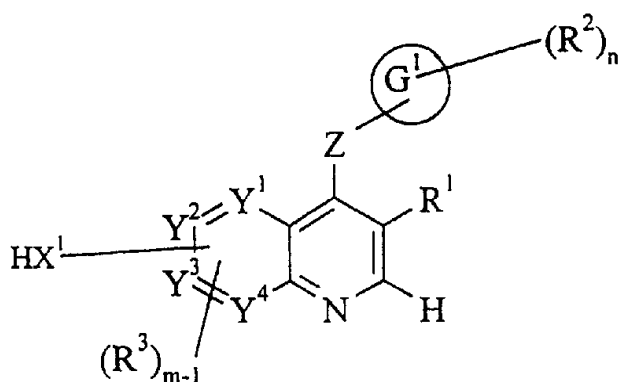
(V)

15

(其中 n 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 和 Z 如权利要求 1 所定义, P 代表酚羟基保护基团, $p1$ 为等于保护羟基数目的 1-5 的整数, 因而 $n-p1$ 等于未被保护羟基的 R^2 取代基的数目);
(c) 通过使式 VI 化合物:

20

5



(VI)

10

(其中 n 、 X^1 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 G^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z 和 m 如权利要求 1 所定义)与式 VII 化合物反应:

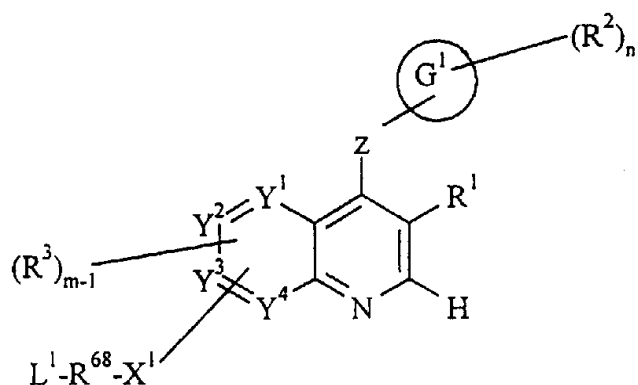


15

(其中 R^6 和 L^1 如权利要求 1 所定义), 可以制备式 I 化合物及其盐(其中取代基 R^3 为 R^6-X^1 -, X^1 为 $-O$ 、 $-S$ 或 $-NR^{11}$ -);

(d)通过使式 VIII 化合物:

20



25

(VIII)

(其中 L^1 、 X^1 、 G^1 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z 、 m

和 n 如权利要求 1 所定义, 并且 R^{68} 为 C_{1-5} 烷基)与式 IX 化合物反应:



5 (其中 R^{61} 如此处所定义)得到式 I 化合物, 可以制备式 I 化合物及其盐, 其中取代基 R^3 为 R^6-X^1 -并且 R^6 为 C_{1-5} 烷基 R^{61} [其中 R^{61} 选自下列两种基团其中之一:

- 1) $X^{11}R^{17}$ (其中 X^{11} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{62}CO-$ 、 $-NR^{63}SO_2-$ 或 $-NR^{64}-$ (其中 R^{62} 、 R^{63} 和 R^{64} 每一个分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)和 R^{17} 如权利要求 1 所定义); 和
10 2) $X^{12}C_{1-5}$ 烷基 X^5R^{23} (其中 X^{12} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{65}CO-$ 、 $-NR^{66}SO_2-$ 或 $-NR^{67}-$ (其中 R^{65} 、 R^{66} 和 R^{67} 每一个分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)和 X^5 及 R^{23} 如权利要求 1 所定义);];
通过使式 VIII 化合物(其中 R^{64} 为 C_{2-5} 烷基)与式 IXa 化合物:

15



(其中 R^{59} 如此处所定义)反应得到式 I 化合物, 可以制备式 I 化合物, 其中取代基 R^3 为 R^6-X^1 -并且 R^6 为 C_{2-5} 烷基 R^{59} (其中 R^{59} 为具有一个或
20 二个(一个为 N, 另一个独立选自 O、S 和 N)杂原子的 5 或 6 元饱和杂环基, 该杂环基通过 N 原子与 C_{2-5} 烷基相连, 并且该杂环基可以具有一个或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基或 C_{1-3} 烷氧基的取代基);

(e)其中取代基 R^3 为 $-NR^4R^5$, 其中 R^4 和 R^5 之一为或两者均为 C_{1-3} 烷基
25 的式 I 化合物及其盐可以通过其中取代基 R^3 为氨基的式 I 化合物与烷化试剂的反应来产生;

(f)其中取代基 R^2 和 R^3 的一个或多个为氨基的式 I 化合物及其盐可以通过其中在所述杂环/喹啉和/或杂环/苯环的相应位置上的取代基为硝基

的式 I 相应化合物的还原来产生；当希望得到式 I 化合物的盐时，使得到的化合物与酸或碱反应从而得到所需要的盐。

21. 药用组合物，它包含作为活性成分的如权利要求 5-19 中任何一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂或载体。

22. 对需要给予治疗的温血动物产生抗血管发生和/或血管通透性降低作用的方法，包括给予所述动物有效量的如权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

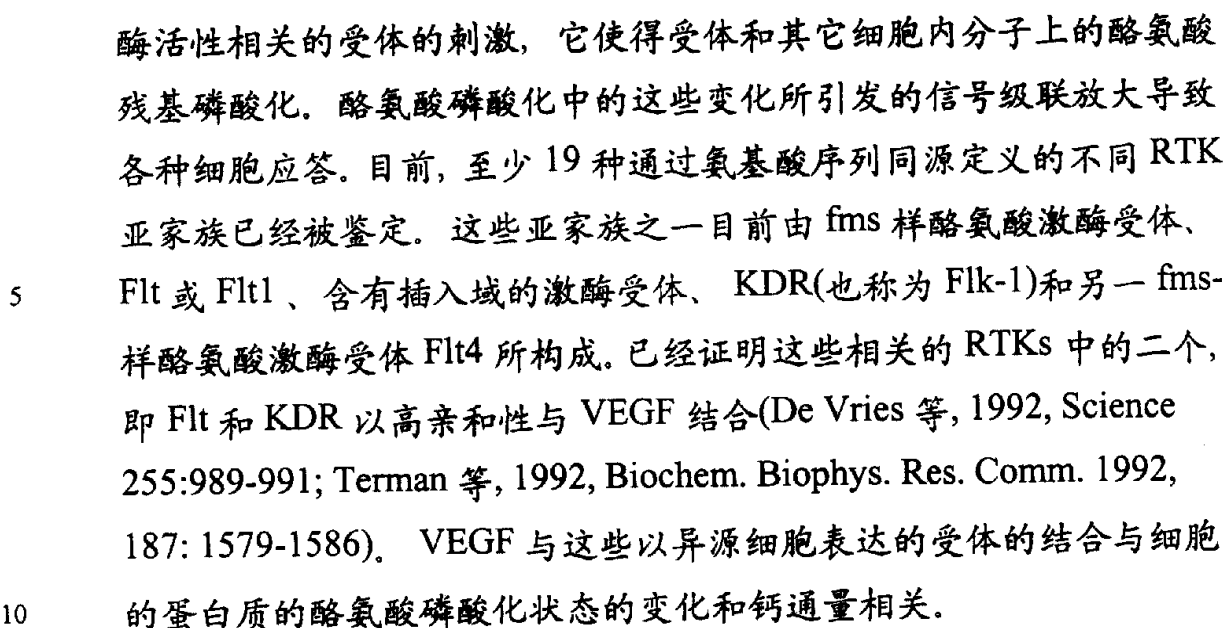
说明书

抑制生长因子如 VEGF 的作用的噻啉衍生物

5 本发明涉及噻啉衍生物、其制备方法、含有它们作为活性成分的
药用组合物、用于治疗与血管发生和/或血管通透性增加有关疾病的方
法以及它们在生产用于在对温血动物如人中产生抗血管发生和/或血
管通透性降低作用的药物中的用途。

10 正常的血管发生在包括胚胎发育、伤口愈合和女性生殖功能的几
个部分的许多过程中发挥着重要的作用。不希望的或病理上的血管发
生与下列疾病状态有关：包括糖尿病性视网膜病、牛皮癣、癌、类风
湿性关节炎、粉瘤、Kaposi 氏肉瘤和血管瘤(Fan 等, 1995, Trends
Pharmacol. Sci. 16:57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1:27-31)。据
认为血管通透性的改变在正常的和病理生理学过程中都发挥作用
15 (Cullinan-Bove 等, 1993, Endocrinology 133:829-837; Senger 等, 1993,
Cancer and Metastasis Reviews, 12:303-324)。已经证实了几种在体外的
内皮细胞生长显示活性的多肽：包括酸性或碱性成纤维细胞生长因子
(aFGF & bFGF)和血管内皮生长因子(VEGF)。考虑到其受体的限制性
表达，与 FGFs 的生长因子的活性比较，VEGF 的生长因子的活性相
20 对来说是针对内皮细胞。最近的证据表明 VEGF 是正常和病理血管发
生(Jakeman 等, 1993, Endocrinology, 133:848-859; Kolch 等, 1995,
Breast Cancer Research and Treatment, 36:139-155)以及血管通透性
(Connolly 等, 1989, J. Biol. Chem. 264:20017-20024)的重要的刺激物。
通过用抗体掩蔽(sequestration)VEGF 而引起的对 VEGF 的拮抗作用可
25 抑制肿瘤的生长(Kim 等, 1993, Nature 362:841-844)。

酪氨酸激酶受体(RTKs)在生化信号通过细胞质膜的传递中是重
要的。这些跨膜分子特征为包括通过质膜中的片段与细胞内酪氨酸激
酶域连接的细胞外配体结合域。配体与受体的结合导致对与酪氨酸激

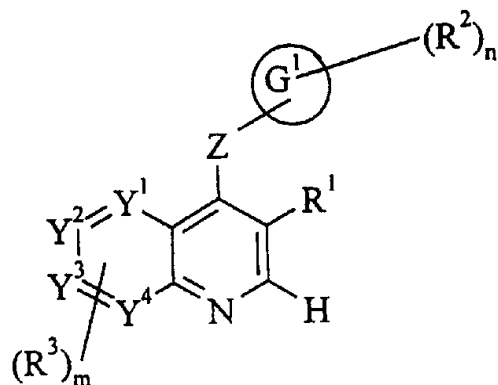


欧洲专利公开 No. 0326330 公开了某些喹啉、喹唑啉和噌啉植物杀菌剂。据说其中的某些植物杀菌剂也具有杀昆虫和杀螨虫的活性。然而没有公开或任何建议上述所公开的任何化合物可以以任何目的应用于动物如人类。特别是，上述欧洲专利公开未涉及任何由生长因子如 VEGF 所介导的血管发生和/或血管通透性增加。

本发明基于令人惊奇的发现，即某些喹啉类抑制 VEGF 的作用，其价值在于治疗与血管发生和/或血管通透性增加相关的疾病如癌症、糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、Kaposi 氏肉瘤、血管瘤、急性和慢性肾病、粉瘤、动脉再狭窄、自身免疫病、急性炎症和视网膜血管增生眼病。本发明的化合物对于 VEGF 受体酪氨酸激酶具有良好的活性，同时对于表皮生长因子(EGF)受体酪氨酸激酶也具有部分活性。而且，本发明的化合物对于 VEGF 受体酪氨酸激酶的效力显著高于对 EGF 受体酪氨酸激酶或 FGF R1 受体酪氨酸激酶的效力。由此已经测试的本发明的化合物对于 VEGF 受体酪氨酸激酶具有活性，使得它们可以以对 VEGF 受体酪氨酸激酶产生足够的抑制，而同时对于 EGF 受体酪氨酸激酶或 FGF R1 受体酪氨酸激酶无显著活性的量使用。

根据本发明的一个方面提供式 I 化合物及其盐在生产用于在对温

血动物如人中产生抗血管发生和/或血管通透性降低作用药物中的用途:



(I)

在式(I)中:

R² 代表羟基、卤代、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃链烷酰氧基、三氟甲基、氰基、氨基或硝基;

n 为 0-5 的整数;

Z 代表-O-、-NH-、-S-或-CH₂-;

G¹ 代表苯基或含有 1-3 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 元杂芳环或双环基团;

Y¹、Y²、Y³和 Y⁴分别独立代表碳或氮, 前提为 Y¹、Y²、Y³和 Y⁴不都为氮;

R¹ 代表氟或氢;

m 为 1-3 的整数;

R³ 代表氢、羟基、卤代、氰基、硝基、三氟甲基、C₁₋₃烷基、-NR⁴R⁵(其中 R⁴和 R⁵可以相同或不同, 分别代表氢或 C₁₋₃烷基), 或基团 R⁶-X¹, 其中 X¹代表-O-、-CH₂-、-OCO-、羰基、-S-、-SO-、SO₂-、-NR⁷CO-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁹-、-NR¹⁰SO₂-或-NR¹¹-(其中 R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰和

R^{11} 分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^6 选自下列 16 个基团之一:

- 1) 未取代或可以被一个或多个选自羟基、氟和氨基的基团取代的 C_{1-5} 烷基;
- 5 2) C_{1-5} 烷基 X^2COR^{12} (其中 X^2 代表 $-O-$ 或 $-NR^{13}-$ (其中 R^{13} 代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), R^{12} 代表 $-NR^{14}R^{15}-$ 或 $-OR^{16}-$ (其中 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 可以相同或不同, 分别代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基));
- 10 3) C_{1-5} 烷基 X^3R^{17} (其中 X^3 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^{18}CO-$ 、 $-CONR^{19}-$ 、 $-SO_2NR^{20}-$ 、 $-NR^{21}SO_2-$ 或 $-NR^{22}-$ (其中 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 和 R^{17} 代表氢、 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基或具有一或二个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的五或六元饱和杂环基, 所述 C_{1-3} 烷基可有一或二个选自氧代、羟基、卤代和 C_{1-4} 烷氧基的取代基, 并且所述环基可有一或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基);
- 15 4) C_{1-5} 烷基 X^4C_{1-5} 烷基 X^5R^{23} (其中 X^4 和 X^5 可以相同或不同, 分别代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{24}CO-$ 、 $-CONR^{25}-$ 、 $-SO_2NR^{26}-$ 、 $-NR^{27}SO_2-$ 或 $-NR^{28}-$ (其中 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 和 R^{28} 分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), R^{23} 代表氢或 C_{1-3} 烷基);
- 20 5) C_{1-5} 烷基 R^{29} (其中 R^{29} 为具有一或二个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的五或六元饱和杂环基, 所述杂环基可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基);
- 25 6) $(CH_2)_qX^6R^{30}$ (其中 q 为 0-5 的整数, X^6 代表一个直接键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{31}CO-$ 、 $-CONR^{32}-$ 、 $-SO_2NR^{33}-$ 、 $-NR^{34}SO_2-$ 或 $-NR^{35}-$ (其中 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 和 R^{35} 每一个分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 和 R^{30} 为苯基、吡啶酮基或具有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元芳香杂环基, 所述苯基、吡啶酮基或芳香

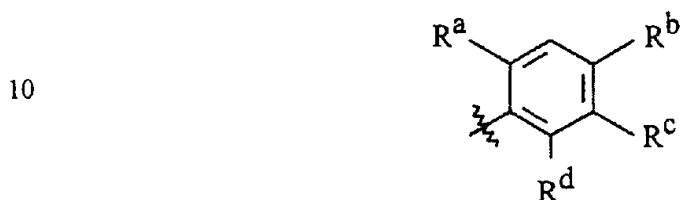
- 杂环基可具有多至 5 个取代基, 该取代基选自羟基、卤代、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 羟基烷氧基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、羧基、氰基、 $-\text{CONR}^{36}\text{R}^{37}-$ 和 $-\text{NR}^{38}\text{COR}^{39}$ (其中 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 和 R^{39} 可以相同或不同, 分别代表氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基));
- 5 7) C_{2-6} 链烯基 R^{29} (其中 R^{29} 如此处所定义);
- 8) C_{2-6} 链炔基 R^{29} (其中 R^{29} 如此处所定义);
- 9) X^7R^{40} (其中 X^7 为 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}-$ (其中 R^{41} 和 R^{42} 可以相同或不同, 分别代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 和 R^{40} 代表 C_{1-5} 烷基, 它可以是未被取代的或是被选自羟基、氟代和氨基的一个或多个基团所取代), 前提是当 X^7 为 $-\text{SO}_2-$ 时, X^1 为 $-\text{O}-$, 当 X^7 为 $-\text{O}-$ 时, X^1 为羰基, 当 X^7 为 $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}-$, X^1 为 $-\text{O}-$ 或 NR^{11} (其中 R^{41} 、 R^{42} 和 R^{11} 如此前所定义);
- 10 10) C_{2-6} 链烯基 R^{30} (其中 R^{30} 如此前所定义);
- 11) C_{2-6} 链炔基 R^{30} (其中 R^{30} 如此前所定义);
- 12) C_{2-6} 链烯基 X^8R^{30} (其中 X^8 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{43}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{44}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{45}-$ 、 $-\text{NR}^{46}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{47}-$ (其中 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 和 R^{30} 如此前所定义);
- 13) C_{2-6} 链炔基 X^9R^{30} (其中 X^9 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{48}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{49}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}-$ 、 $-\text{NR}^{51}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{52}-$ (其中 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 和 R^{52} 分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 和 R^{30} 如此前所定义);
- 14) C_{1-3} 烷基 $\text{X}^{10}\text{C}_{1-3}$ 烷基 R^{30} (其中 X^{10} 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{54}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{55}-$ 、 $-\text{NR}^{56}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{57}-$ (其中 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 和 R^{57} 分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 和 R^{30} 如此前所定义);
- 15) R^{29} (其中 R^{29} 如此前所定义); 和

16) C_{1-3} 烷基 $X^{10}C_{1-3}$ 烷基 R^{29} (其中 X^{10} 和 R^{29} 如此前所定义)。

在本发明的一个实施方案中, R^2 代表羟基、卤代、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、三氟甲基、氰基、氨基或硝基, 优选为羟基、卤代或 C_{1-2} 烷基, 特别优选为羟基或卤代。

5 在本发明的另一个实施方案中, 一个 R^2 适当地为羟基, 但优选一个 R^2 取代基为间-羟基, 并且另一个或多个分别选自卤代、甲基和甲氧基。

在本发明的另一个实施方案中, 带有 $(R^2)_n$ 的苯基优选为式 II:



(II)

15

其中:

R^a 代表氢、甲基、氟或氯, 优选为氢、氟或氯, 特别为氟;

R^b 代表氢、甲基、甲氧基、氰基、溴、氟或氯;

R^c 代表氢或羟基, 特别为羟基;

20 R^d 代表氢、氟或氯, 特别为氢或氟。

优选在本发明的另一个实施方案中, 二个 R^2 取代基为卤代, 另一个或多个分别选自卤代、羟基和甲基。

本发明的一个具体方面, 带有 $(R^2)_n$ 的苯基为 2-氟-5-羟基-4-甲基苯基、4-氯-2-氟-5-羟基苯基、4-溴-2-氟-5-羟基苯基、3-羟基-4-甲基苯基、3-羟基苯基或 4-氯-2-氟苯基。

25

更特别, 带有 $(R^2)_n$ 的苯基为 2-氟-5-羟基-4-甲基苯基、4-氯-2-氟-5-羟基苯基或 4-氯-2-氟苯基。

优选 n 为 1-3 的整数, 更优选为 2 或 3。

优选 Z 代表 -O- 或 -NH-, 但特别为 -NH-。

适当的 G^1 代表苯基或含有 1-3 个氮原子的 5-10 元杂芳环或双环基。

优选 G^1 代表苯基或含有 1-2 个氮原子的 5-10 元杂芳环或双环基。

更优选 G^1 代表苯基。

- 5 适当的 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 中的二个分别代表碳, 二个分别代表氮, 或 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 中只有一个代表氮, 另外三个分别代表碳, 或 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 分别代表碳。

优选 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 中只有一个代表氮, 另外三个分别代表碳, 或 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 分别代表碳。

- 10 更优选 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 分别代表碳。

优选 R^1 代表氢。

优选 m 为 1-2 的整数。

适当的 X^1 代表 -O-、-S-、-NR⁷CO-、-NR¹⁰SO₂- 或 -NR¹¹- (其中 R^7 、 R^{10} 和 R^{11} 分别代表氢、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基乙基)。

- 15 优选 X^1 代表 -O-、-S-、-NR⁷CO-、-NR¹⁰SO₂- (其中 R^7 和 R^{10} 分别代表氢或 C₁₋₂ 烷基) 或 NH。

更优选 X^1 代表 -O-、-S-、-NR⁷CO- (其中 R^7 代表氢或 C₁₋₂ 烷基) 或 NH。

特别的 X^1 代表 -O- 或 -NR⁷CO- (其中 R^7 代表氢或 C₁₋₂ 烷基), 更特别的为 -O- 或 -NHCO-, 尤其是 -O-。

- 20 适当的 X^2 代表 -O- 或 NR¹³ (其中 R^{13} 代表氢、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基乙基)。

适当的 X^3 代表 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR¹⁸CO-、-NR²¹SO₂- 或 -NR²²- (其中 R^{18} 、 R^{21} 和 R^{22} 分别代表氢、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基乙基)。

优选 X^3 代表 -O-、-S-、-SO-、-SO₂- 或 -NR²²- (其中 R^{22} 代表氢、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基乙基)。

- 25 更优选 X^3 代表 -O- 或 -NR²²- (其中 R^{22} 代表氢或 C₁₋₂ 烷基)。

适当的 X^4 和 X^5 可以相同或不同, 分别代表 -O-、-S-、-SO-、-SO₂- 或 -NR²⁸- (其中 R^{28} 代表氢、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基乙基)。

- 优选 X^4 和 X^5 可以相同或不同, 分别代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{28}-$ (其中 R^{28} 代表氢、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。
- 更优选 X^4 和 X^5 可以相同或不同, 分别代表 $-O-$ 或 $-NH-$ 。
- 适当的 X^6 代表一直接键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $NR^{34}SO_2$ 或 $-NR^{35}-$ (其中 R^{35} 代表氢、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。
- 5 优选 X^6 代表一直接键、 $-O-$ 或 $-NR^{35}-$ (其中 R^{35} 代表氢或 C_{1-2} 烷基)。
- 更优选 X^6 代表一直接键。
- 优选 X^7 代表 SO_2 或 $-CONR^{41}R^{42}-$, 前提是当 X^7 为 $-SO_2-$, X^1 为 $-O-$, 当 X^7 为 $-CONR^{41}R^{42}-$, X^1 为 $-O-$ 或 NR^{11} (其中 R^{41} 、 R^{42} 和 R^{11} 如此前所定义)。
- 10 适当的 X^8 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{47}-$ (其中 R^{47} 代表氢、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。
- 优选 X^8 代表 $-O-$ 或 $-NR^{47}-$ (其中 R^{47} 代表氢或 C_{1-2} 烷基)。
- 适当的 X^9 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{52}-$ (其中 R^{52} 代表氢、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。
- 15 优选 X^9 代表 $-O-$ 或 $-NR^{52}-$ (其中 R^{52} 代表氢或 C_{1-2} 烷基)。
- 适当的 X^{10} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{57}-$ (其中 R^{57} 代表氢、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。
- 优选 X^{10} 代表 $-O-$ 或 $-NR^{57}-$ (其中 R^{57} 代表氢或 C_{1-2} 烷基)。
- 20 R^{29} 优选为吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉代或硫代吗啉代, 上述基团可以带有一个或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基烷基、 C_{1-2} 烷氧基的取代基。
- R^{30} 为 5 或 6 元芳杂环基, 优选它具有 1 或 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 更优选其中一个为 N, 并且它可以如此前所定义的被取代。
- 25 R^{30} 特别为苯基、吡啶酮、哌啶基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基或哒嗪基, 上述基团可以如此前定义被取代, 更特别为苯基、吡啶酮、哌啶基、咪唑基、噻唑基或三唑基, 尤其为苯基、吡啶基、噻唑基、咪唑基或三唑基, 上述基团可以如此前定义被取代。

在本发明的一个实施方案中， R^{30} 代表吡啶酮、苯基或具有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元芳杂环基，上述基团优选带有多至二个取代基，更优选多至一个取代基，并选自此前所定义的取代基。

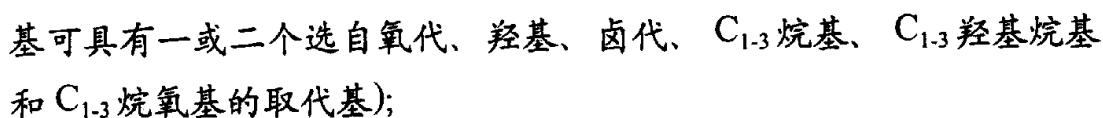
在 R^{30} 的定义中，适当的取代基选自卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和氟基，更适当的取代基选自氯、氟、甲基和乙基。

适当的 R^3 代表卤代、氟基、硝基、三氟甲基或 R^6-X^1 -基团(其中 R^6 和 X^1 如此前所定义)。

优选 R^3 代表氯代、氟基、硝基、三氟甲基或 R^6-X^1 -基团(其中 R^6 和 X^1 如此前所定义)。

适当的 R^6 选自下列十六种基团之一：

- 1) 未取代或被一个或多个氟原子取代的 C_{1-5} 烷基或未取代或被一个或多个选自羟基和氨基的基团取代的 C_{2-5} 烷基；
- 2) C_{2-3} 烷基 X^2COR^{12} ，(其中 X^2 如此前所定义， R^{12} 代表 $-NR^{14}R^{15}$ 或 OR^{16} -(其中 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 可以相同或不同，分别代表氢、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)；
- 3) C_{2-4} 烷基 X^3R^{17} (其中 X^3 如此前所定义， R^{17} 代表氢、 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基或具有一或二个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的五或六元饱和杂环基，所述 C_{1-3} 烷基可有一或二个选自氧代、羟基、卤代和 C_{1-3} 烷氧基的取代基，并且所述环基可有一或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基)；
- 4) C_{2-3} 烷基 X^4C_{2-3} 烷基 X^5R^{23} (其中 X^4 和 X^5 如此前所定义， R^{23} 代表氢或 C_{1-3} 烷基)；
- 5) C_{1-5} 烷基 R^{58} (其中 R^{58} 为具有一或二个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的五或六元饱和杂环基，该杂环基通过碳原子与 C_{1-5} 烷基相连接，并且该杂环基可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基)；或 C_{2-5} 烷基 R^{59} (其中 R^{59} 为具有一或二个杂原子(其中一个为 N，另一个独立选自 O、S 和 N)的五或六元饱和杂环基，该杂环基通过氮原子与 C_{2-5} 烷基相连接，并且该杂环



6) $(\text{CH}_2)_q\text{X}^6\text{R}^{30}$ (其中 X^6 如此前所定义, 如果 X^6 为一直接键, q 为 0-4 的整数, 如果 X^6 不是一直接键, q 为 0、2 或 3; 并且 R^{30} 为苯基、吡啶酮基或具有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子(优选其中一个为 N)的 5 或 6 元芳香杂环基, 所述苯基、吡啶酮基或芳香杂环基可以如此前定义被取代, 适当的被如此前定义的多至二个取代基所取代, 更优选选用选自如此前所定义的取代基中的一个取代基所取代);

7) C₄₋₅ 链烯基 R⁶⁰ (其中 R⁶⁰ 代表如此前所定义的 R⁵⁸ 或 R⁵⁹);

10 8) C₄₋₅ 链炔基 R⁶⁰(其中 R⁶⁰ 代表如此前所定义的 R⁵⁸ 或 R⁵⁹);

9) X^7R^{40} (其中 X^7 如此前所定义, 和 R^{40} 代表 C_{1-3} 烷基, 它可以是未被取代的或是被选自羟基、氟代和氨基的一个或多个基团所取代)

10) C₃₋₅ 链烯基 R³⁰(其中 R³⁰ 如此前所定义);

11) C₃₋₅ 链炔基 R³⁰ (其中 R³⁰ 如此前所定义);

15 12) C₄₋₅ 链烯基 X⁸R³⁰(其中 X⁸ 和 R³⁰ 如此前所定义);

13) C₄₋₅ 链炔基 X⁹R³⁰(其中 X⁹ 和 R³⁰ 如此前所定义);

14) C_{1-3} 烷基 $X^{10}C_{1-3}$ 烷基 R^{30} (其中 X^{10} 和 R^{30} 如此前所定义);

15) R^{29} (其中 R^{29} 如此前所定义); 和

16) C_{1-3} 烷基 $X^{11}C_{1-3}$ 烷基 R^{29} (其中 X^{11} 和 R^{29} 如此前所定义)。

20 适当的 R^6 选自下列十一种基团之一:

1) 未取代或被一个或多个氟原子取代的 C_{1-4} 烷基或未取代或被一个或多个选自羟基和氨基的基团取代的 C_{2-4} 烷基;

2) C₂₋₃ 烷基 X²COR¹², (其中 X² 如此前所定义, R¹² 代表-NR¹⁴R¹⁵ 或-OR¹⁶-(其中 R¹⁴、R¹⁵ 和 ¹⁶ 可以相同或不同, 分别代表氢、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基乙基);

3) C_{2-3} 烷基 X^3R^{17} (其中 X^3 如此前所定义, R^{17} 为选自 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基、吡咯烷基和哌啶基的基团, 上述基团通过碳原子与 X^3 相连, 所述 C_{1-3} 烷基可有一或二个选自氧代、羟基、卤代和 C_{1-2} 烷氧

基的取代基，并且所述环戊基、环己基、吡咯烷基或哌啶基可有一个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 羟基烷基和 C_{1-2} 烷氧基的取代基);

4) C_{2-3} 烷基 X^4 C_{2-3} 烷基 X^5R^{23} (其中 X^4 和 X^5 如此前所定义), R^{23} 代表氢或 C_{1-2} 烷基);

5) C_{1-4} 烷基 R^{58} (其中 R^{58} 为选自吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、1,3-二氧戊环-2-基、1,3-二氧六环-2-基、1,3-二硫戊环-2-基和1,3-二噻烷-2-基的基团，上述基团通过碳原子与 C_{1-4} 烷基相连，并且该基团可以具有一个或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 羟基烷基和 C_{1-2} 烷氧基的取代基)或 C_{2-4} 烷基 R^{59} (其中 R^{59} 为选自吗啉代、硫代吗啉代、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基和哌啶子基的基团，上述基团可具有一个或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 羟基烷基和 C_{1-2} 烷氧基的取代基); 和

6) $(CH_2)_qX^6R^{30}$ (其中 X^6 如此前所定义，如果 X^6 为一直接键， q 为 1-3 的整数，如果 X^6 不是一直接键， q 为 2 或 3; 并且 R^{30} 为苯基、吡啶酮基或具有 1-2 个选自 O、N 和 S 的杂原子(优选其中一个为 N)的 5 或 6 元芳香杂环基，所述苯基、吡啶酮基或芳香杂环基可以如此前定义被取代，优选被一个选自下列基团的取代基所取代：羟基、卤代、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 羟基烷基、 C_{1-2} 羟基烷氧基、羧基、氨基、 $-CONR^{36}R^{37}$ 和 $-NR^{38}COR^{39}$ -(其中 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 和 R^{39} 可以相同或不同，分别代表氢或 C_{1-2} 烷基));

7) C_{4-5} 链烯基 R^{60} (其中 R^{60} 如此前所定义);

8) C_{4-5} 链炔基 R^{60} (其中 R^{60} 如此前所定义);

9) C_{1-3} 烷基 $X^{10}C_{1-3}$ 烷基 R^{30} (其中 X^{10} 和 R^{30} 如此前所定义);

10) R^{29} (其中 R^{29} 如此前所定义); 和

11) C_{1-3} 烷基 $X^{11}C_{1-3}$ 烷基 R^{29} (其中 X^{11} 和 R^{29} 如此前所定义)。

优选 R^6 选自下列九种基团之一:

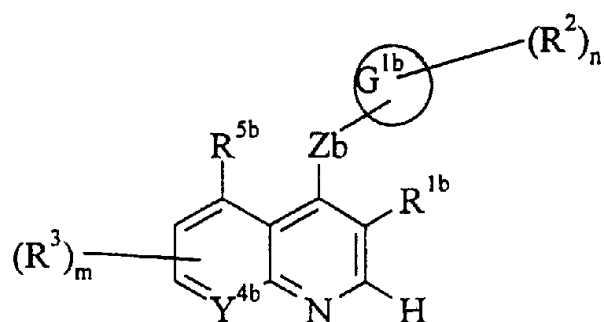
1) 未取代或被一个或多个氟原子取代的 C_{1-3} 烷基，或未取代或被一个

- 7) C_{1-3} 烷基 $X^{10}C_{1-3}$ 烷基 R^{30} (其中 X^{10} 和 R^{30} 如此前所定义);
- 8) R^{29} (其中 R^{29} 如此前所定义); 和
- 9) C_{1-3} 烷基 $X^{11}C_{1-3}$ 烷基 R^{29} (其中 X^{11} 和 R^{29} 如此前所定义).
- 更优选 R^6 代表 2-甲基噻唑-4-基甲基、2-乙酰氨基噻唑-4-基甲基、1-
 5 甲基咪唑-2-基甲基、4-吡啶基甲基、2-(4-吡啶基)乙基、3-(4-吡啶基)
 丙基、2-((N-(1-甲基咪唑-4-基磺酰基)-N-甲基)氨基)乙基、2-((N-(3-
 吗啉代丙基磺酰基)-N-甲基)氨基)乙基、2-((N-甲基-N-4-吡啶基)氨基)
 乙基、2-(4-氧吗啉代)乙基、3-(4-氧吗啉代)丙基、2-(4-氧代-1,4-二氢
 -1-吡啶基)乙基、3-(4-氧代-1,4-二氢-1-吡啶基)丙基、甲基、乙基、三
 10 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
 氨磺酰基)乙基、2-(N-甲基氨磺酰基)乙基、(1,3-二氧戊环-2-基)甲
 基、2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基、2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基、2-(2-
 羟基乙基氨基)乙基、3-(2-甲氧基乙基氨基)丙基、3-(2-羟基乙基氨基)
 丙基、2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-4-基)乙基、3-(1,2,4-
 15 三唑-1-基)丙基、3-(1,2,4-三唑-4-基)丙基、2-(4-吡啶氧基)乙基、3-
 (4-吡啶氧基)丙基、2-(4-吡啶基氨基)乙基、3-(4-吡啶基氨基)丙基、
 2-(2-甲基咪唑-1-基)乙基、3-(2-甲基咪唑-1-基)丙基、2-(5-甲基-1,2,4-
 三唑-1-基)乙基、3-(5-甲基-1,2,4-三唑-1-基)丙基、吗啉代、N-甲基哌
 嗪基、哌嗪基、2-(N,N-二甲基氨基)乙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基、
 20 2-吗啉代乙基、3-吗啉代丙基、2-哌啶子基乙基、3-哌啶子基丙基、
 2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、3-(吡
 咯烷-1-基)丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-(咪唑-1-基)乙
 基、2-(1,2,3-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,3-三唑-2-基)乙基、3-(咪唑-1-基)
 丙基、3-(1,2,3-三唑-1-基)丙基、3-(1,2,3-三唑-2-基)丙基、2-硫代吗
 25 啉代乙基、3-硫代吗啉代丙基、2-(1,1-二氧硫代吗啉代)乙基、3-(1,1-
 二氧硫代吗啉代)丙基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-
 基)乙基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基、3-(甲基亚磺酰基)丙基、3-(甲基
 磺酰基)丙基、2-(甲基亚磺酰基)乙基、苄基、2-氨磺酰基乙基或2-(甲

基磺酰基)乙基。

优选 R^6 代表甲基、乙基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2-羟乙基、3-羟丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-(甲基亚磺酰基)乙基、2-(甲基磺酰基)乙基、2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)乙基、2-(N-甲基氨基磺酰基)乙基、2-氨基磺酰基乙基、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、2-哌啶子基乙基、3-哌啶子基丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、3-(吡咯烷-1-基)丙基、(1,3-二氧戊环-2-基)甲基、2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基、2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基、2-(2-羟乙基氨基)乙基、3-(2-甲氧基乙基氨基)丙基、3-(2-羟乙基氨基)丙基、2-甲基噻唑-4-基甲基、2-乙酰氨基噻唑-4-基甲基、1-甲基咪唑-2-基甲基、2-(咪唑-1-基)乙基、2-(1,2,3-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,3-三唑-2-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-4-基)乙基、4-吡啶基甲基、2-(4-吡啶基)乙基、3-(4-吡啶基)丙基、3-(3-吡啶基)丙基、苄基、2-(4-吡啶基氧基)乙基、2-(4-吡啶基氨基)乙基或2-(4-氧代-1,4-二氢-1-吡啶基)乙基。

更优选 R^6 代表甲基、乙基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2-羟乙基、3-羟丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-(甲基亚磺酰基)乙基、2-(甲基磺酰基)乙基、2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)乙基、2-(N-甲基氨基磺酰基)乙基、2-氨基磺酰基乙基、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、2-哌啶子基乙基、3-哌啶子基丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、3-(吡咯烷-1-基)丙基、(1,3-二氧戊环-2-基)甲基、2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基、2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基、2-(2-羟乙基氨基)乙基、3-(2-甲氧基乙基氨基)丙基、3-(2-羟乙基氨基)丙基、2-甲基噻唑-4-基甲基、2-乙酰氨基噻唑-4-基甲基、1-甲基咪唑-2-基甲基、2-(咪唑-1-基)乙基、2-(1,2,3-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,3-三唑-2-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-4-基)乙基、4-吡啶基



(Ib)

其中:

R^2 、 R^3 、 m 和 n 如上述所定义;

Zb 代表 -O- 或 -NH-;

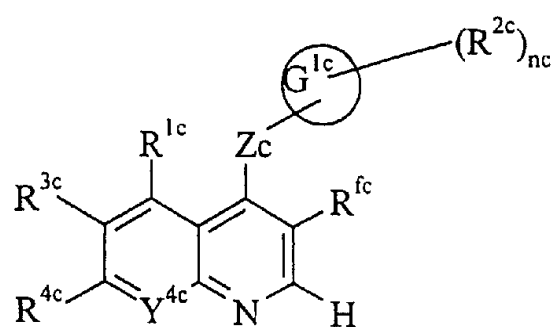
G^{1b} 代表苯基或 1H-吡唑-6-基;

Y^{4b} 代表 C-H 或 N;

R^{1b} 代表氟或氢; 和

R^{5b} 代表氢、羟基、甲氧基、氨基、硝基和卤代。

根据本发明的一个方面提供用作药物的式 Ic 化合物及其盐:



(Ic)

其中:

- G^{1c} 代表苯基, 另外 G^{1c} 可以为 1H-吡唑-6-基;
- Y^{4c} 代表 C-H, 另外 Y^{4c} 可以为 N;
- R^{6c} 代表氢, 另外 R^{6c} 可以为氟;
- R^{2c} 代表氢、卤代、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 链烷酰基氧基、三氟甲基、氟基、氨基或硝基;
- 5 nc 为 1-5 的整数, 并且另外 nc 可以为 0;
- Zc 代表 -O-、-NH-、-S-或- CH_2 -;
- R^{1c} 代表氢、羟基、甲氧基、氨基、硝基或卤代;
- R^{3c} 代表氢、羟基、卤代、氟基、硝基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基或- $NR^{6c}R^{7c}$ (其中 R^{6c} 和 R^{7c} 可以相同或不同, 分别代表氢或 C_{1-3} 烷基), 并且另外 R^{3c} 可以为 $R^{5c}-X^{1c}$ -的任何值(其中 R^{5c} 和 X^{1c} 如此后所定义);
- 10 R^{4c} 代表氢、羟基、卤代、氟基、硝基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基、- $NR^{8c}R^{9c}$ (其中 R^{8c} 和 R^{9c} 可以相同或不同, 分别代表氢或 C_{1-3} 烷基)或 $R^{5c}-X^{1c}$ -基团, 其中 X^{1c} 代表 -O-、- CH_2 -、-S-、-SO-、-SO₂-、- $NR^{10c}CO$ -、-CO NR^{11c} -、-SO₂ NR^{12c} -、- $NR^{13c}SO_2$ -或- NR^{14c} -(其中 R^{10c} 、 R^{11c} 、 R^{12c} 、 R^{13c} 和 R^{14c} 分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 另外 X^{1c} 代表-OCO-, 和 R^{5c} 选自下列八种基团中之一:
- 15 1) 未取代或被一个或多个选自羟基、氟和氨基的基团取代的 C_{1-5} 烷基;
- 20 2) C_{1-5} 烷基 $X^{2c}COR^{15c}$ (其中 X^{2c} 代表 -O-或- NR^{16c} -(其中 R^{16c} 代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 并且 R^{15c} 代表- $NR^{17c}R^{18c}$ -或- OR^{19c} -(其中 R^{17c} 、 R^{18c} 和 R^{19c} 可以相同或不同, 分别代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基));
- 25 3) C_{1-5} 烷基 $X^{3c}R^{20c}$ (其中 X^{3c} 代表 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-OCO-、- $NR^{21c}CO$ -、-CO NR^{22c} -、-SO₂ NR^{23c} -、- $NR^{24c}SO_2$ -或- NR^{25c} -(其中 R^{21c} 、 R^{22c} 、 R^{23c} 、 R^{24c} 和 R^{25c} 每一个分别代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)和 R^{20c} 代表氢、 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基或具有一

或二个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的五或六元饱和杂环基，所述 C₁₋₃ 烷基可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代和 C₁₋₄ 烷氧基的取代基，并且所述环基可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 羟基烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的取代基)；

5 4) C₁₋₅ 烷基 X^{4c}C₁₋₅ 烷基 X^{5c}R^{26c} (其中 X^{4c} 和 X^{5c} 可以相同或不同，分别代表 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR^{27c}CO-、-CO NR^{28c}-、-SO₂NR^{29c}-、-NR^{30c}SO₂- 或 -NR^{31c}- (其中 R^{27c}、R^{28c}、R^{29c}、R^{30c} 和 R^{31c} 每一个分别代表氢、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基 C₂₋₃ 烷基) 和 R^{26c} 代表氢或 C₁₋₃ 烷基)；

10 5) C₁₋₅ 烷基 R^{32c} (其中 R^{32c} 为具有一或二个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的五或六元饱和杂环基，所述杂环基可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 羟基烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的取代基)；

15 6) (CH₂)_{qc}X^{6c}R^{33c} (其中 qc 为 0-5 的整数，X^{6c} 代表一个直接键、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR^{34c}CO-、-CO NR^{35c}-、-SO₂NR^{36c}-、-NR^{37c}SO₂- 或 -NR^{38c}- (其中 R^{34c}、R^{35c}、R^{36c}、R^{37c} 和 R^{38c} 每一个分别独立代表氢、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基 C₂₋₃ 烷基) 和 R^{33c} 为苯基、吡啶酮基或具有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元芳香杂环基，所述苯基、吡啶酮基或芳香杂环基可具有多至 5 个取代基，该取代基选自羟基、卤代、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 羟基烷基、C₁₋₄ 羟基烷氧基、羧基、氰基、-CONR^{39c}R^{40c} 和 -NR^{41c}CO R^{42c} (其中 R^{39c}、R^{40c}、R^{41c} 和 R^{42c} 可以相同或不同，分别代表氢或 C₁₋₄ 烷基))；

7) C₂₋₆ 链烯基 R^{32c} (其中 R^{32c} 如此前所定义)；和

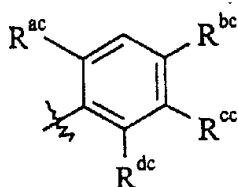
8) C₂₋₆ 链炔基 R^{32c} (其中 R^{32c} 如此前所定义)。

优选本发明涉及 Ic 化合物应用于治疗与血管发生和/或血管通透性增加相关的疾病状态。

25 在本发明的一个实施方案中，R^{2c} 代表羟基、卤代、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、三氟甲基、氰基、氨基或硝基，优选为羟基、卤代或 C₁₋₂ 烷基，特别为羟基或卤代。

在本发明的另一个实施方案中，一个 R^{2c} 适当的为羟基，但优选一个

R^{2c} 取代基为间-羟基, 另外一个或多个分别选自卤代、甲基或甲氧基。
在本发明的另一个实施方案中, 带有 $(R^{2c})_{nc}$ 的苯基优选为式 IIc:



R^{ac} 代表氢、甲基、氟或氯，优选为氢、氟或氯，特别为氟；

R^{bc} 代表氢、甲基、甲氧基、溴、氟或氯，另外 R^{bc} 可以为氰基；

R^{cc} 代表氢或羟基, 特别为羟基;

R^{dc} 代表氢、氟或氯，特别为氢或氟。

优选在本发明的另一个实施方案中，二个 R^{2c} 取代基为卤代，另一个或多个分别选自卤代、羟基和甲基。

在本发明的一个具体方面，带有 $(R^{2c})_{nc}$ 的苯基为 2-氟-5-羟基-4-甲基苯基、4-氯-2-氟-5-羟基苯基或 4-氯-2-氟苯基，和另外的带有 $(R^{2c})_{nc}$ 的苯基为 3-羟基-4-甲基苯基、3-羟基苯基和 4-溴-2-氟-5-羟基苯基。

优选 nc 为 1-3 的整数, 更优选 nc 为 2 或 3。

优选 Zc 代表-O-或-NH-, 但特别为-NH-。

优选 R^{1c} 代表氢、氨基、硝基或卤代，但特别为氢。

适当的 R^{3c} 代表氢、羟基、氟基、硝基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3}

烷氧基或氨基，另外的适当的 R^{3c} 为甲氧基羰基、3-吗啉代丙氧基和3-吗啉代丙基氧甲酰基。

优选 R^{3c} 代表氢、羟基、氰基、硝基、三氟甲基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，另外的优选 R^{3c} 为甲氧基羰基、3-吗啉代丙氧基和3-吗

优选 X^{6c} 代表一个直接键、-O-或- NR^{38c} -(其中 R^{38c} 代表氢或 C_{1-2} 烷基)。适当的 X^{5c} 选自下列八种基团之一：

- 1) 未取代或被一个或多个氟原子取代的 C_{1-5} 烷基，或未取代或被一个或多个选自羟基和氨基的基团取代的 C_{2-5} 烷基；
- 5 2) C_{2-3} 烷基 $X^{2c}COR^{15c}$ (其中 X^{2c} 如此前所定义，并且 R^{15c} 代表- $NR^{17c}R^{18c}$ 或- OR^{19c} -(其中 R^{17c} 、 R^{18c} 和 R^{19c} 可以相同或不同，分别代表氢、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基))；
- 3) C_{2-4} 烷基 $X^{3c}R^{20c}$ (其中 X^{3c} 如此前所定义，和 R^{20c} 代表氢、 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基或具有一或二个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的五或
- 10 六元饱和杂环基，所述 C_{1-3} 烷基可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代和 C_{1-3} 烷氧基的取代基，并且所述环基可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基)；
- 4) C_{2-3} 烷基 $X^{4c}C_{2-3}$ 烷基 $X^{5c}R^{26c}$ (其中 X^{4c} 和 X^{5c} 如此前所定义，和 R^{26c} 代表氢或 C_{1-3} 烷基)；
- 15 5) C_{1-5} 烷基 R^{43c} (其中 R^{43c} 为具有一或二个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的五或六元饱和杂环基，该杂环基通过碳原子与 C_{1-5} 烷基相连，所述杂环基可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基)，或 C_{2-5} 烷基 R^{44c} (其中 R^{44c} 为具有一或二个杂原子(其中一个为 N，另一个独立选自 O、S 和 N)的五或六元
- 20 饱和杂环基，该杂环基通过氮原子与 C_{2-5} 烷基相连，所述杂环基可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基)；
- 6) $(CH_2)_q X^{6c}R^{33c}$ (X^{6c} 如此前所定义，当 X^{6c} 为一个直接键时， q 为 0-4 的整数，当 X^{6c} 不是一个直接键时， q 为 0、2 或 3；和 R^{33c} 为苯基、吡啶酮基或具有 1-3 个选自 O、N 或 S 的杂原子(优选其中一个为 N)的 5 或 6 元芳香杂环基，所述苯基、吡啶酮基或芳香杂环基可以如此
- 25 前定义被取代，优选被如此前定义的多至 2 个取代基所取代，更优选被选自如此前定义的取代基的一个取代基所取代)；

7) C₄₋₅ 链烯基 R^{45c} (其中 R^{45c} 代表如此前所定义的 R^{43c} 或 R^{44c}); 和

8) C₄₋₅ 链炔基 R^{45c} (其中 R^{45c} 代表如此前所定义的 R^{43c} 或 R^{44c});

适当的 R^{Sc} 选自下列八种基团之一:

1) 未取代或被一个或多个氟原子取代的 C_{1-4} 烷基, 或未取代或被一个或多个选自羟基和氨基的基团取代的 C_{2-4} 烷基;

2) C₂₋₃ 烷基 X^{2c}COR^{15c}(其中 X^{2c} 如此前所定义, 并且 R^{15c} 代表 -NR^{17c}R^{18c} 或 -OR^{19c}-(其中 R^{17c}、R^{18c} 和 ^{19c} 可以相同或不同, 分别代表氢、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基乙基));

10 3) C_{2-3} 烷基 $X^{3c}R^{20c}$, (其中 X^{3c} 如此前所定义, R^{20c} 为选自 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基、吡咯烷基和哌啶基的基团, 上述基团通过碳原子与 X^{3c} 相连, 所述 C_{1-3} 烷基可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代和 C_{1-2} 烷氧基的取代基, 并且所述环戊基、环己基、吡咯烷基或哌啶基可具有一个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 羟基烷基和 C_{1-2} 烷氧基的取代基);

15 4) C_{2-3} 烷基 $X^{4c}C_{2-3}$ 烷基 $X^{5c}R^{26c}$ (其中 X^{4c} 和 X^{5c} 如此前所定义), 和 R^{26c} 代表氢或 C_{1-2} 烷基);

5) C₁₋₄烷基 R^{43c}(其中 R^{43c}为选自吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、1,3-二氧戊环-2-基、1,3-二氧六环-2-基、1,3-二硫戊环-2-基和1,3-二噻烷-2-基的基团, 该基团通过碳原子与 C₁₋₄烷基相连, 所述基团可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代、C₁₋₂烷基、C₁₋₂羟基烷基和 C₁₋₂烷氧基的取代基), 或 C₂₋₄烷基 R^{44c}(其中 R^{44c}为选自吗啉代、硫代吗啉代、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基和哌啶子基的基团, 上述基团可具有一或二个选自氧代、羟基、卤代、C₁₋₂烷基、C₁₋₂羟基烷基和 C₁₋₂烷氧基的取代基);

25 6)(CH₂)_{qc}X^{6c}R^{33c}(其中 X^{6c} 如此前所定义, 当 X^{6c} 为一个直接键时, qc 为 1-3 的整数, 当 X^{6c} 不是一个直接键时, qc 为 2 或 3; 和 R^{33c} 为苯基、吡啶酮基或具有 1-2 个选自 O、N 和 S 的杂原子(优选其中一个为 N)的 5 或 6 元芳香杂环基, 所述苯基、吡啶酮基或芳香杂环基可以

如此前定义被取代, 优选被选自下列的一个取代基所取代: 羟基、卤代、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 羟基烷基、 C_{1-2} 羟基烷氧基、羧基、氰基、 $-\text{CONR}^{39c}\text{R}^{40c}$ 和 $-\text{NR}^{41c}\text{COR}^{42c}$ (其中 R^{39c} 、 R^{40c} 、 R^{41c} 和 R^{42c} 可以相同或不同, 分别代表氢或 C_{1-2} 烷基)。

5 7) C_{4-5} 链烯基 R^{45c} (其中 R^{45c} 如此前所定义); 和

8) C_{4-5} 链炔基 R^{45c} (其中 R^{45c} 如此前所定义);

优选 X^{5c} 选自下列六种基团之一:

1) 未取代或被一个或多个氟原子取代的 C_{1-3} 烷基, 或未取代或被一个或多个选自羟基和氨基的基团取代的 C_{2-3} 烷基;

10 2) 2-(3,3-二甲基脲基)乙基、3-(3,3-二甲基脲基)丙基、2-(3-甲基脲基)乙基、3-(3-甲基脲基)丙基、2-脲基乙基、3-脲基丙基、2-(N,N-二甲基氨基甲酰基氧基)乙基、3-(N,N-二甲基氨基甲酰基氧基)丙基、2-(N-甲基氨基甲酰基氧基)乙基、3-(N-甲基氨基甲酰基氧基)丙基、2-(氨基甲酰基氧基)乙基、3-(氨基甲酰基氧基)丙基;

15 3) C_{2-3} 烷基 $\text{X}^{3c}\text{R}^{20c}$ (其中 X^{3c} 如此前所定义, R^{20c} 选自 C_{1-2} 烷基、环戊基、环己基、吡咯烷基和哌啶基, 上述基团通过碳原子与 X^{3c} 相连, 所述 C_{1-2} 烷基可有一或二个选自羟基、卤代和 C_{1-2} 烷氧基以及氧代的取代基, 并且所述环戊基、环己基、吡咯烷基或哌啶基可有一个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 羟基烷基和 C_{1-2} 烷氧基的取代基);

20 4) C_{2-3} 烷基 X^{4c} C_{2-3} 烷基 $\text{X}^{5c}\text{R}^{26c}$ (其中 X^{4c} 和 X^{5c} 如此前所定义), R^{26c} 代表氢或 C_{1-2} 烷基);

5) C_{1-2} 烷基 R^{43c} (其中 R^{43c} 为选自吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、1,3-二氧戊环-2-基、1,3-二氧六环-2-基、1,3-二硫戊环-2-基和1,3-二噻烷-2-基的基团, 上述基团通过碳原子与 C_{1-2} 烷基相连, 并且该基团可以具有一个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 羟基烷基和 C_{1-2} 烷氧基的取代基)或 C_{2-3} 烷基 R^{44c} (其中 R^{44c} 为选自吗啉代、硫代吗啉代、哌啶子基、哌嗪-1-基和吡咯烷-1-基的基团, 上述基团具有一个或二个选自氧代、羟基、卤代、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 羟基烷基和 C_{1-2} 烷氧基的取代

25

基); 和

- 6) $(\text{CH}_2)_{\text{qc}}\text{X}^{\text{6c}}\text{R}^{\text{33c}}$ (其中 X^{6c} 如此前所定义, 如果 X^{6} 为一直接键, qc 为 1-3 的整数, 如果 X^{6} 不是一直接键, qc 为 2 或 3; 并且 R^{33c} 为选自苯基、吡啶酮基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和哒嗪基的基团, 优选选自苯基、吡啶酮基、吡啶基、咪唑基、噻唑基和三唑基, 上述基团可以被一个选自下列基团的取代基所取代: 羟基、卤代、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 羟基烷基、 C_{1-2} 羟基烷氧基、羧基、氰基、 $-\text{CONR}^{\text{39c}}\text{R}^{\text{40c}}$ 和 $\text{NR}^{\text{41c}}\text{COR}^{\text{42c}}$ (其中 R^{39c} 、 R^{40c} 、 R^{41c} 和 R^{42c} 如此前所定义)。
- 更优选 R^{5c} 代表甲基、乙基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2-羟乙基、3-羟丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-(甲基亚磺酰基)乙基、2-(甲基磺酰基)乙基、2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)乙基、2-(N-甲基氨基磺酰基)乙基、2-氨基磺酰基乙基、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、2-哌啶子基乙基、3-哌啶子基丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、3-(吡咯烷-1-基)丙基、(1,3-二氧戊环-2-基)甲基、2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基、2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基、2-(2-羟乙基氨基)乙基、3-(2-甲氧基乙基氨基)丙基、3-(2-羟乙基氨基)丙基、2-甲基噻唑-4-基甲基、2-乙酰氨基噻唑-4-基甲基、1-甲基咪唑-2-基甲基、2-(咪唑-1-基)乙基、2-(1,2,3-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,3-三唑-2-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-4-基)乙基、4-吡啶基甲基、2-(4-吡啶基)乙基、3-(4-吡啶基)丙基、苄基、2-(4-吡啶基氧基)乙基、2-(4-吡啶基氨基)乙基或 2-(4-氧代-1,4-二氢-1-吡啶基)乙基, 另外更优选 R^{5c} 为 3-(吡啶基)丙基、2-((N-(1-甲基咪唑-4-基磺酰基)-N-甲基)氨基)乙基、2-((N-甲基-N-4-吡啶基)氨基)乙基、2-(4-氧吗啉代)乙基、3-(4-氧吗啉代)丙基、3-(4-氧代-1,4-二氢-1-吡啶基)丙基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙基、3-(1,2,4-三唑-4-基)丙基、3-(4-吡啶基氧基)丙基、3-(4-吡啶基氨基)丙基、2-(2-甲基咪唑-1-基)乙基、3-(2-甲基咪

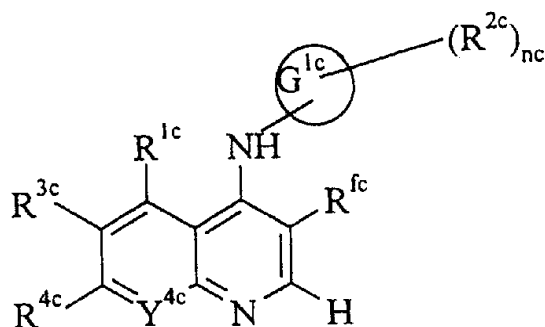
唑-1-基)丙基、2-(5-甲基-1,2,4-三唑-1-基)乙基、3-(5-甲基-1,2,4-三唑-1-基)丙基、3-(咪唑-1-基)丙基、3-(1,2,3-三唑-1-基)丙基、3-(1,2,3-三唑-2-基)丙基、2-硫代吗啉代乙基、3-硫代吗啉代丙基、2-(1,1-二氧硫代吗啉代)乙基、3-(1,1-二氧硫代吗啉代)丙基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基、3-(甲基亚磺酰基)丙基和3-(甲基磺酰基)丙基。

特别优选 R^{5c} 代表甲基、乙基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2-羟乙基、3-羟丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-(甲基亚磺酰基)乙基、2-(甲基磺酰基)乙基、2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)乙基、2-(N-甲基氨基磺酰基)乙基、2-氨基磺酰基乙基、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、2-哌啶子基乙基、3-哌啶子基丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、3-(吡咯烷-1-基)丙基、(1,3-二氧戊环-2-基)甲基、2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基、2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基、2-(2-羟乙基氨基)乙基、3-(2-甲氧基乙基氨基)丙基、3-(2-羟乙基氨基)丙基、2-甲基噻唑-4-基甲基、2-乙酰氨基噻唑-4-基甲基、1-甲基咪唑-2-基甲基、2-(咪唑-1-基)乙基、2-(1,2,3-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,3-三唑-2-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-4-基)乙基、4-吡啶基甲基、2-(4-吡啶基)乙基、3-(4-吡啶基)丙基、苄基、2-(4-吡啶基氧基)乙基、2-(4-吡啶基氨基)乙基或2-(4-氧代-1,4-二氢-1-吡啶基)乙基，另外的 R^{5c} 为3-(3-吡啶基)丙基。

更特别优选 R^{5c} 代表甲基、乙基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2-羟乙基、3-羟丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-(甲基亚磺酰基)乙基、2-(甲基磺酰基)乙基、2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)乙基、2-(N-甲基氨基磺酰基)乙基、2-氨基磺酰基乙基、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、2-哌啶子基乙基、3-哌啶子基丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、3-(吡咯烷-1-基)丙基、(1,3-二氧戊环-2-基)甲

基、2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基、2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基、2-(2-羟乙基氨基)乙基、3-(2-甲氧基乙基氨基)丙基、3-(2-羟乙基氨基)丙基、2-甲基噻唑-4-基甲基、2-乙酰氨基噻唑-4-基甲基、1-甲基咪唑-2-基甲基、2-(咪唑-1-基)乙基、2-(1,2,3-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,3-三唑-2-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-4-基)乙基、4-吡啶基甲基、2-(4-吡啶基)乙基、3-(4-吡啶基)丙基、苜基、2-(4-吡啶基氨基)乙基、2-(4-吡啶基氨基)乙基或2-(4-氧代-1,4-二氢-1-吡啶基)乙基。

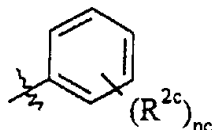
本发明也提供式 Id 化合物及其盐:



(Id)

(其中 R^{fc} 、 R^{1c} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} 、 Y^{4c} 、 G^{1c} 和 nc 如上述所定义, 前提为当 R^{4c} 为氯时, 至少一个 R^{2c} 为羟基)。

因此, 当 R^{4c} 为氯时, IId 部分



(IId)

可以代表此前式 I 中所定义的 R^{2c} 和 nc 的定义范围内的任何取代的苯

基，前提为所述苯基部分至少具有一个羟基取代基。

最好 R^{4c} 不是氯，优选不是卤代，特别优选不是氢、卤代或 C_{1-3} 烷基。

5 优选 R^{4c} 为 $R^{5c}-X^{1c}$ -基团，其中 R^{5c} 和 X^{1c} 与上述定义相同，前提为 R^{5c} 不是未取代的 C_{1-5} 烷基，并且不是被一个或多个氟原子取代的 C_{1-5} 烷基。

优选的化合物为下列化合物及其盐，特别是其盐酸盐：

4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹啉，
 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉，
 6,7-二甲氧基-4-(3-羟基-4-甲基苯胺基)喹啉，
 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-([1,2,4]-三唑-1-基)乙氧基)喹啉，
 4-(4-溴-2-氟-5-羟基苯胺基)-7-氯喹啉，
 7-氯-4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)喹啉，
 6,7-二甲氧基-4-(3-羟基苯胺基)喹啉，
 4-(4-氯-2-氟-苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉，
 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-6-甲氧基喹啉，
 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹啉，
 7-苄氧基-4-(3-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基喹啉和
 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(N-[3-吗啉代丙基] 氨基甲酰基)喹啉。

更优选的化合物为下列化合物化合物及其盐，特别是其盐酸盐：

4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-7-甲氧基-6-甲氧基羰基喹啉，
 4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉，
 6-氟基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉，
 6,7-二甲氧基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯氧基)喹啉，
 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉，

6,7-二甲氧基-3-氟-4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)喹啉,
 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-7-乙氧基-6-甲氧基喹啉,
 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-(3-吡啶基)丙氧基)喹啉,
 6,7-二甲氧基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)喹啉,
 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲基噻唑-4-基甲氧基)喹啉,
 4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉,
 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹啉,
 4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹啉,
 4-(3-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉,
 6-氟基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉,
 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉,
 4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉,
 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(4-吡啶基甲氧基)喹啉,
 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙氧基)喹啉,
 6-氟基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-7-甲氧基喹啉,
 7-氟-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)喹啉和
 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基喹啉。

特别优选的化合物为下列化合物及其盐, 特别是其盐酸盐:

6-氟基-4-(3-羟基-4-甲基苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉,
 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6,7-二甲氧基喹啉,
 7-苄氧基-4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基喹啉,
 6-氟基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉,

用于其它的术语。除特别指明外，“烷基”最好指 1-6 个碳原子、优选 1-4 个碳原子的链。除特别指明外，在此所用术语“烷氧基”包括“烷基”-O-基团，其中“烷基”与上述定义相同。除特别指明外，在此所用术语“芳基”包括 C₆₋₁₀ 芳基，其中(如果需要)它可以带有一个或多个选自卤代、烷基、烷氧基、硝基、三氟甲基和氰基的取代基(其中烷基和烷氧基与上述定义相同)。除特别指明外，在此所用术语“芳氧基”包括“芳基”-O-基团，其中“芳基”与上述定义相同。在此所用术语“磺酰氧基”指烷基磺酰氧基和芳基磺酰氧基，其中“烷基”和“芳基”与上述定义相同。除特别指明外，在此所用术语“链烷酰基”包括烷基 C=O 基团，其中“烷基”与上述定义相同，例如乙酰基指 CH₃C=O。除特别指明外，在本说明书中术语“链烯基”包括直链和支链链烯基，但是对于单独的链烯基如 2-丁烯基而言仅仅特指直链的。除特别指明外，术语“链烯基”最好指 2-6 个碳原子、优选 4-5 个碳原子的链。除特别指明外，在本说明书中术语“链炔基”包括直链和支链的链炔基，但是对于单独的链炔基如 2-丁炔基而言仅仅特指直链的。除特别指明外，术语“链炔基”最好指 2-6 个碳原子、优选 4-5 个碳原子的链。

在本发明中，可以理解式 I 化合物或其盐可以显示互变异构现象，在本说明书中画出的结构式仅代表一个可能的互变异构形式。可以理解，本发明包括显示 VEGF 受体酪氨酸激酶活性的任何互变异构形式，而不仅仅局限于所画出的结构式的任何一个互变异构形式。

也可以理解部分式 I 化合物和其盐可以以溶剂化形式以及非溶剂化形式存在，如以水合物形式存在。可以理解本发明包括所有此类显示 VEGF 受体酪氨酸激酶活性的溶剂化形式。

为避免疑问起见，可以理解当 X¹ 为如式 -NR⁷CO- 的基团时，是氮原子上带有与杂环/喹啉环连接的 R⁷ 基团，羰基(CO)连接于 R⁶ 上；而当 X¹ 为如式 -CONR⁸- 的基团时，是羰基(CO)与杂环/喹啉环连接，带有 R⁸ 基团的氮原子与 R⁶ 连接。类似的约定适用于另外两个原子 X¹ 连接

5

氨基部分与 R^{30} 连接, 类似的约定适用于其它基团。

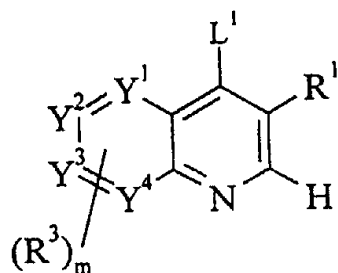
10

20

所以下列方法(a)-(f)和(i)-(vi)组成了本发明的另外的特征。

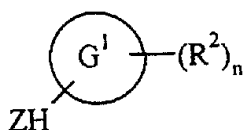
式 I 化合物的合成

(a)通过将式 III 化合物:



(III)

(其中 R^1 、 R^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 和 m 如上述所定义, L^1 为可置换部分)与式 IV 化合物:



(IV)

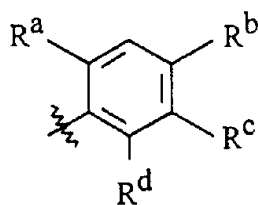
(其中 G^1 、 R^2 和 n 如上述所定义)反应, 从而得到式 I 化合物及其盐。
方便的可置换基团 L^1 为如卤代、烷氧基(优选 C_{1-4} 烷氧基)、芳氧基或磺酰氧基或烷硫基, 像氯、溴、甲氧基、苯氧基、甲磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基或甲硫基。

该反应最好在酸或碱的存在下进行。此类酸如无水无机酸像盐酸。此类碱如有机胺像吡啶、2,6-二甲基吡啶、可力丁、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、吗啉、N-甲基吗啉或二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯, 或像碱金属或碱土金属碳酸盐或氢氧化物, 如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化钾。另外此类碱为如碱金属氢化物像氢化钠, 或碱金属或碱土金属氮化物, 像氮化钠或双(三甲基硅烷基)氮化钠。

该反应优选在惰性溶剂或稀释剂如醇或酯像甲醇、乙醇、异丙醇或乙酸乙酯，卤代溶剂如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳，醚如四氢呋喃或1,4-二氧六环，芳香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-酮或二甲基亚砷存在下进行。该反应在温度如10-150℃范围、优选在40-120℃范围内进行比较有利。

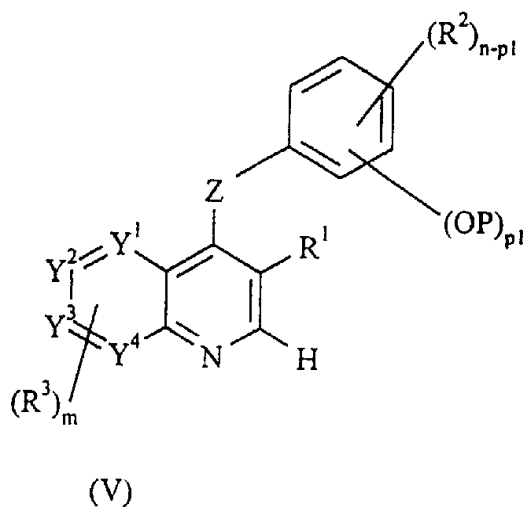
由该方法可以以游离碱形式获得本发明化合物，或者可以以与式H-L¹(其中L¹与上述定义相同)的酸形成的盐的形式获得。当需要由盐获得游离碱时，可以根据常规方法用上述定义的碱处理该盐。

(b)当式II基团:



(II)

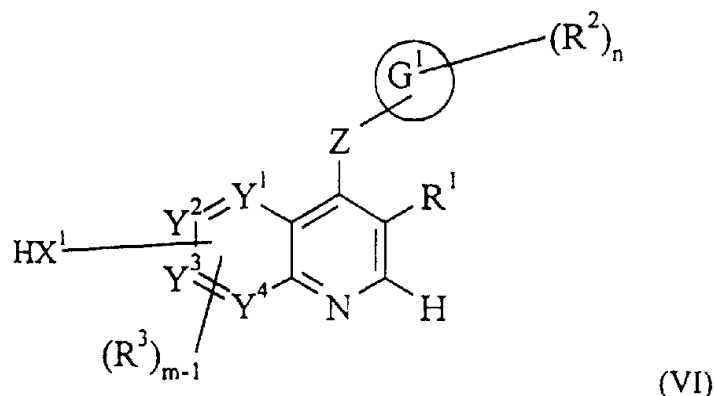
(其中R^a、R^b、R^c和R^d与上述定义相同)代表带有一个或多个羟基的苯基时，式I化合物及其盐可以通过将式V化合物去保护而制备:



(V)

(其中 n 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 和 Z 如上述所定义， P 代表酚羟基保护基团， $p1$ 为等于保护羟基的数目的 1-5 的整数， $n-p1$ 等于为未被保护羟基的 R^2 取代基的数目)。酚羟基保护基团 P 的选择是有机化学家所熟知的，如包括于标准教科书像 “Protective Group in Organic Synthesis” T.W. Greene 和 R.G.M. Wuts, 第二版, Wiley 1991 中，包括：醚(如甲基、甲氧基甲基、烯丙基和苄基)、甲硅烷基醚(如叔-丁基二苯基甲硅烷基和叔-丁基二甲基甲硅烷基)、酯(如乙酸酯和苯甲酸酯)和碳酸酯(如甲基和苄基)。通过已知用于此类转变的任何方法可以将上述酚羟基保护基团除去，包括在此前所述的标准教科书中阐明的反应条件，或使用相关的方法。优选反应条件使得产生羟基衍生物而在原料或产物的其它位置不发生不需要的反应。例如，当保护基团 P 为乙酸酯时，优选在质子溶剂或共溶剂如水或醇(例如甲醇或乙醇)存在下，通过用此前所定义的碱并包括氨及其单或双-烷基化衍生物处理喹啉衍生物可以容易的完成转变，该反应也可以于 0-50 °C 的温度范围内(优选约 20 °C)，在另外的此前所定义的惰性溶剂或稀释剂存在下完成。

(c)适当的在此前所定义的碱存在下，通过将式 VI 化合物：



(其中 n 、 X^1 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 G^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z 和 m 如此前所定义)与式 VII 化合物:

之一:

1) $X^{11}R^{17}$ (其中 X^{11} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{62}CO-$ 、 $-NR^{63}SO_2-$ 或 $-NR^{64}-$ (其中 R^{62} 、 R^{63} 和 R^{64} 每一个分别代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 和 R^{17} 如此前所定义); 和

5 2) $X^{12}C_{1-5}$ 烷基 X^5R^{23} (其中 X^{12} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{65}CO-$ 、 $-NR^{66}SO_2-$ 或 $-NR^{67}-$ (其中 R^{65} 、 R^{66} 和 R^{67} 每一个分别独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 和 X^5 及 R^{23} 如此前所定义);] 所述反应可以在碱(如此前方法(a)中所定义)和适当在惰性溶剂或稀释剂(如此前方法(a)中所定义)存在下, 在例如 $0-150^\circ C$ 范围内, 优选在约 $50^\circ C$ 进行。

10 通过将式 VIII 化合物(其中 R^{61} 为 C_{2-5} 烷基)与式 IXa 化合物:



(其中 R^{59} 如此前所定义)反应可制备式 I 化合物, 其中取代基 R^3 为 R^6-X^1 -并且 R^6 为 C_{2-5} 烷基 R^{59} (其中 R^{59} 如此前所定义)。该反应可适当的在碱(如此前方法(a)中所定义)和惰性溶剂或稀释剂(如此前方法(a)中所定义)存在下, 于适当的温度范围如 $0-150^\circ C$ (优选约 $50^\circ C$) 内进行。

(e) 优选在碱(如此前所定义)存在下, 通过将式 I 化合物(其中取代基 R^3 为氨基)与烷化剂反应可以制备式 I 化合物及其盐(其中取代基 R^3 由 $-NR^4R^5$ 表示, 其中 R^4 和 R^5 之一为或两者均为 C_{1-3} 烷基)。上述烷化剂为带有如此前所定义的可取代部分的 C_{1-3} 烷基部分, 如 C_{1-3} 烷基卤化物, 例如 C_{1-3} 烷基氯化物、溴化物或碘化物。该反应优选在惰性溶剂或稀释剂(如此前方法(a)中所定义)存在下并于适当的温度范围如

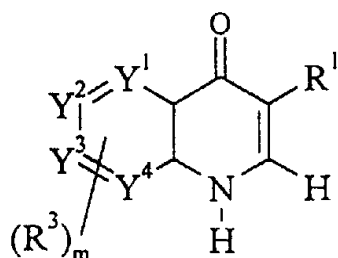
20 10-100 $^\circ C$ 内(优选约于室温下)进行。

(f) 通过将相应的式 I 化合物(其中杂环/喹啉和/或杂环/苯环的相应位置上的取代基为硝基)还原, 可以得到式 I 化合物及其盐(其中取代基 R^2 和 R^3 的一个或多个为氨基)。可以通过已知用于此类转换的任何方法

方便地完成上述硝基基团的还原。在如此前所定义的惰性溶剂或稀释剂的存在下，并在能有效催化氢化反应的金属如钯或铂存在下，通过例如将硝基化合物的溶液氢化可以进行上述还原反应。另外的还原剂例如活化金属，如活化铁(例如通过用酸如盐酸的稀溶液洗涤铁粉得到)。所以，例如在溶剂或稀释剂如水和醇(如甲醇或乙醇)的混合物存在下，通过将上述硝基化合物和活化铁加热至一定温度范围如 50-150 °C(适当的为约 70 °C)可以完成上述还原。通过在此前或此后所述的方法，在方法(a-d)和(i-vi)中，用选自式(I-XXIII)的化合物(其中杂环/喹啉和/或杂环/苯环的相应位置上的取代基为硝基)的化合物可以制备式 I 化合物及其盐(其中杂环/喹啉和/或杂环/苯环的相应位置上的取代基为硝基)。

中间体的合成

(i)例如通过卤化式 X 化合物:



(X)

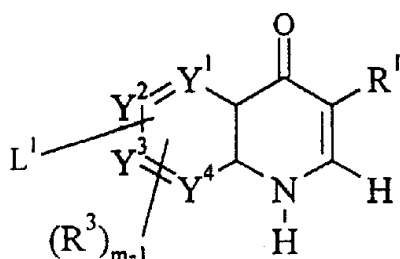
(其中 m 、 R^1 、 R^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 如此前所定义)可以制备该式 III 化合物及其盐(其中 L^1 为卤代)。

适当的卤化试剂包括无机酸卤化物，如亚硫酸氯、氯化磷(III)、三氯化磷(V)和氯化磷(V)。该卤化反应可以方便地在惰性溶剂或稀释剂例如卤化溶剂如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳，或芳香烃溶剂如苯或甲苯存在下进行。该反应可以于温度范围如 10-150 °C(优选 40-100 °C)内容易的进行。

式 X 化合物及其盐(其中 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 之一或多个为氮)可以通过任何已知的制备氮杂喹诺酮的方法制备, 例如用类似于

“ Comprehensive Heterocyclic Chemistry ” (第 2 卷, Naphthyridine Chemistry, Katritsky and Rees, 1984)、DE 2423650、Cubza 的 Syntesis (1974, 809)、Barlin 等在 Aust. J. Chem (1984, 37 1065)、WO 9313097 AL、WO 9500511 A1、Hirao 等在 Bull. Chem. Soc. Jpn. (1973, 46, 1826)、Carboni 等在 Gazz. Chim. Ital. (1972, 102, 253 和 264)、Carboni 等在 Gazz Chim. Ital.(1971, 101, 129 和 133 及 137)、Bowie J. Chem. Soc. Perk Trans I (1972, 1106)、Brown J. Org Chem. (1965, 30, 1607)、Quequiner 等在 Can. J. Chem.(1992, 70, 2828)、Reynolds 等在 J. Chem. Soc. Perk Trans II (1988, 4, 551)、Nagai 等的 JP 51054596 以及 Sato 等的 JP 51054593 中所述方法制备。

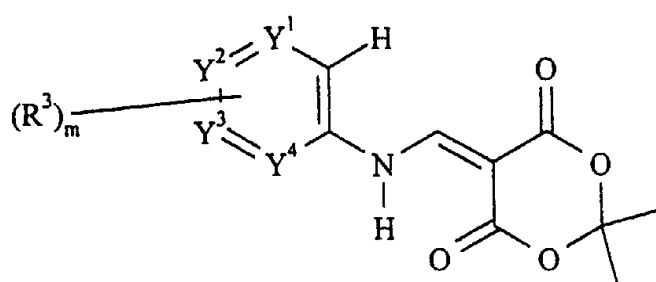
式 X 化合物及其盐可以通过如使式 XI 化合物:



(XI)

与式 XII 化合物: R^6-X^1-H (XII) 反应制备, 其中 R^1 、 R^3 、 m 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 L^1 、 R^6 和 X^1 与上述定义相同。该反应方便在碱(与此前方法(a)中定义相同)存在下、并适当在惰性溶剂或稀释剂(与此前方法(a)中定义相同)存在下、最好在温度如 10-200 °C 范围内(优选 100-150 °C 范围内)进行。

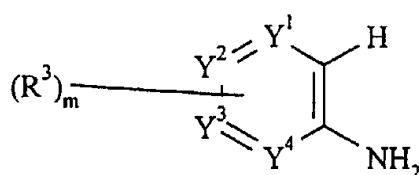
式 X 化合物及其盐也可以通过使式 XIII 化合物环化制备:



(XIII)

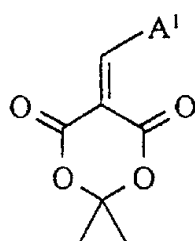
其中 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^3 和 m 与上述定义相同, 从而形成式 X 化合物或其盐。在惰性溶剂或稀释剂如醚像二苯基醚存在下、在高温(优选在 200-300 °C 范围内), 通过加热式 XIII 化合物进行该环化反应。

式 XIII 化合物可以通过如使式 XIV 化合物:



(XIV)

与式 XV 化合物反应制备:

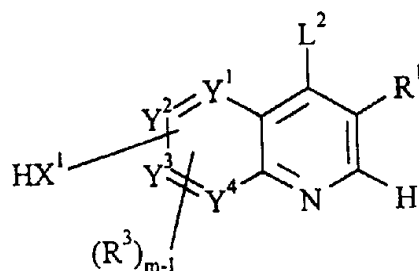


(XV)

(其中 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^3 和 m 如此前所定义, A^1 为烷氧基(优选

C₁₋₄烷氧基)基团)。在作为溶剂的醇如乙醇存在下，并于温度范围为如 20-100 °C (优选范围为 50-100 °C) 时，该反应可容易地进行。

式 III 化合物及其盐也可以通过使式 XVI 化合物：

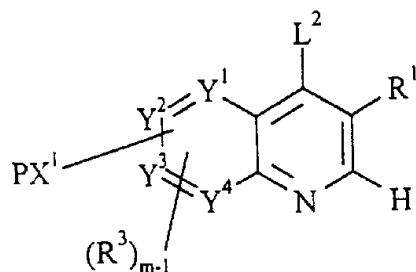


(XVI)

(其中 Y¹、Y²、Y³、Y⁴、R¹、R³、m 和 X¹ 如此前所定义，前提为 X¹ 不是 -CH₂-, L² 代表可置换的保护部分) 与此前所定义的式 VII 化合物反应制备，从而得到式 III 化合物(其中 L¹ 为 L² 所代表)。

可容易的使用式 XVI 化合物，其中 L² 代表氯代基团或苯氧基基团，如果需要，它可以带有多至 5 个取代基，优选多至 2 个取代基，选自卤代、硝基和氰基。在此前方法(c)所述的条件下，可以容易的进行上述反应。

此前所定义的式 XVI 化合物及其盐可以通过例如将式 XVII 化合物去保护而制备：



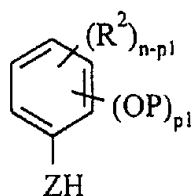
(XVII)

(其中 R¹、R³、m、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、P、X¹ 和 L² 如此前所定义)。通过文献中已知的技术可以进行去保护，例如此处 P 代表苯甲

基，通过氢解或通过用三氟乙酸处理可以进行去保护。

如果需要，式 III 的一种化合物可以转化为其中 L^1 部分不同的另外一种式 III 化合物。所以，通过将式 III 化合物(其中 L^1 不是卤代)水解可以将式 III 化合物(其中 L^1 不是卤代，例如为任选取代的苯氧基)转化为其中 L^1 为卤代的式 III 化合物，从而得到如此前所定义的式 X 化合物，然后通过将卤化物引入式 X 化合物(如此前定义所获得的)得到 L^1 为卤代的式 III 化合物。

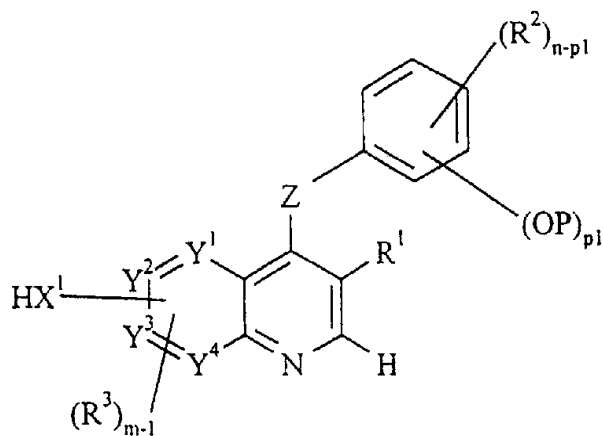
(ii)作为本发明另外特征的式 V 化合物及其盐可以通过将此前所定义的式 III 化合物与式 XVIII 化合物反应制备：



(XVIII)

(其中 R^2 、 n 、 Z 、 $p1$ 和 P 如此前所定义)。该反应可以如此前方法(a)所述进行。

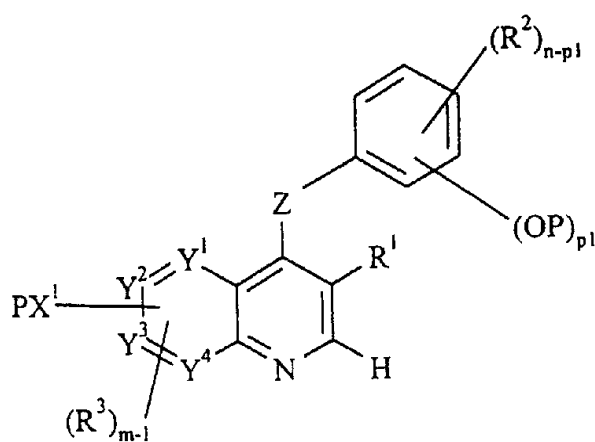
式 V 化合物及其盐也可以通过将式 XIX 化合物：



(XIX)

(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z 、 X^1 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 P 、 $p1$ 、 m 和 n 如此前所定义, 前提为 X^1 不是 $-CH_2-$) 与此前所定义的式 VII 化合物反应制备。该反应可以如此前过程(c)所述进行。

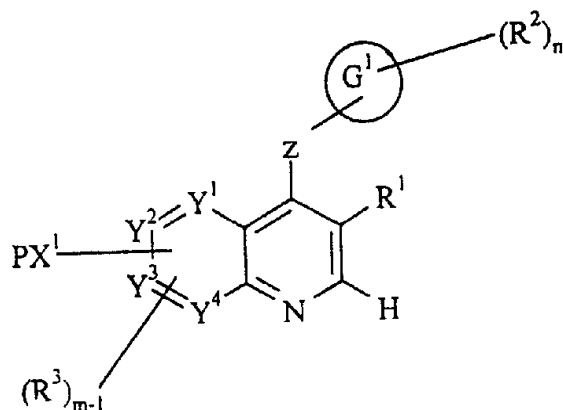
5 作为构成本发明另一特征的式 XIX 化合物及其盐, 可以在此前(a)中所述的条件下, 通过将此前所述的式 XVII 与式 XVIII 化合物反应, 得到式 XX 化合物:



(XX)

(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 P 、 X^1 、 m 、 $p1$ 和 n 如此前所定义), 然后将式 XX 化合物如上面(i)中所述去保护来制备。此前所述的式 XX 化合物及其盐构成本发明的另一个特征。

(iii)构成本发明另一个特征的此前所述的式 VI 化合物及其盐可以通过前面(i)中所述的方法, 将式 XXI 化合物去保护制备:



(XXI)

(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 G^1 、 P 、 X^1 、 m 和 n 如此前所定义)。

式 XXI 化合物及其盐，可以在此前(a)中所述的条件下，通过将此前定义的式 XVII 与式 IV 化合物反应，得到式 XXI 化合物及其盐。

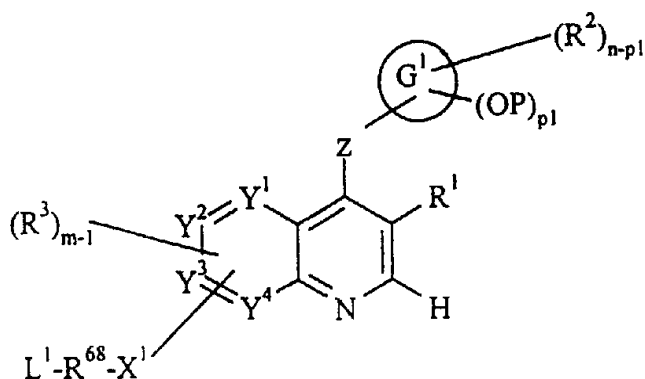
(iv)构成本发明另一特征的此前所定义的式 VIII 化合物及其盐可以通过使此前所定义的式 VI 化合物与式 XXII 化合物反应制备：



(其中 L^1 和 R^{68} 如此前所定义)，从而得到式 VIII 化合物。例如通过前面(c)所述的方法可以进行上述反应。

式 VIII 化合物及其盐也可以通过例如前面(b)所述的方法将式 XXIII 化合物去保护而制备：

5



(XXIII)

10 (其中 L^1 、 R^{68} 、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 G^1 、 P 、 m 、 n 和 $p1$ 如此前所定义)。

如此前定义的式 XXIII 化合物及其盐构成本发明的另一个特征，它可以在此前(c)中所述的条件下，通过将此前所定义的式 XIX 与式 XXII 化合物反应制备。

15

(V)通过已知的用于制备取代的苯基或取代的或未取代的杂芳基的方法可以制备式 IV 化合物。特别的，根据下列所述的类似的方法可以制备氨基吡啶：Cockerill 等 WO970369 A1; Davies, J. Chem. Soc., 1955, 2412-2418; Pernot 等, Bull. Soc. Chim. France, 1958, 152, 156; Pfannstiel 等, Chem. Bericht., 1942, 75, 1096; US 2787515, 1955; CH 543515, 1973; Boyer 等, J.Chem. Res. miniprint 1990, 11, 3601; Boyer 等, Heterocycles 1995, 41, 487。

20

(vi)通过实施例 14 所述的类似过程可以制备式 I 化合物及其盐(其中 R^1 为氟代)。

25

当需要式 Id 化合物的药学上可接受的盐时，它可以应用常规的方法，通过例如使所述化合物与一种酸反应而制备，该酸具有药学上可接受的阴离子。

此处所定义的许多中间体是新的，例如，式 V、VI、VIII、XIX、XX 和 XXIII，并作为本发明的另一特征提供。

式 III、X 和 XXI 的中间体也被用来作为本发明的另一特征提供。

化合物的鉴定是必要的, 该化合物有效地抑制与 VEGF 受体如 Flt 和/或 KDR 有关的酪氨酸激酶活性, 并抑制血管发生和/或血管通透性增加, 这也是本发明的主题。上述性质可以应用下面所列的一个或多个过程评价:

(a) 体外受体酪氨酸激酶抑制试验

该试验测定受试化合物抑制酪氨酸激酶活性的能力。可以通过全基因合成(Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987)或通过克隆获得编码 VEGF 或表皮生长因子(EGF)受体细胞质域的 DNA。然后将其在适当的表达系统中表达以获得具有酪氨酸激酶活性的多肽。例如我们已经发现通过在昆虫细胞中重组蛋白的表达获得的 VEGF 和 EGF 受体细胞质域显示内在的酪氨酸激酶活性。在为 VEGF 受体 Flt (Genbank accession 第 X 51602 号)的情况下, 编码大部分细胞质域的 1.7 kb 的 DNA 片段 (以甲硫氨酸 783 为起始位点并包括终止密码子, 由 Shibuya 等在 Oncogene 1990, 5: 519-524 中描述)是由 cDNA 中分离并克隆入杆状病毒置换型载体(例如 pAcYM1(见 The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L. A. King and R. D. Possee, Chapman and Hall, 1992), 或 pAc 360 或 pBlueBacHis(由 Invitrogen Corporation 获得)). 用病毒 DNA(如 Pharmingen BaculoGold)将该重组构建物共-转染入昆虫细胞(如 Spodoptera frugiperda 21 (Sf21))以制备重组杆状病毒(重组 DNA 分子的装配方法和重组杆状病毒的制备及应用的细节可在标准教科书中发现, 例如 Sambrook 等在 1989 年出版的 Molecular Cloning-A Laboratory Manual 第 2 版, Cold Spring Harbour Laboratory Press, 以及 O'Reilly 等在 1992 年出版的 Baculovirus Expression Vectors-A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, 纽约)。对于其它用于测定的酪氨酸激酶而言, 可以以类似的方法克隆并表达由甲硫氨酸 806(KDR, Genbank accession 第 L04947 号)

和甲硫氨酸 668 (EGF 受体, Genbank accession 第 X00588 号)起始的细胞质片段。

对于 cFlt 酪氨酸激酶活性的表达而言, 以 3 的感染复数用噬斑-
纯的 cFlt 重组病毒感染 Sf21 细胞并在 48 小时后收获。用冰冷的磷酸
5 盐缓冲液(PBS, 10mM 磷酸盐, pH 7.4, 138mM 氯化钠、 2.7mM 氯化钾)
洗涤收获的细胞, 然后再悬浮于冰冷的 HNTG/PMSF (20mM Hepes pH
7.5, 150mM 氯化钠, 10% v/v 甘油, 1% v/v Triton X100, 1.5mM 氯化镁,
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 在用前由新配制的 100mM 甲醇溶液中加入), 每 1
10 千万个细胞加入 1ml HNTG/PMSF。于 4 °C 将悬浮液以 13000rpm 离
心 10 分钟, 取出上清液(酶储备液)并分成数份于 -70 °C 储存。在该测
定中将每批新的酶储备液用酶稀释液(100mM Hepes pH 7.4, 0.2mM 原
钒酸钠, 0.1% v/v Triton X100, 0.2mM 二硫苏糖醇)稀释滴定。对于普通
一批, 1 份酶储备液用 2000 份酶稀释液稀释, 每个测定孔中用 50 μ l
15 稀释的酶。

用含有酪氨酸的无规共聚物(如聚(Glu、Ala、Tyr) 6:3:1 (Sigma
P3899))制备底物溶液的储备液, 于 -20 °C 以 1mg/ml 的 PBS 储备液储
存并用 PBS 以 1:500 稀释用于平板包被。

在测定前一天, 将 100 μ l 稀释的底物溶液分散于测定板(Nunc
20 maxisorp 96-孔免疫板)的所有孔中, 将其密封并于 4 °C 过夜。

在测定的当天, 将底物溶液弃去, 将测定板孔用 PBST (含有 0.05%
v/v Tween 20 的 PBS)洗涤一次, 用 50mM Hepes pH 7.4 洗涤一次。

用 10%二甲基亚砷(DMSO)稀释受试化合物, 将 25 μ l 稀释的化合
物转移至洗涤的测定板孔中。“总”对照孔用 10% DMSO 代替化合物。
25 将 25 μ l 40mM 含有 8 μ M 腺苷-5'-三磷酸(ATP)的氯化镁(II)溶液加至所
有的试验孔中, “空白”对照孔除外, 该孔含有氯化镁(II), 而不含
ATP。向每孔中加入 50 μ l 新稀释的酶开始反应, 于室温下将培养板孵

育 20 分钟。然后弃去液体，将孔用 PBST 洗涤两次。将 100 μ l 小鼠 IgG 抗-磷酸酪氨酸抗体(Upstate Biotechnology Inc. 产品号 05-321，用含有 0.5% w/v 牛血清白蛋白(BSA)的 PBST 以 1:6000 稀释)加至各孔中，于室温下将板孵育 1 小时，弃去液体，用 PBST 洗涤所述孔两次。加入 100 μ l 马辣根过氧化物酶(HRP)-连接的绵羊抗小鼠 IgG 抗体(Amersham 产品号 NXA931，用含有 0.5% w/v BSA 的 PBST 以 1:500 稀释)，于室温下将所述板孵育 1 小时，弃去液体，用 PBST 洗涤两次所述孔。向各孔中加入 100 μ l 2,2'-连氨基-双-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)(ABTS)溶液(用一片 50mg 的 ABTS (Boehringer 1204 521)在 50ml 新制备的 50mM 磷酸盐-柠檬酸盐缓冲液(pH 5.0) + 0.03%过硼酸钠(每 100ml 蒸馏水中含有 1 份磷酸盐柠檬酸盐缓冲液和过硼酸钠(PCSB)胶囊(Sigma P4922)制备)。于室温下将各板孵育 20-60 分钟至用板读数分光光度计于 405nm 处测定时“总”对照孔的光密度约为 1.0。用“空白”(无 ATP)和“总”(无化合物)对照值确定得到 50%酶活性抑制的受试化合物的稀释度范围。

(b) HUVEC 增生的体外测定

该测定检测受试化合物抑制生长因子刺激的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)增生的能力。

在 MCDB 131 (Gibco BRL) + 7.5% v/v 胎牛血清(FCS)中分离 HUVEC 细胞，并以 1000 细胞/孔的浓度平铺于(以 2-8 代传代细胞)96 孔培养板中的 MCDB 131 + 2% v/v FCS + 3 μ g/ml 肝素 + 1 μ g/ml 氢化可的松。最少 4 小时后，给予适当的生长因子(即 VEGF 3ng/ml, EGF 3ng/ml 或 b-FGF 0.3ng/ml)和化合物。然后于 37 $^{\circ}$ C 将所述培养物在 7.5% 二氧化碳中孵育 4 天。在第 4 天，用 1 μ Ci/孔氚标的胸苷(Amersham 产品 TRA61)脉冲培养物并孵育 4 小时。用 96 孔培养板捕获仪(Tomtek)收获细胞，然后用 β -培养板计数器测定氚的掺入。用以 cpm 表示的细胞中放射活性的掺入来测定化合物对生长因子刺激的细胞增生的抑制。

(c) 大鼠体内子宫红肿测定

该试验检测化合物降低雌激素刺激后前 4-6 小时产生的大鼠子宫重量急剧增加的能力。很久以来人们已知子宫重量的早期增加是由于子宫维管结构渗透性增加引起的红肿产生的, 最近 Cullinan-Bove 和 Koos (Endocrinology, 1993, 133: 829-837) 证明与子宫中 VEGF mRNA 表达增加存在紧密的时间联系。我们已发现用中和 VEGF 的单克隆抗体对大鼠进行治疗可以显著降低子宫重量的急剧增加, 该发现证明子宫重量的增加是由 VEGF 介导的。

通过单次皮下注射溶剂中的苯甲酸雌二醇酯(2.5 μ g/鼠)或仅仅注射溶剂对数组 20-22 天龄的大鼠进行处理。将溶剂组作为未刺激的对照组。在给予苯甲酸雌二醇酯前各个时间口服给予受试化合物。给予苯甲酸雌二醇酯 5 小时后, 将这些大鼠人道地致死, 解剖出子宫、吸干并称重。记录用受试化合物和苯甲酸雌二醇酯处理组中子宫重量的增加并与单独的苯甲酸雌二醇酯处理组经 Student T 检验比较。

$p < 0.05$ 时, 认为对苯甲酸雌二醇酯的抑制作用具有显著性差异。

根据本发明的另一方面提供药用组合物，该组合物含有上述定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂或载体，所述组合物为下列形式的一种：(i) 口服给药的片剂、锭剂、胶囊剂；(ii) 胃肠外注射剂(包括静脉、皮下、肌肉、血管内或输注)，如无菌溶液、悬浮液或乳液；(iii) 局部给药的膏剂、贴剂或霜剂；或(iv) 直肠给药的栓剂。一般可以用常规的赋形剂根据常规方法制备上述组合物。

最好以单位剂型提供本发明的组合物。所述化合物一般以每平方米动物的体表面积给予 5-5000mg，即以约 0.1-100mg/kg 的剂量范围给予温血动物。一般单位剂量为如 1-100mg/kg、优选 1-50mg/kg，该剂量一般可提供治疗有效量。单位剂型如片剂或胶囊剂通常含有如 1-250mg 活性组分。

根据本发明的另一个方面, 提供上述定义的式 I 化合物或其药学

上可接受的盐在治疗人或动物的方法中的用途。

我们发现本发明的化合物可以抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶活性，因此具有抗血管发生作用并/或具有降低血管通透性的能力。

因此，本发明的另一个方面提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐在生产用于在温血动物如人中产生抗血管发生和/或血管通透性降低作用的药物中的用途。

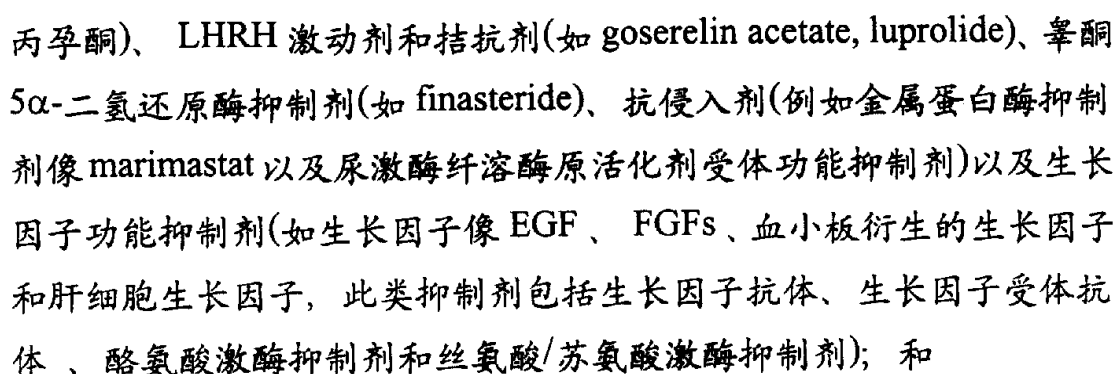
根据本发明的另一个方面，提供在需要此治疗的温血动物如人中产生抗血管发生和/或血管通透性降低作用的方法，该方法包括给予所述动物有效量的上述定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

如上所述，治疗或预防上述疾病所需的剂量的大小需要根据治疗的宿主、给药的途径以及治疗的疾病的严重程度变化。最好每日使用的剂量范围为 1-50mg/kg。然而，每日的剂量应根据治疗的宿主、给药的具体途径以及治疗的疾病的严重程度变化。因此最佳剂量应由治疗特定病人的医生决定。

上述定义的抗血管发生和/或血管通透性降低治疗适用于单一治疗，也可以包括一种或多种除本发明化合物外的物质和/或治疗。此类联合治疗可以通过同时、顺序或独立给予治疗的单独组分获得。在医学肿瘤学领域，正常的实践为联合使用不同形式的治疗方法以治疗患有癌症的各个病人。在医学肿瘤学领域，除上述定义的抗血管发生和/或血管通透性降低治疗外，此类联合治疗的其它方法为：手术、放疗或化疗。化疗包括三种主要类型的治疗药物：

(i) 以不同于上述定义的机理起作用的其它抗血管发生药(如 linomide、整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂、制管张素、丙亚胺(razoxin)、酞胺哌啶酮)。

(ii) 细胞抑制剂如抗雌激素(像他莫昔芬、toremifene、raloxifene、droloxifene、iodosyfene)、孕激素(如甲地孕酮乙酸酯)、芳香酶抑制剂(例如 anastrozole、letrozole、vorazole、exemestane)、抗孕激素、抗雄性激素(例如氟利胺、nilutamide、bicalutamide、环



(iii) 在医学肿瘤学中使用的抗增生/抗肿瘤形成药物及它们的组合，如抗代谢剂(如抗叶酸剂类像氨甲蝶呤、氟代嘧啶像5-氟尿嘧啶、嘌呤和阿糖腺苷类似物、阿糖胞苷)；抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素如阿霉素、柔红霉素、epirubicin 和 idarubicin、丝裂霉素-C、更生霉素、光辉霉素)；铂衍生物(如顺铂和卡铂)；烷化剂(如氮芥、右旋苯丙氨酸氮芥、苯丁酸氮芥、busulphan、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝脲、噻替派)；抗有丝分裂剂(如长春花生物碱如长春新碱和 taxoids 像紫杉酚、taxotere)；拓扑异构酶抑制剂(如表鬼白毒素像表鬼白毒吡喃葡萄糖苷和表鬼白毒噻吩葡萄糖苷、安吡啶、托泊替堪)。

如上所述，上述定义的本发明的化合物的重要性在于它们的抗血管发生和/或血管通透性降低作用。因此，预期本发明的化合物可以用于多种疾病，包括癌症、糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、Kaposi氏肉瘤、血管瘤、急性和慢性肾病、粉瘤、动脉再狭窄、自身免疫病、急性炎症和视网膜血管增生眼病。特别是预期本发明的化合物可以抑制与 VEGF 有关的原发性和复发性实体瘤的生长，特别是那些主要依赖于 VEGF 生长和扩散的原发性和复发性实体瘤，包括例如部分结肠瘤、乳腺癌、前列腺瘤、肺癌、外阴瘤和皮肤瘤。

除可以用于医疗中外, 式 I 化合物及其药学上可接受的盐也可以用作开发的药理工具以及在实验室动物(如猫、狗、兔、猴子、大鼠和小鼠)中评价 VEGF 受体酪氨酸激酶活性抑制剂作用以寻找新药的体外和体内测试体系的标准。

可以理解在该说明书中使用的术语“醚”指乙醚。

通过下列非限定实施例可以进一步说明本发明，除特别指明外：

- (i) 蒸发在真空下经旋转蒸发进行，后处理步骤在去除残留固体（如过滤干燥剂）后进行；
- (ii) 操作在室温即 18-25 °C、于惰性气体如氩气下进行；
- 5 (iii) 柱层析(快速方法)和中压液相层析(MPLC)在由 E. Merck, Darmstadt, Germany 获得的 Merck Kieselgel 硅胶(Art. 9385)或 Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303)反相硅胶上进行；
- (iv) 给出产率仅仅为了说明而不是必需获得的最大值；
- (v) 熔点未校正，用 Mettler SP 62 自动熔点仪、油浴装置或 Koffler
- 10 热板装置测定；

(vi) 式 I 终产物的结构用核磁(一般为质子)共振(NMR)和质谱技术证实；质子核磁共振的化学位移值用 δ 表示，峰的多重性表示如下：
s，单峰； d，双峰； t，三峰； m，多峰； br，宽峰； q，四峰；

(vii) 中间体一般未完全鉴定，纯度用薄层层析(TLC)、高效液相

15 层析(HPLC)、红外(IR)或 NMR 分析评价；

(viii) 石油醚指在沸点 40-60 °C 的馏分

(ix) 使用下列缩写：

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

DMSO: 二甲基亚砷

20 TFA: 三氟乙酸

NMP: 1-甲基-2-吡咯烷酮

DMAP: 4-二甲基氨基吡啶

实施例 1

于回流下，将 4-氯-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐(300mg, 1mmol)和 2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺(141mg, 1mmol)在异丙醇(10ml)中

25 加热 2 小时。使该混合物冷却，过滤收集沉淀的产物，用丙酮洗涤，干燥得到 6-氟基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐(273mg, 68%)。 m.p. 300-302 °C

$^1\text{HNMR}$ 光谱: (DMSO-d_6) 2.2 (s, 3H); 3.4 (s, 3H); 3.8 (t, 2H); 4.4 (t, 2H); 6.5 (dd, 1H); 6.9 (d, 1H); 7.7 (s, 1H); 8.5 (d, 1H); 9.4 (s, 1H); 9.9 (br s, 1H); 11.2 (br s, 1H)

MS-ESI: 368 $[\text{MH}]^-$

5 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{F} \cdot \text{HCl}$ 元素分析实测值: C 59.3; H 4.8; N 10.2

计算值: C 57.5; H 4.7; N 10.4%

根据下述制备原料:

于 0°C , 用 30 分钟将氯代甲酸甲酯(6.8ml, 88mmol)加至 4-氯代-2-甲基苯酚(10g, 79mmol)的 6% 的氢氧化钠水溶液中。将该混合物搅拌 2 小时, 然后用乙酸乙酯(100ml)萃取。用水(100ml)洗涤乙酸乙酯萃取物, 干燥(硫酸镁), 真空去除溶剂, 得到 4-氯代-2-甲基苯基甲基碳酸酯(11.4g, 78%), 为油状物。

$^1\text{HNMR}$ 光谱: (DMSO-d_6) 2.14 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 7.05 (m, 1H); 7.1-7.25 (m, 2H)

15 将浓硝酸(6ml)和浓硫酸(6ml)的混合物缓慢加至 4-氯代-2-甲基苯基甲基碳酸酯(11.34g, 62mmol)的浓硫酸(6ml)溶液中, 以保持混合物的温度低于 50°C 。将该混合物搅拌 2 小时, 然后加入冰/水, 过滤收集沉淀的产物。粗品产物经硅胶层析纯化, 用二氯甲烷/己烷并逐渐增加为极性混合物甲醇/二氯甲烷(1:19)洗脱, 得到 4-氯代-2-甲基-5-硝基苯酚(2.5g, 22%), 为固体。

20 $^1\text{HNMR}$ 光谱: (DMSO-d_6 ; CD_3COOD) 2.31 (s, 3H); 7.38 (d, 1H); 7.58 (d, 1H)

MS-ESI: 171 $[\text{MH}]^+$

25 于回流下, 将 4-氯代-2-甲基-5-硝基苯酚(2.1g, 13mmol)、铁粉(1g, 18mmol)和硫酸铁(II) (1.5g, 10mmol)在水(40mg)中的混合物加热 4 小时。使该混合物冷却, 用 2M 氢氧化钠水溶液中和, 用乙酸乙酯(100ml)萃取。干燥(硫酸镁)乙酸乙酯萃取物, 蒸发去除溶剂, 得到 2-氯代-5-羟基-4-甲基苯胺(0.8g, 47%), 为固体。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.94 (s, 3H); 4.67 (s, 2H); 6.22 (d, 1H); 6.65 (d, 1H); 8.68 (s, 1H)

MS-ESI: 142 [MH]⁺

将氢化钠(300mg, 80%的矿物油中的悬浮液, 10mmol)加至在
5 NMP (5ml)中的 2-甲氧基乙醇(0.76g, 10mmol)中, 将该混合物搅拌 15
分钟。加入 4-氨基-2-氯代苄腈(1.5g, 10mmol), 于 100 °C 将该混合物加
热 5 小时。冷却该混合物, 用水稀释, 用乙酸乙酯(3 x 50ml)萃取。干
燥(硫酸镁)合并的萃取物, 蒸发去除溶剂。残留物经层析纯化, 用极
性增加的二氯甲烷/乙酸乙酯的混合物洗脱, 得到 4-氟基-3-(2-甲氧基
10 乙氧基)苯胺(760mg, 40%), 为深黄色油状物。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.36 (s, 3H); 3.67 (t, 2H); 4.10 (t, 2H); 6.1 (s, 2H); 6.20 (dd, 1H); 6.23 (s, 1H); 7.20 (d, 1H)

MS-ESI: 193 [MH]⁺

于回流下, 将 4-氟基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯胺(760mg, 4mmol)和
15 2,2-二甲基-5-甲氧基亚甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(1.0g, 5.4mmol)
(Montatsh. Chem. 1967, 98, 564)在乙醇(20ml)中加热 1 小时。冷却该混
合物, 过滤收集固体, 得到 5-((4-氟基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)亚
甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(840mg, 61%), 为橙色固体。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.7 (s, 6H); 3.4 (s, 3H); 3.7 (t, 2H); 4.4 (t, 2H);
20 7.3 (dd, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.7 (d, 1H); 8.7 (br d, 1H); 11.3 (br d, 1H)

MS-ESI: 347 [MH]⁺; 289 [MH-C₃H₆O]⁺

于 250 °C, 将 5-((4-氟基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)亚甲基)-2,2-
二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(840mg, 2.4mmol)逐份加至联苯(8ml)和
苯基醚(22ml)的混合物中, 于该温度下将混合物搅拌 30 分钟。冷却该
25 混合物, 加入己烷, 过滤收集固体产物, 使其从二氯甲烷/甲醇/己烷中
结晶得到 6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,4-二氢喹啉-4-酮(230mg,
38%)。

m.p. 344-246 °C

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.4 (s, 3H); 3.8 (t, 2H); 4.3 (t, 2H); 6.0 (d, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.9 (t, 1H); 8.3 (s, 1H); 9.4 (s, 1H); 11.7 (br d, 1H)

于回流下, 将 6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,4-二氢喹啉-4-酮(1.9g, 7.8mmol)和 DMF (0.2ml)在亚硫酸氯(50ml)中加热 2 小时。蒸发去除过量的亚硫酸氯, 将残留物与甲苯共沸, 真空干燥, 得到 4-氯-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐(2.4g, 82%), 为固体。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.35 (s, 3H); 3.75 (t, 2H); 4.40 (t, 2H); 7.72 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.7 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.90 (d, 1H)

MS-ESI: 263 [MH]⁺; 205 [MH-C₃H₆O]⁺

10 实施例 2

于 120 °C, 将 4-氯代-6,7-二甲氧基喹啉(0.2g, 0.89mmol)和 4-氯代-2-氟代-5-羟基苯胺(173mg, 1mmol) (根据 EP 61742 A2 所述制备)在 2-戊醇(2.5ml)中加热 6 小时。过滤收集产生的固体, 用异丙醇洗涤, 然后用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 4-(4-氯代-2-氟代-5-羟基苯胺基)-6,7-二甲氧基喹啉盐酸盐(231mg, 67%), 为白色固体。

m.p. 312-318 °C

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.95 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 6.52 (dd, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.4 (d, 1H); 10.6 (s, 1H); 10.8 (s, 1H)

20 MS-ESI: 349 [MH]⁺

C₁₇H₁₄N₂O₃ClF 1HCl 元素分析实测值: C 52.6; H 4.0; N 7.3

计算值: C 53.0; H 3.9; N 7.3%

根据下述制备原料:

于回流下, 将 6,7-二甲氧基-1,4-二氢喹啉-4-酮(3g, 14mmol) (J. Chem. Soc. 1940, 1209)在亚硫酸氯(60ml)和 DMF (0.3ml)中的悬浮液加热 3 小时。蒸发去除过量的亚硫酸氯, 将残留物与甲苯共沸, 用乙醚洗涤, 得到 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉盐酸盐。

将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉盐酸盐溶于乙酸乙酯中, 用饱和的碳酸

氢钠溶液和盐水依次洗涤该溶液，干燥(硫酸镁)，蒸发去除挥发物。

粗品产物经快速层析纯化，用二氯甲烷/乙腈(9/1 然后 8/2)洗脱，得到 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(2.5g, 80%)，为黄色固体。

m.p. 131-132 °C

¹H NMR 光谱: (CDCl₃) 4.05 (s, 3H); 4.1 (s, 3H); 7.35 (d, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 8.6 (d, 1H)

MS-ESI: 223 [MH]⁺

C₁₁H₁₀NO₂Cl 元素分析实测值: C 58.7; H 4.7; N 6.1

计算值: C 59.1; H 4.5; N 6.3%

10 实施例 3

于氢气环境、5atm 压力下，将 4-(5-苄氧基-2-氯-4-甲基苯氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉(274mg, 0.5mmol)和 10%钨炭催化剂(274mg)在 DMF (10ml)和甲醇(10ml)中的混合物搅拌 3 小时。通过硅藻土过滤去除催化剂，蒸发去除溶剂。将产生的固体悬浮于乙醚中，
15 过滤收集并用二氯甲烷和异丙醇洗涤，得到 4-(2-氯-5-羟基-4-甲基苯氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉(134mg, 60%)。

m.p. 210-217 °C

¹H NMR 光谱: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2.05 (t, 2H); 2.17 (s, 3H); 2.62 (br s, 4H); 2.68 (t, 2H); 3.65 (t, 4H); 3.95 (s, 3H); 4.22 (t, 2H); 6.48 (d, 1H);

20 6.75 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.52 (s, 1H); 8.48 (d, 1H)

MS-ESI: 443 [MH]⁺

C₂₄H₂₇N₂O₅F 0.4H₂O 元素分析实测值: C 64.1; H 6.5; N 6.1

计算值: C 64.1; H 6.2; N 6.2%

根据下述制备原料:

25 将浓氨水溶液(30ml)加至(4-氯-2-甲基-5-硝基苯基)甲基碳酸酯(6g, 26mmol) (根据 EP 0307777 A2 所述制备)的甲醇(150ml)溶液中，于室温下将该混合物搅拌 1 小时。蒸发去除大部分有机溶剂，使残留物分配于水和乙酸乙酯之间。分离有机层，干燥(硫酸镁)并蒸发去除

挥发物，得到 4-氟-2-甲基-5-硝基苯酚(4.45g, 100%).

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.18 (s, 3H); 7.32 (d, 1H); 7.44 (d, 1H)

于 80 °C，将 4-氟-2-甲基-5-硝基苯酚(4.69g, 27mmol)、苄基溴 (3.59ml, 30mmol)和碳酸钾(7.58g, 55mmol)在 DMF (100ml)中的混合物
5 加热 4 小时。冷却该混合物，用水稀释，搅拌 15 分钟。过滤收集沉淀的产物，用水洗涤并干燥，得到 5-苄氧基-2-氟-4-甲基-1-硝基苯(6.4g, 89%).

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.28 (s, 3H); 5.22 (s, 2H); 7.3-7.5 (m, 6H); 7.70 (s, 1H)

10 将在甲醇(10ml)中的 5-苄氧基-2-氟-4-甲基-1-硝基苯(500mg, 1.9mmol)加至 Raney 镍(75mg)和水合肼(0.47ml, 9.5mmol)的甲醇(10ml)悬浮液中，于回流下加热。将该混合物保持于回流下 15 分钟，然后通过硅藻土过滤去除不溶性物质。用甲醇洗涤滤饼，蒸发从滤液中去除溶剂，得到 5-苄氧基-2-氟-4-甲基苯胺(440mg, 99%).

15 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.02 (s, 3H); 4.88 (s, 2H); 4.98 (s, 2H); 6.44 (d, 1H); 6.76 (d, 1H); 7.3-7.5 (m, 5H)

于 10 °C，将亚硝酸钠(1.68g, 24mmol)的水(3.5ml)溶液加至 5-苄氧基-2-氟-4-甲基苯胺(4.7g, 20mmol)的乙酸(25ml)和 70%硫酸(25ml)溶液中。于 10 °C 将该混合物搅拌 20 分钟，加入硝酸铜(II)三水合物(481g, 2mol)的水(790ml)溶液，接着加入氧化铜(II) (3g, 19mmol)。将该混合物搅拌 3 小时，然后用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤有机层，干燥(硫酸镁)并蒸发去除溶剂。残留物经柱层析纯化，用石油醚/乙醚(85/15)洗脱，得到 5-苄氧基-2-氟-4-甲基苯酚(1.25g, 27%)，为橙色油状物。

20 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.07 (s, 3H); 5.02 (s, 2H); 6.59 (d, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.30-7.45 (m, 5H); 9.51 (br s, 1H).

于 100 °C 搅拌 Meldrum 氏酸(32g, 22.2mmol)的原甲酸甲酯(200ml)溶液。加入 3-羟基-4-甲氧基苯胺(28g, 20mmol)，于回流下将该溶液加热 15 分钟。冷却后，于室温下将该混合物搅拌过夜。过滤收集沉淀，

用原甲酸甲酯和乙醚依次洗涤，真空干燥，得到 5-((3-羟基-4-甲氧基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(47.5g, 82%)。

¹HNMR 光谱: (CDCl₃) 1.75 (s, 6H); 3.92 (s, 3H); 5.9-6.0 (br s, 1H); 6.72 (dd, 1H); 6.9 (m, 2H); 7.26 (s, 1H); 8.55 (d, 1H)

5 于 65 °C，将 5-((3-羟基-4-甲氧基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(20g, 69mmol)、碳酸钾(12.4g, 90mmol)和苄基溴(15.4g, 90mmol)在 DMF (100ml)中的混合物加热 2 小时。蒸发从该混合物中去除三分之二的 DMF，用水稀释该混合物，用 5M 盐酸将 pH 调至 4，用乙酸乙酯萃取。用水和盐水依次洗涤合并的萃取物，干燥(硫酸镁)，蒸发去除挥发物。用乙醚研磨固体残留物，过滤收集并真空干燥，得到 5-((3-苄氧基-4-甲氧基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(22g, 83%)，为奶油色固体。

10 ¹HNMR 光谱: (CDCl₃) 1.75 (s, 6H); 3.9 (s, 3H); 5.17 (s, 2H); 6.8 (s, 1H); 6.82 (dd, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.35 (dd, 1H); 7.4 (t, 2H); 7.48(d, 2H); 8.5 (d, 1H)

15 MS-ESI: 406 [MNa]⁺

C₂₁H₂₁NO₆ 元素分析实测值: C 65.7; H 5.8; N 3.5

计算值: C 65.8; H 5.5; N 3.7%

20 将 5-((3-苄氧基-4-甲氧基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(10g, 26mmol)快速加至于回流下加热的苯基醚(150ml)

中。将该混合物维持于剧烈回流下 5 分钟，将其冷却至 45 °C，然后倾至石油醚中。过滤收集产生的固体，经柱层析纯化，用二氯甲烷/甲醇(95/5，然后 90/10 和 85/5 依次洗脱)，得到 7-苄氧基-6-甲氧基-1,4-二氢喹啉-4-酮(6g, 82%)，为黄色固体。

25 m.p. 235-236 °C

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.83 (s, 3H); 5.19 (s, 2H); 5.95 (d, 1H); 7.06 (s, 1H); 7.3-7.5 (m, 6H); 7.75 (d, 1H)

MS-ESI: 281 [MH]⁺

$C_{17}H_{15}NO_3 \cdot 0.9H_2O$ 元素分析实测值: C 68.9; H 5.5; N 4.7

计算值: C 68.6; H 5.7; N 4.7%

于回流下, 将 7-苄氧基-6-甲氧基-1,4-二氢喹啉-4-酮(3.37g, 13mmol)在亚硫酸氯(50ml)和 DMF (0.25ml)中的悬浮液加热 1 小时。

5 蒸发去除过量的亚硫酸氯, 将残留物与甲苯共沸, 用乙醚研磨, 过滤收集产物, 真空干燥, 得到 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉盐酸盐(3.9g, 89%)。

m.p. 191-192 °C

^1H NMR 光谱: ($CDCl_3$) 4.10 (s, 3H); 5.41 (s, 2H); 7.4 (dd, 1H); 7.43 (t, 2H); 7.49 (s, 1H); 7.58 (d, 2H); 7.70 (d, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.60 (d, 1H)

MS-ESI: 300 [MH]⁺

$C_{17}H_{14}NO_2 \cdot C_{10}H_7O \cdot 0.95 HCl$ 元素分析实测值: C 59.0; H 4.7; N 3.9

计算值: C 58.8; H 4.8; N 4.0%

15 于回流下, 将 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉盐酸盐(6.8g, 20mmol)的 TFA (80ml)溶液加热 5.5 小时。蒸发去除挥发物, 将残留物悬浮于水中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液将该混合物的 pH 调至 7。过滤收集产生的固体, 用水和乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 4-氯-7-羟基-6-甲氧基喹啉(4.1g, 98%)。

20 ^1H NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 3.99 (s, 3H); 7.36 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.54 (d, 1H); 8.6 (d, 1H); 10.5-10.7 (br s, 1H)

将偶氮二羧酸二乙酯(120μl, 0.76mmol)滴加至三苯膦(200mg, 0.76mmol)、4-氯-7-羟基-6-甲氧基喹啉(100mg, 0.47mmol)、3-吗啉代-1-丙醇(75mg, 0.52mmol) (Tet. Lett. 1994, 35, 1715)的二氯甲烷(5ml)溶液中。于室温下将该混合物搅拌 4 小时, 蒸发去除溶剂至干, 经柱层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(9:1)洗脱, 得到 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉(105mg, 66%)。

25 ^1H NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 2.05 (m, 2H); 2.62 (br s, 4H); 2.68 (t, 2H); 3.65 (t, 4H); 3.98 (s, 3H); 4.25 (t, 2H); 7.4 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.55 (d, 1H);

8.62 (d, 1H)

将4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉(250mg, 0.74mmol)加至5-苄氧基-2-氟-4-甲基苯酚(257mg, 1.1mmol)和叔丁醇钾(125mg, 1.1mmol)的 DMSO (3ml)溶液中, 于 160 °C 将该混合物加热 1.5 小时。冷却该混合物, 使其分配于水和乙酸乙酯之间。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 蒸发去除溶剂。残留物经柱层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(95:5)洗脱, 得到 4-(5-苄氧基-2-氟-4-甲基苯氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉(105mg, 69%)。

¹HNMR 光谱: (CDCl₃) 2.1-2.2 (m, 2H); 2.31 (s, 3H); 2.5 (br s, 4H); 2.6 (t, 2H); 3.75 (t, 4H); 4.05 (s, 3H); 4.3 (t, 2H); 5.02 (s, 2H); 6.34 (d, 1H); 6.76 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.3-7.4 (m, 5H); 7.43 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.45 (d, 1H)

MS-ESI: 555 [MNa]⁺

实施例 4

于 70 °C, 将 4-(5-苄氧基-2-氟-4-甲基苯氧基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(198mg, 0.43mmol)的 TFA (4ml)溶液加热 1 小时。然后蒸发去除一半的溶剂, 用水稀释该混合物, 用 2M 氢氧化钠水溶液将 pH 调至 7。用乙酸乙酯萃取混合物水溶液, 分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 蒸发去除溶剂。残留物经柱层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(95:5)洗脱, 得到 6-氟基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(71mg, 44%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.17 (s, 3H); 3.38 (s, 3H); 3.8 (dd, 2H); 4.45 (dd, 2H); 6.65 (d, 1H); 6.8 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.66 (s, 1H); 8.78 (d, 1H); 8.83 (s, 1H); 9.81 (br s, 1H)

MS-ESI: 369 [MH]⁺

C₂₀H₁₇N₂O₄F 元素分析实测值: C 63.9; H 4.8; N 7.2

计算值: C 63.7; H 4.8; N 7.4%

根据下述制备原料:

将 4-氯-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(187mg, 0.71mmol, 根据
实施例 1 中原料制备方法所述制备, 但是用碳酸氢钠水溶液进行处理)
加至 5-苄氧基-2-氟-4-甲基苯酚(248mg, 1mmol, 根据实施例 3 中原料
制备方法所述制备)和叔丁醇钾(120mg, 1mmol)的 DMSO (5ml)溶液
5 中, 然后于 160 °C 将该混合物加热 1.5 小时。用水稀释该混合物, 用
乙酸乙酯萃取。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 蒸发去除
溶剂。残留物经柱层析纯化, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(55:45)洗脱, 然后
经制备性反相 HPLC, 用碳酸铵水溶液(2g/l, 用二氧化碳将 pH 调至
7)和甲醇(20:80)洗脱, 得到 4-(5-苄氧基-2-氟-4-甲基苯氧基)-6-氟基-
10 7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(204mg, 63%)。

¹HNMR 光谱: (CDCl₃) 2.32 (s, 3H); 3.52 (s, 3H); 3.91 (dd, 2H); 4.36 (t,
2H); 5.04 (s, 2H); 6.39 (d, 1H); 6.75 (d, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.3-7.45 (m,
5H); 7.5 (s, 1H); 8.65 (d, 1H); 8.7 (s, 1H)

实施例 5

15 于 150 °C, 将 4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐
(250mg, 0.82mmol)和 3-羟基-4-甲基苯胺(123mg, 1mmol)在 DMF (5ml)
中的混合物加热 30 分钟。用异丙醇稀释该混合物, 过滤收集产生的固
体, 用异丙醇洗涤, 得到 4-(3-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧
基乙氧基)喹啉盐酸盐(168mg, 58%)。

20 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 2.16 (s, 3H); 3.34 (s, 3H); 3.76 (t,
2H); 3.97 (s, 3H); 4.28 (t, 2H); 6.71 (d, 1H); 6.74 (d, 1H); 6.84 (d, 1H);
7.19 (d, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.26 (d, 1H)

MS-ESI: 355 [MNa]⁺

C₂₀H₂₂N₂O₄ · HCl 元素分析实测值: C 61.9; H 6.3; N 7.3

25 计算值: C 61.5; H 5.9; N 7.2%

根据下述制备原料:

于 80 °C, 将 2-甲氧基-5-硝基苯酚(6g, 35mmol)、2-溴代乙基甲基
醚(4ml, 40mmol)、碳酸钾(5.8g, 40mmol)和碘化钾(0.5g)在 DMF (50ml)

中的混合物加热 1 小时。冷却该混合物，倾至水(400ml)中。过滤收集产生的沉淀，用水洗涤，真空干燥，得到 4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)硝基苯(7.75g, 98%)。

¹HNMR 光谱: (CDCl₃) 3.46 (s, 3H); 3.82 (t, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.25 (t, 2H); 6.91 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.92 (dd, 1H)

MS-ESI: 227 [MH]⁺

于氢气环境、3.3atm 压力下，将 4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)硝基苯(7g, 30mmol)和 10%钨炭催化剂(1.4g)在乙酸乙酯(70ml)中的混合物搅拌 1 小时。通过硅藻土过滤去除催化剂，蒸发去除溶剂。将固体残留物悬浮于乙酸乙酯中，过滤收集，真空干燥，得到 4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯胺(6.1g, 100%)。

¹HNMR 光谱: (CDCl₃) 3.4 (s, 3H); 3.75 (t, 2H); 3.8 (s, 3H); 4.12 (t, 2H); 6.24 (dd, 1H); 6.34 (d, 1H); 6.7 (d, 1H)

MS-ESI: 197 [MH]⁺

于 110 °C 将 4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯胺(5g, 25.3mmol)和乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(6ml, 30mmol)加热 30 分钟。加入苯基醚(5ml)，于 240 °C 将该混合物加热 6 小时。冷却该混合物，用石油醚稀释。过滤收集产生的固体，在 Diaion (Mitsubishi 的商标) HP 20SS 树脂柱上经反相层析纯化，用乙腈/水(40:60)洗脱，得到 6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,4-二氢喹啉-4-酮(500mg, 8%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.35 (s, 3H); 3.75 (dd, 2H); 3.85 (s, 3H); 4.18 (dd, 2H); 5.95 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.78 (d, 1H)

MS-ESI: 250 [MH]⁺

于回流下，将 6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,4-二氢喹啉-4-酮(500mg, 2mmol)的亚硫酸氯(10ml)和 DMF (3 滴)中的溶液加热 1 小时。蒸发去除过量的亚硫酸氯，将残留物与甲苯共沸，然后用乙醚研磨。过滤收集固体并真空干燥，得到 4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐(590mg, 95%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.36 (s, 3H); 3.8 (t, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 7.51 (s, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.91 (d, 1H); 8.85 (d, 1H)

实施例 6

于回流下, 将 3-羟基-4-甲基苯胺(68mg, 0.55mmol)和 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉盐酸盐(168mg, 0.5mmol, 根据实施例 3 原料制备方法中所述制备)的 2-乙氧基乙醇(5ml)溶液加热 1 小时。冷却该混合物, 过滤收集沉淀, 用 2-乙氧基乙醇和乙醚依次洗涤, 真空干燥, 得到 7-苄氧基-4-(3-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基喹啉盐酸盐(130mg, 61%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.19 (s, 3H); 4.10 (s, 3H); 5.33 (s, 2H); 6.71 (d, 1H); 6.80 (d, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.35-7.52 (m, 6H); 7.55 (t, 2H); 8.1 (s, 1H); 8.32 (d, 1H); 9.88 (s, 1H)

MS-ESI: 387 [MH]⁺

C₂₄H₂₂N₂O₃ · 0.53H₂O · 0.9 HCl 元素分析实测值: C 67.4; H 5.7; N 6.5

计算值: C 67.2; H 5.6; N 6.5%

实施例 7

于回流下, 将 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉盐酸盐(300mg, 0.73mmol)和 4-氯-2-氟-5-羟基苯胺(130mg, 0.8mmol, 根据 EP 61741 A2 所述制备)的 2-戊醇(15ml)溶液加热 5 小时。过滤收集产生的固体, 用丙酮洗涤, 真空干燥, 得到 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉盐酸盐水合物(283mg, 73%), 为黄色固体。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.38 (t, 2H); 3.15 (dd, 2H); 3.35 (m, 2H); 3.52 (d, 2H); 3.85 (t, 2H); 4.0 (d, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.3 (t, 2H); 6.52 (dd, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.42 (d, 1H); 10.72 (s, 1H); 10.85 (s, 1H); 11.1 (br s, 1H)

MS-ESI: 462 [MH]⁺

C₂₃H₂₅N₃O₄ClF · 0.5H₂O · 2HCl 元素分析实测值: C 50.6; H 5.5; N 7.2

计算值: C 50.8; H 5.2; N 7.7%

根据下述制备原料:

于 60 °C, 将 5-((3-羟基-4-甲氧基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(根据实施例 3 原料制备方法中所述制备)、4-(3-氯丙基)吗啉盐酸盐(680mg, 3.57mmol, J. Amer. Chem. Soc. 1945, 67, 736)的含有碳酸钾(940mg, 7.48mmol)和碘化钾(56mg, 0.34mmol)DMF (25ml)溶液搅拌 2 小时。使该混合物分配于乙酸乙酯和水之间。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤去除不溶性物质, 蒸发去除挥发物。用乙醚研磨残留物, 过滤收集并真空干燥, 得到 5-((3-(3-吗啉代丙氧基)-4-甲氧基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(725mg, 51%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.8 (s, 6H); 2.0 (m, 2H); 2.4-2.5 (m, 4H); 2.55 (t, 2H); 3.7 (t, 4H); 3.9 (s, 3H); 4.25 (t, 2H); 7.08 (d, 1H); 7.15 (dd, 1H); 7.4 (s, 1H); 8.6 (s, 1H)

于回流下, 将 5-((3-(3-吗啉代丙氧基)-4-甲氧基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(700mg, 1.66mmol)的苯基醚(5ml)溶液加热 2 分钟。冷却后, 用乙醚和丙酮研磨残留物。过滤收集固体, 用丙酮和乙醚依次洗涤, 真空干燥, 得到 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-1,4-二氢喹啉-4-酮(207mg, 41%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.05 (m, 2H); 2.45 (br s, 4H); 2.55 (t, 2H); 3.65 (t, 4H); 3.9 (s, 3H); 4.15 (t, 2H); 6.0 (d, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.5 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 11.55 (s, 1H)

于回流下, 将 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-1,4-二氢喹啉-4-酮(200mg, 0.63mmol)的亚硫酸氯(10ml)和 DMF (3 滴)溶液加热 1 小时。蒸发去除挥发物后, 将残留物与甲苯共沸, 用乙醚研磨, 过滤收集, 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)喹啉盐酸盐(240mg, 93%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.35-2.45 (m, 2H); 3.1-3.2 (m, 2H); 3.3 (br s, 2H); 3.5 (d, 2H); 3.9 (t, 2H); 4.0 (d, 2H); 4.1 (s, 3H); 4.4 (t, 2H); 7.55 (s,

1H); 7.85 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.92 (d, 1H); 11.45 (br s, 1H)

实施例 8

依次将粉状氢氧化钾(55mg, 0.98mmol)和 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉
(200mg, 0.89mmol, 根据实施例 2 原料制备方法所述制备)加至在 130
5 °C 加热的 2-氯-5-羟基-4-甲基苯酚(600mg, 4.2mmol)中, 然后于 145 °C
将该混合物搅拌 1.5 小时。冷却该混合物, 使其分配于乙酸乙酯和水
之间, 用 5M 盐酸将水层的 pH 调至 7。分离有机层, 用盐水洗涤,
干燥(硫酸镁), 蒸发去除溶剂。残留物经制备性反相 HPLC 纯化, 用
水/甲醇(90:10 至 30:70)洗脱, 得到 6,7-二甲氧基-4-(2-氯-5-羟基-4-甲
10 基苯氧基)喹啉(65mg, 22%), 为白色固体。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H); 3.95 (s, 6H); 6.48 (d, 1H); 6.75 (d,
1H); 7.21 (d, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.5 (s, 1H); 8.5 (d, 1H); 9.6-9.8 (br s, 1H)
MS-ESI: 330 [MH]⁺

根据下述制备原料:

15 于氢气环境、1.3atm 压力下, 将(4-氯-2-甲基-5-硝基苯基)甲基碳酸
酯(8g, 35mmol, 根据 EP 0307777 A2 所述制备)和氧化铂(IV)
(174mg)在乙醇(100ml)和乙酸乙酯(70ml)中的混合物搅拌 1.5 小时。通
过硅藻土过滤去除催化剂, 蒸发去除溶剂。残留物经柱层析纯化, 用
石油醚/乙酸乙酯(7:3)洗脱, 得到(5-氨基-4-氯-2-甲基苯基)甲基碳酸酯
20 (6.56g, 94%), 为油状物, 结晶。

¹HNMR 光谱: (CDCl₃) 2.09 (s, 3H); 3.66 (br s, 2H); 3.90 (s, 3H); 6.54 (d,
1H); 6.83 (d, 1H)

于 0 °C, 将亚硝酸钠(1.63g, 23mmol)的水(19ml)和冰(48g)中的溶
液滴加至(5-氨基-4-氯-2-甲基苯基)甲基碳酸酯(3.93g, 20mmol)的 35%
25 硫酸(48ml)溶液中。于 0 °C, 将该混合物搅拌 30 分钟, 依次加入硝酸
铜(II)三水合物(467g, 1.93mmol)的水(780ml)溶液和氧化铜(II) (2.65g,
18mmol)。用乙酸乙酯萃取该溶液, 用盐水洗涤有机层, 干燥(硫酸镁),
蒸发去除溶剂。残留物经柱层析纯化, 用石油醚/乙酸乙酯(8:2)洗脱,

得到(4-氟-5-羟基-2-甲基苯基)甲基碳酸酯(2.13g, 53%), 为黄色固体。
¹HNMR 光谱: (CDCl₃) 2.13 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 5.11 (br s, 1H); 6.78 (d, 1H); 6.93 (d, 1H)

将碳酸钾(870mg, 6.3mmol)加至(4-氟-5-羟基-2-甲基苯基)甲基碳酸酯(1.2g, 6mmol)的甲醇(20ml)溶液中, 于 50 °C 将该混合物加热 1 小时。冷却该混合物, 用盐酸将 pH 调至 3, 用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的萃取物, 干燥(硫酸镁), 蒸发去除挥发物。残留物经柱层析纯化, 用石油醚/乙酸乙酯(7:3)洗脱, 得到 2-氟-5-羟基-4-甲基苯酚(603mg, 70%), 为黄色固体。

¹HNMR 光谱: (CDCl₃) 2.15 (s, 3H); 4.56 (br s, 1H); 4.96 (br s, 1H); 6.46 (d, 1H); 6.82 (d, 1H)

实施例 9

作为实施例 8 中所述步骤的一部分, 在柱层析用水/甲醇(90:10 至 30:70)洗脱中萃取第二个化合物, 得到 6,7-二甲氧基-4-(4-氟-5-羟基-2-甲基苯氧基)喹啉(70mg, 24%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.0 (s, 3H); 3.97 (s, 6H); 6.35 (d, 1H); 6.75 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.55 (s, 1H); 8.48 (d, 1H)

MS-ESI: 330 [MH]⁺

实施例 10

于回流下, 将 4-氟-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉盐酸盐(205mg, 0.5mmol, 根据实施例 7 原料制备方法中所述制备)和 2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺(70mg, 0.5mmol, 根据实施例 1 原料制备方法中所述制备)的 2-戊醇(10ml)和 DMF (1ml)溶液加热 5 小时。过滤收集产生的固体, 使其分配于二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液之间。分离有机层, 经柱层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(70:30)洗脱。将纯化的固体产物溶于乙醇中, 加入浓盐酸(0.2ml)。蒸发去除挥发物, 残留物从异丙醇/乙醚中重结晶, 得到 4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉盐酸盐合物(283mg, 73%), 为黄色固体。

^1H NMR 光谱: (DMSO-d_6) 2.21 (s, 3H); 2.32-2.36 (m, 2H); 3.14-3.19 (m, 2H); 3.35-3.39 (m, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.78 (t, 2H); 3.98-4.03 (m, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.30-4.33 (m, 2H); 6.48 (dd, 1H); 6.90 (dd, 1H); 7.15 (dd, 1H); 7.46 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.36 (d, 1H)

5 MS-ESI: 442 $[\text{MH}]^+$

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{F} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ 元素分析实测值: C 52.6; H 6.3; N 7.9

计算值: C 52.4; H 6.2; N 7.6%

实施例 11

10 将 4-氯-2-氟-5-羟基苯胺(97mg, 0.6mmol, 根据 EP 61741 A2 所述制备)加至 4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲基噻唑-4-基甲氧基)喹啉(160mg, 0.5mmol)的含有 5M 氯化氢的异丙醇(0.1ml)溶液的 2-戊醇(5ml)悬浮液中。于回流下, 将该混合物加热 5 小时。过滤收集固体, 用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲基噻唑-4-基甲氧基)喹啉盐酸盐(200mg, 83%)。

15 ^1H NMR 光谱: (DMSO-d_6) 2.7 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 5.3 (s, 2H); 6.55 (dd, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.7 (s, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.4 (d, 1H); 10.5 (br s, 1H); 10.8 (s, 1H)

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClFS} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot 1\text{HCl}$ 元素分析实测值: C 51.1; H 3.9; N 8.3

计算值: C 51.3; H 3.8; N 8.5%

20 根据下述制备原料:

25 将 4-氯甲基-2-甲基噻唑盐酸盐(226mg, 1.23mmol)加至 4-氯-7-羟基-6-甲氧基喹啉(216mg, 1mmol, 根据实施例 3 原料制备方法中所述制备)和碳酸钾(483mg, 3.5mmol)的 DMF (10ml)悬浮液中。于 70 $^{\circ}\text{C}$, 将该混合物搅拌 2.5 小时。蒸发去除挥发物, 残留物分配于乙酸乙酯和水之间。用盐水洗涤有机层, 干燥(硫酸镁), 过滤去除不溶性物质, 蒸发去除挥发物。用乙醚研磨残留物, 过滤收集, 用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲基噻唑-4-基甲氧基)喹啉(352mg, 55%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.7 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 5.3 (s, 2H); 7.4 (s, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.65 (d, 2H); 8.63 (d, 1H)

MS-ESI: 343 [MNa]⁺

实施例 12

5 用类似于实施例 11 合成中所述方法, 使 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉盐酸盐(336mg, 1mmol, 根据实施例 3 原料制备方法中所述制备)与在 2-丁醇(15ml)中的 4-氯-2-氟-5-羟基苯胺(178mg, 1.1mmol, 根据 EP 61741 A2 所述制备)反应, 得到 7-苄氧基-4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基喹啉盐酸盐(200mg, 43%).

10 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 4.01 (s, 3H); 6.5 (m, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.35-7.5 (m, 4H); 7.55 (d, 4H); 7.65 (d, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.4 (d, 1H)

MS-ESI: 425 [MH]⁺

实施例 13

15 向 4-氯-6-甲氧基-7-(3-(3-吡啶基)丙氧基)喹啉(150mg, 0.46mmol)的 2-戊醇(5ml)的悬浮液中加入 4-氯-2-氟-5-羟基苯胺(91mg, 0.55mmol, 根据 EP 61741 A2 所述制备)和 5M 氯化氢的异丙醇(0.1ml)溶液。于回流下, 将该混合物加热 15 分钟, 加入 DMF (3ml)。于回流下, 将该混合物加热 5 小时, 蒸发去除挥发物。用异丙醇研磨残留物, 过滤收集, 真空干燥, 得到 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-(3-吡啶基)丙氧基)喹啉(150mg, 62%)。

20 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.25 (t, 2H); 3.05 (t, 2H); 4.0 (s, 3H); 4.25 (t, 2H); 6.5 (dd, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.5 (s, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.9 (m, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.35-8.45 (m, 2H); 8.75 (d, 1H); 8.85 (s, 1H); 10.7 (s, 1H); 10.8 (s, 1H)

25 MS-ESI: 454 [MH]⁺

C₂₄H₂₁N₃O₃ClF 1.3H₂O 1.8HCl 0.08 异丙醇元素分析实测值: C 53.3; H 4.7; N 7.5 计算值: C 53.2; H 4.8; N 7.7%

根据下述制备原料:

将偶氮二羧酸二乙酯(340mg, 2mmol)滴加至三苯膦(520mg, 2mmol)、4-氯-7-羟基-6-甲氧基喹啉(265mg, 1.26mmol, 根据实施例3原料制备方法中所述制备)和3-(3-吡啶基)-1-丙醇(170mg, 1.24mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中。于室温下将该混合物搅拌1小时。蒸发去除挥发物, 残留物经柱层析纯化, 用二氯甲烷/乙腈/甲醇(50:45:5至50:40:10)洗脱。用乙醚研磨纯化的产物, 过滤收集, 真空干燥, 得到4-氯-6-甲氧基-7-(3-(3-吡啶基)丙氧基)喹啉(300mg, 72%)。
¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.15 (m, 2H); 2.82 (t, 2H); 4.0 (s, 3H); 4.2 (t, 2H); 7.3 (dd, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.7 (td, 1H); 8.4 (d, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.6 (d, 1H)

实施例 14

将4-氯-2-氯-5-羟基苯胺(194mg, 1.2mmol, 根据 EP 61741 A2 所述制备)加至4-氯-6,7-二甲氧基-3-氯喹啉(241mg, 1mmol)的2-戊醇(5ml)悬浮液中。回流15小时后, 过滤收集沉淀, 用异丙醇洗涤, 真空干燥。使固体分配于乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间。用水和盐水洗涤有机层, 干燥(硫酸镁), 蒸发去除挥发物。残留物经柱层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(95:5)洗脱。将纯化的产物溶于二氯甲烷/异丙醇中, 加入5M氯化氢的异丙醇(0.5ml)溶液。蒸发二氯甲烷后, 过滤收集沉淀, 用异丙醇和乙醚依次洗涤, 真空干燥, 得到6,7-二甲氧基-3-氯-4-(4-氯-2-氯-5-羟基苯胺基)喹啉盐酸盐(150mg, 37%)。
¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.98 (s, 3H); 3.99 (s, 3H); 7.12 (d, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.49 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.96 (d, 1H); 10.38 (br s, 1H); 10.6 (br s, 1H)

MS-ESI: 367 [MH]⁺

C₁₇H₁₄N₂O₃ClF₂ 0.2H₂O 1HCl 0.07 二氯甲烷 0.09 异丙醇元素分析实测值: C 49.8; H 3.7; N 6.6 计算值: C 49.8; H 3.7; N 6.7%

根据下述制备原料:

将硝基甲烷(4g, 66mmol)滴加至氢氧化钠(8g, 0.2mol)的水(16.4ml)

溶液中，同时保持温度为 25-30 °C。加入完毕后，于 40 °C 将该混合物加热 10 分钟。冷却至 25 °C，再加入硝基甲烷(4g, 66mmol)。于 40-45 °C 将该混合物加热，接着于 50-55 °C 加热 5 分钟。冷却后，将该混合物倾至冰(18g)中，加入浓盐酸(18ml)。将该溶液加至邻氨基苯甲酸
 5 (11.8g, 60mmol)的含有浓盐酸(5.49ml)的水(120ml)溶液中，继续搅拌过夜。过滤收集沉淀，用水洗涤，真空干燥，得到 4,5-二甲氧基-2-(β-硝基亚乙基氨基)苯甲酸(14g, 87%)。

MS-EI: 268 [M]⁺

于回流下，加热 4,5-二甲氧基-2-(β-硝基亚乙基氨基)苯甲酸(14g, 52mmol)的乙酸酐(70ml)中的悬浮液至它完全溶解。冷却至室温后，加入乙酸钾(5.7g, 58mmol，于 110 °C 真空下新干燥)。于回流下将该混合物加热 15 分钟，于室温下搅拌过夜。过滤收集沉淀，依次用乙酸和水彻底洗涤，于 110 °C 真空干燥，得到 6,7-二甲氧基-3-硝基-1,4-二氢喹啉-4-酮(2.5g, 19%)。

15 ¹HNMR 光谱: (D₂O) 3.7 (2s, 6H); 6.4 (s, 1H); 7.0 (s, 1H); 8.5 (s, 1H)

MS-EI: 250 [M]⁺

将三氯化磷(1.69g, 11mmol)加至 6,7-二甲氧基-3-硝基-1,4-二氢喹啉-4-酮(2.5g, 10mmol)的无水 DMF (20ml)悬浮液中，将该混合物于 100 °C 加热 30 分钟。冷却该混合物并倾至冰/水中。过滤收集沉淀，用
 20 水洗涤，真空干燥，得到 4-氯-6,7-二甲氧基-3-硝基喹啉(2.25g, 83%)。

¹HNMR 光谱: (CDCl₃) 4.09 (s, 3H); 4.1 (s, 3H); 7.48 (s, 1H); 7.56 (s, 1H); 9.13 (s, 1H)

MS-EI: 268 [M]⁺

于氢气环境、常压下，将 4-氯-6,7-二甲氧基-3-硝基喹啉(1.07g, 4mmol)的含有 Raney 镍(1g)的乙醇(40ml)溶液搅拌 3 小时。蒸发去除挥发物。用石油醚研磨残留物，过滤收集，真空干燥，得到 3-氨基-4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(925mg, 97%)。

¹HNMR 光谱: (CDCl₃) 3.99 (s, 3H); 4.05 (s, 3H); 4.15 (br s, 2H); 7.25 (s,

1H); 7.32 (s, 1H); 8.35 (s, 1H)

$C_{11}H_{11}N_2O_2Cl$ 元素分析实测值: C 55.1; H 4.9; N 11.7

计算值: C 55.4; H 4.6; N 11.7%

于 0 °C, 将 50% 的四氟硼酸(hydrogen tetrafluoroborate)(1.5ml, 12mmol)水溶液加至 3-氨基-4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(716mg, 3mmol)的 THF (12ml)溶液中。在剧烈搅拌下, 滴加硝酸钠(228mg, 3.3mmol)的水 (1ml)溶液。于 0 °C 搅拌 15 分钟后, 过滤收集沉淀, 用 THF 洗涤, 真空干燥, 得到 4-氯-3-重氮-6,7-二甲氧基喹啉四氟硼酸盐(950mg, 95%)。

^1H NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 3.95 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 7.35 (s, 1H); 7.5 (s, 1H); 9.4 (s, 1H)

将 4-氯-3-重氮-6,7-二甲氧基喹啉四氟硼酸盐(1.2g, 3.55mmol)加热至约 180 °C 熔化。熔融后, 将残留物溶于二氯甲烷(2ml)中, 加入乙醚。过滤去除不溶性物质, 蒸发去除挥发物。用二氯甲烷研磨固体, 过滤收集, 真空干燥, 得到 4-氯-6,7-二甲氧基-3-氟喹啉(445mg, 52%), m.p. 159-160 °C

^1H NMR 光谱: ($DMSO-d_6$; CF_3COOD) 3.95 (s, 3H); 4.05 (s, 3H); 7.35 (s, 1H); 7.5 (s, 1H); 8.9 (s, 1H)

MS-Cl: 367 $[MH]^+$

$C_{11}H_9NO_2ClF$ 元素分析实测值: C 54.5; H 4.0; N 5.8

计算值: C 54.7; H 3.8; N 5.8%

实施例 15

于回流下, 将 4,7-二氯喹啉(198mg, 1mmol)和 2-氯-5-羟基-4-甲基苯胺(169mg, 1.2mmol, 根据实施例 1 原料制备方法中所述制备)在含有 5M 盐酸的异丙醇(0.5ml)溶液的 2-戊醇(5ml)中的溶液加热 2 小时。蒸发去除挥发物, 用乙醚研磨残留物。过滤收集固体, 用异丙醇洗涤, 然后用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 7-氯-4-(2-氯-5-羟基-4-甲基苯胺基)喹啉盐酸盐(300mg, 88%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.19 (s, 3H); 6.55 (m, 1H); 6.9 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.9 (d, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.56 (d, 1H); 8.8 (d, 1H); 9.9 (s, 1H); 10.9 (s, 1H)

MS-ESI: 303 [MH]⁺

5 C₁₆H₁₂N₂OCIF 1HCl 元素分析实测值: C 56.4; H 4.1; N 8.1
计算值: C 56.7; H 3.9; N 8.3%

实施例 16

于回流下, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(200mg, 0.9mmol, 根据实施例 2 原料制备方法中所述制备)和 4-溴-2-氯-5-羟基苯胺(206mg, 1mmol, 根 EP 61741 A2 所述制备)在 2-戊醇(8ml)中的悬浮液加热 4 小时。过滤收集沉淀, 用异丙醇洗涤, 然后用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 4-(4-溴-2-氯-5-羟基苯胺基)-6,7-二甲氧基喹啉(225mg, 58%)。

10 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.98 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 6.55 (m, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.4 (d, 1H); 10.5 (br s, 1H);
15 10.8 (s, 1H)

MS-ESI: 395 [MH]⁺

实施例 17

于回流下, 将 3-乙酰氧基-4-甲基苯胺(182mg, 1.1mmol)和 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉盐酸盐(336mg, 1mmol, 根据实施例 3 原料制备方法中所述制备)的异丙醇(5ml)溶液加热 1 小时。蒸发去除挥发物。使残留物分配于乙酸乙酯和水之间, 用碳酸氢钠水溶液将水层的 pH 调至 7-8。分离有机层, 用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 蒸发去除挥发物。残留物经柱层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(95:5 至 85:15)洗脱。将纯化的产物溶于二氯甲烷/甲醇中, 加入 5M 盐酸的异丙醇(0.5ml)溶液。
20 蒸发去除二氯甲烷。过滤收集沉淀, 用异丙醇洗涤, 真空干燥, 得到 4-(3-乙酰氧基-4-甲基苯胺基)-7-苄氧基-6-甲氧基喹啉盐酸盐(144mg, 31%)。

m.p. 230-232 °C

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.19 (s, 3H); 2.33 (s, 3H); 3.99 (s, 3H); 5.3 (s, 2H); 6.7 (d, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.4-7.6 (m, 8H); 8.1 (s, 1H); 8.4 (d, 1H)

MS-ESI: 429 [MH]⁺

5 C₂₆H₂₄N₂O₄ · HCl 元素分析实测值: C 66.9; H 5.8; N 5.8

计算值: C 67.2; H 5.4; N 6.0%

根据下述制备原料:

于室温下, 向 2-甲基-5-硝基苯酚(2.5g, 16.3mmol)和 1M 氢氧化钠水溶液(24.5ml)的混合液中加入乙酸酐(1.9ml, 20.3mmol)。将该混合物搅拌 40 分钟, 过滤去除固体, 用乙酸乙酯萃取滤液。合并有机层, 用饱和的氯化钠水溶液洗涤, 干燥(硫酸镁), 蒸发去除挥发物, 得到 2-乙酰氧基-4-硝基甲苯(3.1g, 100%)。于室温、氢气环境下, 将该物质(3.1g, 15.9mmol)和 10%钨炭催化剂(0.12g)在乙酸乙酯(50ml)中的混合物搅拌 2 小时。过滤去除催化剂, 蒸发去除挥发物, 得到 3-乙酰氧基-4-甲基苯胺(2.45g, 94%)。

实施例 18

将 4-二甲基氨基吡啶(12mg, 0.1mmol)和乙酸酐(122mg, 1.2mmol)加至 7-苄氧基-4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基喹啉盐酸盐(461mg, 1mmol, 根据实施例 12 所述制备)的悬浮液中。于回流下, 将该混合物加热 1 小时, 蒸发去除挥发物。用水研磨残留物, 过滤收集产生的沉淀, 真空干燥, 得到 4-(5-乙酰氧基-4-氯-2-氟苯胺基)-7-苄氧基-6-甲氧基喹啉(480mg, 95%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.3 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 5.32 (s, 2H); 6.6 (d, 1H); 7.35-7.5 (m, 3H); 7.5-7.6 (m, 3H); 7.65 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.45 (d, 1H); 10.65 (br s, 1H)

MS-ESI: 467 [MH]⁺

实施例 19

于氮气、回流下, 将 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉盐酸盐(1.68,

5mmol, 根据实施例 3 原料制备方法中所述制备)和 4-溴-2-氟-5-羟基苯胺(1.03g, 5mmol, 根据 EP 61741 A2 所述制备)在 2-戊醇(25ml)中的悬浮液加热 3 小时。过滤收集沉淀, 用异丙醇洗涤, 然后用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 7-苄氧基-4-(4-溴-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基喹啉盐

5 酸盐(1.45g, 57%)。
¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 4.01 (s, 3H); 5.33 (s, 2H); 6.5 (dd, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.35-7.5 (m, 3H); 7.5-7.6 (m, 3H); 7.75 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.4 (d, 1H); 10.55 (br s, 1H); 10.85 (s, 1H)

MS-ESI: 469 [MH]⁺

10 C₂₃H₁₈N₂O₃BrF 0.26H₂O 1HCl 元素分析实测值: C 54.5; H 3.9; N 5.3
 计算值: C 54.1; H 3.9; N 5.5%

实施例 20

15 将 1M 四丁基氟化铵的 THF 溶液(0.4ml, 0.4mmol)加至 4-(4-氟-5-二苯基-叔丁基硅烷氧基-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(4-吡啶基甲氧基)喹啉(226mg, 0.34mmol)的 THF (3ml)溶液中。于室温下搅拌 30 分钟后, 用水稀释该混合物, 过滤收集沉淀。将沉淀溶于二氯甲烷/甲醇混合液中, 加入 7M 氯化氢的异丙醇(1ml)溶液。蒸发去除挥发物, 将残留物用二氯甲烷研磨, 过滤收集, 用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 4-(4-氟-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(4-吡啶基甲氧基)喹啉盐酸盐(150mg,

20 88%)。
¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 4.08 (s, 3H); 5.74 (s, 2H); 6.6 (m, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 8.1-8.2 (m, 3H); 8.45 (d, 1H); 9.1 (d, 2H)

MS-ESI: 246 [MH]⁺

25 C₂₂H₁₇N₃O₃ClF 0.74H₂O 2HCl 元素分析实测值: C 52.3; H 4.3; N 8.0
 计算值: C 51.6; H 4.0; N 8.2%

根据下述制备原料:

将 7-苄氧基-4-(4-氟-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基喹啉(2.35g,

7mmol, 根据实施例 12 所述制备)、咪唑(1.2g, 17.5mmol)、叔丁基二苯基硅烷基氯(2.1g, 7.7mmol)和 DMAP (20mg)在 DMF (10ml)中的混合物搅拌 2 小时, 然后加入水。过滤收集沉淀, 将其悬浮于乙酸乙酯 (30ml)/水(10ml)中, 于室温下搅拌 15 分钟。过滤收集固体, 用水洗涤, 真空干燥, 得到 7-苄氧基-4-(4-氯-5-二苯基-叔丁基硅烷氧基-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉(2g, 43%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.09 (s, 9H); 3.9 (s, 3H); 5.3 (s 2H); 6.05 (d, 1H); 6.52 (d, 1H); 7.35-7.55 (m, 13H); 7.7 (m, 3H); 7.85 (d, 1H); 7.9 (s, 1H); 8.25 (d, 1H)

MS-ESI: 573 [MH]⁺

于氢气环境、1.7atm 压力下, 将 7-苄氧基-4-(4-氯-5-二苯基-叔丁基硅烷氧基-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉(2g, 3mmol)在含有 10%钨炭催化剂(400mg)的 DMF (20ml)、甲醇(20ml)和乙酸乙酯(20ml)混合液的溶液中搅拌 2 小时。过滤除去固体, 蒸发去除挥发物。残留物经柱层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(95:5 至 90:10)洗脱, 得到油状物, 使其从乙醚中结晶。过滤收集固体, 真空干燥, 得到 4-(4-氯-5-二苯基-叔丁基硅烷氧基-2-氟苯胺基)-7-羟基-6-甲氧基喹啉(1.65g, 95%)。

¹HNMR 光谱: (CDCl₃) 1.12 (s, 9H); 3.76 (s, 3H); 5.6 (d, 1H); 6.6 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.3-7.45 (m, 8H); 7.6 (d, 1H); 7.7 (d, 4H)

于 0 °C、氩气下, 将偶氮二羧酸二乙酯(218mg, 1.25mmol)滴加至 4-(4-氯-5-二苯基-叔丁基硅烷氧基-2-氟苯胺基)-7-羟基-6-甲氧基喹啉(286mg, 0.5mmol)、三苯膦(328mg, 1.25mmol)和 4-吡啶基甲醇(65mg, 0.6mmol)的二氯甲烷(10ml)的混合溶液中。于室温下, 将该混合物搅拌 45 分钟, 然后倾至硅胶柱中。经柱层析纯化, 用二氯甲烷/乙腈/甲醇(1:1:0 至 50:30:20)洗脱, 得到 4-(4-氯-5-二苯基-叔丁基硅烷氧基-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(4-吡啶基甲氧基)喹啉(100mg, 30%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.07 (s, 9H); 3.89 (s, 3H); 5.3 (s, 2H); 5.84 (d, 1H); 6.48 (d, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.4-7.52 (m, 8H); 7.6 (s, 1H); 7.6-7.7 (m,

5H); 8.0 (d, 1H); 8.6 (d, 2H)

MS-ESI: 664 [MH]⁺

实施例 21

根据类似于实施例 20 所述的方法, 使 4-(4-氯-5-二苯基-叔丁基硅烷氧基-2-氟苯胺基)-7-乙氧基-6-甲氧基喹啉(170mg, 0.28mmol)与四丁基氟化铵(0.34ml, 0.34mmol)反应, 得到 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-7-乙氧基-6-甲氧基喹啉盐酸盐(75mg, 67%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.44 (t, 3H); 4.0 (s, 3H); 4.22 (q, 2H); 6.55 (dd, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.4 (d, 1H); 10.45 (br s, 1H); 10.8 (s, 1H)

MS-ESI: 363 [MH]⁺

根据下述制备原料:

作为实施例 20 中原料制备所述步骤的一部分, 在柱层析中萃取第二个化合物, 用二氯甲烷/乙腈/甲醇(1:1:0 至 50:30:20)洗脱, 得到 4-(4-氯-5-二苯基-叔丁基硅烷氧基-2-氟苯胺基)-7-乙氧基-6-甲氧基喹啉 (170mg, 57%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.08 (s, 9H); 1.4 (t, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.15 (q, 2H); 5.8 (d, 1H); 6.5 (d, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.4-7.7 (m, 11H); 8.0 (d, 1H); 8.55 (d, 1H)

MS-ESI: 601 [MH]⁺

实施例 22

将 1M 四丁基氟化铵的 THF 溶液(0.5ml, 0.5mmol)加至 4-(4-氯-5-二苯基-叔丁基硅烷氧基-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基咪唑-2-基甲氧基)喹啉(280mg, 0.42mmol)的 THF (3ml)溶液中。于室温下, 将该混合物搅拌 1 小时, 加入水。蒸发去除 THF, 过滤收集沉淀, 用水洗涤, 真空干燥。将固体溶于二氯甲烷/甲醇中, 加入 5M 氯化氢的甲醇溶液(0.3ml)。蒸发去除挥发物, 用二氯甲烷研磨固体, 过滤收集, 用二氯甲烷和乙醚依次洗涤, 真空干燥得到 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲

氧基-7-(1-甲基咪唑-2-基甲氧基)喹啉盐酸盐(120mg, 57%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.9 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 5.7 (s, 2H); 6.55 (dd, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.44 (d, 1H); 10.84 (br s, 2H)

5 MS-ESI: 429 [MH]⁺

C₂₁H₁₈N₄O₃ClF 0.71H₂O 1.9HCl 元素分析实测值: C 49.4; H 4.4; N 10.7

计算值: C 49.4; H 4.2; N 11.0%

根据下述制备原料:

10 将 1,1'-(偶氮二羧基)二哌啶(756mg, 3mmol)加至 4-(4-氯-5-二苯基-叔丁基硅烷氧基-2-氟苯胺基)-7-羟基-6-甲氧基喹啉(572mg, 1mmol, 根据实施例 20 原料制备方法中所述制备)、三丁基膦(300mg, 3mmol)和 2-羟甲基-1-甲基咪唑(134mg, 1.2mmol, 根据 J. Chem. Soc. 1927, 3128-3136)在二氯甲烷(20ml)和甲苯(20ml)混合物中的混合物中。于室
15 温下将该混合物搅拌 1 小时, 依次加入乙酸(120mg, 2mmol)和乙醚。过滤去除不溶性物质, 蒸发去除挥发物。残留物经柱层析纯化, 用二氯甲烷/乙腈/甲醇(50:40:10 至 50:30:20)洗脱, 得到 4-(4-氯-5-二苯基-叔丁基硅烷氧基-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基咪唑-2-基甲氧基)喹啉(280mg, 42%)。

20 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.1 (s, 9H); 3.7 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 5.3 (s, 2H); 5.95 (d, 1H); 6.5 (d, 1H); 6.9 (s, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.4-7.5 (m, 7H); 7.6 (s, 1H); 7.65-7.75 (m, 5H); 8.1 (d, 1H)

MS-ESI: 667 [MH]⁺

实施例 23

25 用类似于实施例 22 所述方法, 使 4-(4-氯-5-二苯基-叔丁基硅烷氧基-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙氧基)喹啉(140mg, 0.2mmol)与 1M 四丁基氟化铵(0.3ml, 0.3mmol)反应, 得到 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙氧基)喹啉盐酸盐(65mg, 61%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 3.35 (t, 2H); 3.64 (d, 2H); 3.7-3.85 (m, 4H); 4.04 (s, 3H); 4.40 (br s, 2H); 4.65 (t, 2H); 6.6 (dd, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.5 (s, 1H); 7.6 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.5 (d, 1H)

MS-ESI: 448 [MH]⁺

5 根据下述制备原料:

于 0 °C、氩气下, 将 1,1'-(偶氮二羧基)二哌啶(378mg, 1.5mmol)逐份加至 4-(4-氯-5-二苯基-叔丁基硅烷氧基-2-氟苯胺基)-7-羟基-6-甲氧基喹啉(286mg, 0.5mmol, 根据实施例 20 原料制备方法中所述制备)、4-(2-羟乙基)吗啉(98mg, 0.6mmol)和三丁基膦(300mg, 1.5mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中。于室温下将该混合物搅拌 1 小时, 用乙醚稀释。过滤收集沉淀, 用乙醚洗涤, 真空干燥。固体经柱层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(95:5 至 85:15)洗脱, 得到 4-(4-氯-5-二苯基-叔丁基硅烷氧基-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙氧基)喹啉(150mg, 43%)。

15 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.1 (s, 9H); 2.78 (t, 2H); 3.1-3.3 (m, 2H); 3.55 (t, 2H); 3.6 (t, 4H); 3.85 (s, 3H); 4.2 (t, 2H); 5.85 (d, 1H); 6.5 (d, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.4-7.55 (m, 8H); 7.65-7.7 (m, 5H); 8.1 (d, 1H)

实施例 24

20 于 110 °C, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(300mg, 1.3mmol, 根据实施例 2 原料制备方法中所述制备)和 3-羟基-4-甲基苯胺(181mg, 1.47mol)在含有在异丙醇中的 5M 氯化氢(3 滴)的 2-丁醇(13ml)的悬浮液加热 5.5 小时。加入乙醇至固体完全溶解, 将该溶液冷却至 0 °C。加入乙醚, 过滤收集沉淀, 用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 6,7-二甲氧基-4-(3-羟基-4-甲基苯胺基)喹啉(209mg, 46%)。

25 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.2 (s, 3H); 3.99 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 6.7 (d, 1H); 6.8 (d, 1H); 6.9 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.32 (d, 1H); 9.9 (s, 1H)

MS-ESI: 311 [MH]⁺

实施例 25

于回流下，将 4-氯-2-氟苯胺(164 μ l, 1.4mmol)和 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(300mg, 1.3mmol, 根据实施例 2 原料制备方法中所述制备)在 DMF(6ml)中的悬浮液加热 4 小时，蒸发去除溶剂。用乙醚研磨残留物，过滤收集。用水和乙醚依次洗涤固体，真空干燥，得到 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6,7-二甲氧基喹啉盐酸盐(98mg, 20%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 4.00 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 6.55 (d, 1H); 7.5 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.65 (t, 1H); 7.8 (d, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.42 (d, 1H)

MS-ESI: 333 [MH]⁺

实施例 26

在氩气下，将氢氧化钾(14mg, 0.25mmol)和 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(50mg, 0.22mmol, 根据实施例 2 原料制备方法中所述制备)加至于 140 °C 熔化的 1,3-二羟基苯(1g, 9mmol)中。于 140 °C 搅拌 1 小时后，使该混合物分配于乙酸乙酯和水之间，加入 2M 盐酸调节水相的 pH 为 4。用水和盐水洗涤有机层，干燥(硫酸镁)，蒸发去除挥发物。残留物经柱层析纯化，用二氯甲烷/乙酸乙酯(6:4 至 3:7)洗脱。用乙醚研磨纯化的产物，过滤收集，真空干燥，得到 6,7-二甲氧基-4-(3-羟基苯氧基)喹啉(51mg, 78%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.93 (s, 3H); 3.96 (s, 3H); 6.55 (d, 1H); 6.6 (s, 1H); 6.7 (d, 1H); 6.75 (d, 1H); 7.3 (t, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.5 (s, 1H); 8.52 (d, 1H); 9.8-9.9 (br s, 1H)

MS-ESI: 297 [M]⁻

C₁₇H₁₅NO₄ 0.15 乙酸乙酯元素分析实测值: C 68.0; H 5.5; N 4.4

计算值: C 68.1; H 5.3; N 4.5%

实施例 27

于 140 °C，将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(200mg, 0.89mmol, 根据实施例 2 原料制备方法中所述制备)和 6-氨基吡啶(131mg, 0.98mmol)在 DMF (2.5ml)中的悬浮液加热 1.5 小时。过滤收集固体，用异丙醇洗涤，

真空干燥, 得到6,7-二甲氧基-4-(1H-吡唑-6-基氨基)喹啉盐酸盐(171mg, 54%).

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.99 (s, 3H); 4.01 (s, 3H); 6.8 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.18 (br s, 2H); 8.35 (d, 1H)

5 MS-ESI: 321 [MH]⁺

实施例 28

用类似于实施例 26 所述的方法, 使4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(170mg, 0.76mmol, 根据实施例 2 原料制备方法中所述制备)与 4-氯-2-氟苯酚 (600mg, 4.1mmol)和氢氧化钾(49mg, 0.87mmol)反应 3 小时, 纯化后得
10 到 4-(4-氯-2-氟苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(119mg, 47%).

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.95 (s, 3H); 3.96 (s, 3H); 6.55 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.78 (d, 1H); 8.52 (d, 1H)

MS-ESI: 334 [MH]⁺

实施例 29

15 用类似于实施例 25 所述的方法, 使 4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐(500mg, 1.64mmol, 根据实施例 5 原料制备方法中所述制备)与 4-氯-2-氟-5-羟基苯胺(270mg, 1.64mmol, 根据 EP 61741 A2 所述制备)反应 5 小时, 得到 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐(475mg, 67%).

20 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.37 (s, 3H); 3.8 (t, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.31 (t, 2H); 6.5 (m, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.40 (d, 1H); 10.66 (s, 1H); 10.82 (s, 1H)

MS-ESI: 393 [MH]⁺

C₁₉H₁₈N₂O₄ClF 1HCl 元素分析实测值: C 52.7; H 4.6; N 6.4

25 计算值: C 53.1; H 4.4; N 6.5%

实施例 30

于回流下, 将 4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐 (300mg, 1mmol, 根据实施例 5 原料制备方法中所述制备)和 6-氨基吡

唑(130mg, 0.97mmol)的 2-戊醇(10ml)溶液加热 3 小时。过滤收集沉淀, 用丙酮洗涤, 真空干燥。残留物经反相柱层析纯化, 用含有 1%乙酸的 甲醇/水(40:60)洗脱。向合并的产物组分中加入浓盐酸(5 滴), 蒸发去 除挥发物, 得到 4-(1H-吡唑-6-基氨基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基) 喹啉盐酸盐(213mg, 54%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.37 (s, 3H); 3.8 (t, 2H); 4.04 (s, 3H); 4.3 (t, 2H); 6.8 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.5 (s, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.35 (br s, 1H); 10.9 (s, 1H)

MS-ESI: 365 [MH]⁺

C₂₀H₂₀N₄O₃ · 1.5HCl 元素分析实测值: C 57.2; N 5.3; N 13.2
计算值: C 57.3; N 5.2; N 13.4%

实施例 31

于回流下, 将 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹啉盐酸盐 (325mg, 0.82mmol)和 4-氯-2-氟-5-羟基苯胺(133mg, 0.82mmol, 根据 EP 61741 A2 所述制备)在 2-戊醇(10ml)和 DMF (1ml)中的溶液加热 5 小时。蒸发去除挥发物, 残留物经柱层析纯化, 用含有 1% TFA 的乙 腈/水(30:70)洗脱。向组分中加入浓盐酸, 蒸发去除溶剂。将残留物与 甲苯共沸, 用异丙醇研磨。过滤收集固体, 用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹 啉盐酸盐(215mg, 50%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.85-2.1 (m, 4H); 2.35 (t, 2H); 3.0-3.1 (br s, 2H); 3.35 (br s, 2H); 3.6 (br s, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.32 (t, 2H); 6.55 (dd, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.42 (d, 1H); 10.7 (br s, 1H); 10.75-10.85 (br s, 2H)

MS-ESI: 446 [MH]⁺

C₂₃H₂₅N₃O₃ClF · 1.3 H₂O · 1.7HCl 元素分析实测值: C 52.3; H 5.7; N 7.7
计算值: C 52.0; H 5.6; N 7.9%

根据下述制备原料:

于 80 °C, 将 5-((3-羟基-4-甲氧基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(10g, 34.1mmol, 根据实施例 3 原料制备方法中所述制备)、3-(吡咯烷-1-基)丙基氯(7.55g, 51.1mmol, 根据 J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 2272 所述制备)、碳酸钾(7.06g, 51.1mmol)和碘化钾

(600mg, 3.41mmol)的 DMF (100ml)混合液加热 2 小时。将该混合物倾至水(800ml)中, 过滤收集沉淀。将固体溶于二氯甲烷中, 用盐水洗涤有机溶液, 干燥(硫酸镁), 蒸发去除挥发物。将残留物溶于乙醚中, 过滤去除不溶性物质。蒸发去除挥发物, 残留物用石油醚研磨沉淀, 过滤收集, 真空干燥, 得到 5-((3-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-4-甲氧基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(5.1g, 37%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆; CD₃COOD) 1.7 (s, 6H); 1.95 (m, 4H); 2.1-2.2 (m, 2H); 3.3 (m, 6H); 3.8 (br s, 3H); 4.15 (t, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 8.55 (s, 1H)

将 5-((3-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-4-甲氧基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(4.9g, 12mmol)在苯基醚(50ml)中的溶液回流 1 分钟后, 将该混合物倾至石油醚(500ml)中。过滤收集固体, 在 Diaion (Mitsubishi 的商标) HP 20SS 树脂柱上经反相层析纯化, 用水/甲醇 (100:0 至 20:80)洗脱。蒸发去除溶剂后, 与乙醇和甲苯的混合液共沸纯化的产物, 得到 6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-1,4-二氢喹啉-4-酮(1g, 27%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.7 (s, 4H); 1.95 (m, 2H); 2.45 (br s, 4H); 2.55 t, 2H); 3.8 (s, 3H); 4.10 (t, 2H); 5.95 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 11.55 (br s, 1H)

于回流下, 将 6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-1,4-二氢喹啉-4-酮(950mg, 3.1mmol)的亚硫酸氯(25ml)和 DMF (10 滴)的溶液加热 1.5 小时。冷却后, 加入甲苯, 蒸发去除挥发物。然后用乙醚研磨残留物, 过滤收集, 用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹啉盐酸盐(1.23g, 100%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.9-2.0 (m, 2H); 2.0-2.1 (m, 2H); 2.3-2.4 (m, 2H); 3.0-3.1 (m, 2H); 3.3-3.4 (m, 2H); 3.5-3.6 (m, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 7.55 (s, 1H); 7.8 (s, 1H); 8.0 (d, 1H); 8.92 (d, 1H); 11.1 (br s, 1H)

实施例 32

5 于 150 °C, 将 4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐(3g, 9.8mmol, 根据实施例 5 原料制备方法中所述制备)和 4-氯-2-氟苯胺 (2.2ml, 19.6mmol)在 DMF (50ml)中的溶液加热 30 分钟。用异丙醇 (50ml)稀释后, 过滤收集沉淀, 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)喹啉盐酸盐(2.05g, 50%)。

10 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.37 (s, 3H); 3.8 (t, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 6.5 (d, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.8 (d, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.42 (d, 1H); 10.72 (br s, 1H)

MS-ESI: 337 [MH]⁺

C₁₉H₁₈N₂O₃ClF 0.34 H₂O 0.95HCl 0.08 异丙醇 0.04DMF 元素分析实测

15 值: C 55.0; H 4.9; N 6.7 计算值: C 54.7; H 4.9; N 6.6%

实施例 33

用类似于实施例 31 所述的方法, 使 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉盐酸盐(300mg, 0.73mmol, 根据实施例 7 原料制备方法中所述制备)与 4-氯-2-氟苯胺(160μl, 1.4mmol)反应, 得到 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉盐酸盐(88mg, 23%)。

20 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.35 (t, 2H); 3.05-3.2 (br s, 2H); 3.2-3.6 (m, 4H); 3.95 (br s, 4H); 4.05 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 6.5 (d, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.65 (t, 1H); 7.8 (dd, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.42 (d, 1H); 10.8 (br s, 1H)

25 MS-ESI: 446 [MH]⁺

C₂₃H₂₅N₃O₃ClF 1.3 H₂O 1.8HCl 元素分析实测值: C 51.9; H 5.6; N 7.6

计算值: C 51.6; H 5.5; N 7.8%

实施例 34

用类似于实施例 15 所述的方法, 使 4,7-二氯喹啉(198mg, 1mmol) 与 4-氯-2-氟-5-羟基苯胺(194mg, 1.2mmol, 根据 EP 61741 A2 所述制备)在 2-戊醇(5ml)中反应, 得到 7-氯-4-(4-氯-2-氟-5-羟基苯胺基)喹啉 (258mg, 72%)。

5 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 6.65 (dd, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.95 (dd, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.6 (d, 1H); 8.8 (d, 1H)

MS-EI: 332 [MH]⁺

实施例 35

10 用类似于实施例 15 所述的方法, 使 4,7-二氯喹啉(198mg, 1mmol) 与 4-溴-2-氟-5-羟基苯胺(248mg, 1.2mmol, 根据 EP 61741 A2 所述制备)在 2-戊醇(5ml)中反应, 得到 4-(4-溴-2-氟-5-羟基苯胺基)-7-氯喹啉 盐酸盐(327mg, 81%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 6.65 (dd, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.62 (d, 1H); 8.8 (d, 1H); 10.85 (s, 1H); 11.0 (br s, 1H)

15 MS-EI: 367 [M]⁺

C₁₅H₉N₂OBrClF 1HCl 元素分析实测值: C 44.4; H 2.6; N 6.8

计算值: C 44.6; H 2.5; N 6.9%

实施例 36

20 用类似于实施例 15 所述的方法, 使 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹啉盐酸盐(197mg, 0.5mmol, 根据实施例 31 原料制备方法中所述制备)与 2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺(85mg, 0.6mmol, 根据实施例 1 原料制备方法中所述制备)在 2-戊醇(5ml)中反应, 得到 4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹啉盐酸盐 (202mg, 83%)。

25 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 1.85-1.95 (m, 2H); 2.0-2.1 (m, 2H); 2.2 (s, 3H); 2.2-2.3 (m, 2H); 3.0-3.1 (m, 2H); 3.3-3.4 (m, 2H); 3.6-3.7 (m, 2H); 4.0 (s, 3H); 4.3(t, 2H); 6.5 (dd, 1H); 6.9 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.4 (d, 1H)

MS-ESI: 426 [MH]⁺

C₂₄H₂₈N₃O₃F 0.45H₂O 1.95HCl 0.44 2-戊醇元素分析实测值: C 57.5;
H 6.7; N 7.9 计算值: C 57.9; H 6.7; N 7.7%

实施例 37

5 用类似于实施例 15 所述的方法, 使 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹啉盐酸盐(236mg, 0.6mmol, 根据实施例 31 原料制备方法中所述制备)与 4-氯-2-氟苯胺(80μl, 0.72mmol)在 2-戊醇(5ml)中反应, 得到 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹啉盐酸盐(124mg, 42%)。

10 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 1.9-2.0 (m, 2H); 2.0-2.1 (m, 2H); 2.25-2.35 (m, 2H); 3.0-3.15 (m, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.6-3.7 (m, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.32 (t, 2H); 6.55 (dd, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.65 (t, 1H); 7.78 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.45 (d, 1H)

MS-ESI: 430 [MH]⁺

15 C₂₃H₂₅N₃O₂ClF 1.3H₂O 1.9HCl 元素分析实测值: C 52.6; H 5.6; N 8.0
计算值: C 52.9; H 5.7; N 8.0%

实施例 38

于 165 °C、氩气环境下, 将 4-氯-6-甲氧基-7-(2-([1,2,4]-三唑-1-基)乙氧基)喹啉(132mg, 0.43mmol)、4-氯-2-氟苯酚(400mg, 2.7mmol)
20 和氢氧化钾(28mg, 0.49mmol)的混合物加热 3 小时。使该混合物分配于乙酸乙酯和水之间。用水和盐水洗涤有机层, 干燥(硫酸镁), 蒸发去除挥发物。残留物经柱层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(95:5)洗脱。将纯化的产物溶于二氯甲烷中, 加入 2M 醚制氯化氢(0.5ml)。蒸发去除挥发物, 用乙醚研磨残留物, 过滤收集, 真空干燥, 得到 4-(4-氯-2-氟苯氧基)-6-甲氧基-7-(2-([1,2,4]-三唑-1-基)乙氧基)喹啉盐酸盐(110mg,
25 61%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 4.02 (s, 3H); 4.65 (t, 2H); 4.85 (t, 2H); 7.15 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.78 (s, 1H);

7.88 (dd, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.88 (s, 1H); 8.90 (d, 1H)

MS-ESI: 415 [MH]⁺

C₂₀H₁₆N₄O₃ClF 0.8H₂O 1.65HCl 元素分析实测值: C 48.8; H 4.0; N 11.1

计算值: C 49.1; H 3.9; N 11.4%

5 根据下述制备原料:

于氩气下, 将偶氮二羧酸二乙酯(1ml, 6.5mmol)滴加至 4-氯-7-羟基-6-甲氧基喹啉(845mg, 4.0mmol, 根据实施例 3 原料制备中所述制备)、2-([1,2,4]-三唑-1-基)乙醇(500mg, 4.4mmol, 根据 Ann. Pharm. Fr. 1977, 35, 504-508 所述制备)和三苯膦(1.7g, 6.5mmol)的二氯甲烷(40ml)溶液中。于室温下搅拌 4 天后, 过滤去除不溶性物质。蒸发去除挥发物, 残留物经硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷/乙腈/甲醇(75:20:5)洗脱。产物经中性氧化铝进行第二次层析纯化, 用二氯甲烷/乙腈/甲醇(75:20:5)洗脱。用乙醚研磨纯化的产物, 过滤收集, 真空干燥, 得到 4-氯-6-甲氧基-7-(2-([1,2,4]-三唑-1-基)乙氧基)喹啉(544mg, 45%)。

15 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.94 (s, 3H); 4.58 (t, 2H); 4.68 (t, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.5 (s, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.0 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.62 (d, 1H)

实施例 39

于 150 °C, 将 4-氯-6-甲氧基-7-(2-([1,2,4]-三唑-1-基)乙氧基)喹啉(203mg, 0.66mmol, 根据实施例 38 原料制备方法中所述制备)和 4-氯-2-氟苯胺(74μl, 0.66mmol)的含有 5M 氯化氢的异丙醇溶液(0.4ml)的 DMF 溶液(10ml)加热 8 小时。蒸发去除挥发物, 使残留物分配于水和二氯甲烷之间。用 1M 氢氧化钠将水层的 pH 调至 9。用盐水洗涤有机层, 干燥(硫酸镁)并蒸发去除挥发物。将残留物溶于二氯甲烷/甲醇中, 加入 2M 醚制氯化氢(1ml)。蒸发去除挥发物后, 用乙醚研磨残留物, 过滤收集, 用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-([1,2,4]-三唑-1-基)乙氧基)喹啉盐酸盐(60mg, 17%)。

25 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 4.0 (s, 3H); 4.6 (t, 2H); 4.8 (t, 2H); 6.55 (dd, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.65 (t, 1H); 7.78 (dd, 1H); 8.0

(s, 1H); 8.2 (s, 1H); 8.45 (d, 1H); 8.82 (s, 1H)

MS-ESI: 414 [MH]⁺

C₂₀H₁₇N₅O₂ClF 0.3H₂O 1.75 HCl 元素分析实测值: C 49.8; H 4.2; N 14.6

5 计算值: C 49.7; H 4.0; N 14.5%

实施例 40

于回流下, 将 4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐 (304mg, 1mmol, 根据实施例 5 原料制备方法中所述制备)和 2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺(155mg, 1.1mmol, 根据实施例 1 原料制备方法中所述制备)的 2-戊醇(15ml)溶液加热 15 小时。过滤收集沉淀, 用异丙醇洗涤, 真空干燥, 得到 4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐(205mg, 50%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.2 (s, 3H); 3.34 (s, 3H); 3.8 (t, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.32 (t, 2H); 6.45 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.5 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.4 (d, 1H); 9.9 (s, 1H); 10.5 (s, 1H)

MS-ESI: 373 [MH]⁺

C₂₀H₂₁N₂O₄F 0.5H₂O 0.9HCl 元素分析实测值: C 57.9; H 5.7; N 6.6

计算值: C 58.0; H 5.6; N 6.8 %

实施例 41

20 于回流下, 将 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉盐酸盐(300mg, 0.89mmol, 根据实施例 3 原料制备方法中所述制备)和 4-氯-2-氟苯胺 (160mg, 1.1mmol)的环己烷(20ml)中的混合物加热 24 小时。蒸发去除溶剂, 用乙醚研磨残留物。过滤收集粗品产物, 经柱层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(100:0 至 95:5)洗脱, 得到 7-苄氧基-4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉盐酸盐(83mg, 21%)。

m.p.222-225 °C

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.92 (s, 3H); 5.22 (s, 2H); 6.35 (m, 1H); 7.52-7.32 (m, 8H); 7.59 (dd, 1H); 7.68 (s, 1H); 8.24 (d, 1H); 8.64 (s, 1H)

MS-ESI: 409 [MH]⁺

实施例 42

于 80 °C, 将 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羟基-6-甲氧基喹啉(500mg, 1.7mmol)、碳酸钾(232mg, 1.7mmol)和 2-溴代乙醇(118μl, 1.7mmol)的 DMF (15ml)中的混合物加热 5 小时。冷却该混合物, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。用水洗涤合并的萃取物, 干燥(硫酸镁), 蒸发去除溶剂。残留物经柱层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(100:0 至 95:5)洗脱, 得到 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基喹啉(160mg, 26%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.80 (t, 2H); 3.94 (s, 3H); 4.12 (t, 2H); 4.90 (s, 1H); 6.34 (dd, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (s, 1H); 8.24 (d, 1H)

MS-ESI: 363 [MH]⁺

C₁₈H₁₆N₂O₃ClF 0.6H₂O 元素分析实测值: C 57.9; H 4.3; N 7.5

计算值: C 57.9; H 4.6; N 7.5%

根据下述制备原料:

于回流下, 将 7-苄氧基-4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-甲氧基喹啉盐酸盐(4.7g, 11mmol, 根据实施例 41 所述制备)的 TFA (100ml)中的混合液加热 4 小时。蒸发去除挥发物。向残留物中加入饱和的碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取混合物。干燥(硫酸镁)合并的残留物, 蒸发去除溶剂。将残留物溶于甲醇中, 加入氨水溶液, 将该混合物搅拌 1 小时。蒸发去除挥发物, 用水稀释残留物。过滤收集沉淀, 用水洗涤, 干燥得到 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羟基-6-甲氧基喹啉(3g, 76%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.94 (s, 3H); 6.28 (dd, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.35-7.50 (m, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.64 (s, 1H); 8.22 (d, 1H)

MS-ESI: 319 [MH]⁺

实施例 43

于 80 °C, 将 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羟基-6-甲氧基喹啉(1.2g, 4mmol, 根据实施例 42 原料制备方法中所述制备)、碳酸钾(556mg,

4mmol)和 1,3-二溴丙烷(408 μ l, 4mmol)的 DMF (30ml)中的混合物加热 2 小时。冷却该混合物, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。用水洗涤合并的萃取物, 干燥(硫酸镁), 蒸发去除溶剂。残留物经柱层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(100:0 至 70:30)洗脱, 得到 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-6-甲氧基喹啉(36mg, 3%)。

m.p.176-178 °C

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.95 (t, 2H); 3.58 (q, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.18 (t, 2H); 4.58 (t, 1H); 6.54 (dd, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.42 (t, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.24 (d, 1H)

MS-ESI: 376 [MH]⁺

实施例 44

于氩气下、10 °C, 将 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(963mg, 4mmol)逐份加至 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羟基-6-甲氧基喹啉(400mg, 1.2mmol, 根据实施例 42 原料制备方法中所述制备)、三丁基膦(921 μ l, 4mmol)和 2-(二甲基氨基)乙醇(251 μ l, 2.5mmol)的二氯甲烷(30ml)的混合物中。于室温下将该混合物搅拌 18 小时, 用乙醚稀释, 过滤去除不溶性物质。蒸发去除溶剂, 残留物经柱层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇/三乙胺(100:0:0 至 70:30:0.5)洗脱。将纯化的产物溶于甲醇中, 加入 1M 醚制氯化氢 (8ml), 蒸发去除挥发物, 用二氯甲烷研磨残留物, 过滤收集, 用乙醚洗涤, 干燥得到 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉盐酸盐(145mg, 30%)。

m.p.> 250 °C

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.90 (s, 6H); 3.60 (t, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.60 (t, 2H); 6.50 (dd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.62 (t, 2H); 7.78 (dd, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.40 (s, 1H)

MS-ESI: 390 [MH]⁺

C₂₀H₂₁N₃O₂ClF 4H₂O 2HCl 元素分析实测值: C 45.0; H 5.6; N 7.6

计算值: C 45.0; H 5.8; N 7.9%

实施例 45

于氩气下、10℃，将1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(963mg, 4mmol)逐份加至4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羟基-6-甲氧基喹啉(400mg, 1.2mmol, 根据实施例42原料制备方法中所述制备)、三丁基膦(921μl, 4mmol)和
 5 3-(二甲基氨基)-1-丙醇(179μl, 1.5mmol)的二氯甲烷(50ml)的混合物中。于室温下将该混合物搅拌18小时，用乙醚稀释，过滤去除不溶性物质。蒸发去除溶剂，将残留物溶于乙酸乙酯中，用水和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)。蒸发去除挥发物。残留物经柱层析纯化，用二氯甲烷/甲醇/三乙胺(97:3:0至75:25:0.5)洗脱。将纯化的产物溶于甲醇中，加入
 10 1M醚制氯化氢(8ml)。蒸发去除挥发物，用二氯甲烷研磨残留物，过滤收集，用乙醚洗涤，干燥得到4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉(94mg, 20%)。
¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.24 (t, 2H); 2.78 (s, 6H); 3.38 (m, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.21 (t, 2H); 6.38 (dd, 1H); 6.98 (s, 1H); 7.00 (dd, 1H); 7.52 (t, 1H);
 15 7.62 (dd, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.30 (d, 1H)
 MS-ESI: 404 [MH]⁺

实施例 46

于回流下，将4-氯-6,7-二甲氧基喹啉盐酸盐(540mg, 2.08mmol, 根据实施例2原料制备方法中所述制备)的3-氨基苯酚(1ml)和异丙醇
 20 (15ml)中的混合液加热2小时。冷却该混合物，过滤收集固体，用丙酮洗涤，干燥得到6,7-二甲氧基-4-(3-羟基苯胺基)喹啉盐酸盐(336mg, 47%)。
 m.p.280-283℃
¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.97 (s, 3H); 4.03 (s, 3H); 6.74-6.78 (d, 1H);
 25 6.80-6.90 (m, 3H); 7.30-7.40 (t, 1H); 7.48 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.30-8.35 (d, 1H); 10.62 (s, 1H); 14.30 (br s, 1H)
 MS-ESI: 297 [MH]⁺
 C₁₇H₁₆N₂O₃ · 1.5H₂O · 1HCl 元素分析实测值: C 59.6; H 5.1; N 8.4

计算值: C 59.7; H 5.3; N 8.2%

实施例 47

于回流下, 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉盐酸盐(360mg, 1.4mmol, 根据实施例 2 原料制备方法中所述制备)和 2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺(212mg, 1.5mmol, 根据实施例 1 原料制备方法中所述制备)的异丙醇(15ml)中的混合液加热 3 小时。冷却该混合物, 过滤收集固体产物, 用丙酮洗涤, 干燥得到 6,7-二甲氧基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)喹啉盐酸盐(146mg, 29%)。

m.p.>280 °C

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 6.40-6.45 (dd, 1H); 6.87-6.90 (d, 1H); 7.13-7.17 (d, 1H); 7.47 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.55-8.62 (d, 1H); 9.75 (br s, 1H); 10.42 (s, 1H); 14.32 (br s, 1H)

MS-ESI: 329 [MH]⁺

C₁₈H₁₇N₂O₃F · HCl 元素分析实测值: C 58.7; H 5.1; N 7.3

计算值: C 59.3; H 5.0; N 7.7%

实施例 48

于回流下, 将 4-氯-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐(220mg, 0.84mmol, 根据实施例 1 原料制备方法中所述制备)和 3-羟基-4-甲基苯胺(123mg, 1mmol)的异丙醇(10ml)混合液加热 1 小时。冷却该混合物, 过滤收集固体产物, 用丙酮洗涤, 干燥得到 6-氟基-4-(3-羟基-4-甲基苯胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐(210mg, 60%), 为橙色固体。

m.p.275-278 °C

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.28 (s, 3H); 3.18 (s, 3H); 3.64-3.68 (t, 2H); 4.18-4.46 (t, 2H); 6.70-6.80 (dt, 2H); 6.88 (d, 1H); 7.22-7.27 (d, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.40-8.45 (d, 1H); 9.30 (s, 1H); 9.90 (s, 1H); 11.02 (s, 1H)

MS-ESI: 350 [MH]⁺

$C_{20}H_{19}N_3O_3 \cdot HCl$ 元素分析实测值: C 62.0; H 4.9; N 10.6

计算值: C 62.2; H 5.2; N 10.9%

实施例 49

于回流下, 将 4-氯-6-氟基-7-甲氧基喹啉盐酸盐(500mg, 2mmol, 根据与实施例 1 原料制备方法中所述类似的方法制备, 但是用甲醇代替 2-甲氧基乙醇)和 2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺(141mg, 1mmol, 根据实施例 1 原料制备方法中所述制备)的异丙醇(10ml)混合液加热 4 小时。冷却该混合物, 过滤收集固体产物, 用丙酮洗涤, 干燥得到 6-氟基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-7-甲氧基喹啉盐酸盐(176mg, 54%), 为淡棕色固体。

m.p.278-281 °C

^1H NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 2.16 (s, 3H); 4.08 (s, 3H); 6.45-6.50 (dd, 1H); 6.88-6.90 (d, 1H); 7.15-7.20 (d, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.48 (d, 1H); 9.35 (s, 1H); 9.88 (br s, 1H); 11.07 (br s, 1H)

MS-ESI: 324 $[MH]^+$

$C_{18}H_{14}N_3O_2F \cdot 0.5H_2O \cdot HCl$ 元素分析实测值: C 58.3; H 4.0; N 12.0

计算值: C 58.6; H 4.3; N 11.4%

实施例 50

将 1,3-二羟基苯(110mg, 1mmol)加至氢化钠(60mg, 2mmol)的 DMF (10ml)搅拌的悬浮液中, 将该混合物搅拌 30 分钟。加入 4-氯-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐(300mg, 1mmol, 根据实施例 1 原料制备方法中所述制备), 于 100 °C 将该混合物加热 4 小时。冷却该混合物, 用水骤冷, 用乙酸乙酯(2 x 75ml)萃取。合并萃取物, 用水(x2)洗涤, 然后用盐水洗涤并干燥(硫酸镁)。蒸发去除溶剂, 用乙酸乙酯/己烷研磨残留物, 过滤收集, 干燥得到 6-氟基-4-(3-羟基苯氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(115mg, 34%)。

m.p.159-163 °C

^1H NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 3.35 (s, 3H); 3.72-3.80 (t, 2H); 4.38-4.46 (t,

2H); 6.56-6.59 (d, 1H); 6.62-6.64 (t, 1H); 6.60-6.72 (dd, 1H); 6.74-6.78 (dd, 1H); 7.25-7.32 (t, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 8.70-8.75 (d, 1H); 9.88 (s, 1H)

MS-ESI: 337 [MH]⁺

5 $C_{20}H_{18}N_2O_4$ 元素分析实测值: C 67.2; H 4.9; N 8.2

计算值: C 67.8; H 4.8; N 8.3%

实施例 51

于 250 °C，将 5-((4-氟基-3-(3-吗啉代丙氧基)苯胺基)亚乙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(2.96g, 7mmol)的 DOWTHERM A (Fluka Chemie AG 的商标)(100ml)混合液加热 30 分钟。冷却该混合物，加入己烷，从产生的胶状物中倾出溶剂。用己烷研磨残留物得到粗品 6-氟基-7-(3-吗啉代丙氧基)-1,4-二氢喹啉-4-酮(1.0g)，为棕色固体。将部分该产物(380mg, 1.3mmol)加至亚硫酰氯(10ml)和 DMF (0.1ml)中，于回流下将该混合物加热 3 小时。蒸发去除挥发物，将残留物与甲苯(x3)共沸。向残留物中加入 2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺(184mg, 1.3mmol，根据实施例 1 原料制备方法中所述制备)的异丙醇(10ml)溶液，于回流下将该混合物加热 3 小时。冷却该混合物，过滤收集固体产物，从二氯甲烷/甲醇/乙酸乙酯中重结晶两次，得到 6-氟基-4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉(105mg, 总 3%)。

20 m.p. > 330 °C

¹H NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.16 (s, 3H); 2.75 (br t, 2H); 3.05 (m, 2H); 3.30 (m, 2H); 3.80-4.00 (m, 4H); 4.40 (t, 2H); 6.45 (dd, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 8.50 (d, 1H); 9.40 (s, 1H); 11.16 (br s, 1H); 11.23 (br s, 1H)

25 MS-ESI: 437 [MH]⁺

根据下述制备原料:

将氢氧化钠(2.0g 85%矿物油分散液, 60mmol)加至在 NMP (50ml) 中的 4-(3-羟丙基)吗啉(4.8g, 30mmol, Tet. Lett. 1994, 35, 1715)中, 将该

混合物搅拌 15 分钟。加入 3-氯-4-氟基苯胺(4.8g, 30mmol), 于 145 °C 将该混合物加热 6 小时。冷却该混合物, 使其分配于乙酸乙酯和水之间。分离有机层, 用水和盐水依次洗涤, 干燥(硫酸镁)。蒸发去除溶剂, 残留物经柱层析纯化, 用乙酸乙酯和二氯甲烷/甲醇(9:1)依次洗脱, 得到 4-氟基-3-(3-吗啉代丙氧基)苯胺(2.0g, 26%), 为黄色胶状物。¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.80-1.95 (t, 2H); 2.30-2.45 (m, 6H); 3.55 (t, 4H); 4.00 (t, 2H); 6.10 (s, 2H); 6.15 (d, 1H); 6.22 (s, 1H); 7.20 (d, 1H)

于回流下, 将 4-氟基-3-(3-吗啉代丙氧基)苯胺(2.5g, 9.6mmol)和 2,2-二甲基-5-甲氧基亚甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(2.4g, 13mmol, Montatsh. Chem. 1967, 98, 564)在乙醇(40ml)中加热 2 小时。冷却该混合物, 过滤收集固体, 得到 5-((4-氟基-3-(3-吗啉代丙氧基)苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(2.96g, 74%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.70 (s, 6H); 2.00 (br m, 2H); 2.50 (br m, 6H); 2.65 (br m, 4H); 4.25 (t, 2H); 7.25-7.30 (dd, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.75-7.80 (d, 1H); 8.70-8.75 (d, 1H)

MS-ESI: 416 [MH]⁺

实施例 52

于回流下, 将 4-氯-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐(300mg, 1mmol, 根据实施例 1 原料制备方法中所述制备)和 4-氯-2-氟苯胺(0.5ml, 3.4mmol)的异丙醇(20ml)混合液加热 3 小时。冷却该混合物, 过滤收集固体, 用丙酮洗涤, 干燥得到 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-氟基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉盐酸盐(400mg, 98%)。

m.p.247-250 °C

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.35 (s, 3H); 3.80 (t, 2H); 4.42 (t, 2H); 6.85 (dd, 1H); 7.50 (dd, 1H); 7.60 (t, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.78 (dd, 1H); 9.52 (d, 1H); 9.40 (s, 1H)

MS-ESI: 372 [MH]⁺

C₁₉H₁₅N₃O₂ClF 0.3H₂O 1HCl 元素分析实测值: C 55.1; H 3.8; N 10.1

计算值: C 55.2; H 4.0; N 10.2%

实施例 53

于回流下, 将 2-乙酰氨基-5-氯-1,8-萘啶(357mg, 1.6mmol)和 2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺(200mg, 1.4mmol, 根据实施例 1 原料制备方法中
5 所述制备)的异丙醇(20ml)混合液加热 5 小时。冷却该混合物, 过滤收集沉淀, 用丙酮洗涤, 干燥得到 2-乙酰氨基-5-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-1,8-萘啶盐酸盐(280mg, 61%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.16 (s, 3H); 2.46 (s, 3H); 6.41-6.46 (dd, 1H);
6.88-6.92 (d, 1H); 7.17-7.82 (d, 1H); 8.34-8.39 (d, 1H); 8.39-8.44 (d, 1H);
10 9.16-9.22 (d, 1H); 9.92 (br s, 1H); 11.07 (br s, 1H); 11.20 (br s, 1H)

MS-ESI: 327 [MH]⁺

C₁₇H₁₅N₄O₂F 0.5H₂O 1HCl 元素分析实测值: C 54.4; H 4.6; N 14.1

计算值: C 54.9; H 4.5; N 15.1%

根据下述制备原料:

15 于回流下, 将 2-乙酰氨基-6-氨基吡啶(2.9g, 19mmol, Angew. chem. 1995, 107, 2589)和 2,2-二甲基-5-甲氧基亚甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(4.28g, 23mmol, Montatsh. Chem. 1967, 98, 564)在乙醇(75ml)中的混合物搅拌并加热 5 小时。冷却该混合物, 过滤收集沉淀出的产物, 干燥得到 5-((6-乙酰氨基-2-吡啶基氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-
20 二氧六环-4,6-二酮(1.3g, 22%), 为黄色固体。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.62 (s, 6H); 2.08 (s, 3H); 7.25-7.30 (d, 1H);
7.78-7.82 (t, 1H); 7.90-7.95 (d, 1H); 9.13-9.20 (d, 1H); 10.61 (br s, 1H);
11.29 (br d, 1H)

25 将 5-((6-乙酰氨基-2-吡啶基氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(1.3g, 4.3mmol)逐份加至于 250 °C 加热的联苯(13.3ml)和苯基醚(36.8ml)搅拌的混合物中, 于 250 °C 将产生的混合物搅拌 1 小时。冷却该混合物, 用己烷稀释。过滤收集沉淀, 干燥得到 2-乙酰氨基-5-羟基-1,8-萘啶(720mg, 83%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H); 6.00 (d, 1H); 7.00 (t, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.36 (d, 1H); 10.66 (br s, 1H); 11.75 (br d, 1H)

MS-ESI: 204 [MH]⁺

5 将三氯化磷(6.0ml)加至 2-乙酰氨基-5-羟基-1,8-萘啶(2.4g, 11.8mmol)和 N,N-二甲基苯胺(6.0ml)的甲苯(100ml)的搅拌混合液中。于回流下将该混合物加热 1 小时。冷却该混合物, 蒸发去除甲苯, 使残留物分配于二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液之间。分离有机层, 干燥(硫酸镁), 蒸发去除溶剂, 得到 2-乙酰氨基-5-氯-1,8-萘啶(470mg, 18%), 为棕色固体。

10 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H); 7.69-7.72 (d, 1H); 8.48-8.51 (d, 1H); 8.58-8.62 (d, 1H); 8.90-8.93 (d, 1H); 11.25 (br s, 1H)

MS-ESI: 222 [MH]⁺

实施例 54

15 于回流下, 将 2-乙酰氨基-5-(2-氯-5-羟基-4-甲基苯胺基)-1,8-萘啶盐酸盐(170mg, 0.46mmol, 根据实施例 53 所述制备)和浓盐酸(0.5ml)的乙醇(10ml)混合液加热 2 小时。冷却该混合物, 蒸发去除有机挥发物。用氢氧化钠水溶液碱化残留物水溶液至 pH 为 9, 过滤收集产生的沉淀, 用水洗涤, 干燥得到 2-氨基-5-(2-氯-5-羟基-4-甲基苯胺基)-1,8-萘啶(100mg, 76%)。

20 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H); 6.15-6.20 (dd, 1H); 6.80-6.86 (m, 2H); 7.08-7.15 (d, 1H); 7.50 (s, 2H); 8.08-8.12 (d, 1H); 8.54-9.02 (d, 1H); 9.75 (br s, 1H)

MS-ESI: 285 [MH]⁺

实施例 55

25 将 4-氯-7-甲氧基-6-甲氧基羰基喹啉(1.4g, 5.5mmol)溶于环己醇(30ml)中, 加入 4-氯-2-氟苯胺(0.786g, 5.8mmol)。于 130 °C 将该混合物加热 1 小时, 然后于 160 °C 加热 3 小时。蒸发去除溶剂, 残留物经快速层析纯化, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(100:0 至 50:50)洗脱。蒸发去除

溶剂，用乙醚/异己烷研磨残留物。过滤收集固体，用乙醚洗涤，真空干燥，得到 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-甲氧基羰基喹啉(570mg, 28%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.85 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 6.30 (m, 1H); 7.35 (br s, 2H); 7.45 (m, 1H); 7.60 (d, 1H); 8.40 (br s, 1H); 8.75 (s, 1H); 9.15 (br s, 1H)

MS-ESI: 361 [MH]⁺

C₁₈H₁₄N₂O₃ClF 元素分析实测值: C 59.6; H 3.8; N 7.6

计算值: C 59.9; H 3.9; N 7.8%

根据下述制备原料:

将 3-甲氧基-4-甲氧基羰基苯胺(14.15g, 78mmol)悬浮于异丙醇中并于 50 °C 加热。然后于 10 分钟内将 2,2-二甲基-5-甲氧基亚甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(14.8g, 80mmol, Montatsh. Chem. 1967, 98, 564)逐份加入，并将该混合物加热回流 30 分钟。将该混合物冷却至室温并过夜。通过过滤收集产生的沉淀，用异丙醇洗涤并真空干燥得到 5-((3-甲氧基-4-甲氧基羰基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(25.2g, 96%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.65 (s, 6H); 3.75 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 7.18(d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.70 (d, 1H); 8.65(s, 1H); 11.2 (br s, 1H)

将 5-((3-甲氧基-4-甲氧基羰基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(10g, 29.8mmol)悬浮于 DOWTHERM A(Fluka Chemie AG 的商标, 125ml)中，并于 180-190 °C 加热 30 分钟以上。该原料于 100 °C 溶解，并于约 180 °C 释放出二氧化碳。再过 30 分钟后，加热停止，当温度降低时，产物沉淀出来。当到达 40 °C 时，加入乙醚并将该混合物搅拌 30 分钟。通过过滤收集该固体，用乙醚洗涤并真空干燥，得到 7-甲氧基-6-甲氧基羰基-1,4-二氢喹啉-4-酮(5.56g, 80%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.80 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 5.95 (d, 1H); 7.00 (s,

1H); 7.85 (d, 1H); 8.40 (s, 1H); 11.6 (br s, 1H)

MS-ESI: 234 [MH]⁺

C₁₂H₁₁NO₄ 元素分析实测值: C 61.3; H 4.6; N 5.8

计算值: C 61.8; H 4.8; N 6.0%

5 将 7-甲氧基-6-甲氧基羰基-1,4-二氢喹啉-4-酮 (5.4g, 23mmol)、DMF(0.4ml)和亚硫酸氯(75ml)的混合物加热回流 2 小时, 然后再于室温下搅拌 2 小时。通过蒸发和与甲苯共沸除去过量的亚硫酸氯。将上述残留物悬浮于二氯甲烷中并用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。分离出有机层, 并通过相分离试纸使之干燥, 通过蒸发除去溶剂。使残留物
10 悬浮于乙醚中, 过滤收集, 用己烷洗涤并干燥, 得到 4-氯-7-甲氧基-6-甲氧基羰基喹啉(4.06 g, 70%), 为橙色固体。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.86 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 7.58 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.82 (d, 1H)

MS-ESI: 252 [MH]⁺

15 实施例 56

将 3-吗啉代丙胺(290mg, 2mmol)加入到 6-羧基-4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉(200mg, 0.5mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(191mg, 1mmol)和 1-羟基苯并三唑水合物(135mg, 1mmol)的 DMF(15ml)溶液中。将该混合物于室温下搅拌 2 小时。将该
20 溶液在水(100ml)和二氯甲烷间分配。用盐水洗涤该有机层, 并通过析相试纸干燥。通过蒸发除去上述溶剂, 并用二氯甲烷/甲醇(99/1 增加至 90/10)为流动相, 通过快速层析纯化所得粗品。合并所得纯品部分并蒸发除去溶剂。将剩余的油溶于甲醇并加入氯化氢的醚制溶液。蒸发除去溶剂, 并将所得固体于 40 °C 真空干燥过夜, 得到 4-(4-氯-2-氟
25 苯胺基)-7-甲氧基-6-(N-[3-吗啉代丙基]氨甲酰基)喹啉(95mg, 33%)。
¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.00 (br s, 2H); 3.30 (br s, 8H); 3.90 (br s, 5H); 4.05 (s, 3H); 6.45 (s, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.75 (d, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 9.20 (s, 1H)

MS-ESI: 473 [MH]⁺

原料制备如下:

将 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-甲氧基羧基喹啉(1.79g, 4.9mmol, 如实施例 55 所述制备)和氢氧化钠(0.6g, 15mmol)的甲醇 (75ml)溶液和水(5ml)中的混合物于 70 °C 加热 4 小时。将该混合物冷却并蒸发除去挥发性物质。将固体残留物悬浮于水中, 加入乙酸调节该含水悬浮液至 pH5。将该混合物搅拌 15 分钟, 通过过滤收集固体产物, 用水、然后用丙酮、最后用乙醚洗涤, 干燥得到 6-羧基-4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉(1.55g, 90%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.92 (s, 3H); 6.25 (m, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.40 (t, 1H); 7.57 (dd, 1H); 8.35 (m, 1H); 8.72 (s, 1H)

MS-ESI: 347 [MH]⁺

C₁₇H₁₂N₂O₃ClF 2.15H₂O 元素分析实测值: C 52.9; H 3.9; N 7.3

计算值: C 53.0; H 4.3; N 7.3%

实施例 57

将 4-氯-7-甲氧基-6-甲氧基羧基喹啉(0.252g, 1mmol, 如实施例 55 中原料制备方法所述制备)和 2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺(0.15g, 1.2mmol, 如实施例 1 中原料制备方法所述制备)的含有 1M 的醚制氯化氢的环己醇(5ml)中的悬浮液于 100 °C 加热 2 小时。将该混合物冷却至室温并用乙醚稀释。通过过滤收集固体, 然后用含有氢氧化氨(1ml)的二氯甲烷/甲醇(1:1)将其吸附在硅胶上。用二氯甲烷/甲醇(100/0 增加至 94:6)洗脱该产物。蒸发除去溶剂并用乙醚研磨该固体, 然后通过过滤收集该固体, 得到为奶油色固体的 4-(2-氟-5-羟基-4-甲基苯胺基)-7-甲氧基-6-甲氧基羧基喹啉(195mg, 54%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.10 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 6.25 (br s, 1H); 6.75 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 8.40 (br s, 1H); 8.75 (s, 1H); 9.0 (br s, 1H); 9.45 (s, 1H)

MS-ESI: 357 [MH]⁺

C₁₉H₁₇N₂O₄F 元素分析实测值: C 63.5; H 4.8; N 7.7

计算值: C 64.0; H 4.8; N 7.8%

实施例 58

5 将 7-苄氧基-4-氯-6-氟基喹啉(2g, 6.8mmol)和 4-氯-2-氟苯胺(1.1g, 7.5mmol)的含有 1M 的醚制氯化氢(8ml)的异丙醇(50ml)中的悬浮液回流加热 2 小时。冷却至室温后加入乙醚。通过过滤收集沉淀, 用异丙醇洗涤, 然后用乙醚洗涤, 真空干燥得到 7-苄氧基-4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-氟基喹啉盐酸盐(2.41g, 81%)。

10 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 5.45 (s, 2H); 6.60 (dd, 1H); 7.50 (m, 8H); 7.75 (s, 1H); 7.80 (dd, 1H); 8.55 (d, 1H); 9.45 (s, 1H)

MS-ESI: 404 [MH]⁺

C₂₃H₁₅N₃OCIF 0.4H₂O 1HCl 元素分析实测值: C 61.9; H 3.7; N 9.2

计算值: C 61.7; H 3.8; N 9.4%

15 原料制备如下:

将氯化钠(2.7g, 67.5mmol)悬浮于 NMP(75ml)中, 并在 10 分钟内加入苄醇(7.3g, 67.6mmol)。当加入完成后, 将该溶液于 50 °C 搅拌 30 分钟。加入 4-氨基-3-氯苄腈(10.3g, 67.5mmol, Synthesis 1985, 669), 并将该混合物于 120-130 °C 加热 4 小时。冷却至室温后, 将该混合物在水和乙醚之间分配。用盐水洗涤乙醚萃取物, 硫酸镁干燥, 通过过滤除去不溶物, 通过蒸发除去挥发性物质。将粗品用以乙醚/异己烷(1/1 增加至 1/0)为流动相的快速层析纯化。将纯品从乙酸乙酯/异己烷中重结晶得到 4-氨基-3-苄氧基苄腈(4.7g, 31%)。

20 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 5.10 (s, 2H); 6.10 (s, 2H); 6.20 (d, 1H); 6.35 (s, 1H); 7.25(d, 1H); 7.40 (m, 5H)

MS-ESI: 225 [MH]⁺

将 4-氨基-3-苄氧基苄腈(6.8g, 16.9mmol)于室温下悬浮于异丙醇中, 并于 50 °C 加热得到浅黄色液体。加入 2,2-二甲基-5-甲氧基亚甲基

-1,3-二氧六环-4,6-二酮(4.24g, 22.8mmol, Montatsh. Chem. 1967, 98, 564), 产物立即自溶液中析出得到深黄色浆液。将该混合物回流加热 30 分钟并冷却至室温。过滤收集沉淀, 用异丙醇、乙醚和异己烷洗涤, 真空干燥得到 5-((3-苄氧基-4-氟基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(6.05g, 94%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.65 (s, 6H); 5.3 (s, 2H); 7.40 (m, 6H); 7.65 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.75 (s, 1H); 11.25 (br s, 1H)

将 5-((3-苄氧基-4-氟基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(6g, 15.9mmol)悬浮于 DOWTHERM A (100ml, Fluka Chemie AG 的商标)中, 并加热至 190 °C。于 190 °C 将该混合物搅拌 1 小时。冷却至室温后, 产物沉淀出来。加入乙醚(125ml), 将悬浮液搅拌 30 分钟。过滤收集产物, 用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 7-苄氧基-6-氟基-1,4-二氢喹啉-4-酮(3.5g), 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

于回流下, 将 7-苄氧基-6-氟基-1,4-二氢喹啉-4-酮(3.5g)、亚硫酸氯(50ml)和 DMF (10 滴)的混合物加热 3 小时。蒸发去除挥发物, 使残留物分配于水和二氯甲烷之间。加入饱和的碳酸氢钠溶液至水相变为碱性。用二氯甲烷萃取水相, 合并有机相, 用水洗涤, 通过析相纸干燥。蒸发去除溶剂得到固体, 将其用乙醚(50ml)研磨, 过滤收集。在真空炉中干燥获得的橙色固体, 得到 7-苄氧基-4-氟-6-氟基喹啉(2.28g, 36%后两步)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 5.45 (s, 2H); 7.40 (m, 3H); 7.55 (d, 2H); 7.75 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.90 (s, 1H)

实施例 59

于 100 °C, 将 4-(4-氟-2-氟基苯胺基)-6-氟基-7-羟基喹啉(195mg, 0.6mmol)、4-(3-氟丙基)吗啉(124mg, 0.76mmol, J. Amer. Chem. Soc. 1945, 67, 736)、碳酸钾(172mg, 1.2mmol)和 DMF (5ml)的混合物加热 6 小时。将该混合物冷却至室温, 使其分配于水和二氯甲烷之间。干燥(硫酸镁)有机层, 过滤去除不溶性物质, 向滤液中加入硅胶(2g)。蒸发去

除溶剂，经快速层析纯化获得的粉末，用二氯甲烷/甲醇/氨(100:2:0.5至100:20:1)洗脱。蒸发去除挥发物，得到油状物，用乙醚研磨，过滤收集，真空干燥，得到4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-氟基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉(150mg, 55%)。

5 ^1H NMR 光谱: (DMSO-d_6) 1.95 (m, 2H); 2.35 (m, 4H); 2.50 (m, 2H); 3.55 (m, 4H); 4.25 (m, 2H); 6.40 (br, s, 1H); 7.40 (m, 3H); 7.60 (d, 1H); 8.45 (d, 1H); 8.90 (s, 1H); 9.15 (s, 1H)

MS-ESI: 441 $[\text{MH}]^+$

10 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{ClF}$ 元素分析实测值: C 62.6; H 5.0; N 12.6
计算值: C 62.7; H 5.1; N 12.7%

根据下述制备原料:

于回流下，将7-苄氧基-4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-氟基喹啉盐酸盐(2.2g, 5mmol，根据实施例58所述制备)的TFA(35ml)悬浮液加热9
15 小时。蒸发去除挥发物，用饱和的碳酸氢钠溶液碱化残留物。经反相C18 HPLC 层析纯化该溶液，用甲醇/水(6:4)洗脱，得到4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-氟基-7-羟基喹啉(390mg, 25%)。

^1H NMR 光谱: (DMSO-d_6) 6.20 (m, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.60 (dd, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.80 (s, 1H)

20 MS-ESI: 314 $[\text{MH}]^+$

实施例 60

于0℃，用5分钟将三氟甲磺酸酐(620mg, 2.2mmol)加至在吡啶(6ml)中的4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-羟基-7-甲氧基喹啉(637mg, 2mmol)中。将该混合物搅拌1小时，使其温热至室温。蒸发去除挥发物，使
25 残留物分配于乙酸乙酯和含有1M 盐酸的水之间。干燥(硫酸镁)有机层，过滤去除不溶性物质，蒸发去除挥发物，产生的粗品油状物经快速层析纯化，用乙酸乙酯/异己烷(1:9至9:1)洗脱。蒸发去除挥发物，用乙醚研磨残留物，过滤收集，用乙醚洗涤，真空干燥，得到4-(4-氯

-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-三氟甲基磺酰氧基喹啉(560mg, 62%).

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 4.00 (s, 3H); 6.35 (m, 1H); 7.35 (dd, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.60 (dd, 1H); 8.45 (d, 1H); 8.50 (s, 1H); 9.00 (br s, 1H)

5 MS(ESI): 451 [MH]⁺

C₁₇H₁₁N₂O₄ClF₄S 元素分析实测值: C 45.4; H 2.4; N 6.1

计算值: C 45.3; H 2.5; N 6.2%

根据下述制备原料:

10 于 80 °C, 加热 4-硝基愈创木酚(10.15g, 49mmol)、乙酸酐(80ml) DMAP (250mg)和 DMF (5ml)的混合物。搅拌 10 分钟后, 蒸发去除乙酸酐, 加入水得到奶油色固体。过滤收集固体, 用水和乙醚以及异己烷依次洗涤得到 4-乙酰氧基-3-甲氧基硝基苯(9.84g, 95%).

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.30 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 7.40 (d, 1H); 7.90 (dd, 2H)

15 于氢气、1 个大气压下, 将 4-乙酰氧基-3-甲氧基硝基苯(8.5g, 40mmol)的含有 10%钨炭催化剂(50%水溶液, 0.5g)的乙醇(175ml)溶液搅拌 1.5 小时。过滤去除催化剂, 蒸发去除挥发物, 得到 4-乙酰氧基-3-甲氧基苯胺, 为油状物(6.92g, 95%).

MS-ESI: 182 [MH]⁺

20 将 4-乙酰氧基-3-甲氧基苯胺(6.95g, 38.2mmol)溶于异丙醇(50ml)中, 加入 2,2-二甲基-5-甲氧基亚甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(7.11g, 38.2mmol, Montatsh. Chem. 1967, 98, 564)。产物立即结晶出来。将该混合物快速加热至 80 °C, 然后冷却至室温。过滤收集固体产物, 用异丙醇洗涤, 接着用乙醚/异丙醇(1:1)和乙醚洗涤, 得到 5-((4-乙酰氧基-3-甲氧基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(11.83g, 82%).

25 ¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.65 (s, 6H); 2.25 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 7.15 (s, 2H); 7.45 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 11.20 (s, 1H)

于 195 °C 将 5-((4-乙酰氧基-3-甲氧基苯胺基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(11.5g)于 DOWTHERM A (125ml, Fluka Chemie AG 的商标)中的悬浮液加热 30 分钟。冷却,加入乙醚(100ml),过滤收集沉淀。用乙醚洗涤固体,真空干燥,得到 6-乙酰氧基-7-甲氧基-1,4-二氢喹啉-4-酮,将其不经进一步纯化用于下一步骤。

于回流下,将 6-乙酰氧基-7-甲氧基-1,4-二氢喹啉-4-酮(6.2g, 28mmol)、亚硫酸氯(75ml)和 DMF (0.5ml)的溶液加热 1 小时。蒸发去除挥发物。将残留物悬浮于二氯甲烷(5ml)中,缓慢倾至搅拌的甲醇/氢氧化铵溶液中。使该混合物分配于水和二氯甲烷之间。通过析相纸干燥。蒸发去除溶剂得到固体,将其用乙醚研磨,过滤收集,用乙醚洗涤,真空干燥,得到 4-氯-6-羟基-7-甲氧基喹啉。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.95 (s, 3H); 7.38 (s, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.45 (d, 1H); 8.50 (d, 1H); 10.3 (br s, 1H)

MS-ESI: 210 [MH]⁺

于 155 °C, 将 4-氯-6-羟基-7-甲氧基喹啉(3.0g, 14mmol)和 4-氯-2-氟苯胺(3.5g, 23mmol)的含有 1M 醚制氯化氢(16ml)的环己醇(100ml)溶液加热 18 小时。冷却后,用乙醚和异己烷稀释该混合物,过滤收集沉淀。将粗品产物溶于二氯甲烷/甲醇/氨(100:10:1)的混合液中,加入硅胶(10g)。蒸发去除溶剂,产生的粉未经快速层析纯化,用二氯甲烷/甲醇/氨(95:5:1 至 80:20:1)洗脱,得到 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-羟基-7-甲氧基喹啉(1.12g, 25%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 3.95 (s, 3H); 6.30 (m, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.55 (m, 2H); 8.20 (d, 1H)

MS(ESI): 319 [MH]⁺

实施例 61

于 80 °C, 将 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-6-羟基-7-甲氧基喹啉(210mg, 0.66mmol, 根据实施例 60 原料制备方法中所述制备)、4-(3-氯丙基)吗啉(132mg, 0.66mmol, J. Amer. Chem. Soc. 1945, 67, 736)、碳酸钾

(182mg, 1.2mmol)和 DMF (7.5ml)的溶液加热 4 小时。将该混合物冷却至室温, 使其分配于水和二氯甲烷之间。用盐水洗涤有机相, 经析相纸干燥, 加入硅胶(2g)。蒸发去除溶剂后, 经快速层析纯化获得的粉末, 用二氯甲烷/甲醇/氨(100:2:0.5 至 100:20:1)洗脱。蒸发去除挥发物后, 用乙醚研磨产生的油状物至固化。过滤收集固体, 用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹啉(80mg, 27%)。

^1H NMR 光谱: (DMSO-d_6) 1.95 (m, 2H); 2.35 (m, 4H); 2.45 (m, 2H); 3.55 (m, 4H); 3.90 (s, 3H); 4.15 (m, 2H); 6.35 (m, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.35 (dd, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.65 (s, 1H); 8.25 (d, 1H)

MS-ESI: 446 $[\text{MH}]^+$

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClF} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ 元素分析实测值: C 61.1; H 5.9; N 8.8

计算值: C 61.2; H 5.7; N 9.3%

实施例 62

将 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-羟基-6-三氟甲磺酰氧基喹啉(560mg, 1.2mmol, 根据实施例 60 所述制备)悬浮于 THF (40ml)和甲苯(40ml)中, 用真空和氩气交替脱气数次。加入四(三苯膦)钯(0)(100mg)和三异丙基硅烷硫醇钠(600mg, 2.8mmol, Tet Lett 1994, 35, 3221), 于回流下将该混合物加热 3 小时。将该混合物冷却至室温, 加入 2-溴代乙基甲基醚(1.0g, 7.2mmol)、DMF (20ml)和 1M 四丁基氟化铵的 THF (10ml)溶液。于室温下搅拌 1 小时后, 使该混合物分配于水和乙酸乙酯之间。用盐水洗涤有机层, 干燥(硫酸镁), 蒸发去除挥发物。残留物经快速层析纯化, 用乙酸乙酯/异己烷(25:75)和乙酸乙酯/甲醇(95:5)依次洗脱。蒸发去除溶剂, 用乙酸乙酯/乙醚(1:4)研磨残留物, 过滤收集, 真空干燥, 得到 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(2-甲氧基乙硫基)喹啉(210mg, 43%)。

^1H NMR 光谱: (DMSO-d_6) 3.20 (t, 2H); 3.25 (s, 3H); 3.60 (t, 2H); 3.95 (s, 3H); 6.35 (m, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.35 (dd, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.60 (dd, 1H);

8.05 (s, 1H); 8.3 (d, 1H); 8.8 (s, 1H)

MS-ESI: 393 [MH]⁺

实施例 63

将 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(2-甲氧基乙硫基)喹啉(175mg, 0.45mmol, 根据实施例 62 所述制备)溶于甲醇(40ml)中, 加入 OXONE (E. I. du Pont de Nemours & Co., Inc 的商标) (230mg 的 5ml 水溶液), 于室温下将该混合物搅拌 30 分钟。再加入 OXONE (E. I. du Pont de Nemours & Co., Inc 的商标) (60mg), 将该混合物再搅拌 1 小时。用 100ml 水稀释该混合物, 用二氯甲烷(3 x 100ml)萃取。用盐水洗涤合并的萃取物, 经析相纸干燥, 蒸发去除挥发物。经 Mega Bond Elute (Varian Sample Preparation Products 的商标)柱纯化该固体, 先用二氯甲烷 (100%)洗脱, 并逐渐增加溶剂极性为二氯甲烷/甲醇(95:5)洗脱。蒸发去除挥发物, 得到 4-(4-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(2-甲氧基乙基亚磺酰基)喹啉(120mg, 66%)。

¹HNMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.85 (m, 1H); 3.25 (s, 3H); 3.40 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.95 (s, 3H); 6.35 (m, 1H); 7.35 (dd, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.55 (dd, 1H); 8.60 (s, 1H); 9.3 (s, 1H)

MS-ESI: 409 [MH]⁺

实施例 64

下列说明含有式 I 化合物或其药学上可接受的盐(此后指化合物 X)的用于治疗或预防人疾病的代表性药用剂型:

(a)

片剂 I	mg/片
化合物 X	100
乳糖 Ph. Eur	182.75
交联纤维素钠	12.0
玉米淀粉糊(5% w/v 糊)	2.25
硬脂酸镁	3.0

(b)

片剂 II	mg/片
化合物 X	50
乳糖 Ph. Eur	223.75
交联纤维素钠	6.0
玉米淀粉	15.0
聚乙烯吡咯烷酮(5% w/v 糊)	2.25
硬脂酸镁	3.0

(c)

片剂 III	mg/片
化合物 X	1.0
乳糖 Ph. Eur	93.25
交联纤维素钠	4.0
玉米淀粉糊(5% w/v 糊)	0.75
硬脂酸镁	1.0

(d)

胶囊	mg/胶囊
化合物 X	10
乳糖 Ph. Eur	488.5
硬脂酸镁	1.5

(e)

注射液 I	50mg/ml
化合物 X	5.0% w/v
1N 氢氧化钠溶液	15.0% v/v
0.1N 盐酸(调至 pH 7.6)	
聚乙二醇 400	4.5% w/v
注射用水至 100%	

5

(f)

10-05-20

注射液 II	10mg/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
注射用水至 100%	

(g)

注射液 III	1mg/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
聚乙二醇 400	3.5% w/v
注射用水至 100%	

注：通过药学领域已知的常规方法可以制备上述制剂。可以用常规方法对片剂(a)-(c)包肠溶衣，如用乙酸邻苯二甲酸纤维素进行包衣。