

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01814635. X

[51] Int. Cl.

C07D 239/94 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 100404517C

[22] 申请日 2001.8.18 [21] 申请号 01814635. X

[30] 优先权

[32] 2000.8.26 [33] DE [31] 10042058.3

[86] 国际申请 PCT/EP2001/009532 2001.8.18

[87] 国际公布 WO2002/018351 德 2002.3.7

[85] 进入国家阶段日期 2003.2.25

[73] 专利权人 贝林格尔英格海姆法玛两合公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 弗兰克·希梅尔斯巴赫

埃尔克·兰格科普夫 伯吉特·琼

斯蒂芬·布莱克 弗莱维奥·索尔卡

[56] 参考文献

CN1205694A 1999.1.20

CN1218456A 1999.6.2

CN1231662A 1999.10.13

审查员 周子文

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 巫肖南

权利要求书 4 页 说明书 46 页

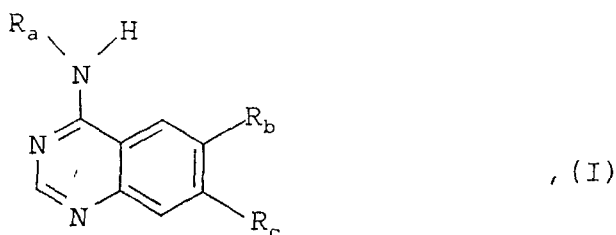
[54] 发明名称

双环杂环、含这些化合物的药物组合物,其用途及制备方法

[57] 摘要

本发明有关通式(I)的双环杂环,其中 R_a 至 R_c 如权利要求 1 至 7 中的定义,其互变异构体、立体异构体及其盐,特别是其与无机或有机酸或碱的生理可接受的盐,其具有有价值药理性质,尤其对酪胺酸激酶介导的信号传导具有抑制效果,本发明还有所述双环杂环用于治疗疾病尤其肿瘤疾病、肺及呼吸道疾病的用途,及其制备方法。

1.通式 I 化合物,



其中

R_a 代表 1-苯基乙基、3-溴苯基或 3-氯-4-氟苯基,

R_b 代表 $R_3-(CH_2)_m-O$ 基, 其中

R_3 代表经一或两个甲基取代的 2-氧代吗啉-4-基, 及

m 代表 2 或 3 的数, 及

R_c 代表甲氧基、环丁氧基、环戊氧基、环丙基甲氧基、四氢呋喃-3-基氧基或四氢呋喃基甲氧基,

条件是下列化合物除外:

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(3-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(5, 5-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环丁氧基喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环戊基氧基喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环戊氧基喹唑啉, 及

(R)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环戊氧基喹唑啉,
或其盐。

2. 如权利要求 1 的通式 I 的下列化合物:

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丁氧基-6-[3-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)丙氧基]喹唑啉,

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丙基甲氧基-6-[3-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)丙氧基]喹唑啉,

(3) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

(4) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

(5) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

(6) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

(7) 4-[(R)- (1-苯基乙基)氨基]-6-[3-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

(8) 4-[(R)- (1-苯基乙基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉, 及

(9) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,
或其盐。

3. 如权利要求 1 至 2 中任一项的通式 I 的化合物与无机或有机酸或碱的生理可接受的盐。

4. 药物组合物, 含有如权利要求 1 或者 2 的通式 I 的化合物以及一种或多种惰性载体及/或稀释剂。

5. 如权利要求 1 或者 2 的通式 I 的化合物在制造用于预防及治疗因酪胺酸激酶刺激引起的粘液产生增加或改变而引起的气道及肺疾病的药物组

合物中的用途。

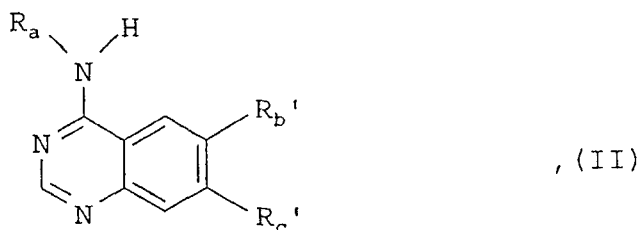
6. 权利要求 5 的用途，其中所述的气道及肺疾病为气道发炎疾病。

7. 权利要求 6 的用途，其中所述的气道发炎疾病为慢性支气管炎、慢性阻塞性支气管炎、气喘、支气管扩张、过敏或非过敏鼻炎或鼻窦炎、囊肿纤维变性、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶不足、或咳嗽、肺气肿、肺纤维变性、及气道过敏。

8. 制备如权利要求 4 的药物组合物的方法，其特征为使权利要求 1 或者 2 的化合物混入一或多种惰性载体及/或稀释剂中。

9. 一种制备如权利要求 1 的通式 I 化合物或其盐的方法，其特征为：

a) 使下通式化合物：



其中

R_a 如权利要求 1 的定义，

R_b' 或 R_c' 之一代表甲氧基、环丁氧基、环戊氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基或环戊基甲氧基，及 R_b' 或 R_c' 基另一基代表 $Z_1-(CH_2)_m-O$ 基，其中

m 如权利要求 1 的定义，及

Z_1 代表离去基，

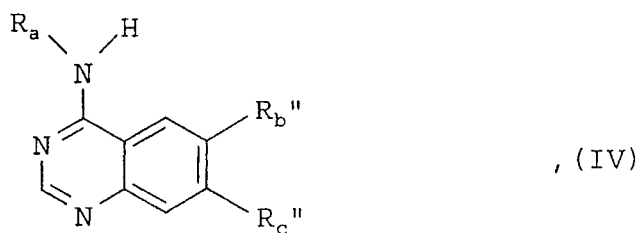
与下式化合物反应：



其中

R_3 如权利要求 1 的定义，或

b) 使任选于反应混合物中形成的下式化合物环化：



其中

R_a 如权利要求 1 的定义,

R_b'' 或 R_c'' 之一代表甲氧基、环丁氧基、环戊氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基或环戊基甲氧基及 R_b'' 或 R_c'' 另一基代表 $R_3'-(CH_2)_m-O$ 基, 其中 m 如权利要求 1 的定义, 及

R_3' 代表在亚甲基上经 1 或 2 个甲基或乙基取代的 $R_4-O-CO-CH_2-N-CH_2CH_2-OH$ 基, 其中

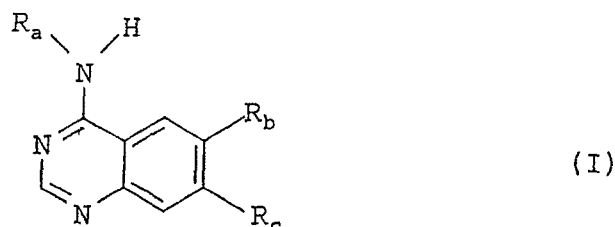
R_4 代表氢原子或 C_{1-4} -烷基,

任选地, 上述反应中所用任何保护基再度断裂及/或

所得通式 I 化合物转化成其盐, 任选地当用于制备药物时, 转化成其生理可接受的盐。

双环杂环、含这些化合物的药物
组合物，其用途及制备方法

本发明有关如下通式的双环杂环：



其互变异构体、立体异构体及其盐，特别是其与无机或有机酸或碱的生理可接受的盐，其具有有价值药理性质，尤其对酪胺酸激酶介导的信号传导具抑制效果，其用于治疗疾病尤其肿瘤疾病、肺及呼吸道疾病的用途，及其制备方法。

上通式 I 中，

R_a 代表苄基或 1-苯基乙基或经 R_1 及 R_2 基取代的苯基，其中

R_1 代表氢、氟、氯或溴原子、甲基、三氟甲基、氰基或乙炔基，及

R_2 代表氢或氟原子，

R_b 或 R_c 基之一代表 $R_3-(CH_2)_m-O$ 基，及 R_b 或 R_c 另一基代表甲氧基、环丁氧基、环戊氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基、四氢呋喃-3-基氧基、四氢吡喃-3-基氧基、四氢吡喃-4-基氧基、四氢呋喃基甲氧基或四氢吡喃基甲氧基，其中

R_3 代表 N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)甲氨基或 N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)乙氨基，

在亚甲基上经 1 或 2 个甲基或乙基取代的 $R_4-O-CO-CH_2-N-CH_2CH_2-OH$ 基，其中

R_4 代表氢原子或 C_{1-4} -烷基，

或可经 1 或 2 个甲基或乙基取代的 2-氧代吗啉-4-基，和

m 代表 2、3 或 4 的数，

条件是下列化合物除外：

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-(2-{N-(2-羟基-2-甲基丙-1-基)-N-[(乙氧羰基)甲基]氨基}乙氧基)喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]喹唑啉，

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉，及

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹唑啉，

其互变异构体、立体异构体及盐。

优选上述通式 I 化合物为其中：

R_a 代表苄基或 1-苯基乙基或经 R_1 及 R_2 基取代的苯基，其中

R_1 代表氢、氟、氯或溴原子、甲基、三氟甲基、氰基或乙炔基，及

R_2 代表氢或氟原子，

R_b 或 R_c 基之一代表 $R_3-(CH_2)_m-O$ 基及 R_b 或 R_c 基另一基代表甲氧基、环丁氧基、环戊氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基、四氢呋喃-3-基氧基、四氢吡喃-3-基氧基、四氢吡喃-4-基氧基、四氢呋喃基甲氧基或四氢吡喃基甲氧基，其中

R_3 代表 N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)甲氨基或 N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)乙氨基，

在亚甲基上经 1 或 2 个甲基或乙基取代的 $R_4-O-CO-CH_2-N-CH_2CH_2-OH$ 基，其中

R_4 代表氢原子或 C_{1-4} -烷基，

或可经 1 或 2 个甲基或乙基取代的 2-氧代吗啉-4-基，和

m 代表 2、3 或 4 的数，

条件是下列化合物除外：

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-(2-{N-(2-羟基-2-甲基丙-1-基)-N-[(乙氧羰基)甲基]氨基}乙氧基)喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]喹唑啉，

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉

啉，

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉，

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{N-(2-羟基-2-甲基丙-1-基)-N-[(乙氧基羰基)甲基]氨基}乙氧基)-7-甲氧基喹啉，

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(3-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹啉，

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(5, 5-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环丁氧基喹啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环戊氧基喹啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环丙基甲氧基喹啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环戊基甲氧基喹啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-7-环戊氧基喹啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-7-环戊基甲氧基喹啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环戊氧基喹啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环戊基甲氧基喹啉，

(R)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环戊

氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-甲氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-环丁氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-环戊氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-环丙基甲氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-环戊基甲氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-6-甲氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-6-环戊氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-6-环戊基甲氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-甲氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-环戊氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-环戊基甲氧基喹唑啉， 及

(R)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-7-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-环戊氧基喹唑啉，

其互变异构体，立体异构体及盐。

优选的化合物特别是下述化合物，其中：

R_a 代表 1-苯基乙基或经 R_1 及 R_2 基取代的苯基，其中

R_1 代表氟、氯或溴原子、甲基或乙炔基，及

R_2 代表氢或氟原子，

R_b 或 R_c 基之一代表 $R_3-(CH_2)_m-O$ 基及， R_b 或 R_c 基另一基代表甲氧基、

环丁氧基、环戊氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基、四氢呋喃-3-基氧基、四氢吡喃-3-基氧基、四氢吡喃-4-基氧基、四氢呋喃基甲氧基或四氢吡喃基甲氧基，其中

R_3 代表 N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)甲氨基，

在亚甲基上经 1 或 2 个甲基取代的 R_4 -O-CO-CH₂-N-CH₂CH₂-OH 基，
其中

R_4 代表 C₁₋₄-烷基，

或可经 1 或 2 个甲基取代的 2-氧代吗啉-4-基，和

m 代表 2、3 或 4 的数，

条件是下列化合物除外：

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-(2-{N-(2-羟基-2-甲基丙-1-基)-N-[(乙氧羰基)甲基]氨基}乙氧基)喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]喹唑啉，

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉，

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹唑啉，

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{N-(2-羟基-2-甲基丙-1-基)-N-[(乙氧羰基)甲基]氨基}乙氧基)-7-甲氧基喹唑啉，

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(3-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉，

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(5, 5-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环丁氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环戊氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉，

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环戊基甲氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-7-环戊氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-7-环戊基甲氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环戊氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环戊基甲氧基喹唑啉,
- (R)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环戊氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-甲氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-环丁氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-环戊氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-环丙基甲氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-环戊基甲氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-6-甲氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-6-环戊氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}

基}-6-环戊基甲氧基喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-甲氧基喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-环戊氧基喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-环戊基甲氧基喹唑啉, 及

(R)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-7-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-环戊氧基喹唑啉,

其互变异构体、立体异构体及盐。

特别优选的通式 I 化合物为其中:

R_a 代表 1-苯基乙基或经 R_1 及 R_2 基取代的苯基, 其中

R_1 代表氟、氯或溴原子, 及

R_2 代表氢或氟原子,

R_b 或 R_c 基之一代表 $R_3-(CH_2)_m-O$ 基, 及 R_b 或 R_c 基另一基代表甲氧基、环丁氧基、环戊氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基、四氢呋喃-3-基氧基、四氢吡喃-3-基氧基、四氢吡喃-4-基氧基、四氢呋喃基甲氧基或四氢吡喃基甲氧基, 其中

R_3 代表 N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)甲氨基或经一或两个甲基取代的 2-氧代吗啉-4-基, 及

m 代表 2、3 或 4 的数,

条件是下列化合物除外:

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]喹唑啉,

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹唑啉,

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(3-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(5, 5-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6,6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6,6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环丁氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6,6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环戊氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6,6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6,6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环戊基甲氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-7-环戊氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-7-环戊基甲氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(6,6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(6,6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环戊氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(6,6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环戊基甲氧基喹唑啉,
- (R)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-6-[3-(6,6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环戊氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6,6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-甲氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6,6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-环丁氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6,6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-环戊氧基喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6,6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-环丙基

甲氧基喹唑啉，
4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-环戊基甲氧基喹唑啉，
4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-6-甲氧基喹唑啉，
4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-6-环戊氧基喹唑啉，
4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}-6-环戊基甲氧基喹唑啉，
4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-甲氧基喹唑啉，
4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-环戊氧基喹唑啉，
4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-环戊基甲氧基喹唑啉，及
(R)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-7-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-环戊氧基喹唑啉，
其互变异构体、立体异构体及盐。

最优选的通式 I 化合物为下述化合物，其中：

R_a 代表 1-苯基乙基、3-溴苯基或 3-氯-4-氟苯基，

R_b 代表 $R_3-(CH_2)_m-O$ 基，其中

R_3 代表经一或两个甲基取代的 2-氧代吗啉-4-基，及

m 代表 2 或 3 的数，及

R_c 代表甲氧基、环丁氧基、环戊氧基、环丙基甲氧基、四氢呋喃-3-基氧基或四氢呋喃基甲氧基，

条件是下列化合物除外：

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉，
4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(3-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉，
4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(5, 5-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉，

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环丁氧基喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环戊氧基喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环戊氧基喹唑啉, 及

(R)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环戊氧基喹唑啉,

其互变异构体、立体异构体及盐。

最优选的通式 I 化合物为下述化合物, 其中

R_a 代表 3-氯-4-氟苯基,

R_b 代表环戊氧基、环丙基甲氧基、环戊基甲氧基、四氢呋喃-3-基氧基或四氢呋喃基甲氧基, 及

R_c 代表 $R_3-(CH_2)_m-O$ 基, 其中

R_3 代表经一或两个甲基取代的 2-氧代吗啉-4-基, 及

m 代表数 2,

条件是下列化合物除外:

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-环戊氧基喹唑啉,

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-环丙基甲氧基喹唑啉, 及

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-环戊基甲氧基喹唑啉,

其互变异构体、立本异构体及盐。

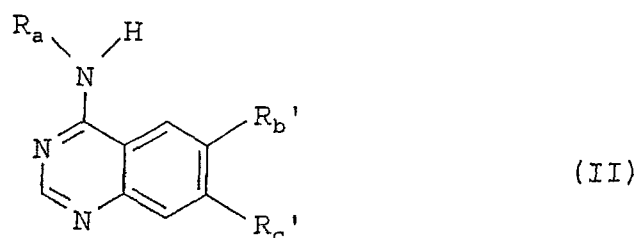
下列举例的化合物是最优选化合物：

- (1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊基甲氧基-7-[2-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)乙氧基]喹唑啉，
- (2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}喹唑啉，
- (3) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-[2-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)乙氧基]喹唑啉，
- (4) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丁氧基-6-[3-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)丙氧基]喹唑啉，
- (5) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丙基甲氧基-6-[3-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)丙氧基]喹唑啉，
- (6) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}喹唑啉，
- (7) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉，
- (8) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉，
- (9) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉，
- (10) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉，
- (11) 4-[(R)-1-(苯基乙基)氨基]-6-[3-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉，
- (12) 4-[(R)-1-(苯基乙基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉，及
- (13) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉，

其互变异构体、立体异构体及盐。

通式 I 化合物可由下列方法制备，例如：

a) 使下通式化合物：



其中

R_a 如前述定义,

R_b' 或 R_c' 基之一代表甲氧基、环丁氧基、环戊氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基或环戊基甲氧基, 及 R_b' 或 R_c' 基另一基代表 $Z_1-(CH_2)_m-O$ 基, 其中

m 如前述定义, 及

Z_1 代表离去基如卤原子或磺酰氧基如氯或溴原子、甲磺酰氧基或对-甲苯磺酰氧基,

与下通式化合物反应:

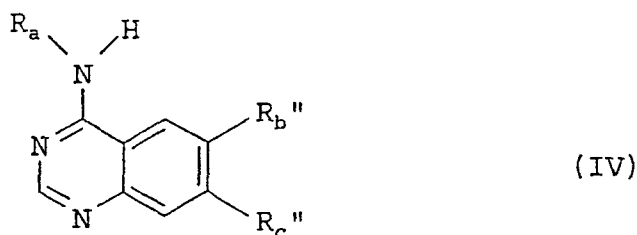


其中

R_3 如前述定义。

反应任选在溶剂或溶剂混合物如二氯甲烷、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、环丁砜、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷, 宜在叔有机碱如三乙胺或 N-乙基二异丙胺存在下(而这些有机碱可同时作为溶剂)或在无机碱如碳酸钠或碳酸钾存在下, 期望在 -20 至 200℃ 的温度, 优选在 0 至 150℃ 的温度下进行。

b) 使任选于反应混合物中形成的下通式化合物环化:



其中

R_a 如前述定义,

R_b "或 R_c "基之一代表甲氧基、环丁氧基、环戊氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基或环戊基甲氧基, 及 R_b "或 R_c "基另一基代表 $R_3'-(CH_2)_m-O$ 基, 其中

m 如前述定义, 及

R_3' 代表在亚甲基上经 1 或 2 个甲基或乙基取代的 $R_4-O-CO-CH_2-N-CH_2CH_2-OH$ 基, 其中

R_4 代表氢原子或 C_{1-4} -烷基。

反应任选在溶剂或溶剂混合物如二氯甲烷、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、环丁砷、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷中, 宜在无水酸如三氟乙酸、甲磺酸或硫酸存在下, 或在脱水剂如氯甲酸异丁酯、亚硫酸氯、三甲基氯硅烷、三氯化磷、五氧化二磷、 N, N' -二环己基碳二酰亚胺、 N, N' -二环己基碳二酰亚胺/ N -羟基琥珀酰亚胺或 1-羟基苯并三唑、 N, N -羰基二咪唑或三苯膦/四氯化碳存在下, 在 -20 至 200°C 的温度, 优选在 -10 至 160°C 的温度下进行。

前述反应中, 存在的任何反应基团如羟基、羧基或亚氨基可在反应期间经可在反应后经断裂的通用保护基保护。

例如, 羟基保护基可为三甲基甲硅烷基、乙酰基、苯甲酰基、甲基、乙基、叔丁基、三甲苯基、苄基或四氢吡喃基,

羧基保护基可为三甲基甲硅烷基、甲基、乙基、叔丁基、苄基或四氢吡喃基, 及

亚氨基保护基可为甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄基、甲氧苄基或 2,4-二乙氧基苄基。

所用任何保护基随后任选通过例如于含水溶剂如水、异丙醇/水、乙酸/水、四氢呋喃/水或二噁烷/水中, 在酸如三氟乙酸、盐酸或硫酸存在下或在碱金属碱如氢氧化钠或氢氧化钾存在下, 或质子惰性地如在碘三甲基硅烷存在下, 在 0 至 120°C 的温度, 优选在 10 至 100°C 的温度下水解而断裂。

然而, 苄基、甲氧基苄基或苄氧羰基通过例如在催化剂如钨/碳存在下于合适溶剂如甲醇、乙醇、乙酸乙酯或冰醋酸中, 任选添加酸如盐酸, 在 0 至 100°C 的温度, 优选在 20 至 60°C 的室温, 以氢在 1 至 7 巴, 优选在 3 至 5 巴氢气压下用氢氢化而断裂。但 2,4-二甲氧基苄基优选于三氟乙酸中在苯甲醚

存在下断裂。

叔丁基或叔丁氧羰基优选通过用酸如三氟乙酸或盐酸处理或用碘三甲硅烷、任选在溶剂如二氯甲烷、二噁烷、甲醇或乙醚中处理而断裂。

三氟乙酰基优选用酸如盐酸任选在溶剂如乙酸存在下于 50 至 120℃ 的温度处理，或用氢氧化钠溶液，任选在溶剂如四氢呋喃存在下在 0 至 50℃ 的温度处理而断裂。

再者，所得式 I 化合物可解析成其对映异构体及/或非对映异构体，如前述。因此，例如顺式/反式混合物可解析成其顺式及反式异构体，及具有至少一个旋光碳原子的化合物可分离成其对映异构体。

因此，例如顺式/反式混合物可通过色谱解析成其顺式及反式异构体，得到的以外消旋体存在的式 I 化合物可通过本身已知方法分离(参考 Allinger N.L. 及 Eliel E.L. 的“立体化学总论”(Topics in stereochemistry), 第 6 卷, Wiley Interscience, 1971), 获得其旋光对映体及具有至少 2 个不对称碳原子的式 I 化合物可依据其物理化学差异使用本身已知方法如用色谱及/或分级结晶解析成其非对映异构体，及若这些化合物以外消旋体获得，则其随后可解析成上述的对映异构体。

对映异构体优选用手性相的柱分离或自旋光溶剂重结晶或与可形成盐或衍生物如酯或酰胺的旋光物质与消旋化合物反应(尤其是酸及其活化衍生物或醇)而分离，及根据溶解度差异分离所得的盐或衍生物的非对映异构体混合物，而游离对映体可自纯非对映异构盐或衍生物用适当试剂作用分离。惯用的旋光酸为例如 D-及 L-型的酒石酸或二苯甲酰基酒石酸、二-邻-甲苯基酒石酸、苹果酸、扁桃酸、樟脑磺酸、谷氨酸、天冬氨酸或金鸡纳酸。旋光醇可为例如(+)或(-)-薄荷醇及酰胺的旋光酰基可为例如(+)-或(-)-薄荷基氧基羰基。

再者，式 I 化合物可转化成其盐，尤其就药物用途转化成与无机或有机酸的生理可接受的盐。此目的可用的酸包含例如盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、磷酸、甲酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸或马来酸。

此外，若所得式 I 的新化合物含有羧基、羟基磷酰基、磺基或 5-四唑基时，若需要随后可用无机或有机碱转化成其盐，尤其药物用途时，转化成其生理可接受的盐。就此目的的适宜碱，包含例如氢氧化钠、氢氧化钾、精胺酸、环己基胺、乙醇胺、二乙醇胺及三乙醇胺。

作为起始物的式 II 至 IV 化合物有些为文献已知或可用文献已知方法获

得(参见实施例 I 至 XIV)。

如前面已述及, 本发明式 I 化合物及其生理可接受的盐具有有价值的药理性质, 尤其对表皮生长因子受体(EGF-R)介导的信号传导的抑制效果, 同时其可用例如抑制配位体结合、受体二聚合或酪氨酸激酶本身而达到。亦可能阻断信号传递至位于更下游的成分。

本发明新颖化合物的生物性质研究如下:

EGF-R-介导的信号传导抑制作用可用例如表达人类 EGF-R 且其存活及增殖与 EGF 或 TGF- α 刺激作用有关的细胞加以证明。此处使用经基因改造至表达功能性人类 EGF-R 的介白素-3(IL-3)有关的鼠源细胞系。称为 F/L-HERc 的这些细胞增殖可用鼠 IL-3 或用 EGF 刺激(参见 von Ruden, T. 等人, EMBO J. 7, 2749-2756(1998)及 Pierce, J. H. 等人, Science 239, 628-631(1998))。

用于 F/L-HERc 细胞的起始物为细胞系 FDC-P₁, 其制造已描述于 Dexter, T.M. 等人, J. Exp. Med. 152, 1036-1047(1980)。然而, 另一种方式, 亦可使用其他生长因子相关细胞(参见例如 Pierce, J.H. 等人, Science 239, 628-631(1988), Shibuya, H. 等人, Cell 70, 57-67(1992)及 Alexander, W.S. 等人, EMBO J. 10, 3683-3691(1991))。就表达人类 EGF-R cDNA 而言(参见 Ullrich, A. 等人, Nature 309, 418-425(1984)), 如 von Ruden, T. 等人, EMBO J. 7, 2749-2756(1988)所述使用重组逆转录病毒, 但逆转录病毒载体 LXS_N(参见 Miller, A.D. 等人, BioTechniques 7, 980-990(1989))使用于表达 EGF-R cDNA 及使用 GP+E86 系作为包装细胞(参见 Markowitz, D. 等人, J. Virol. 62, 1120-1124(1988))。

测试如下进行:

F/L-HERc 细胞于补充有 10% 胎牛血清(FCS, Boehringer Mannheim)、2mM 谷氨酰胺(BioWhittaker)、标准抗生素及 20 纳克/毫升人类 EGF(Promega)的 RPMI/1640 培养基(BioWhittaker)中在 37°C 及 5% CO₂ 下培养。为了测试本发明化合物的抑制活性, 每穴 1.5×10^4 细胞于上述培养基(200 微升)中的 96 孔板中培养, 一式三份, 以 EGF(20 纳克/毫升)或鼠 IL-3 刺激细胞增殖。所用的 IL-3 自细胞系 X63/0 mIL-3 的培养上清液获得(参见 Karasuyama, H. 等人, Eur.J.Immunol. 18, 97-104(1988))。本发明化合物溶于 100% 二甲基亚砜(DMSO)及以各种稀释度添加于培养基中, 最大 DMSO 浓度为 1%。培养

基在 37℃培养 48 小时。

为了测定本发明化合物的抑制活性，使用细胞滴定器 96TM 含水非放射性细胞增殖分析(Promega)以 O.D.单位测量相对细胞数。以对照组(无抑制剂的 F/LHERc 细胞)的百分比计算相对细胞数及自其推出抑制细胞增殖 50% 时的活性物质浓度(IC₅₀)。获得下列结果：

化合物(实施例编号)	EGF-相关的增殖抑制作用 IC ₅₀ [nM]
1	59
1(1)	29
1(2)	29
2(1)	36

本发明式 I 化合物因而可抑制由酪胺酸激酶的讯号传导，如人类 EGF 受体的实施例所证明，因此可用以治疗因酪胺酸激酶机能亢进引起的病理过程。这些为例如良性或恶性肿瘤，尤其表皮及神经表皮源的肿瘤、肿瘤转移及脉管内皮细胞的异常增殖(血管赘生)。

本发明化合物亦可用于预防及治疗因酪胺酸激酶刺激引起粘液产生增加或改变引起的气道及肺疾病，如气道发炎疾病例如慢性支气管炎、慢性阻塞性支气管炎、气喘、支气管扩张、过敏或非过敏鼻炎或鼻窦炎、囊肿纤维变性、α1-抗胰蛋白酶不足、或咳嗽、肺气肿、肺纤维变性及气道过敏。

该化合物亦适用于治疗因酪胺酸激酶活性破坏引起的胃肠道及胆道及胆囊疾病，如可见于慢性发炎改变如胆囊炎、科隆氏疾病、结肠溃疡、及胃肠道溃疡或可发生于因增加分泌引起的胃肠道疾病，如 Menetrier's 疾病、分泌腺瘤及蛋白质损失综合征，亦可用于治疗鼻息肉及各种来源的胃肠道息肉，如大肠的绒毛及腺息肉、但亦可为家族性肠息肉、葛登纳综合征的肠息肉、普兹-杰赫氏综合征的整个胃肠道息肉、发炎性假息肉、幼年性息肉、结肠囊深动脉及肠气囊病。

此外，式 I 化合物及其生理可接受的盐可用于治疗肾疾病，尤其囊肿肾的囊肿变化，用于治疗可为特发性来源或于综合征中发生的肾囊肿，如结节硬化、von Hippel-Lindau 综合征、丝球体肾炎及海绵肾及其他因酪胺酸激酶异常功能引起的疾病如表皮过度增生(牛皮癣)、发炎过程、免疫系统疾病、造血细胞过度增殖等。

基于其生物性质，本发明化合物可本身使用或与其他药理活性化合物组合使用，例如用于肿瘤治疗、单一疗法或与其他抗肿瘤治疗剂组合使用，例如与拓扑异构酶抑制剂(如依拖塞(etoposide))、有丝分裂抑制剂(如宾普列丝汀(vinblastine))、可与核苷酸相互作用的化合物(如顺氯氨铂(cisplatin))、环磷酰胺、安大霉素(adriamycin)、激素拮抗剂(如坦莫希芬(tamoxifen))、代谢过程抑制剂(如 5-FU 等)、细胞因子(如干扰素)、抗体等组合治疗。就治疗呼吸道疾病而言，这些化合物可本身使用或与其他气道治疗剂组合使用，如具有抑制分泌、抑制支气管及/或消炎活性的物质。就治疗胃肠道区域的疾病而言，这些化合物可本身使用亦可与对活动性或分泌具有效果的物质或与消炎物质组合使用。这些组合药物可同时或依序给药。

这些化合物可本身或与其他活性物质组合以静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内或鼻内路径、吸入或经皮或口服投药，而气溶胶制剂尤其适用于吸入。

就药物用途而言，本发明化合物一般用于温血脊椎动物，尤其人类，剂量为 0.01-100 毫克/公斤体重，优选 0.1-15 毫克/公斤。就给药而言，可与一或多种通用惰性载体及/或稀释剂一起调配，如与玉米淀粉、乳糖、葡萄糖、微晶纤维素、硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/山梨糖醇、水/聚乙二醇、丙二醇、硬脂醇、羧甲基纤维素或脂肪物质如硬脂肪或其适宜混合物，调配成通用盖仑制剂，如素片或包衣片、胶囊、粉剂、悬浮剂、溶液、糖浆或栓剂。

下列实施例用以说明本发明而不用以限制本发明。

起始化合物制备：

实施例 I

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊基甲氧基-7-(2-溴乙氧基)喹唑啉

4.84 克碳酸钾添加至 3.50 克 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊基甲氧基-7-羟基喹唑啉及 6.89 毫升 1,2-二溴乙烷的 40 毫升 N,N-二甲基甲酰胺溶液中。反应混合物在 80℃于氮气中搅拌 1.5 小时。冷却至室温后，过滤反应混合物及滤液真空蒸发。油性棕色残留物于冰浴中冷却及以少量甲醇研制，结晶出黄色固体。抽吸过滤沉淀物，以冷却甲醇洗涤及于真空干燥器中干燥。

产量：2.60 克(理论值的 58%)，

R_f 值：0.82(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)，

质谱(ESI^+): $m/z=494, 496, 498[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

类似于实施例 I 制备下列化合物:

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-(2-溴乙氧基)喹唑啉(反应在乙腈溶剂中进行),

R_f 值: 0.72(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI^-): $m/z=464, 466, 468[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-(2-溴乙氧基)喹唑啉,

R_f 值: 0.65(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI^-): $m/z=478, 480, 482[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(3) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丁氧基-6-(3-溴丙氧基)喹唑啉(反应在乙腈溶剂中进行),

R_f 值: 0.62(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1),

质谱(ESI^-): $m/z=478, 480, 482[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(4) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丙基甲氧基-6-(3-溴丙氧基)喹唑啉(反应在乙腈溶剂中进行),

R_f 值: 0.74(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1),

质谱(ESI^-): $m/z=478, 480, 482[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(5) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-溴乙氧基)-7-甲氧基喹唑啉,

熔点: 244°C

质谱(ESI^+): $m/z=452, 454, 456[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(6) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-(3-溴丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉(反应以叔丁醇钾作为碱进行),

R_f 值: 0.60(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)。

(7) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-(2-溴乙氧基)-7-甲氧基喹唑啉(反应以叔丁醇钾作为碱进行),

熔点: 255°C

质谱(ESI^+): $m/z=402, 404[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(8) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(3-羟基丙氧基)-7-环丁氧基喹唑啉,

R_f 值: 0.50(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=90:10),

质谱(ESI^+): $m/z=418, 420[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(9) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(3-羟基丙氧基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉,

R_f 值: 0.21(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=95:5),

质谱(ESI^+): $m/z=418, 420[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(10) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(2-溴乙氧基)-7-环戊氧基喹唑啉,

R_f 值: 0.67(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=90:10),

质谱(ESI^+): $m/z=480, 482, 484[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(11) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(2-溴乙氧基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉,

R_f 值: 0.68(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=90:10),

质谱(ESI^+): $m/z=466, 468, 470[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(12) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-(3-羟基丙氧基)喹唑啉,

R_f 值: 0.53(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=90:10),

质谱(ESI^+): $m/z=418, 420[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(13) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(4-羟基丁氧基)-7-环戊氧基喹唑啉,

R_f 值: 0.46(硅胶, 乙酸乙酯)。

(14) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(2-溴乙氧基)-7-((R)-(四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉,

R_f 值: 0.37(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1),

质谱(ESI^-): $m/z=480, 482, 484[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(15) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(2-溴乙氧基)-7-[(R)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]喹唑啉,

质谱(ESI^-): $m/z=494, 496, 498[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(16) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-(2-溴乙氧基)-6-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]喹唑啉,

质谱(ESI^-): $m/z=494, 496, 498[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

实施例 II

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊基甲氧基-7-羟基喹唑啉

4.99 克 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊基甲氧基-7-甲基羧氧基喹唑啉悬浮于 80 毫升甲醇中及添加 1.80 毫升浓氨水溶液。反应混合物在室温搅拌过夜。终止后, 反应混合物以 500 毫升二氯甲烷稀释, 以水及饱和氯化钠溶液洗涤, 以硫酸镁干燥及蒸发浓缩。获得 4.30 克棕色固体。粗产物于叔丁基甲基醚中搅拌, 抽吸过滤, 以少量叔丁基甲基醚洗涤及在室温真空干燥。

产量: 3.59 克(理论量的 80%),

R_f 值: 0.48(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI^+): $m/z=388, 340[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

类似实施例 II 制备下列化合物:

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-羟基喹唑啉,

R_f 值: 0.56(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1),

质谱(ESI^-): $m/z=358, 360[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-羟基喹唑啉,

R_f 值: 0.53(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI^+): $m/z=374, 376[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(3) 6-苄氧基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-羟基喹唑啉,

R_f 值: 0.54(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI^+): $m/z=396, 398[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(4) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-羟基-7-甲氧基喹唑啉(反应用氢氧化钠溶液在乙醇溶剂中进行),

R_f 值: 0.23(硅胶, 乙酸乙酯),

质谱(ESI^+): $m/z=346, 348[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(5) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-羟基-6-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉,

R_f 值: 0.57(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1),

质谱(ESI^+): $m/z=376, 378[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(6) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-羟基-6-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]喹唑啉,

R_f 值: 0.42(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1)。

实施例 III

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊基甲氧基-7-甲基羧氧基喹唑啉

4.03 克 4-氯-6-环戊基甲氧基-7-甲基羧氧基喹唑啉悬浮于 70 毫升异丙醇中及添加 1.95 克 3-氯-4-氟苯胺。反应混合物在氮气中回流 2 小时。冷却至室温后, 抽吸过滤所形成的淡色沉淀, 以少量异丙醇洗涤及于空气中干燥。

产量: 4.99 克(理论量的 92%),

R_f 值: 0.80(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI^+): $m/z=430, 432[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

类似实施例 III 制备下列化合物:

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-甲基羧氧基喹唑啉,

R_f 值: 0.86(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1),

质谱(ESI^+): $m/z=402, 404[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-甲基羧氧基喹唑啉,

R_f 值: 0.73(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI^+): $m/z=416, 418[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(3) 6-苄氧基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲基羧氧基喹唑啉,

R_f 值: 0.76(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI^+): $m/z=438, 440[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(4) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-甲基羧氧基-7-甲氧基喹唑啉,

R_f 值: 0.50(硅胶, 乙酸乙酯),

质谱(ESI^+): $m/z=388, 390[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(5) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-羟基-7-甲氧基喹唑啉(乙酰氧基保护基已在反应条件下断裂),

R_f 值: 0.46(硅胶, 乙酸乙酯),

质谱(ESI^+): $m/z=296[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(6) 6-苄氧基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环戊氧基喹唑啉(添加吡啶作为辅助碱),

R_f 值: 0.51(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=95:5)。

质谱(ESI^+): $m/z=464, 466[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(7) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲基羧氧基-6-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉,

R_f 值: 0.67(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1),

质谱(ESI^-): $m/z=416, 418[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(8) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲基羧氧基-6-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]喹唑啉盐酸盐,

熔点: 274-276°C,

质谱(ESI^+): $m/z=432, 434[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 IV

4-氯-6-环戊基甲氧基-7-甲基羧氧基喹唑啉

3.80 克 4-羟基-6-环戊基甲氧基-7-甲基羧氧基喹唑啉悬浮于 90 毫升亚硫酸氯中及在氮气中加热至沸腾。添加 4 滴 N, N-二甲基甲酰胺后, 反应混合物再回流 2 小时。冷却至室温后, 于水喷射抽真空中蒸除过量亚硫酸氯。棕

色残留物与 30 毫升甲苯一起搅拌。蒸除溶剂留下 4.30 克灰棕色固体，其未经纯化而进一步反应。

R_f 值: 0.89(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)。

类似实施例 IV 制备下列化合物:

(1) 4-氯-6-环丙基甲氧基-7-甲基羰氧基喹唑啉,

R_f 值: 0.84(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1)。

(2) 4-氯-6-环戊氧基-7-甲基羰氧基喹唑啉,

R_f 值: 0.69(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)。

(3) 6-苄氧基-4-氯-7-甲基羰氧基喹唑啉,

R_f 值: 0.77(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)。

(4) 6-苄氧基-4-氯-7-环戊氧基喹唑啉,

R_f 值: 0.91(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1)。

(5) 4-氯-7-甲基羰氧基-6-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉,

R_f 值: 0.83(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)。

(6) 4-氯-7-甲基羰氧基-6-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]喹唑啉,

R_f 值: 0.48(硅胶, 环己烷/乙酸乙酯=1:1)。

实施例 V

4-羟基-6-环戊基甲氧基-7-甲基羰氧基喹唑啉

4.30 克 4, 7-二羟基-6-环戊基甲氧基喹唑啉的 100 毫升吡啶溶液在氮气中加热至 80°C。向暗棕色悬浮液中添加 1.80 毫升乙酸酐。反应混合物在 80°C 搅拌 3 小时, 期间形成整个溶液。冷却至室温后, 反应混合物倒至约 800 毫升冰水中。抽吸过滤形成的沉淀及以水充分洗涤。淡灰色固体在真空干燥器中干燥。

产量: 3.82 克(理论量的 77%),

R_f 值: 0.49(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1),

质谱(ESI): $m/z=301[M-H]^+$ 。

类似实施例 V 制备下列化合物:

(1) 4-羟基-6-环丙基甲氧基-7-甲基羰氧基喹唑啉

R_f 值: 0.53(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1),

质谱(ESI): $m/z=273[M-H]^+$ 。

(2) 4-羟基-6-环戊氧基-7-甲基羰氧基喹唑啉

熔点: 209-212℃,

质谱(ESI⁻): $m/z=287[M-H]^-$ 。

(3) 6-苄氧基-4-羟基-7-甲基羧氧基喹唑啉

R_f 值: 0.48(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI⁻): $m/z=309[M-H]^-$ 。

(4) 4-羟基-7-甲基羧氧基-6-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉

R_f 值: 0.62(逆相预制的 TLC 板(E. Merck), 乙腈/水/三氟乙酸=50:50:1),

质谱(ESI⁺): $m/z=291[M+H]^+$ 。

(5) 4-羟基-7-甲基羧氧基-6-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]喹唑啉,

R_f 值: 0.50(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1),

质谱(ESI⁺): $m/z=305[M+H]^+$ 。

实施例 VI

4, 7-二羟基-6-环戊基甲氧基喹唑啉

5.76 克 2-氨基-5-环戊基甲氧基-4-羟基苯甲酸及 6.52 克甲脒乙酸盐在 140 毫升乙醇中回流约 3 小时。终止后, 反应混合物蒸发至约 100 毫升及添加 300 毫升冰水, 形成灰色沉淀。抽吸过滤沉淀物, 以水洗涤并于真空干燥器中干燥。

产量: 4.57 克(理论量的 77%),

R_f 值: 0.25(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=95:5),

质谱(ESI⁻): $m/z=259[M-H]^-$ 。

类似实施例 VI 制备下列化合物:

(1) 4, 7-二羟基-6-环丙基甲氧基喹唑啉

R_f 值: 0.45(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI⁻): $m/z=231[M-H]^-$ 。

(2) 4, 7-二羟基-6-环戊氧基喹唑啉

R_f 值: 0.42(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(EI): $m/z=246[M]^+$ 。

(3) 6-苄氧基-4, 7-二羟基喹唑啉

R_f 值: 0.44(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI⁻): $m/z=267[M-H]^-$ 。

(4) 6-苄氧基-7-环戊氧基-4-羟基喹唑啉

熔点: 221-223 °C

质谱(ESI^+): $m/z=337[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(5) 4, 7-二羟基-6-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉

R_f 值: 0.69(逆相预制的 TLC 板(E. Merck), 乙腈/水/三氟乙酸=50:50:1),

质谱(ESI^-): $m/z=247[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(6) 4, 7-二羟基-6-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]喹唑啉,

R_f 值: 0.56(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1),

质谱(ESI^-): $m/z=261[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

实施例 VII

2-氨基-5-环戊基甲氧基-4-羟基苯甲酸

6.50 克 5-环戊基甲氧基-4-羟基-2-硝基苯甲酸溶于 130 毫升甲醇中, 添加 2.00 克阮尼镍, 及混合物在 50psi 氢气压下在约室温氢化约 3 小时直至计算量的氢气已消耗。滤除催化剂及以热甲醇洗涤。真空蒸发滤液。留下棕色固体, 其未经纯化而进一步反应。

产量: 5.79 克(理论量的 100%),

R_f 值: 0.67(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1),

质谱(ESI^-): $m/z=250[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

类似实施例 VII 制备下列化合物:

(1) 2-氨基-5-环丙基甲氧基-4-羟基苯甲酸

R_f 值: 0.51(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI^-): $m/z=222[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(2) 2-氨基-5-环戊氧基-4-羟基苯甲酸

R_f 值: 0.38(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI^+): $m/z=238[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(3) 2-氨基-5-苄氧基-4-羟基苯甲酸

R_f 值: 0.52(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI^-): $m/z=258[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(4) 2-氨基-5-苄氧基-4-环戊氧基苯甲酸环戊酯(此反应于 1:1 的甲醇及四氢呋喃混合物中进行)

R_f 值: 0.84(硅胶, 乙酸乙酯/环己烷=1:1),

质谱(ESI^+): $m/z=396[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(5) 2-氨基-4-羟基-5-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)苯甲酸

R_f 值: 0.70(逆相预制的 TLC 板(E. Merck), 乙腈/水/三氟乙酸=50:50:1),
质谱(ESI): $m/z=238[M-H]^-$ 。

(6) 2-氨基-4-羟基-5-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]苯甲酸

R_f 值: 0.59(逆相预制的 TLC 板(E. Merck), 乙腈/水/三氟乙酸=50:50:1),
质谱(ESI): $m/z=252[M-H]^-$ 。

实施例 VIII

5-环戊基甲氧基-4-羟基-2-硝基苯甲酸

15.37 克 4, 5-亚甲二氧基-2-硝基苯甲酸及 51.84 毫升环戊基甲醇溶于 100 毫升二甲基亚砜中及于冰浴中在氮气下冷却。接着分批添加 3.90 克钠。反应混合物搅拌 30 分钟同时以冰浴冷却, 接着简单加热至 35-40℃ 及随后以冰浴冷却下再搅拌 3 小时。接着移开冰浴及反应混合物在室温搅拌过夜。将红暗棕色反应溶液倒入约 800 毫升丙酮中, 形成暗棕色沉淀。抽吸过滤沉淀物, 以丙酮洗涤, 溶于 300-400 毫升水中及以 60 毫升 2N 盐酸调至 pH 约 2。水溶液以二氯甲烷萃取数次。合并的萃取液以饱和氯化钠溶液洗涤, 以硫酸钠干燥及蒸发浓缩。瓶中暗棕色油残留物溶于 800 毫升二氯甲烷及经硅胶纯化, 用二氯甲烷/甲醇(9:1)洗脱。获得棕色油, 其与水搅拌同时以冰浴冷却而结晶。形成的棕色沉淀物经抽吸过滤, 以少量水洗涤及于真空干燥器中干燥。

产量: 9.55 克(理论量的 47%),

R_f 值: 0.67(硅胶, 甲苯/二噁烷/乙醇/冰醋酸=90:10:10:6),

质谱(ESI): $m/z=280[M-H]^-$ 。

类似实施例 VIII 制备下列化合物:

(1) 5-环丙基甲氧基-4-羟基-2-硝基苯甲酸

R_f 值: 0.61(硅胶, 甲苯/二噁烷/乙醇/冰醋酸=90:10:10:6),

质谱(ESI): $m/z=252[M-H]^-$ 。

(2) 5-环戊氧基-4-羟基-2-硝基苯甲酸

R_f 值: 0.62(硅胶, 甲苯/二噁烷/乙醇/冰醋酸=90:10:10:6),

质谱(ESI): $m/z=266[M-H]^-$ 。

(3) 5-苄氧基-4-羟基-2-硝基苯甲酸

熔点: 176-178℃

质谱(ESI^-): $m/z=288[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(4) 4-羟基-2-硝基-5-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)苯甲酸

R_f 值: 0.58(逆相预制的 TLC 板(E. Merck), 乙腈/水/三氟乙酸=50:50:1),

质谱(ESI^-): $m/z=268[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(5) 4-羟基-2-硝基-5-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]苯甲酸

R_f 值: 0.53(逆相预制的 TLC 板(E. Merck), 乙腈/水/三氟乙酸=50:50:1),

质谱(ESI^-): $m/z=282[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

实施例 IX

(2-羟基-2-甲基丙氨基)乙酸乙酯

100.00 克碳酸钠冷却下添加至 50.00 克甘氨酸乙酯盐酸盐的 100 毫升饱和碳酸钾溶液中。形成的物质以总量约 600 毫升乙醚萃取数次。合并的醚萃取液以硫酸钠干燥及蒸发至干。留下 28.60 克甘氨酸乙酯。与 26.00 毫升环氧异丁烷及 40 毫升无水乙醇混合及于 Roth 球中在 90°C 加热 6 小时。冷却至室温后, 反应混合物蒸发浓缩, 留下流动油。

产量: 45.80 克(理论量的 73 %),

质谱(ESI^+): $m/z=176[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 X

4-甲基氨基二氢呋喃-2-酮

2.00 克 4-(N-苄基-N-甲基氨基)二氢呋喃-2-酮的 25 毫升甲醇溶液在 250 毫克钨(10 %, 于活性碳上)在 50psi 氢气压中于室温下氢化约 2 小时, 直至消耗计算量的氢。终止反应后, 滤除催化剂及滤液于真空中蒸发。留下无色油, 其未经纯化直接进一步反应。

产量: 1.20 克,

R_f 值: 0.13(硅胶, 乙酸乙酯)

质谱(ESI^+): $m/z=116[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 XI

4-(N-苄基-N-甲基氨基)二氢呋喃-2-酮

23.20 毫升 N-甲基苄基胺添加至 15.00 克 5H-呋喃-2-酮的 150 毫升二氯甲烷溶液中。反应混合物在室温搅拌约 48 小时。终止后, 反应混合物蒸发浓缩及内容物在硅胶柱上以乙酸乙酯/石油醚(3:1)作为洗脱剂而色谱分离。获得黄色油的所需产物。

产量：19.77 克(理论量的 54 %),

R_f 值：0.67(硅胶，乙酸乙酯)

质谱(ESI^+): $m/z=228[M+Na]^+$ 。

实施例 XII

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丁氧基-6-羟基喹唑啉

10 毫升三氟乙酸在搅拌下滴加至 5.60 克 6-苄氧基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丁氧基喹唑啉中。反应混合物加热至约 40℃。在室温搅拌 20 小时后，再添加 3 毫升三氟乙酸。由于反应即使在室温再搅拌 3 小时后反应仍几乎未进行，因此反应混合物加热至 50℃。4 小时后，反应完成且使用旋转蒸发器基本上蒸除过量三氟乙酸。残留物与水混合及以浓氨水溶液调成碱性。形成的淡棕色沉淀经抽吸过滤，以大量水洗涤及于干燥器中干燥。所得产物仍含有三氟乙酸。

产量：5.82 克，

R_f 值：0.61(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): $m/z=360, 362[M+H]^+$ 。

类似实施例 XII 制备下列化合物：

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丙基甲氧基-6-羟基喹唑啉

R_f 值：0.65(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): $m/z=360, 362[M+H]^+$ 。

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环戊氧基-6-羟基喹唑啉

R_f 值：0.65(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): $m/z=374, 376[M+H]^+$ 。

(3) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-羟基-7-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉

R_f 值：0.32(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1),

(4) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-羟基-7-[(R)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]喹唑啉

质谱(ESI^-): $m/z=388, 390[M-H]^-$ 。

实施例 XIII

6-苄氧基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丁氧基喹唑啉

7.50 克碳酸钾及 4.50 克甲磺酸环丁酯添加至 7.00 克 6-苄氧基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-羟基喹唑啉的 60 毫升 N, N-二甲基甲酰胺溶液中。反应混合物在 80℃ 搅拌 2 小时。再添加 2.00 克甲磺酸环丁酯及 3.00 克碳酸钾及混

合物在 60℃ 搅拌一个周末(weekend)。因反应未完全，再添加 3.50 克甲磺酸环丁酯及 5.00 克碳酸钾。在 80℃ 再 20 小时后，反应几乎完成。终止后，反应混合物与 300 毫升乙酸乙酯合并及以水及饱和氯化钠溶液洗涤。有机相以硫酸镁干燥及蒸发浓缩。残留物与甲醇一起搅拌，产生棕色沉淀。抽吸过滤，以甲醇洗涤及于干燥器中干燥。

产量: 5.10 克(理论量的 64 %),

R_f 值: 0.69(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI⁻): $m/z=448, 450[M-H]^-$ 。

类似实施例 XIII 制备下列化合物:

(1) 6-苄氧基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉(使用溴甲基环丙烷)

R_f 值: 0.72(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI⁻): $m/z=448, 450[M-H]^-$ 。

(2) 6-苄氧基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环戊氧基喹唑啉(使用溴环戊烷)

R_f 值: 0.78(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI⁺): $m/z=464, 466[M+H]^+$ 。

实施例 XIV

(S)-(2-羟基丙氨基)乙酸叔丁酯

15.00 克(S)-(+)-1-氨基-2-丙醇溶于 100 毫升 N, N-二甲基甲酰胺及添加 6.97 毫升二异丙基乙胺。接着在 30 分钟内以冰浴冷却下滴加 5.91 毫升溴乙酸叔丁酯。移开冷却浴及反应混合物在室温搅拌过夜。终止后，反应混合物真空蒸发。瓶中残留物溶于 50 毫升水及以 15 克氯化钠饱和。水溶液以乙酸乙酯萃取数次。合并的萃取液以饱和氯化钠溶液洗涤，以硫酸镁干燥及真空蒸发，获得黄色油。

产量: 7.36 克(理论量的 97 %),

R_f 值: 0.46(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI⁺): $m/z=190[M+H]^+$ 。

类似实施例 XIV 制备下列化合物:

(1) (R)-(2-羟基丙氨基)乙酸叔丁酯

R_f 值: 0.46(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI⁺): $m/z=190[M+H]^+$ 。

(2) (1, 1-二甲基-2-羟基乙氨基)乙酸叔丁酯

质谱(ESI^+): $m/z=204[\text{M}+\text{H}]^+$

R_f 值: 0.47(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)。

实施例 XV

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(3-甲磺酰氧基丙氧基)-7-环丁氧基喹唑啉

在二异丙基乙胺存在下于室温使 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(3-羟基丙氧基)-7-环丁氧基喹唑啉与甲磺酰氯反应, 获得该化合物。

R_f 值: 0.37(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=95:5),

质谱(ESI^-): $m/z=494, 496[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

类似实施例 XV 制备下列化合物:

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(3-甲磺酰氧基丙氧基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

R_f 值: 0.65(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=90:10),

质谱(ESI^-): $m/z=494, 496[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-(3-甲磺酰氧基丙氧基)喹唑啉

R_f 值: 0.73(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=90:10),

质谱(ESI^+): $m/z=496, 498[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(3) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(4-甲磺酰氧基丁氧基)-7-环戊氧基喹唑啉

R_f 值: 0.76(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=90:10),

质谱(ESI^+): $m/z=524, 526[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 XVI

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-羟基-7-环丙基甲氧基喹唑啉

于二氯甲烷、乙醇及浓盐酸(500:210:3.5)的混合物中于 Parr 装置内, 在 10% Pd/C 存在下使 6-苄氧基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉氢化, 获得该化合物。

产率: 理论量的 73%,

质谱(ESI^+): $m/z=360, 362[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 XVII

5-苄氧基-4-环戊氧基-2-硝基苯甲酸环戊酯

在作为辅助碱的碳酸钾存在下, 于二甲基亚砷中在室温使 5-苄氧基-4-羟基-2-硝基苯甲酸与 2.2 当量溴环戊烷反应, 获得该化合物。

产率：理论量的 87%，

R_f 值：0.92(硅胶，乙酸乙酯/环己烷=1:1)，

质谱(ESI^+)： $m/z=426[M+H]^+$ 。

实施例 XVIII

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-苄氧基-7-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉

5.03 毫升偶氮二甲酸二乙酯滴加至 8.00 克 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-苄氧基-7-羟基喹唑啉(参见 WO 0055141 A1)及 2.42 毫升(S)-(+)-3-羟基四氢呋喃及 7.95 克三苯膦的 160 毫升四氢呋喃溶液中。反应在室温搅拌过夜及使用旋转蒸发器蒸发。瓶中残留物在硅胶柱上以二氯甲烷/乙酸乙酯(2:1 至 1:2 的梯度)作为洗脱剂色谱纯化。

产量：7.34 克(理论量的 78%)，

熔点：165-168℃，

质谱(ESI^+)： $m/z=466, 468[M+H]^+$ 。

类似实施例 XVIII 制备下列化合物：

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-苄氧基-7-[(R)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]喹唑啉

质谱(ESI^+)： $m/z=480, 482[M+H]^+$ 。

R_f 值：0.38(硅胶，二氯甲烷/甲醇=15:1)。

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-(2-溴乙氧基)-6-((S)-(四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉

R_f 值：0.35(硅胶，二氯甲烷/甲醇=20:1)。

最终化合物的制备：

实施例 1

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊基甲氧基-7-[2-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)乙氧基]喹唑啉

250 毫克 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊基甲氧基-7-(2-溴乙氧基)喹唑啉及 341 毫克(2-羟基-2-甲基丙氨基)乙酸乙酯溶于 20 毫升乙腈及与 50 毫克碘化钠、275 毫克碳酸钾及 0.70 毫升二异丙基乙胺混合。反应混合物回流约 90 小时。冷却至室温后，过滤反应混合物及滤液真空蒸发。瓶内残留物于硅胶柱上以石油醚/乙酸乙酯(50:50，之后 0:100)色谱。获得灰褐色固体的环化产物。

产量：62 毫克(理论量的 23%)，

R_f 值: 0.29(硅胶, 乙酸乙酯),

质谱(ESI): $m/z=541, 543[M-H]^-$ 。

类似实施例 1 制备下列化合物:

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-[2-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)乙氧基]喹唑啉

R_f 值: 0.58(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1),

质谱(ESI): $m/z=513, 515[M-H]^-$ 。

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丁氧基-6-[3-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)丙氧基]喹唑啉

熔点: 212-214℃,

质谱(ESI): $m/z=527, 529[M-H]^-$ 。

(3) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丙基甲氧基-6-[3-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)丙氧基]喹唑啉

熔点: 200-202℃,

质谱(ESI): $m/z=527, 529[M-H]^-$ 。

(4) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉

熔点: 222-224℃,

质谱(ESI): $m/z=487, 489[M-H]^-$ 。

实施例 2

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}喹唑啉

300 毫克 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-(2-溴乙氧基)喹唑啉及 400 毫克 4-甲氨基二氢呋喃-2-酮的 20 毫升乙腈溶液与 240 毫克碳酸钾及 70 毫克碘化钠混合并回流 24 小时。冷却至室温后, 过滤反应混合物及滤液真空蒸发。瓶中残留物于硅胶柱以二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液(97:3:0.05)作为洗脱剂而色谱。获得淡灰褐色固体的标题化合物。

产量: 70 毫克(理论量的 22%),

R_f 值: 0.47(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI⁺): $m/z=501, 503[M+H]^+$ 。

类似实施例 2 获得下列化合物:

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-{2-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]乙氧基}喹唑啉

R_f 值: 0.42(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1),

质谱(ESI^+): $m/z=515, 517[M+H]^+$ 。

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{3-[N-(2-氧代四氢呋喃-4-基)-N-甲基氨基]丙氧基}-7-环丁氧基喹唑啉

熔点: 147.5-151°C,

质谱(ESI^+): $m/z=515, 517[M+H]^+$ 。

实施例 3

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉

90 微升甲磺酸添加至 380 毫克 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((S)-2-羟基丙基)氨基}乙氧基)-7-甲氧基喹唑啉的 8 毫升乙腈溶液中。反应混合物回流约 3 小时, 接着添加另一当量的甲磺酸及继续回流直至反应完全。终止后, 反应混合物以乙酸乙酯稀释及以饱和碳酸氢钠溶液及饱和氯化钠溶液洗涤。有机相以硫酸镁干燥及真空蒸发。瓶内残留物与乙醚搅拌及抽吸过滤。获得白色固体的标题化合物。

产量: 280 毫克(理论量的 85%),

熔点: 190°C,

质谱(ESI^-): $m/z=485, 487[M-H]^-$ 。

类似实施例 3 获得下列化合物:

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉

熔点: 193°C,

质谱(ESI^+): $m/z=487, 489[M+H]^+$ 。

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

熔点: 208°C,

质谱(ESI^-): $m/z=459, 461[M-H]^-$ 。

(3) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

R_f 值: 0.33(硅胶, 乙酸乙酯),

质谱(ESI^-): $m/z=473, 475[M-H]^-$ 。

(4) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-[3-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

R_f 值: 0.41(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1),

质谱(ESI^-): $m/z=449[M-H]^-$ 。

(5) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

R_f 值: 0.49(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇/浓氨水溶液=9:1:0.1),

质谱(ESI^-): $m/z=435[M-H]^-$ 。

(6) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环丁氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

熔点: 185.5-189.5℃,

质谱(ESI^+): $m/z=515, 517[M+H]^+$ 。

(7) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(5, 5-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环丁氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

熔点: 214-216℃,

质谱(ESI^-): $m/z=527, 529[M-H]^-$ 。

(8) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

熔点: 160.5-163℃,

质谱(ESI^+): $m/z=515, 517[M+H]^+$ 。

(9) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

熔点: 160-162℃,

质谱(ESI^+): $m/z=515, 517[M+H]^+$ 。

(10) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环戊氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

R_f 值: 0.31(硅胶, 乙酸乙酯),

质谱(ESI^+): $m/z=515, 517[M+H]^+$ 。

(11) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环

戊氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

熔点: 176-178℃,

质谱(ESI^+): $m/z=515, 517[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(12) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

R_f 值: 0.37(硅胶, 乙酸乙酯),

质谱(ESI^+): $m/z=501, 503[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(13) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

R_f 值: 0.37(硅胶, 乙酸乙酯),

质谱(ESI^+): $m/z=501, 503[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(14) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-[2-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

R_f 值: 0.48(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1),

质谱(ESI^+): $m/z=501, 503[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(15) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-[2-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

质谱(ESI^+): $m/z=501, 503[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(16) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-[3-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

R_f 值: 0.67(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1),

质谱(ESI^-): $m/z=513, 515[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(17) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-[3-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

R_f 值: 0.67(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1),

质谱(ESI^-): $m/z=513, 515[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(18) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-环戊氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

R_f 值: 0.56(硅胶, 乙酸乙酯),

质谱(ESI^+): $m/z=529, 531[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(19) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-[2-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)

乙氧基]喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

R_f 值: 0.60(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1),

质谱(ESI^+): $m/z=515, 517[M+H]^+$ 。

(20) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-[2-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

质谱(ESI^+): $m/z=515, 517[M+H]^+$ 。

(21) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[4-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丁氧基]-7-环戊氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

R_f 值: 0.51(硅胶, 乙酸乙酯),

质谱(ESI^+): $m/z=543, 545[M+H]^+$ 。

(22) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[4-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丁氧基]-7-环戊氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

质谱(ESI^+): $m/z=543, 545[M+H]^+$ 。

(23) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

熔点: 183-186℃,

质谱(ESI^+): $m/z=475, 477[M+H]^+$ 。

(24) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(5, 5-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

R_f 值: 0.43(硅胶, 乙酸乙酯),

质谱(ESI^-): $m/z=487, 489[M-H]^-$ 。

(25) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

熔点: 212-213℃,

质谱(ESI^+): $m/z=461, 463[M+H]^+$ 。

(26) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{2-[N-(羧甲基)-N-((S)-2-羟基丙基)氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹唑啉(产生 3(25)副产物)

熔点: 187-190℃,

质谱(ESI^+): $m/z=479, 481[M+H]^+$ 。

(27) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

熔点: 229-232°C,

质谱(ESI⁻): m/z=473, 475[M-H]⁻。

(28) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

熔点: 195-196°C,

质谱(ESI⁺): m/z=531, 533[M+H]⁺。

(29) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-[(R)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]喹唑啉(反应以三氟乙酸于乙腈中进行)

熔点: 184°C,

质谱(ESI⁺): m/z=545, 547[M+H]⁺。

(30) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉

熔点: 202-205°C,

质谱(ESI⁺): m/z=531, 533[M+H]⁺。

(31) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(2, 2-二甲基-6-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]喹唑啉

熔点: 182°C,

质谱(ESI⁺): m/z=545, 547[M+H]⁺。

实施例 4

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((S)-2-羟基丙基)氨基}乙氧基)-7-甲氧基喹唑啉

0.25 毫升二异丙基乙胺添加至 650 毫克 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-溴乙氧基)-7-甲氧基喹唑啉及 1.10 克(S)-(2-羟基丙氨基)乙酸叔丁酯的 15 毫升乙腈溶液中。反应混合物在 50°C 搅拌过夜。由于未检测到反应, 因此蒸发浓缩反应混合物, 与 20 毫升 N, N-二甲基甲酰胺混合及在 60°C 搅拌 8 小时。接着温度升至 80°C。再 8 小时后, 反应完全。反应混合物蒸发浓缩及在硅胶柱上以乙酸乙酯作为洗脱剂色谱分离, 获得白色固体的所需产物。

产量: 410 毫克(理论量的 51%),

R_f值: 0.27(硅胶, 乙酸乙酯),

质谱(ESI⁻): m/z=559, 561[M-H]⁻。

类似实施例 4 制备下列化合物:

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((R)-2-羟基丙基)氨基}乙氧基)-7-甲氧基喹唑啉

熔点: 130°C,

质谱(ESI⁻): $m/z=559, 561[M-H]^-$.

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(2-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((R)-2-羟基丙基)氨基}乙氧基)-7-甲氧基喹唑啉(反应于 N, N-二甲基甲酰胺中进行)

R_f值: 0.40(硅胶, 乙酸乙酯/石油醚=4:1).

(3) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(3-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((R)-2-羟基丙基)氨基}丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉(反应于 N, N-二甲基甲酰胺中进行)

R_f值: 0.37(硅胶, 乙酸乙酯/石油醚=4:1),

质谱(ESI⁻): $m/z=547, 549[M-H]^-$.

(4) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-(3-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((S)-2-羟基丙基)氨基}丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉(反应于 N, N-二甲基甲酰胺中进行)

R_f值: 0.65(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1),

质谱(EI): $m/z=524[M]^+$.

(5) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-(2-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((S)-2-羟基丙基)氨基}乙氧基)-7-甲氧基喹唑啉(反应于 N, N-二甲基甲酰胺中进行)

R_f值: 0.57(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇/浓氨水溶液=9:1:0.1).

(6) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(3-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((R)-2-羟基丙基)氨基}丙氧基)-7-环丁氧基喹唑啉

R_f值: 0.31(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=95:5).

(7) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(3-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-(1, 1-二甲基-2-羟基乙基)氨基}丙氧基)-7-环丁氧基喹唑啉

R_f值: 0.29(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=95:5).

质谱(ESI⁺): $m/z=603, 605[M+H]^+$.

(8) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(3-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((R)-2-羟基丙基)氨基}丙氧基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

R_f值: 0.37(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=95:5).

(9) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(3-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((S)-2-羟基丙基)氨基}丙氧基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

R_f值: 0.50(硅胶, 乙酸乙酯).

(10) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(2-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((S)-2-羟基丙基)氨基}乙氧基)-7-环戊氧基喹唑啉

R_f值: 0.54(硅胶, 乙酸乙酯/环己烷=9:1)。

(11) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(2-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((R)-2-羟基丙基)氨基}乙氧基)-7-环戊氧基喹唑啉

R_f值: 0.66(硅胶, 乙酸乙酯)。

(12) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(2-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((S)-2-羟基丙基)氨基}乙氧基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

R_f值: 0.60(硅胶, 乙酸乙酯)。

(13) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(2-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((R)-2-羟基丙基)氨基}乙氧基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

R_f值: 0.60(硅胶, 乙酸乙酯)。

(14) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-(2-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((S)-2-羟基丙基)氨基}乙氧基)喹唑啉

R_f值: 0.30(硅胶, 乙酸乙酯)。

(15) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-(2-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((R)-2-羟基丙基)氨基}乙氧基)喹唑啉

R_f值: 0.30(硅胶, 乙酸乙酯)。

(16) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-(3-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((R)-2-羟基丙基)氨基}丙氧基)喹唑啉

R_f值: 0.35(硅胶, 乙酸乙酯)。

(17) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-(3-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((S)-2-羟基丙基)氨基}丙氧基)喹唑啉

R_f值: 0.35(硅胶, 乙酸乙酯)。

(18) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(2-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-(2-羟基-2-甲基丙基)氨基}乙氧基)-7-环戊氧基喹唑啉

R_f值: 0.64(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1),

质谱(ESI⁺): m/z=575, 577[M+H]⁺。

(19) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-(2-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((S)-2-羟基丙基)氨基}乙氧基)喹唑啉

R_f值: 0.51(硅胶, 乙酸乙酯)。

(20) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-(2-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((R)-2-羟基丙基)氨基}乙氧基)喹唑啉

R_f值: 0.51(硅胶, 乙酸乙酯)。

(21) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(4-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((S)-2-羟基丙基)氨基}丁氧基)-7-环戊氧基喹唑啉

R_f值: 0.61(硅胶, 乙酸乙酯)。

(22) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(4-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((R)-2-羟基丙基)氨基}丁氧基)-7-环戊氧基喹唑啉

R_f值: 0.61(硅胶, 乙酸乙酯)。

(23) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(3-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((S)-2-羟基丙基)氨基}丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉

R_f值: 0.46(硅胶, 乙酸乙酯),

质谱(ESI⁻): m/z=547, 549[M-H]⁻。

(24) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(3-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-(1, 1-二甲基-2-羟基乙基)氨基}丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉

质谱(ESI⁺): m/z=563, 565[M+H]⁺。

(25) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(2-{N-[(叔丁氧羰基)甲基]-N-((S)-2-羟基丙基)氨基}乙氧基)-7-甲氧基喹唑啉

R_f值: 0.66(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1),

质谱(ESI⁺): m/z=535, 537[M+H]⁺。

(26) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(2-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-(2-羟基-2-甲基丙基)氨基}乙氧基)-7-甲氧基喹唑啉(为与已环化的物质的混合物)

R_f值: 0.44(硅胶, 乙酸乙酯),

质谱(ESI⁺): m/z=521, 523[M+H]⁺。

(27) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(2-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-(2-羟基-2-甲基丙基)氨基}乙氧基)-7-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉(为与已环化的物质的混合物)

R_f值: 0.30(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1),

(28) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-(2-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-(2-羟基-2-甲基丙基)氨基}乙氧基)-7-[(R)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]喹唑啉

质谱(ESI⁻): m/z=589, 591[M-H]⁻。

(29) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-(2-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-(2-羟基-2-甲基丙基)氨基}乙氧基)-6-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉

R_f值: 0.16(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=20:1)。

(30) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-(2-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-(2-羟基-2-甲基丙基)氨基}乙氧基)-6-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]喹唑啉

R_f值: 0.68(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=15:1)。

类似于前述实施例及文献已知的其他方法, 可制备下列化合物:

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-甲氧基喹唑啉,

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-甲氧基喹唑啉,

(3) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

(4) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

(5) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(5, 5-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

(6) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(5, 5-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

(7) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(3-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

(8) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(3-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

(9) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-[3-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

(10) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-[2-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-甲氧基喹唑啉,

(11) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[4-(6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丁氧基]-6-甲氧基喹唑啉,

(12) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-甲氧基喹唑啉,

- (13) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[4-(6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丁氧基]-7-甲氧基喹唑啉,
- (14) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-(四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉,
- (15) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-(四氢吡喃-3-基氧基)喹唑啉,
- (16) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-(四氢吡喃-4-基氧基)喹唑啉,
- (17) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-(四氢呋喃-2-基甲氧基)喹唑啉,
- (18) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-(四氢吡喃-4-基甲氧基)喹唑啉,
- (19) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-(四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉,
- (20) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-(四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉,
- (21) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[4-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丁氧基]-7-(四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉,
- (22) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-7-(四氢呋喃-2-基甲氧基)喹唑啉,
- (23) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-7-(四氢呋喃-2-基甲氧基)喹唑啉,
- (24) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[4-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丁氧基]-7-(四氢呋喃-2-基甲氧基)喹唑啉,
- (25) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-(四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉,
- (26) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-(四氢吡喃-3-基氧基)喹唑啉,
- (27) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基)喹唑啉,
- (28) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-(四氢

呋喃-2-基甲氧基)喹唑啉,

(29) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-(四氢吡喃-4-基甲氧基)喹唑啉,

(30) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-(四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉,

(31) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-(四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉,

(32) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[4-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丁氧基]-6-(四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉,

(33) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)喹唑啉,

(34) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丙氧基]-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)喹唑啉,

(35) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[4-(6, 6-二甲基-2-氧代吗啉-4-基)丁氧基]-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)喹唑啉。

实施例 5

含 75 毫克活性物质的包衣片剂

1 片核心含有:

活性物质	75.0 毫克
磷酸钙	93.0 毫克
玉米淀粉	35.5 毫克
聚乙烯吡咯烷酮	10.0 毫克
羟丙基甲基纤维素	15.0 毫克
硬脂酸镁	<u>1.5 毫克</u>
	230.0 毫克

制备:

活性物质与磷酸钙、玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素及规定量硬脂酸镁的一半混合。以制片机得直径 13 毫米的素片且其接着经网目 1.5 毫米的筛使用适宜装置摩擦, 及与剩余量硬脂酸镁混合。该颗粒于制片机中压缩形成所需形状的药片。

核心重量: 230 毫克

模具：9 毫米，凸圆形

所制得的片核以基本上由羟丙基甲基纤维素所构成的膜包衣。制成的膜包衣片经蜂蜡抛光。

包衣片剂重量：245 毫克。

实施例 6

含 100 毫克活性物质的片剂

组成：

1 片剂含有：

活性物质	100.0 毫克
乳糖	80.0 毫克
玉米淀粉	34.0 毫克
聚乙烯吡咯烷酮	4.0 毫克
硬脂酸镁	<u>2.0 毫克</u>
	220.0 毫克

制备方法：

活性物质、乳糖及淀粉混合在一起且以聚乙烯吡咯烷酮的水溶液均匀湿润。在湿组合物过筛(2.0 毫米网目)及在 50℃网状干燥机中干燥后，再度过筛(1.5 毫米网目)并添加润滑剂。制成的混合物经压缩形成片剂。

片剂重量：220 毫克

直径：10 毫米，双层双侧刻面及一侧有刻痕。

实施例 7

含 150 毫克活性物质的片剂

组成：

1 片剂含有：

活性物质	150.0 毫克
粉末乳糖	89.0 毫克
玉米淀粉	40.0 毫克
胶体二氧化硅	10.0 毫克
聚乙烯吡咯烷酮	10.0 毫克
硬脂酸镁	<u>1.0 毫克</u>
	300.0 毫克

制备方法：

活性物质与乳糖及玉米淀粉及二氧化硅混合在一起且以 20% 聚乙烯吡咯烷酮水溶液均匀湿润及经 1.5 毫米网目的筛过筛。颗粒在 45℃ 干燥及再度通过相同筛，并与规定量硬脂酸镁混合。自混合物压缩成片剂。

片剂重量：300 毫克

模具：10 毫米，平板状

实施例 8含 150 毫克活性物质的硬明胶胶囊

1 胶囊含：

活性物质	50.0 毫克
玉米淀粉(干燥的)	约 80.0 毫克
乳糖(粉末)	约 87.0 毫克
硬脂酸镁	<u>3.0 毫克</u>
	约 420.0 毫克

制备：

活性物质与赋型剂混合，通过 0.75 毫米网目的筛并使用适宜装置均匀混合。制成的混合物填入 1 号硬明胶胶囊。

胶囊填充：约 320 毫克

胶囊壳：1 号明胶胶囊。

实施例 9含 150 毫克活性物质的栓剂

1 栓剂含有：

活性物质	150.0 毫克
聚乙二醇 1500	550.0 毫克
聚乙二醇 6000	460.0 毫克
聚氧乙烯山梨糖醇酐单硬脂酸酯	<u>840.0 毫克</u>
	2,000.0 毫克

制备：

栓剂物质熔融后，活性物质均匀分配于其内且熔融物倒入冷却模具中。

实施例 10含 50 毫克活性物质的悬浮液

100 毫升悬浮液含：

活性物质	1.00 克
羧甲基纤维素-Na 盐	0.10 克
对-羟基苯甲酸甲酯	0.05 克
对-羟基苯甲酸丙酯	0.01 克
葡萄糖	10.00 克
甘油	5.00 克
70 % 山梨糖醇溶液	20.00 克
矫味剂	0.30 克
蒸馏水	加至 100 毫升

制备：

蒸馏水加热至 70℃。对-羟基苯甲酸甲酯及对-羟基苯甲酸丙酯与甘油及羧甲基纤维素钠一起搅拌溶于其内。溶液冷却至室温及添加活性物质并搅拌下于其内均匀分散。添加糖后，添加山梨糖醇溶液及矫味剂并溶解，悬浮液搅拌下排气以消除气体。

5 毫升悬浮液含 50 毫克活性物质。

实施例 11

含 10 毫克活性物质的安瓿

组成：

活性物质	10.0 毫克
0.01N 盐酸	适量
双次蒸馏水	添加至 2.0 毫升

制备：

活性物质溶于必要量的 0.01 N HCl 中，以食盐调成等渗的，过滤杀菌及移入 2 毫升安瓿中。

实施例 12

含 50 毫克活性物质的安瓿

组成：

活性物质	50.0 毫克
0.01N 盐酸	适量
双次蒸馏水	添加至 10.0 毫升

制备：

活性物质溶于必要量的 0.01 N HCl 中，以食盐调成等渗的，过滤杀菌及移入 10 毫升安瓿中。

实施例 13含 5 毫克活性物质的粉末吸入用胶囊

1 胶囊含：

活性物质	5.0 毫克
吸入用乳糖	<u>15.0 毫克</u>
	20.0 毫克

制备：

活性物质与吸入用乳糖混合。混合物以胶囊制造机填入胶囊中(空胶囊重量约 50 毫克)。

胶囊重量：70.0 毫克

胶囊号=3

实施例 14含 2.5 毫克活性物质的手持式喷雾器用的吸入溶液

1 喷雾剂含：

活性物质	2.500 毫克
氯化苄烷铵	0.001 毫克
1N 盐酸	适量
乙醇/水(50/50)	添加至 15.000 毫克

制备：

活性物质及氯化苄烷铵溶于乙醇/水(50/50)中。溶液 pH 以 1N 盐酸调整。所得溶液经过滤及移至用于手持式喷雾器的适当容器(匣)中。

容器内容物：4.5 克