

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

PIRL2050A

[51] Int. Cl⁷

C07D239/94



[12] 发明专利说明书

C07D215/54 C07D405/12

A61K 31/517 A61P 35/00

[21] ZL 专利号 00809201.X

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1166645C

[22] 申请日 2000.6.16 [21] 申请号 00809201.X

[30] 优先权

[32] 1999. 6.21 [33] DE [31] 19928281.1

[32] 1999. 7.30 [33] US [31] 60/146,644

[32] 2000. 5.11 [33] DE [31] 10023085.7

[86] 国际申请 PCT/EP2000/005547 2000.6.16

[87] 国际公布 WO2000/078735 德 2000.12.28

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.20

[71] 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·兰科普 托马斯·梅茨

弗拉维奥·索尔卡 伯吉特·琼

安克·鲍姆

审查员 李虹奇

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

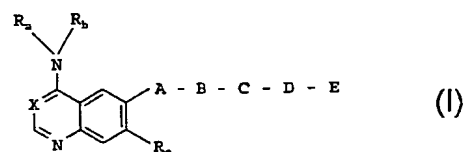
代理人 赵仁临 张平元

权利要求书 4 页 说明书 46 页

[54] 发明名称 双环杂环化合物,含有该化合物的药物组合物,该化合物的用途及其制备方法

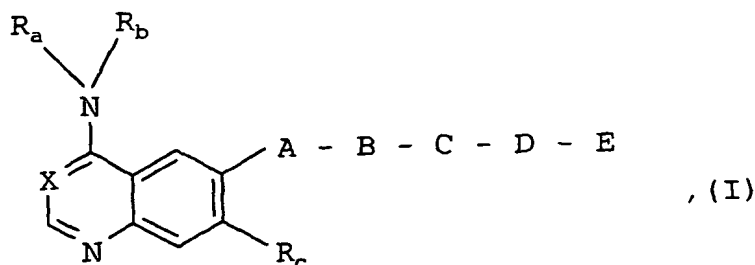
[57] 摘要

本发明涉及下列通式(1)的双环杂环,其中 R_a至 R_e、A 至 E 及 X 如说明书中的定义,其互变异构体、立体异构体及其盐,尤其是其与无机或有机酸或碱生成的生理相容的盐,其具有有用的药理性质,尤其是对酪氨酸激酶介导的信号转导作用的抑制效果,其用于治疗疾病,尤其是肿瘤疾病及肺及气道疾病的用途,及其制备方法。



1. 根据通式的双环杂环化合物,

5



10

其中

R_a 代表氢原子,

R_b 代表苯基、苯甲基或 1-苯基乙基, 其中该苯基核在各种情况下经 R_1 及 R_2 基取代, 而 R_1 及 R_2 可相同或不同, 各代表氢、氟、氯或溴原子,

15

X 代表氮原子,

A 代表亚氨基,

B 代表羰基,

C 代表 1,2-亚乙烯基, 亚乙炔基或 1,3-丁二烯-1,4-亚基,

D 代表 C_{1-3} -亚烷基,

20

E 代表二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基, 其中烷基部分可相同或不同,

甲氨基或乙氨基, 各在氮原子上经 2-甲氧基乙基、1-甲氧基-2-丙基、2-甲氧基丙基、3-甲氧基丙基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢呋喃-2-基甲基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-(四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基、环丙基或环丙基甲基取代,

25

双-(2-甲氧基乙基)-氨基,

各任选地经一或两个甲基取代的吡咯烷基、哌啶子基或吗啉-4-基,

在 4-位置经甲基、乙基、环丙基、环丙基甲基、2-甲氧基乙基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-4-基或四氢呋喃-2-基甲基取代的哌嗪基,

硫代吗啉-4-基、S-氧硫代吗啉-4-基或 S,S-二氧硫代吗啉-4-基,

30

2-(甲氧基甲基)吡咯烷基、2-(乙氧基甲基)吡咯烷基、4-羟基哌啶子基、4-甲氧基哌啶子基、4-乙氧基哌啶子基、4-(四氢呋喃-3-基)哌啶子基或 4-吗

啉-4-基哌啶子基, 及

R_c 代表环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基或环己基甲氧基,
环丁基氧基、环戊基氧基或环己基氧基,

四氢呋喃-3-基氧基、四氢吡喃-4-基氧基或四氢呋喃-2-基甲氧基,

其互变异构体、立体异构体及盐。

2. 根据权利要求 1 的通式 I 的双环杂环化合物, 其中

R_a 代表氢原子,

R_b 代表 1-苯基乙基和苯基, 其中该苯基核经 R_1 及 R_2 基取代, 而

R_1 及 R_2 可相同或不同, 各代表氢、氟、氯或溴原子,

X 代表氮原子,

A 代表亚氨基,

B 代表羰基,

C 代表 1,2-亚乙烯基, 亚乙炔基或 1,3-丁二烯-1,4-亚基,

D 代表亚甲基,

E 代表二甲氨基、二乙氨基、双-(2-甲氧基乙基)-氨基、N-甲基-N-(2-甲氧基乙基)-氨基、N-乙基-N-(2-甲氧基乙基)-氨基、N-甲基-N-环丙基氨基、N-甲基-N-环丙基甲基氨基、N-甲基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-氨基、N-甲基-N-(2-甲氧基丙基)-氨基、N-甲基-N-(3-甲氧基丙基)-氨基、N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)-氨基、N-甲基-N-(四氢吡喃-4-基)-氨基、N-甲基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-氨基或 N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-氨基,

各任选地经一或两个甲基取代的吡咯烷基、哌啶子基或吗啉-4-基,

在 4-位置经甲基、乙基、环丙基甲基或 2-甲氧基乙基取代的哌嗪基,

S-氧硫代吗啉-4-基,

2-(甲氧基甲基)吡咯烷基、4-羟基哌啶子基或 4-甲氧基哌啶子基, 及

R_c 代表环丙基甲氧基、环丁基氧基或环戊基氧基,

四氢呋喃-3-基氧基、四氢吡喃-4-基氧基或四氢呋喃-2-基甲氧基,

其互变异构体、立体异构体或盐。

3. 根据权利要求 1 的通式 I 的双环杂环化合物, 是下列化合物:

(a) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N, N-二乙氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉, 及

(b) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}

基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉,

及其盐。

4. 根据权利要求1至2中任一项的化合物与无机或有机酸或碱生成的生理可接受的盐。

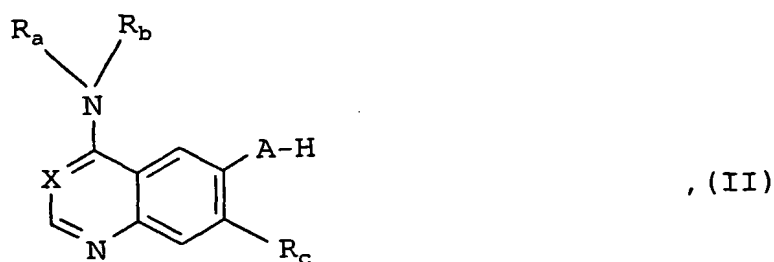
5. 医药组合物, 含有权利要求1至3中任一项的化合物或权利要求4的生理可接受性盐并任选的结合一种或多种惰性载体及/或稀释剂。

6. 根据权利要求1至4中任一项的化合物在制备医药组合物中的用途, 该医药组合物适用于治疗良性或恶性肿瘤、用以预防及治疗气道及肺疾病及用以治疗胃肠道及胆管及胆囊疾病。

7. 制备权利要求5的医药组合物的方法, 其特征为将根据权利要求1至4中任一项的化合物用非化学方法混入一或多种惰性载体及/或稀释剂中。

8. 制备根据权利要求1至5中任一项的通式I化合物的方法, 其特征为:

a)使通式II化合物:



其中 R_a 至 R_c 、A 及 X 如权利要求1至3中任一项的定义, 与通式III化合物反应:

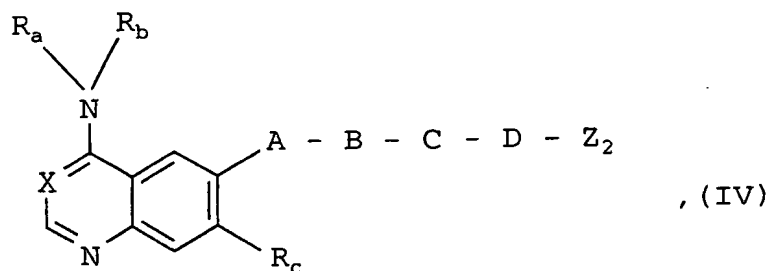


其中 B 至 E 如权利要求1至3中任一项的定义及

Z_1 代表离去基, 或

b)为了制备其中 E 基是经由氮原子键联至 D 基的通式I化合物:

使通式IV化合物:



其中 R_a 至 R_c 、A 至 D 及 X 如权利要求 1 至 3 中任一项的定义及 Z_2 代表离去基，

与通式 V 化合物反应：



其中 E' 代表权利要求 1 至 3 中任一项的 E 基之一，其是经由氮原子键联至 D 基，及

若需要，所得到的含有氨基、烷氨基或亚氨基的通式 I 化合物可用酰化或磺酰化反应转化成相应的通式 I 的酰基或磺酰基化合物，及/或

所得到的含有氨基、烷氨基或亚氨基的通式 I 化合物可用烷基化或还原烷基化反应转化成相应的通式 I 的烷基化合物，及/或

所得到的含有羧基或羟基磷酰基的通式 I 化合物可用酯化反应转化成相应的通式 I 的酯化合物，及/或

所得到的含有羧基或酯基的通式 I 化合物可用与相应胺反应转化成相应的通式 I 的酰胺化合物，及/或

若需要，上述反应期间所用的任何保护基可再度脱去，及/或

若需要，所得到的通式 I 化合物解析成其立体异构体，及/或

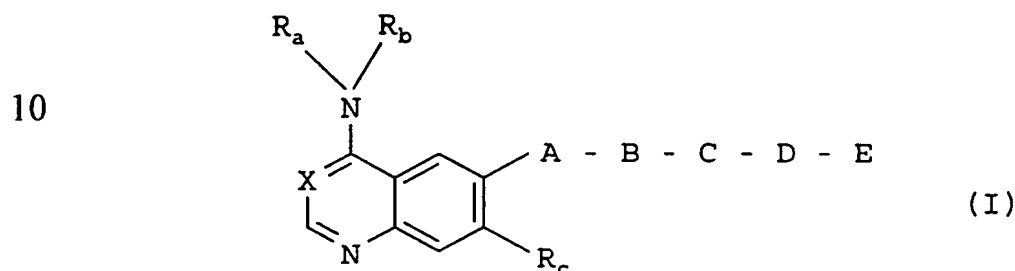
所得到的通式 I 化合物可转化成其盐。

9. 根据权利要求 8 的方法，将所得到的式 I 化合物对于医药用途转化成其生理可接受的盐。

双环杂环化合物，含有该化合物
的药物组合物，该化合物
的用途及其制备方法

5

本发明涉及下列通式的双环杂环化合物：



- 15 其互变异构体、立体异构体及盐，尤其是其与无机或有机酸或碱生成的生理可接受的盐，其具有有用的药理性质，尤其是对酪氨酸激酶介导的信号转导作用的抑制效果，其用以治疗疾病的用途，尤其是用于治疗肿瘤疾病及肺及气道疾病的用途，及其制剂。

上述通式 I 中

- 20 R_a 代表氢原子或 C_{1-4} -烷基，
 R_b 代表苯基、苯甲基或 1-苯基乙基，其中该苯基核在各种情况下经 R_1 至 R_3 基取代，而

R_1 及 R_2 为相同或不同，且于各种情况下代表氢、氟、氯、溴或碘原子，

- 25 C_{1-4} -烷基、羟基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{3-6} -环烷基、 C_{4-6} -环烷氧基、 C_{2-5} -烯基或 C_{2-5} -炔基，
芳基、芳氧基、芳基甲基或芳基甲氧基，
 C_{3-5} -烯氧基或 C_{3-5} -炔氧基，而不饱和部分可不键联至氧原子，
 C_{1-4} -烷硫基、 C_{1-4} -烷亚磺酰基、 C_{1-4} -烷磺酰基、 C_{1-4} -烷磺酰氧基，
30 三氟甲硫基、三氟甲亚磺酰基或三氟甲磺酰基，

经 1 至 3 个氟原子取代的甲基或甲氧基,

经 1 至 5 个氟原子取代的乙基或乙氧基,

视情况经一或两个 C_{1-4} -烷基取代的氰基或硝基或氨基, 其中取代基可相同或不同, 或

- 5 R_1 与 R_2 若键联至相邻碳原子则一起代表 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}$ 或 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}$ 基, 及

R_3 代表氢、氟、氯或溴原子, C_{1-4} -烷基、三氟甲基或 C_{1-4} -烷氧基,

X 代表经氰基或氮原子取代的次甲基,

A 代表视情况经 C_{1-4} -烷基取代的亚氨基,

- 10 B 代表羰基或磺酰基,

C 代表在各种情况下可经一或两个甲基或经三氟甲基取代的 1,3-亚丙二烯基、1,1-或 1,2-亚乙烯基,

亚乙炔基或

视情况经 1 至 4 个甲基或经三氟甲基取代的 1,3-丁二烯-1,4-亚基,

- 15 D 代表亚烷基、 $-\text{CO}-$ 亚烷基或 $-\text{SO}_2-$ 亚烷基, 其中各种情况下亚烷基部分含有 1 至 8 个碳原子且在亚烷基部分中其他 1 至 4 个氢原子可经氟原子取代, 而各种情况下 $-\text{CO}-$ 亚烷基或 $-\text{SO}_2-$ 亚烷基与相邻 C 基的键联可经由羰基或磺酰基键联,

$-\text{CO}-\text{O}-$ 亚烷基、 $-\text{CO}-\text{NR}_4-$ 亚烷基或 $-\text{SO}_2-\text{NR}_4-$ 亚烷基, 其中各种情况下

- 20 亚烷基部分含有 1 至 8 个碳原子且各种情况下与相邻 C 基的键联可经由羰基或磺酰基键联,

R_4 代表氢原子或 C_{1-4} -烷基,

或若 D 键联至 E 基的碳原子, 其亦可代表化学键,

或若 D 键联至 E 基的氮原子, 其亦可代表羰基或磺酰基,

- 25 E 代表氨基、 C_{1-4} -烷氨基或二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基, 其中烷基部分可相同或不同,

C_{2-4} -烷氨基, 其中烷基部分在相对于氨基的氮原子的 β -、 γ -或 δ -位置经 R_5 基取代, 而

- 30 R_5 代表羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基、 C_{1-4} -烷氨基或二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基,

视情况经一或两个甲基取代的 4-至 7-员亚烷亚氨基或

视情况经一或两个甲基取代的 6-至 7-员亚烷亚氨基, 其中各种情况下在位置 4 的亚甲基经氧或硫原子或经亚磺酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C₁₋₄-烷基)-氨基取代,

5 N-(C₁₋₄-烷基)-N-(C₂₋₄-烷基)-氨基, 其中 C₂₋₄-烷基部分在相对于氨基的氮原子的 β-、γ-或 δ-位置经 R₅ 基取代, 而 R₅ 如前述定义,

二-(C₂₋₄-烷基)-氨基, 其中两个 C₂₋₄ 烷基部分在相对于氨基的氮原子的 β-、γ-或 δ-位置经 R₅ 基取代, 而取代基 R₅ 可相同或不同且如前述定义,

C₃₋₇-环烷基氨基或 C₃₋₇-环烷基-C₁₋₃-烷基氨基, 其中各种情况下氮原子可再经 C₁₋₄-烷基取代,

10 氨基或 C₁₋₄-烷基氨基, 其中各种情况下氮原子经四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢呋喃基甲基、1-(四氢呋喃-3-基)-哌啶-4-基、1-(四氢吡喃-3-基)-哌啶-4-基、1-(四氢吡喃-4-基)-哌啶-4-基、3-吡咯烷基、3-哌啶基、4-哌啶基、3-六氢吡啶庚因基或 4-六氢吡啶庚因基取代, 所述取代基视情况经 1 至 3 个 C₁₋₄-烷基取代,

15 视情况经 1 至 4 个 C₁₋₂-烷基取代的 4-至 7-员亚烷亚氨基, 其可在环状碳原子或在烷基之一上经 R₅ 基取代, 而 R₅ 如前述定义,

经四氢呋喃基、四氢吡喃基或四氢呋喃基甲基取代的哌啶基,

20 视情况经 1 或 2 个 C₁₋₂-烷基取代的 6-至 7-员亚烷亚氨基, 其中各种情况下在 4 位置的亚甲基可经氧原子或硫原子取代、被经 R₆ 基取代的亚氨基或经亚磺酰基或磺酰基取代, 而

R₆ 代表氢原子、C₁₋₄-烷基、2-甲氧基-乙基、3-甲氧基-丙基、C₃₋₇-环烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₄-烷基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢呋喃基甲基、甲酰基、C₁₋₄-烷基羰基、C₁₋₄-烷基磺酰基、氨基羰基、C₁₋₄-烷基氨基羰基或二-(C₁₋₄-烷基)-氨基羰基,

25 视情况经 1 至 3 个甲基取代的咪唑基,

C₅₋₇-环烷基, 其中亚甲基可经氧原子或硫原子取代、经被 R₆ 基取代的亚氨基或经亚磺酰基或磺酰基取代, 而 R₆ 如前述定义,

或 D 与 E 一起代表氢、氟或氯原子,

30 视情况经 1 至 5 个氟原子取代的 C₁₋₄-烷基,

C₃₋₆ 环烷基,

芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基羰基或芳羰基，

羧基、 C_{1-4} -烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-4} -烷氨基羰基或二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基羰基或

- 5 经 4-至 7-员亚烷亚氨基取代的羰基，而各种情况下上述 6-至 7-员亚烷亚氨基在 4 位置的亚甲基可经氧原子或硫原子取代、经被 R_6 基取代的亚氨基或经亚磺酰基或磺酰基取代，而 R_6 如前述定义，及

- 10 R_6 代表 C_{4-7} -环烷氧基或 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基，其中各种情况下环烷基部分可经 C_{1-3} -烷基、羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基、 C_{1-4} -烷氨基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基、吡咯烷基(pyrrolidino)、哌啶子基(piperidino)、吗啉-4-基(morpholino)、哌嗪基(piperazino)、N- $(C_{1-2}$ -烷基)-哌嗪基、羟基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-2} -烷基、氨基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-4} -烷氨基- C_{1-2} -烷基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基- C_{1-2} -烷基、吡啶烷基- C_{1-2} -烷基、哌啶基- C_{1-2} -烷基、吗啉-4-基- C_{1-2} -烷基、哌嗪基- C_{1-2} -烷基或 N- $(C_{1-2}$ -烷基)-哌嗪基- C_{1-2} -烷基取代，而上述单取代的环烷基部分可再经 C_{1-3} -烷基取代，

- 15 四氢呋喃-3-基氧基、四氢吡喃-3-基氧基、四氢吡喃-4-基氧基或四氢呋喃基甲氧基，

在相对于氧原子的 β -、 γ -或 δ -位置经吡丁啉-1-基、4-甲基高哌嗪基或 4-乙基高哌嗪基取代的 C_{2-4} -烷氧基，

- 20 3-吡咯烷基氧基、2-吡咯烷基- C_{1-4} -烷氧基、3-吡咯烷基- C_{1-4} -烷氧基、3-哌啶基氧基、4-哌啶基氧基、2-哌啶基- C_{1-4} -烷氧基、3-哌啶基- C_{1-4} -烷氧基、4-哌啶基- C_{1-4} -烷氧基、3-六氢吡啶因基氧基、4-六氢吡啶因基氧基、2-六氢吡啶因基- C_{1-4} -烷氧基、3-六氢吡因基- C_{1-4} -烷氧基或 4-六氢吡啶因基- C_{1-4} -烷氧基，其中各种情况下环氮原子经 R_6 基取代，其中 R_6 如前述定义。

特佳的通式 I 化合物为其中 R_a 、 R_b 、A 至 C 及 X 如前述定义，

- 25 E 代表氨基、 C_{1-4} -烷氨基或二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基，其中烷基部分可相同或不同，

C_{2-4} -烷氨基，其中烷基部分从 2 位置起经 R_5 基取代，而

- 30 R_5 代表羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基、 C_{1-4} -烷氨基或二- $(C_{1-4}$ -烷基)氨基，视情况经一或两个甲基取代的 4-至 7-员亚烷亚氨基或视情况经一或两个甲基取代的 6-至 7-员亚烷亚氨基，其中各种情况下在位置 4 的亚甲基经氧或硫原子或经亚磺酰基、磺酰基、亚氨基

或 N-(C₁₋₄-烷基)-亚氨基取代,

N-(C₁₋₄-烷基)-N-(C₂₋₄-烷基)-氨基, 其中 C₂₋₄-烷基部分在 2 位置经 R₅ 基取代, 而 R₅ 如前述定义,

5 二-(C₂₋₄-烷基)-氨基, 其中各种情况下 C₂₋₄-烷基部分在各种情况下从 2 位置起经 R₅ 基取代, 而取代基 R₅ 可相同或不同且如前述定义,

C₃₋₇-环烷基氨基或 C₃₋₇-环烷基-C₁₋₃-烷基, 其中各种情况下氮原子可再经 C₁₋₄-烷基取代,

10 氨基或 C₁₋₄-烷基氨基, 其中各种情况下氮原子经 3-吡咯烷基、3-哌啶基、4-哌啶基、3-六氢吡啶基或 4-六氢吡啶基取代, 所述基视情况经 1 至 3 个 C₁₋₄-烷基取代。

视情况经 1 至 4 个 C₁₋₂-烷基取代的 4-至 7-员亚烷亚氨基, 其可在环碳原子或在烷基之一上经 R₅ 基取代, 而 R₅ 如前述定义,

15 视情况经 1 至 2 个 C₁₋₂-烷基取代的 6-至 7-员亚烷亚氨基, 其中各种情况下在 4 位置的亚甲基可经氧原子或硫原子取代、被经 R₆ 基取代的亚氨基或经亚磺酰基或磺酰基取代, 而

R₆ 代表氢原子、C₁₋₄-烷基、C₃₋₇-环烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₄-烷基、甲酰基、C₁₋₄-烷基羰基、C₁₋₄-烷基磺酰基、氨基羰基、C₁₋₄-烷基氨基羰基或二-(C₁₋₄-烷基)-氨基羰基,

视情况经 1 至 3 个甲基取代的咪唑基,

20 C₅₋₇-环烷基, 其中亚甲基经氧原子或硫原子取代、经被 R₆ 基取代的亚氨基或经亚磺酰基或磺酰基取代, 而 R₆ 如前述定义,

或 D 与 E 一起代表氢、氟或氯原子,

视情况经 1 至 5 个氟原子取代的 C₁₋₄-烷基,

C₃₋₆-环烷基,

25 芳基、杂芳基、C₁₋₄-烷基羰基或芳羰基,

羧基、C₁₋₄-烷氧基羰基、氨基羰基、C₁₋₄-烷氨基羰基或二-(C₁₋₄-烷基)-氨基羰基或

30 经 4-至 7-员亚烷亚氨基取代的羰基, 而各种情况下上述 6-至 7-员亚烷亚氨基在 4 位置的亚甲基可经氧原子或硫原子取代、经被 R₆ 基取代的亚氨基或经亚磺酰基或磺酰基取代, 而 R₆ 如前述定义, 及

R_c 代表 C₄₋₇-环烷氧基或 C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷氧基, 其中各种情况下环烷

基部分可经 C_{1-3} -烷基、羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉-4-基、哌嗪基、N- $(C_{1-2}$ -烷基)-哌嗪基、羟基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-2} -烷基、氨基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-4} -烷基氨基- C_{1-2} -烷基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基- C_{1-2} -烷基、吡咯烷基- C_{1-2} -烷基、哌啶基- C_{1-2} -烷基、
 5 吗啉-4-基- C_{1-2} -烷基、哌嗪基- C_{1-2} -烷基或 N- $(C_{1-2}$ -烷基)-哌嗪基- C_{1-2} -烷基取代，而上述单取代的环烷基部分可再经 C_{1-3} -烷基取代，

3-吡咯烷基氧基、2-吡咯烷基- C_{1-4} -烷氧基、3-吡咯烷基- C_{1-4} -烷氧基、
 3-哌啶基氧基、4-哌啶基氧基、2-哌啶基- C_{1-4} -烷氧基、3-哌啶基- C_{1-4} -烷氧基、4-哌啶基- C_{1-4} -烷氧基、3-六氢吡啶因基氧基、4-六氢吡啶因基氧基、2-
 10 六氢吡啶因基- C_{1-4} -烷氧基、3-六氢吡啶因基- C_{1-4} -烷氧基或 4-六氢吡啶因基氧基- C_{1-4} -烷氧基，其中各种情况下环氮原子经 R_6 基取代，其中 R_6 如前述定义。

上述基定义中所述芳基部分意指在各种情况下可经 R_7 单取代、经 R_8 单-、二-或三-取代、或经 R_7 单取代及再经 R_8 单-或二-取代的苯基，其中所述取
 15 代基可相同或不同，及

R_7 代表氰基、羧基、 C_{1-4} -烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-4} -烷基氨基羰基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基羰基、 C_{1-4} -烷基硫基、 C_{1-4} -烷基亚磺酰基、
 C_{1-4} -烷基磺酰基、羰基、 C_{1-4} -烷基磺酰氧基、三氟甲氧基、硝基、
 20 氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基、 C_{1-4} -烷基羰氨基、N- $(C_{1-4}$ -烷基)- C_{1-4} -烷基羰基氨基、 C_{1-4} -烷基磺酰基氨基、N- $(C_{1-4}$ -烷基)- C_{1-4} -烷基磺酰基氨基、胺磺酰基、 C_{1-4} -烷基氨基磺酰基或二- $(C_{1-4}$ -烷基)胺磺酰基或经 5-至 7-员亚烷基氨基取代的羰基，而各种情况下上述
 6-至 7-员亚烷基氨基在 4 位置的亚甲基可经氧原子或硫原子取代、
 经亚磺酰基、磺酰基、亚氨基或二- $(C_{1-4}$ -烷基)-亚氨基取代，及

25 R_8 代表氟、氯、溴或碘原子、 C_{1-4} -烷基、三氟甲基或 C_{1-4} -烷氧基或

两个 R_8 基若键联至相邻碳原子则一起代表 C_{3-5} -亚烷基、亚甲二氧基或 1,3-丁二烯-1,4-亚基。

上述基定义中杂芳基亦包含含有亚氨基、氧或硫原子或亚氨基、氧或硫
 30 原子与一或两个氮原子的 5-员杂芳基，或含有 1、2 或 3 个氮原子的 6-员杂芳基，

而上述 5-员杂芳基在各种情况下可经 1 或 2 个甲基或乙基取代及上述 6-员杂芳基在各种情况下可经 1 或 2 个甲基或乙基或经氟、氯、溴或碘原子或经三氟甲基、羟基、甲氧基或乙氧基取代。

较佳上述通式 I 化合物为下述定义的化合物，其中

5 R_a 代表氢原子

R_b 代表苯基、苯甲基或 1-苯基乙基，其中该苯基核在各种情况下经 R_1 至 R_3 基取代，而

R_1 及 R_2 为相同或不同，且于各种情况下代表氢、氟、氯、溴或碘原子，

10 C_{1-4} -烷基、羟基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{3-6} -环烷基、 C_{4-6} -环烷氧基、 C_{2-5} -烯基或 C_{2-5} -炔基，

芳基、芳氧基、芳基甲基或芳基甲氧基，

经 1 至 3 个氟原子取代的甲基或甲氧基，

氰基或硝基，及

15 R_3 代表氢、氟、氯或溴原子，

C_{1-4} -烷基、三氟甲基或 C_{1-4} -烷氧基，

X 代表经氰基或氮原子取代的次甲基，

A 代表亚氨基，

B 代表羰基或磺酰基，

20 C 代表 1, 3-亚丙二烯基，1, 1-或 1, 2-亚乙烯基，

亚乙炔基或 1, 3-丁二烯-1, 4-亚基，

D 代表亚烷基、-CO-亚烷基或-SO₂-亚烷基，其中各种情况下亚烷基部分含有 1 至 4 个碳原子且在亚烷基部份中其他 1 至 4 个氢原子可经氟原子取代，而各种情况下-CO-亚烷基或-SO₂-亚烷基与相邻 C 基的键联可经由羰基或磺

25 酰基键联，

-CO-O-亚烷基、-CO-NR₄-亚烷基或-SO₂-NR₄-亚烷基，其中各种情况下亚烷基部分含有 1 至 4 个碳原子且各种情况下与相邻 C 基的键联可经由羰基或磺酰基键联，

R_4 代表氢原子或 C_{1-4} -烷基，

30 或若 D 键联至 E 基的碳原子，其亦可代表化学键，

或若 D 键联至 E 基的氮原子，其亦可代表羰基或磺酰基，

E 代表二-(1-4-烷基)-氨基, 其中烷基部分可相同或不同,

N-(1-4-烷基)-N-(C₂₋₄-烷基)-氨基, 其中 C₂₋₄-烷基部分在相对于氨基的氮原子的 β-、γ-或 δ-位置经 R₅ 基取代, 而

5 R₅ 代表羟基、C₁₋₄-烷氧基或二-(C₁₋₄-烷基)-氨基, 视情况经一或两个甲基取代的 4-至 7-员亚烷亚氨基或视情况经一或两个甲基取代的 6-至 7-员亚烷亚氨基, 其中各种情况下在位置 4 的亚甲基经氧或硫原子或经亚磺酰基、磺酰基或 N-(C₁₋₄-烷基)-亚氨基取代,

二-(C₂₋₄-烷基)-氨基, 其中两个 C₂₋₄-烷基部分在各种情况下在相对于氨基的氮原子的 β-、γ-或 δ-位置经 R₅ 基取代, 其中取代基 R₅ 可相同或不同且如前述定义,

10 C₃₋₇-环烷基氨基或 C₃₋₇-环烷基-C₁₋₃-烷基氨基, 其中各种情况下氮原子再经 C₁₋₄-烷基取代,

C₁₋₄-烷基氨基, 其中氮原子经四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢呋喃基甲基、1-(四氢呋喃-3-基)-哌啶-4-基、1-(四氢吡喃-3-基)-哌啶-4-基、1-(四氢吡喃-4-基)-哌啶-4-基、N-(C₁₋₂-烷基)-3-吡咯烷基、N-(C₁₋₂-烷基)-3-哌啶基、N-(C₁₋₂-烷基)-4-哌啶基、N-(C₁₋₂-烷基)-3-六氢吡庚因基或 N-(C₁₋₂-烷基)-4-六氢吡庚因基取代,

视情况经 1 至 4 个甲基取代的 4-至 7-员亚烷亚氨基, 其可在环碳原子或在甲基之一上经 R₅ 基取代, 而 R₅ 如前述定义,

20 经四氢呋喃基、四氢吡喃基或四氢呋喃基甲基取代的哌啶基,

视情况经 1 或 2 个甲基取代的 6-至 7-员亚烷亚氨基, 其中各种情况下在 4 位置的亚甲基经氧原子或硫原子取代、经被 R₆ 基取代的亚氨基或经亚磺酰基或磺酰基取代, 而

25 R₆ 代表 C₁₋₄-烷基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、C₃₋₇-环烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₄-烷基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢呋喃基甲基、甲酰基、C₁₋₄-烷基羰基、C₁₋₄-烷基磺酰基、氨基羰基、C₁₋₄-烷基氨基羰基或二-(C₁₋₄-烷基)-氨基羰基,

C₅₋₇-环烷基, 其中亚甲基可经氧原子或硫原子取代、经被 R₆ 基取代的亚氨基或经亚磺酰基或磺酰基取代, 而 R₆ 如前述定义,

30 或 D 与 E 一起代表氢、氟或氯原子,

视情况经 1 至 5 个氟原子取代的 C₁₋₄-烷基,

C_{3-6} -环烷基,

芳基、 C_{1-4} -烷基羰基或芳羰基,

羧基、 C_{1-4} -烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-4} -烷氨基羰基或二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基羰基或

- 5 经 4-至 7-员亚烷亚氨基取代的羰基, 而各种情况下上述 6-至 7-员亚烷亚氨基在 4 位置的亚甲基可经氧原子或硫原子取代、被经 R_6 基取代的亚氨基或经亚磺酰基或磺酰基取代, 而 R_6 如前述定义, 及

- R_c 代表 C_{4-7} -环烷氧基或 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 其中各种情况下环烷基部分可经 C_{1-3} -烷基、羟基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉
10 -4-基、N- $(C_{1-2}$ -烷基)-哌嗪基、羟基- C_{1-2} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-2} -烷基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基- C_{1-2} -烷基、吡咯烷基- C_{1-2} -烷基、哌嗪基- C_{1-2} -烷基、吗啉-4-基- C_{1-2} -烷基或 N- $(C_{1-2}$ -烷基)哌嗪基- C_{1-2} -烷基取代, 而上述单取代的环烷基部分可再经 C_{1-3} -烷基取代,

- 15 四氢呋喃-3-基氧基、四氢吡喃-3-基氧基、四氢吡喃-4-基氧基或四氢呋喃基甲氧基,

在相对于氧原子的 β -、 γ -或 δ -位置经吡啶-1-基、4-甲基高哌嗪基或 4-乙基高哌嗪基取代的 C_{2-4} -烷氧基,

- 3-吡咯烷基氧基、2-吡咯烷基- C_{1-4} -烷氧基、3-吡咯烷基- C_{1-4} -烷氧基、
20 3-哌啶基氧基、4-哌啶基氧基、2-哌啶基- C_{1-4} -烷氧基、3-哌啶基- C_{1-4} -烷氧基、4-哌啶基- C_{1-4} -烷氧基、3-六氢吡啶基氧基、4-六氢吡啶基氧基、2-六氢吡啶基- C_{1-4} -烷氧基、3-六氢吡啶基- C_{1-4} -烷氧基或 4-六氢吡啶基- C_{1-4} -烷氧基, 其中各种情况下环氮原子经 R_6 基取代, 其中 R_6 如前述定义。

- 上述基定义中所述芳基部分意指在各种情况下可经 R_7 单取代、经 R_8 单
25 可相同或不同, 及

- R_7 代表氟基、羧基、 C_{1-4} -烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-4} -烷基氨基羰基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基羰基、 C_{1-4} -烷硫基、 C_{1-4} -烷基亚磺酰基、
30 C_{1-4} -烷基磺酰基、羟基、 C_{1-4} -烷基磺酰氧基、三氟甲氧基、硝基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基、 C_{1-4} -烷基羰氨基、N- $(C_{1-4}$ -烷基)- C_{1-4} -烷羰基氨基、 C_{1-4} -烷磺酰基氨基、N- $(C_{1-4}$ -烷基)- C_{1-4} -烷基磺酰氨基、胺磺酰基、 C_{1-4} -烷氨基磺酰基或二- $(C_{1-4}$ -烷基)-

胺磺酰基或经 5-至 7-员亚烷基氨基取代的羰基,而各种情况下上述 6-至 7-员亚烷基氨基在 4 位置的亚甲基可经氧原子或硫原子取代、经亚磺酰基、磺酰基、亚氨基或二-(C₁₋₄-烷基)-亚氨基取代,及 R₈ 代表氟、氯、溴或碘原子、C₁₋₄-烷基、三氟甲基或 C₁₋₄-烷氧基或

两个 R₈ 基若键联至相邻碳原子则一起代表 C₃₋₅-亚烷基、亚甲二氧基或 1,3-丁二烯-1,4-二基。

其互变异构体、立体异构体及盐。

特佳上述式 I 化合物为下述定义的化合物,其中

R_a 代表氢原子

R_b 代表苯基、苯甲基或 1-苯基乙基,其中该苯基核在各种情况下经 R₁ 及 R₂ 基取代,而

R₁ 及 R₂ 为相同或不同,且于各种情况下代表氢、氟、氯、溴或碘原子,甲基、三氟甲基或甲氧基,

X 代表氮原子,

A 代表亚氨基,

B 代表羰基,

C 代表 1,2-亚乙烯基,

亚乙炔基或 1,3-丁二烯-1,4-亚基,

D 代表 C₁₋₄-亚烷基

或若 D 键联至 E 基的碳原子,其亦可代表化学键,

或若 D 键联至 E 基的氮原子,其亦可代表羰基,

E 代表二-(C₁₋₄-烷基)-氨基,其中烷基部分可相同或不同,

N-(1-4-烷基)-N-(C₂₋₄-烷基)-氨基,其中 C₂₋₄-烷基部分在相对于氨基的氮

原子的 β-、γ-或 δ-位置经 R₅ 基取代,而

R₅ 代表羟基、C₁₋₃-烷氧基或二-(C₁₋₃-烷基)-氨基,

吡咯烷基、哌啶基或吗啉-4-基,

二-(C₂₋₄-烷基)-氨基,其中两个 C₂₋₄-烷基部分在各种情况下在相对于氨基的氮原子的 β-、γ-或 δ-位置经 R₅ 基取代而取代基 R₅ 可相同或不同且如前

述定义,

C₁₋₄-烷基氨基,其在氮原子上经四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡

喃-4-基、四氢呋喃基甲基、1-(C₁₋₂-烷基)-吡咯烷-3-基、1-(C₁₋₂-烷基)-哌啶-3-基、1-(C₁₋₂-烷基)-哌啶-4-基、1-(四氢吡喃-3-基)-哌啶-4-基、1-(四氢呋喃-3-基)-哌啶-4-基或1-(四氢吡喃-4-基)-哌啶-4-基取代,

C₃₋₅-环烷基氨基或 C₃₋₅-环烷基-C₁₋₃-烷基氨基, 其中各种情况下其氮原子

5 再经 C₁₋₃-烷基取代,

视情况经 1 或 2 个甲基取代的 5-至 7-员亚烷亚氨基, 其可在环碳原子或甲基之一上经 R₅ 基取代, 而 R₅ 如前述定义, 或

经四氢呋喃基、四氢吡喃基或四氢呋喃基甲基取代的哌啶基,

视情况经 1 或 2 个甲基取代的哌啶基, 其中 4 位置的亚甲基经氧原子或

10 硫原子取代、经亚磺酰基或磺酰基或经被 R₆ 基取代的亚氨基取代, 而

R₆ 代表 C₁₋₃-烷基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、C₃₋₆-环烷基、

C₃₋₆-环烷基-C₁₋₃-烷基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-

4-基、四氢呋喃基甲基、C₁₋₃-烷基羰基、C₁₋₃-烷基磺酰基、氨基羰

基、C₁₋₃-烷基氨基羰基或二-(C₁₋₃-烷基)-氨基羰基,

15 或 D 与 E 一起代表氢原子,

C₁₋₃-烷基,

芳基或 C₁₋₄-烷基羰基或

C₁₋₄-烷氧基羰基,

R_c 代表 C₄₋₇-环烷氧基或 C₃₋₇-环烷基-C₁₋₄-烷氧基, 其中各种情况下环烷

20 基部分可经 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-烷氧基取代,

四氢呋喃-3-基氧基、四氢吡喃-3-基氧基、四氢吡喃-4-基氧基或四氢呋喃基甲氧基,

在相对于氧原子的 β -、γ -或 δ -位置经吡啶-1-基、4-甲基高哌嗪基或 4-乙基高哌嗪基取代的 C₂₋₄-烷氧基,

25 3-吡咯烷基氧基、2-吡咯烷基-C₁₋₃-烷氧基、3-吡咯烷基-C₁₋₃-烷氧基、3-哌啶基氧基、4-哌啶基氧基、2-哌啶基-C₁₋₃-烷氧基、3-哌啶基-C₁₋₃-烷氧基、4-哌啶基-C₁₋₃-烷氧基、3-六氢吡啶基氧基、4-六氢吡啶基氧基、2-六氢吡啶基-C₁₋₃-烷氧基、3-六氢吡啶基-C₁₋₃-烷氧基或 4-六氢吡啶基-C₁₋₃-烷氧基, 其中各种情况下环氮原子经甲基或乙基取代, 而

30 上述基定义中所述芳基部分意指可经 R₈ 单取代的苯基, 其中取代基可相同或不同, 及

R_8 代表氟、氯、溴或碘原子、 C_{1-4} -烷基、三氟甲基或 C_{1-4} -烷氧基其互变异构体、立体异构体及盐。

最佳上述式 I 化合物为下述定义的化合物，其中

R_a 代表氢原子

5 R_b 代表苯基、苯甲基或 1-苯基乙基，其中该苯基核在各种情况下经 R_1 及 R_2 基取代，而

R_1 及 R_2 为相同或不同，各代表氢、氟、氯或溴原子，

X 代表氮原子，

A 代表亚氨基，

10 B 代表羰基，

C 代表 1, 2-亚乙烯基、亚乙炔基或 1, 3-丁二烯-1, 4-亚基，

D 代表 C_{1-3} -亚烷基

E 代表二-(C_{1-4} -烷基)-氨基，其中烷基部分可相同或不同，甲氨基或乙氨基，各在氮原子上经 2-甲氧基乙基、1-甲氧基-2-丙基、2-甲氧基丙氧基、3-甲氧基丙基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢呋喃-2-基甲基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-(四氢呋喃-3-基)-哌啶-4-基、环丙基或环丙基甲基取代，

双-(2-甲氧基乙基)-氨基，

各视情况经一或两个甲基取代的吡咯烷基、哌啶基或吗啉-4-基，

20 在 4-位置经甲基、乙基、环丙基、环丙基甲基、2-甲氧基乙基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-4-基或四氢呋喃-2-基甲基取代的哌嗪基，

硫代吗啉-4-基、S-氧基硫代吗啉-4-基或 S, S-二氧基硫代吗啉-4-基，

2-(甲氧基甲基)-吡咯烷基、2-(乙氧基甲基)-吡咯烷基、4-羟基哌啶基、

4-甲氧基哌啶基、4-乙氧基哌啶基、4-(四氢呋喃-3-基)-哌啶基或 4-吗啉-4-基哌啶基，

25 或 D 与 E 一起代表氢原子、甲基、苯基、甲氧羰基或乙氧羰基，及

R_c 代表环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基或环己基甲氧基，环丁基氧基、环戊基氧基或环己基氧基，

四氢呋喃-3-基氧基、四氢吡喃-4-基氧基或四氢呋喃-2-基甲氧基，

30 终端经吡啶-1-基、4-甲基高哌嗪基或 4-乙基高哌嗪基取代的直链 C_{2-4} -烷氧基，

1-甲基哌啶-4-基氧基或 1-乙基哌啶-4-基氧基, (1-甲基哌啶-4-基)-C₁₋₃-烷氧基或(1-乙基哌啶-4-基)-C₁₋₃-烷氧基,
其互变异构体, 立体异构体及盐。

特佳的化合物为下述定义的化合物, 其中

5 R_a 代表氢原子

R_b 代表 1-苯基乙基和苯基, 其中该苯基核经 R₁ 至 R₂ 基取代, 而

R₁ 及 R₂ 为相同或不同, 各代表氢、氟、氯或溴原子,

X 代表氮原子,

A 代表亚氨基,

10 B 代表羰基,

C 代表 1, 2-亚乙烯基、亚乙炔基或 1, 3- 丁二烯-1, 4-亚基,

D 代表亚甲基

E 代表二甲氨基、二乙氨基、双-(2-甲氧基乙基)-氨基、N-甲基-N-(2-甲氧基乙基)-氨基、N-乙基-N-(2-甲氧基乙基)-氨基、N-甲基-N-环丙基-氨基、
15 N-甲基-N-环丙基甲基-氨基、 N-甲基-N-(1-甲氧基-1-丙基)-氨基、 N-甲基-N-(2-甲氧基丙基)-氨基、 N-甲基-N-(3-甲氧基丙基)-氨基、 N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)-氨基、 N-甲基-N-(四氢吡喃-4-基)-氨基、 N-甲基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-氨基或 N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨基,

各视情况经一或两个甲基取代的吡咯烷基、哌啶基或吗啉-4-基,

20 在 4-位置经甲基、乙基、环丙基甲基或 2-甲氧基乙基取代的哌嗪基,
S-氧硫代吗啉-4-基

2-(甲氧基甲基)-吡咯烷基、 4-羟基哌啶基或 4-甲氧基哌啶基,

或 D 与 E 一起代表氢原子、甲基、苯基或乙氧羰基, 及

R_c 代表环丙基甲氧基、环丁基氧基或环戊基氧基,

25 四氢呋喃-3-基氧基、四氢吡喃-4-基氧基或四氢呋喃-2-基甲氧基,

终端经吡啶-1-基或 4-甲基高哌嗪基取代的直链 C₂₋₄-烷氧基,

1-甲基哌啶-4-基氧基, 或

(1-甲基哌啶-4-基)-C₁₋₃-烷氧基,

其互变异构体、立体异构体或盐。

30 可举例说明下列特别有价值的通式 I 化合物:

(a)4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]-6-[(乙烯基羰

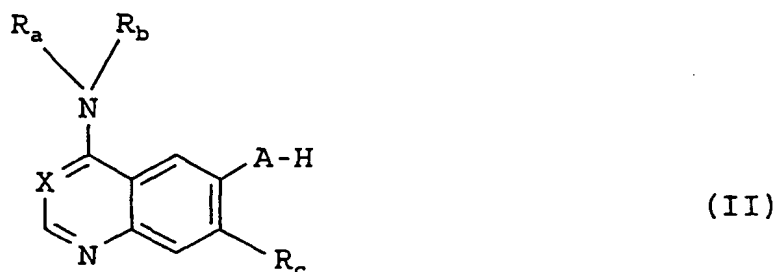
基)氨基]-喹唑啉、

(b)4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(N,N-二乙氨基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉、及

(c)4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(吗啉-4-基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉、
5 及其盐。

通式 I 化合物例如用下列方法制备:

a)使通式 II 化合物:



15 其中 R_a 至 R_c 、A 及 X 如前述定义, 与通式 III 化合物反应:



其中 B 和 E 如前述定义, 及

Z_1 代表离去基如卤原子例如氯或溴原子或羟基。

20 此反应视情况在溶剂或溶剂混合物如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷中, 视情况在无机或有机碱存在下及视情况在脱水剂存在下, 宜在 -50 至 150 °C 的温度范围进行, 较好在 -20 至 80 °C 的温度进行。

25 在其中 Z_1 代表离去基的通式 III 化合物时, 该反应视情况在溶剂或溶剂混合物如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷中, 宜在叔有机碱如三乙胺、吡啶或 2-二甲氨基吡啶存在下, 在 N-乙基二异丙胺 (Hünig 碱) 存在下且这些有机碱可同时作为溶剂, 或在无机碱如碳酸钠、碳酸钾或氢氧化钠溶液存在下, 宜在 -50 至 150 °C 的温度范围进行, 较好在 -20 至 80 °C 的温度进行。

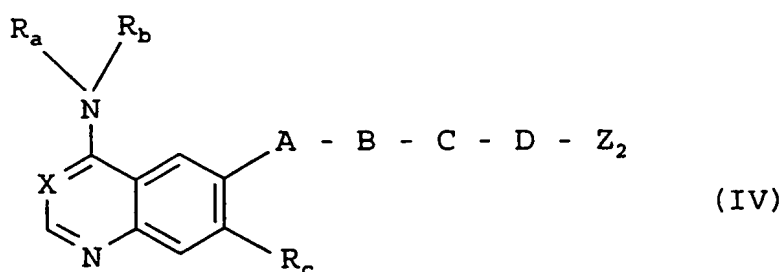
30 在其中 Z_1 代表羟基的通式 III 化合物时, 该反应较好在脱水剂存在下, 如在氯甲酸异丁酯、亚硫酰氯、三甲基氯硅烷、三氯化磷、五氧化二磷、六

甲基二硅烷基胺、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-羟基苯并三唑存在下及亦视情况在4-二甲氨基吡啶、N, N'-羰基二咪唑或三苯膦/四氯化碳存在下, 宜在溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、氯苯、二甲基亚砷、乙二醇单甲醚、乙二醇、二乙醚或环丁砜中,

及视情况在反应促进剂如4-二甲氨基吡啶存在下, 在-50至150℃的温度范围进行, 较好在-20至80℃的温度进行。

b) 为了制备其中E基经由氮原子键联至D基的通式I化合物:

使通式IV化合物:



其中R_a至R_c、A至D及X如前述定义及Z₂代表离去基团如卤原子例如氯或溴原子、经取代的羟基或磺酰氧基, 甲烷磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基, 与通式V化合物反应:



其中E'代表前述E基之一, 其经由氮原子键联至D基。

此反应宜在溶剂如异丙醇、丁醇、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二氯甲烷、乙二醇单甲醚、乙二醇、乙醚或环丁砜中, 视情况在无机碱如碳酸钠或氢氧化钾或叔有机碱如三乙胺存在下, 或在N-乙基二异丙胺(Hünig碱)且这些有机碱可同时作为溶剂, 及视情况在反应促进剂如碱金属卤化物存在下, 在-20至150℃的温度进行, 但较好在-10至100℃的温度进行。然而该反应亦可在无溶剂或用过量通式V化合物进行。

依据本发明, 若得到含有氨基、烷氨基或亚氨基的通式I化合物, 则其可用酰化或磺酰化反应转化成相应的通式I的酰基或磺酰基化合物, 或

若得到含有氨基、烷氨基或亚氨基的通式I化合物, 则其可用烷基化或

还原烷基化反应转化成相应的通式 I 的烷基化合物, 或

若得到含有羧基或羟基磷酰基的通式 I 化合物, 则其可用酯化反应转化成相应的通式 I 的酯化合物, 或

5 若得到含有羧基或酯基的通式 I 化合物, 则其可用与胺反应转化成相应的通式 I 的酰胺化合物。

10 随后的酯化反应视情况在溶剂或溶剂混合物如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷中, 或最好在相应醇中, 视情况在酸如盐酸存在下或在脱水剂存在下, 如在氯甲酸异丁酯、亚硫酸氯、三甲基氯硅烷、硫酸、甲烷磺酸、对-甲苯磺酸、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-羟基苯并三唑存在下, 及视情况在 4-二甲氨基吡啶、N, N'-羰基二咪唑或三苯膦/四氯化碳存在下, 宜在 0 至 150 °C 的温度范围进行, 较好在 0 至 80 °C 的温度进行。

15 随后的酯形成反应亦可用含有羧基或羟基磷酰基的化合物与相应的烷基卤化物反应而进行。

20 随后的酰化反应或磺酰化反应宜在溶剂或溶剂混合物如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷中, 用相应酰基或磺酰基衍生物进行, 视情况在叔有机碱或无机碱或在脱水剂存在下, 如在氯甲酸异丁酯、亚硫酸氯、三甲基氯硅烷、硫酸、甲烷磺酸、对-甲苯磺酸、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-羟基苯并三唑存在下, 及亦视情况在 4-二甲氨基吡啶、N, N'-羰基二咪唑或三苯膦/四氯化碳存在下, 宜在 0 至 150 °C 的温度范围进行, 较好在 0 至 80 °C 的温度进行。

25 随后的烷基化反应视情况在溶剂或溶剂混合物如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷中, 用烷基化剂如相应的卤化物或磺酸酯例如用碘甲烷、溴乙烷、硫酸二甲酯或苯甲基氯反应, 视情况在叔有机碱或在无机碱存在下, 宜在 0 至 150 °C 的温度范围进行, 较好在 0 至 100 °C 的温度进行。

30 随后的还原烷基化反应用相应的羰基化合物如甲醛、乙醛、丙醛、丙酮或丁醛, 在配合金属卤化物如硼氢化钠、硼氢化锂、三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠存在下, 宜在 pH6-7 及在室温中, 或在水合催化剂存在下例如用

氢在钨/碳存在下在 1 至 5 巴氢气压下进行。甲基化反应亦可在甲酸作为还原剂存在下, 于高温如在 60 至 120 °C 的温度进行。

随后的酰胺形成反应是用使相应反应性羧酸衍生物与相应胺反应, 视情况在溶剂或溶剂混合物如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷中, 而使用的胺同时作为溶剂, 视情况在叔有机碱或在无机碱存在下, 或用相应羧酸在脱水剂存在下, 如在氯甲酸异丁酯、亚硫酰氯、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-羟基苯并三唑存在下, 及亦视情况在 4-二甲氨基吡啶、N, N'-羰基二咪唑或三苯膦/四氯化碳存在下, 宜在 0 至 150 °C 的温度范围进行, 较好在 0 至 80 °C 的温度进行。

上述反应中, 任何存在的活性基如羟基、羧基、膦酰基、O-烷基膦酰基、氨基、烷氨基或亚氨基在反应期间可用通用保护基保护, 而在反应后再予以脱去。

例如, 羟基的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、苯甲基或四氢吡喃基,

羧基的保护基可为三甲基甲硅烷基、甲基、乙基、叔丁基、苯甲基或四氢吡喃基,

膦酰基的保护基可为烷基如甲基、乙基、异丙基或正丁基、苯基或苯甲基, 及

氨基、烷氨基或亚氨基的保护基可为甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、苯甲氧基羰基、苯甲基、甲氧基苯甲基或 2, 4-二甲氧基苯甲基, 以对氨基而言又可为邻苯二甲酰基。

所用的任何保护基随后视情况用例如含于水溶剂如水、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, 或例如质子惰性的碘三甲基硅烷存在下, 在 0 至 120 °C, 较好在 10 至 100 °C 的温度水解而脱去。

然而, 苯甲基、甲氧基苯甲基或苯甲氧基羰基是用例如以氢在催化剂如钨/碳存在下, 于适宜溶剂如甲醇、乙醇、乙酸乙酯或冰醋酸中, 视情况添加酸如盐酸下, 在 0 至 100 °C 但宜在 20 至 60 °C 的温度, 及在 1 至 7 巴氢气压下但较好在 3 至 5 巴氢气压下氢解而脱去。但 2, 4-二甲氧基苯甲基较好在三氟乙酸中在苯甲醚存在下脱去。

叔丁基或叔丁氧羰基较好以酸如三氟乙酸或盐酸处理或用碘三甲基硅烷视情况使用溶剂如二氯甲烷、二噁烷、甲醇或乙醚处理而脱去。

三氟乙酰基较好用酸如盐酸视情况在溶剂如乙酸存在下，在 50 至 120 °C 的温度处理或用氢氧化钠溶液视情况在溶剂如四氢呋喃存在下，在 0 至 50 °C 的温度处理而脱去。

邻苯二甲酰基较好在联胺或伯胺如甲胺、乙胺或正丁胺存在下，在溶剂如甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯/水或二噁烷中，在 20 至 50 °C 的温度下脱去。

单烷基可以碘化钠例如在溶剂如丙酮、甲基乙基酮、乙腈或二甲基甲酰胺中，在 40 至 150 °C 但较好在 60 至 100 °C 的温度自 O,O'-二烷基膦酰基脱去。

10 两个烷基可以碘三甲基硅烷、溴三甲基硅烷或氯三甲基硅烷/碘化钠，例如在如甲基氯、氯仿或乙腈的溶剂中，在 0 °C 至反应混合物沸腾温度但较好在 20 至 60 °C 的温度自 O,O'-烷基膦酰基脱去。

再者，所得通式 I 化合物可解析成前述的对映异构体及/或非对映异构体。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 15 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/反式混合物可用色谱法解析成其顺式及反式异构体，以外消旋物获得的通式 I 化合物可用本身已知方法分离(参见 Allinger N.L.及 Eliel E.L.的“立体化学概论”，第 6 卷，Wiley Interscience,1971)成其旋光对映体及具有至少 2 个不对称碳原子的通式 I 化合物，可依据其物理化学性质 20 差异使用本身已知方法如层析法及/或分级结晶法解析成其非对映异构体，及若这些化合物以外消旋物获得，则其随后可解析成如前述的对映异构体。

对映异构体较好用手性相的柱分离法或用重结晶法自旋光溶剂中分离或用与旋光物质反应，与外消旋化合物尤其是其酸及活性衍生物或醇形成盐或衍生物如酯或酰胺，及基于例如其溶解度差异分离所得的盐或衍生物的非 25 对映异构混合物，而用适宜试剂作用可自纯非对映异构盐或衍生物释出游离对映体。一般使用的旋光酸为例如 D-及 L-态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(-)-薄荷酸及酰胺中的旋光酰基可为例如(+)或(-)-薄荷氧基羰基。

30 再者，式 I 化合物可转化成其盐，尤其是医药用途可转化成无机或有机酸的生理可接受的盐，可使用于此目的的酸包含例如盐酸、氢溴酸、硫酸、

磷酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸或马来酸。

再者，若所得的新颖式 I 化合物含有羧基、羟基磷酰基、磺基或 5-四唑基，则其随后若需要可用无机或有机碱转化成其盐，尤其是医药用途可转化成生理可接受的盐。可使用于此目的的碱包含例如氢氧化钠、氢氧化钾、精

5 氨酸、环己胺、乙醇胺、二乙醇胺及三乙醇胺。

作为起始物的通式 II 至 V 化合物在一些情况下可自文献中已知的或可用文献的已知方法获得(例如参见实施例 I 至 VII)

例如，使在 4 位置相应地经取代的 7-氟 6-硝基化合物与相应烷氧化物反应，及随后使所得硝基化合物还原而得通式 I 化合物，或

10 使在 4 位置相应地经取代的 7-氟 6-硝基化合物与相应烷氧化物反应，及随后使所得硝基化合物还原及接着以相应化合物酰化而得通式 IV 起始化合物。

如前所述，本发明的通式 I 化合物及其生理可接受的盐具有有价值的药理性质，尤其示对表皮生长因子受体(EGF-R)介导的讯号转导作用具抑制效果，而此可用例如抑制配位体结合、受体二聚化或酪氨酸激酶本身而达到。此亦可阻断讯号对所具有的成分向下传递。

此新颖化合物的生物学性质研究如下：

EGF-R-介导的讯号传递的抑制作用可用例如以表现人类 EGF-R 及其存活及取决于 EGF 或 TGF- α 的刺激作用的增殖作用的细胞证明。本文使用以遗传工程变性以表现功能性人类 EGF-R 的与介白素-3(IL-3)相关的鼠源细胞系。因此称为 F/L-HER_c 的这些细胞的增殖作用可用鼠类 IL-3 或用 EGF 刺激(参见 von Rüden, T.等人的 EMBO J. 7, 2749-2756(1988)及 Pierce, J.H.等人的 Science 239, 628-631(1988))。

用于 F/L-HER_c 细胞的起始物为细胞系 FDE-P1，其制备描述于 Dexter, T.M.等人的 J.Exp.Med. 152, 1036-1047(1980)。或者，亦可使用其他生长因子相关性细胞(例如参见 Pierce, J.H.等人的 Science 239, 628-631(1988), Shibuya, H.等人的 Cell 70, 57-67(1992)及 Alexander, W.S.等人的 EMBO J. 10, 3583-3691(1991))。对表现人类 EGF-R cDNA 而言(参考 Ullrich, A.等人的 Nature 309, 418-425(1984))，可如 von Rüden, T.等人的 EMBO J. 7, 2749-2756(1988)所述般使用重组体逆转录病毒，只是对表达 EGF-R cDNA 而言使用逆转录病毒载体 LXS_N(参考 Miller, A.D.等人的 Bio Techniques 7, 980-990(1989))及使用细胞

系 GP+E86 作为包装细胞(参见 Markowitz, D.等人的 J.Virol. 62, 1120-1124(1988)).

进行试验如下:

5 F/L-HERc 细胞在 37 °C 及 5 % CO₂ 培育于 RPMI/1640 培养基(Bio-Whittaker)中, 该培养基补充有 10 % 胎牛血清(FCS, Boehringer Mannheim)、2mM 谷氨酰胺(Bio Whittaker)、标准抗生素及 20ng/毫升人类 EGF(Promega)。为了研究本发明化合物的抑制活性, 于含上述培养基(200 微升)的 96-孔盘中, 每孔培育 1.5×10^4 细胞培养重复 3 次, 细胞增殖以 EGF(20ng/毫升)或鼠类 IL-3 刺激。所用的 IL-3 得自细胞系 X63/0mIL-3 的培养上清液(参见 10 Karasuyama, H.等人的 Eur.J.Immunol.18, 97-104(1988))。本发明化合物溶于 100 % 二甲基亚砷(DMSO)及以各种稀释度添加至培养基中, 最大 DMSO 浓度为 1 %。培养基在 37 °C 培育 48 小时。

15 为了测定本发明化合物的抑制活性, 使用细胞效价 96TM 含水非放射活性细胞增殖分析(Promega)以 O.D.单位测量相对细胞数。相对细胞数计算为对照组的百分比(无抑制剂的 F/LHERc 细胞)及由其推导出抑制细胞增殖 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-相关性增殖的抑制作用 IC ₅₀ [nM]
1	<0.35
2(3)	0.35
1(7)	<0.5
3	5
3(1)	0.2

20 因此本发明的通式 I 化合物可抑制酪氨酸激酶的讯号转导, 如人类 EGF 受体的实施例所证实者, 且因此可用以治疗因酪氨酸激酶功能过度所引起的致病过程。例如良性或恶性肿瘤, 尤其是上皮及神经上皮来源的肿瘤、脉管内皮细胞迁移及异常增殖(新血管生成)。

25 本发明化合物亦可用以预防及治疗因酪氨酸激酶刺激作用引起的粘膜增加或改变所伴随的气道及肺疾病, 如气道的发炎疾病如慢性支气管炎、慢性收缩性支气管炎、气喘、支气管扩张、过敏或非过敏性鼻炎或鼻窦炎、囊纤维变性、α 1-抗胰蛋白酶缺乏、或咳嗽、肺气肿、肺纤维变性气道过度反应。

本发明化合物亦适用于治疗与酪氨酸激酶崩解活性有关的胃肠道及胆道及胆囊疾病，如可见于慢性发炎变化如胆囊炎、科隆氏疾病、结肠溃疡、及胃肠道溃疡或如可发生于增加分泌引起的胃肠道疾病，如 Menetriers' 疾病、分泌腺瘤及蛋白质流失综合症。

- 5 此外，通式 I 化合物及其生理可接受的盐可用以治疗因酪氨酸激酶异常功能所引起的其他疾病，如表皮过度增殖(干癣)、发炎过程、免疫系统疾病、造血细胞过度增殖等。

- 10 因其生物性质，本发明化合物本身可使用或与其他药理活性化合物一起使用，以治疗肿瘤、以单独疗法或与其他抗肿瘤治疗剂一起使用，例如与拓朴异构酶抑制剂(如依拖昔(etoposide))、有丝分裂抑制剂(如纹布列丝汀(vinblastine))、与核酸反应的化合物(如顺铂(cis-platin)、环磷酰胺、安大霉素)、激素拮抗剂(如塔莫西分(tamoxifen))、代谢过程抑制剂(如 5-FU 等)、细胞素(如干扰素)、抗生素等。对治疗呼吸道疾病而言，这些化合物本身可使用或与其他气道治疗剂如促分泌、支气管及/或消炎活性的物质一起使用。对治疗胃
- 15 肠道区域疾病而言，这些化合物本身亦可给药或与具有对能动性或分泌效果
- 的物质一起使用。这些组合可同时或顺序给药。

这些化合物本身可使用或与其他活性物质一起用静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内或鼻内路径给药，用吸入或经皮或口服给药，而气溶胶调配物特别适于吸入给药。

- 20 就医药用途而言，本发明化合物一般用于温血脊椎动物，尤其是人类，剂量为 0.01-100 毫克/公斤体重，尤其是 0.1-15 毫克/公斤。就给药而言，其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
- 25 素或脂肪物质如硬脂肪或其适宜混合物一起调配成通用治疗制剂如普通片剂或包衣片剂、胶囊、粉末、悬浮液、溶液、喷雾剂或栓剂。

下列实施例用以说明本发明而不用以限制其范围。

起始化合物的制备：

实施例 I

- 30 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]-喹唑啉

1.00 克 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]-6-硝基喹唑啉

溶于 16 毫升水、35 毫升乙醇及 1.3 毫升冰醋酸中及加热至沸腾。接着搅拌下添加 540 毫克铁粉。反应混合物再回流 35 分钟。操作后，冷却的反应混合物以 15 毫升乙醇稀释，以 15N 氢氧化钠溶液碱化，与 20 克 Extrelute 合并及搅拌约 20 分钟。抽吸过滤所形成的沉淀及以 200 毫升温乙醇洗涤。滤液蒸发

5 浓缩，与约 30 毫升水混合及以每次 70 毫升二氯甲烷/甲醇(9:1)萃取 3 次。合并的萃取液以硫酸钠干燥及蒸发浓缩，留下灰褐色固体。

产量: 716 毫克(理论的 75 %)

熔点: 191-198 °C

质谱(ESI^+): $m/z=470, 472[\text{M}+\text{H}]^+$

10 类似于实施例 I 获得下列化合物:

(1) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[2-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基]-喹唑啉

熔点: 197 °C

质谱(ESI^+): $m/z=456, 458[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-喹唑啉

15 熔点: 207-208 °C

质谱(ESI^+): $m/z=422, 444[\text{M}+\text{H}]^+$

(3) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-喹唑啉

熔点: 170 °C

质谱(ESI^+): $m/z=428, 430[\text{M}+\text{H}]^+$

20 (4) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉

熔点: 209 °C

R_f 值: 0.68(硅胶, 乙酸乙酯)

(5) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丁基氧基喹唑啉

R_f 值: 0.32(硅胶, 环己烷/乙酸乙酯 = 3: 4)

25 质谱(ESI^+): $m/z=359, 361[\text{M}+\text{H}]^+$

(6) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环戊基氧基喹唑啉

R_f 值: 0.33(硅胶, 环己烷/乙酸乙酯 = 1: 1)

质谱(ESI^+): $m/z=373, 375[\text{M}+\text{H}]^+$

(7) 6-氨基-4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-环丁基氧基喹唑啉

30 R_f 值: 0.28(硅胶, 乙酸乙酯)

质谱(ESI^+): $m/z=335[\text{M}+\text{H}]^+$

- (8) 6-氨基-4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉
R_f值: 0.54(硅胶, 乙酸乙酯)
质谱(ESI⁺): m/z=335[M+H]⁺
- (9) 6-氨基-4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-环戊基氧基喹唑啉
- 5 R_f值: 0.20(硅胶, 乙酸乙酯)
质谱(ESI⁺): m/z=349[M+H]⁺
- (10) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]-喹唑啉
R_f值: 0.12(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液 = 90: 10: 0.1)
质谱(ESI⁺): m/z=444, 446[M+H]⁺
- 10 (11) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉
熔点: 162-164 °C
R_f值: 0.55(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)
质谱(ESI⁻): m/z=387, 389[M-H]⁻
- (12) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[(S)-(四氢呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉
- 15 R_f值: 0.27(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)
质谱(ESI⁻): m/z=373, 375[M-H]⁻
- (13) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[(四氢呋喃-4-基)氧基]-喹唑啉
R_f值: 0.41(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)
质谱(ESI⁻): m/z=387, 389[M-H]⁻
- 20 (14) 6-氨基-4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-[2-(吡啶-1-基)乙氧基]-喹唑啉
R_f值: 0.37(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液 = 90:10:0.1)
质谱(ESI⁺): m/z=364[M+H]⁺
- (15) 6-氨基-4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-[2-(4-甲基-全氢-1,4-二吡啶因-1-基)-乙氧基]-喹唑啉
- 25 R_f值: 0.10(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液 = 90:10:1)
质谱(ESI⁺): m/z=421[M+H]⁺
- (16) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-甲基-全氢-1,4-二吡啶因-1-基)-丙氧基]-喹唑啉
R_f值: 0.09(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液 = 90:10:0.1)
- 30 质谱(ESI⁺): m/z=459, 461[M+H]⁺
- (17) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(吡啶-1-基)-丙氧基]-喹唑啉

R_f 值: 0.11(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液 = 90:10:0.1)

质谱(ESI^+): $m/z=402, 404[M+H]^+$

实施例 II

4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]-6-硝基喹唑啉

- 5 向 1.45 克 3-(1-甲基哌啶-4-基)-丙-1-醇的 40 毫升四氢呋喃溶液中添加 360 毫克氯化钠。形成的白色沉淀物在 65 °C 搅拌 15 分钟及与 1.45 克 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-氟-6-硝基喹唑啉混合, 混合物瞬间变成暗红色。反应混合物先在室温搅拌 10 分钟, 接着在 65 °C 搅拌 45 分钟。反应尚未完全时, 再添加 150 毫克氯化钠及混合物在 65 °C 再搅拌 45 分钟。使用旋转蒸发器蒸除溶剂及棕色残留物与 50 毫升冰水一起搅拌。水相以二氯甲烷萃取。合并的萃取液以水洗涤, 以硫酸钠干燥及蒸发浓缩。粗产物在硅胶柱上以二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液(90:10:0.05)层析纯化。

产量: 1.30 克(理论值的 65 %)

R_f 值: 0.28(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液 = 90:10:0.1)

- 15 质谱(ESI^+): $m/z=500, 502[M+H]^+$

类似于实施例 II 制备下列化合物:

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[2-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基]-6-硝基喹唑啉

熔点: 152 °C

质谱(ESI^+): $m/z=486, 488[M+H]^+$

- 20 (2) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)-甲氧基]-6-硝基喹唑啉

熔点: 205-207 °C

质谱(ESI^+): $m/z=472, 474[M+H]^+$

(3) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-6-硝基喹唑啉

熔点: 219 °C

- 25 质谱(ESI^+): $m/z=458, 460[M+H]^+$

(4) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丙基甲氧基-6-硝基喹唑啉(以叔丁醇钾作为碱于二甲基甲酰胺中进行)

熔点: 211-213 °C

质谱(ESI^+): $m/z=389, 391[M+H]^+$

- 30 (5) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丁基氧基-6-硝基喹唑啉(以叔丁醇钾作为碱于二甲基甲酰胺中进行)

熔点: 235 °C

R_f值: 0.65(硅胶, 环己烷/乙酸乙酯 = 3:4)

(6) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环戊基氧基-6-硝基喹唑啉(以叔丁醇钾作为碱于二甲基甲酰胺中进行)

5 熔点: 230 °C

质谱(ESI⁺): m/z=403, 405[M+H]⁺

(7) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-环丁基氧基-6-硝基喹唑啉(以叔丁醇钾作为碱于二甲基甲酰胺中进行)

熔点: 108-110 °C

10 R_f值: 0.54(硅胶, 乙酸乙酯)

(8) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-环丙基甲氧基-6-硝基喹唑啉(以叔丁醇钾作为碱于二甲基甲酰胺中进行)

熔点: 155 °C

R_f值: 0.24(硅胶, 环己烷/乙酸乙酯 = 1:1)

15 (9) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-环戊基氧基-6-硝基喹唑啉(以叔丁醇钾作为碱于二甲基甲酰胺中进行)

R_f值: 0.24(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=1:1)

质谱(ESI⁺): m/z=379[M+H]⁺

(10) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-硝基-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]喹唑啉

20 R_f值: 0.30(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

质谱(ESI⁺): m/z=474, 476[M+H]⁺

(11) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-6-硝基喹唑啉(以叔丁醇钾作为碱于二甲基甲酰胺中进行)

R_f值: 0.47(硅胶, 乙酸乙酯)

25 质谱(ESI⁻): m/z=417, 419[M-H]⁻

(12) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[(S)-(四氢呋喃-3-基)氧基]-6-硝基喹唑啉(以叔丁醇钾作为碱于二甲基甲酰胺中进行)

R_f值: 0.45(硅胶, 乙酸乙酯)

质谱(ESI⁻): m/z=403, 405[M-H]⁻

30 (13) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[(四氢呋喃-4-基)氧基]-6-硝基喹唑啉(以叔丁醇钾作为碱于二甲基甲酰胺中进行)

R_f 值: 0.41(硅胶, 乙酸乙酯)

质谱(ESI⁻): $m/z=417, 419[M-H]^-$

(14) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-[2-(四氢呋喃-2-基氧基)乙氧基]-6-硝基喹唑啉

5 R_f 值: 0.12(硅胶, 环己烷/乙酸乙酯 = 1: 1)

质谱(ESI⁺): $m/z=439[M+H]^+$

(15) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧基]-丙氧基}-6-硝基喹唑啉(以叔丁醇钾作为碱于二甲基甲酰胺中进行)

R_f 值: 0.87(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

10 质谱(ESI⁺): $m/z=507, 509[M+H]^+$

实施例 III

4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-硝基-7-氟喹唑啉

74 毫升(R)-1-苯基乙胺于 100 毫升二噁烷的溶液在冷却下滴加至含 108.8 克 4-氯-6-硝基-7-氟喹唑啉的 800 毫升二氯甲烷溶液中。反应混合物在室温搅拌过夜后以水洗涤, 分离有机相、干燥及蒸发。所得残留物在硅胶柱上层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化。

15 产量: 52.9 克(理论值的 35 %)

熔点: 203 °C

质谱(ESI⁺): $m/z=313[M+H]^+$

20 实施例 IV

4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-[2-(吡啶-1-基)-乙氧基]-6-硝基喹唑啉

221 毫克无水碳酸钾及 50 毫克碘化钠添加至含 600 毫克 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-[2-甲磺酰氧基乙氧基]-6-硝基喹唑啉及 0.34 毫升吡啶的 0.5 毫升乙腈溶液中。反应混合物搅拌下加热至 70 °C。1 小时后添加 3 毫升乙腈及混合物在 70 °C 再搅拌约 40 小时。真空移除溶剂和所得残留物与冰水混合。抽吸过滤沉淀物及干燥。水相以二氯甲烷萃取及蒸发。合并的沉淀物溶于乙酸乙酯及与少量硅胶及 120 毫克碳一起搅拌以进一步纯化。过滤所得悬浮液及蒸发获得黄色树脂。

产量: 518 毫克(理论值的 95 %)

30 R_f 值: 0.40(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

质谱(ESI⁺): $m/z=394[M+H]^+$

类似实施例 IV 制备下列化合物:

(1) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-[2-(4-甲基-全氢-1,4-二吡庚因-1-基)-乙氧基]-6-硝基喹唑啉

R_f 值: 0.30(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

5 质谱(ESI^+): $m/z=451[M+H]^+$

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-甲基-全氢-1,4-二吡庚因-1-基)-丙氧基]-6-硝基喹唑啉

R_f 值: 0.34(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=80:20:0.1)

质谱(ESI^+): $m/z=489, 491[M+H]^+$

10 (3) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(吡丁啉-1-基)-丙氧基]-6-硝基喹唑啉

R_f 值: 0.23(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

质谱(ESI^+): $m/z=432, 434[M+H]^+$

实施例 V

4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-[2-(甲烷磺酰氧基)-乙氧基]-6-硝基喹唑啉

15 1.79 毫升甲烷磺酰氯的 10 毫升二氯甲烷溶液在冰冷却下滴加至 8.08 克 4-[(R)-(1-苯基乙基)-氨基]-7-(2-羟基乙氧基)-6-硝基喹唑啉及 4.53 毫升乙基二异丙胺在 90 毫升二氯甲烷中的混合物中。反应混合物在室温搅拌约 1 小时, 由此再添加 0.4 毫升甲烷磺酰氯及 0.5 毫升乙基二异丙胺以使反应完全。随后反应混合物与冰水混合及添加饱和碳酸钠水溶液后搅拌。分离有机相, 以水
20 洗涤、以硫酸镁干燥及蒸发。所得暗树脂状残留物以少量叔丁基甲基醚搅拌结晶, 抽吸过滤及于干燥器中干燥。

产量: 9.72 克(理论值的 99 %)

熔点: 128-134 °C

质谱(ESI^-): $m/z=431[M-H]^-$

25 类似实施例 V 制备下列化合物:

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(甲烷磺酰氧基)-丙氧基]-6-硝基喹唑啉

R_f 值: 0.75(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

质谱(ESI^+): $m/z=471, 473[M+H]^+$

实施例 VI

30 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-(2-羟基乙氧基)-6-硝基喹唑啉

120 毫升甲醇及 2 毫升浓盐酸添加至 8.05 克 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-

7-[2-(四氢呋喃-2-基氧基)乙氧基]-6-硝基喹唑啉中。在 50 °C 搅拌约 1.5 小时后，反应混合物以浓碳酸钠水溶液中和并蒸发。固体残留物溶于乙酸乙酯及所得溶液以水、浓氯化钠水溶液洗涤，以硫酸镁干燥及蒸发。所得黄色残留物与 20 毫升叔丁基甲基醚搅拌、抽吸过滤及于干燥器中干燥。

5 产量: 4.53 克(理论值的 91 %)

熔点: 192-194 °C

质谱(ESI): $m/z=353[M-H]^-$

实施例 VII

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-(3-羟基丙氧基)-6-硝基喹唑啉

10 用于四氢呋喃中以氟化四丁基铵脱除保护基甲硅烷基，自 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-丙氧基}-6-硝基喹唑啉制备。

产率: 理论值的 94 %

R_f 值: 0.61(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

15 质谱(ESI): $m/z=391, 393[M-H]^-$

终产物的制备:

实施例 1

4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

20 向 300 毫升 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]喹唑啉的 7 毫升二氯甲烷溶液中，添加 0.28 毫升三乙胺。反应混合物于冰、氯化钠冷却浴中冷却至约 -10 °C。接着于 10 分钟内滴加 59 微升丙烯酰氯的 1 毫升四氢呋喃溶液。移开冷却浴及混合物在室温再搅拌 15 分钟。操作后，反应混合物倒至 20 毫升冰水中及与 2-3 毫升 2N 氢氧化钠溶液混合，形成淡颜
25 色的沉淀物。抽吸过滤沉淀，以冷水洗涤及溶于二氯甲烷。溶液以硫酸钠干燥及蒸发浓缩。似树脂状的粗产物在硅胶柱上，以二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液(90:10:0.5)层析纯化。

产量: 118 毫克(理论值的 35 %)

R_f 值: 0.35(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

30 质谱(ESI⁺): $m/z=524, 526[M+H]^+$

类似于实施例 1 获得下列化合物:

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[2-(1-甲基哌啶-4-基)-乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

熔点: 129 °C

质谱(ESI^+): $m/z=510, 512[\text{M}+\text{H}]^+$

5 (2) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

熔点: 174 °C

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

10 (3) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

熔点: 166 °C

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

(4) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-6-[(1-氧代-2-乙烯-1-基)氨基]-喹唑啉

15 R_f 值: 0.67(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=40:10:0.5)

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

(5) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-6-[(1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉

R_f 值: 0.45(氧化铝, 活性 III, 乙酸乙酯/甲醇=4:1)

20 质谱(EI): $m/z=509, 511[\text{M}]^+$

(6) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)-丙氧基]-6-[(3-乙氧羰基-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]-喹唑啉

R_f 值: 0.28(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

质谱(ESI^+): $m/z=596, 598[\text{M}+\text{H}]^+$

25 (7) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

R_f 值: 0.33(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

质谱(ESI^+): $m/z=498, 500[\text{M}+\text{H}]^+$

30 (8) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-[2-(吡啶-1-基)乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

R_f 值: 0.60(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

质谱(ESI⁻): $m/z=416[M-H]^-$

(9) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-7-[2-(4-甲基-全氢-1,4-二吡啶因-1-基)-乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

R_f 值: 0.37(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

5 质谱(ESI⁻): $m/z = 473[M-H]^-$

(10) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-甲基-全氢-1,4-二吡啶因-1-基)-丙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

R_f 值: 0.29(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

质谱(ESI⁺): $m/z = 513, 515[M+H]^+$

10 (11) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(吡丁啉-1-基)-丙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

R_f 值: 0.39(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

质谱(ESI⁻): $m/z = 454, 456[M-H]^-$

实施例 2

15 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]-6-[(1-氧代-2,4-己二烯-1-基)氨基]-喹唑啉

向 31 毫克山梨酸的 1 毫升四氢呋喃溶液中, 添加 40 微升氯甲酸异丁酯, 接着添加 45 微升 N-甲基吗啉同时以冰浴冷却。白色悬浮液搅拌 1 分钟, 接着添加含 100 毫克 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]-喹唑啉的 1.5 毫升吡啶溶液。移开冰浴及反应混合物搅拌过夜。操作后, 倒入 20 毫升冰水中, 搅拌 30 分钟即以数滴 2N 氢氧化钠溶液调整至 pH9-10。水相以二氯甲烷萃取, 合并的有机相以硫酸钠干燥及蒸发浓缩。似树脂的粗产物在氧化铝柱(活性 III)上以二氯甲烷/甲醇(99.5:0.5)层析纯化。

产量: 62 毫克(理论值的 52 %)

25 R_f 值: 0.29(氧化铝, 活性 III, 二氯甲烷/甲醇=98:2)

质谱(EI): $m/z = 563, 565[M]^+$

类似实施例 2 制备下列化合物:

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)-丙氧基]-6-[(1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉

30 R_f 值: 0.26(氧化铝, 活性 III, 二氯甲烷/甲醇=98:2)

质谱(ESI⁺): $m/z = 538, 540[M+H]^+$

(2) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)-丙氧基]-6-[(3-苯基-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]-喹唑啉

R_f 值: 0.26(氧化铝, 活性 III, 二氯甲烷/甲醇=98:2)

质谱(EI): $m/z = 599, 601[M]^+$

5 (3) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)-丙氧基]-6-[(1-氧代-2-丁炔-1-基)氨基]-喹唑啉

R_f 值: 0.40(氧化铝, 活性 III, 二氯甲烷/甲醇=98:2)

质谱(ESI⁺): $m/z = 536, 538[M+H]^+$

实施例 3

10 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N, N-二乙氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉

向含 640 毫克 4-溴-2-丁烯酸的 10 毫升二氯甲烷溶液中, 在室温添加 0.67 毫升草酰氯及一滴二甲基甲酰胺。反应混合物在室温再搅拌约半小时, 直至气体停止逸出。于旋转蒸发器上真空下使形成的酰氯实质上不含溶剂。接着粗产物溶于 10 毫升二氯甲烷及在冰浴冷却下滴加至含 1.00 克 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉及 1.60 毫升 Hunig 碱的 50 毫升四氢呋喃的混合物中。反应混合物在冰浴中搅拌 1.5 小时及在室温再搅拌 2 小时。接着添加 2.90 毫升二乙胺及混合物在室温搅拌 2.5 天。操作后, 过滤反应混合物及滤液蒸发浓缩。过滤残留物在硅胶柱上以乙酸乙酯/甲醇(19:1)层析纯化。

产量: 550 毫克(理论值的 40 %)

熔点: 114 °C

质谱(ESI⁺): $m/z = 498, 500[M+H]^+$

类似实施例 3 制备下列化合物:

25 (1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉

R_f 值: 0.53(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI⁺): $m/z = 510, 512[M-H]^+$

30 (2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(4-乙基哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉

R_f 值: 0.44(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇/浓氨水溶液=9:1:0.1)

质谱(EI): $m/z = 538, 540[M]^+$

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

熔点: 160 °C

5 质谱(ESI^+): $m/z = 540, 542[M+H]^+$

(4) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉

熔点: 137 °C

质谱(ESI^+): $m/z = 470, 472[M+H]^+$

10 (5) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(1-氧-硫代吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉

熔点: 239 °C

质谱(ESI^-): $m/z = 544, 546[M-H]^-$

(6) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丁氧基喹唑啉

R_f 值: 0.45(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(EI): $m/z = 512, 514 [M]^+$

(7) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环戊氧基喹唑啉

熔点: 143 °C

R_f 值: 0.45(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)

(8) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丁氧基喹唑啉

熔点: 111 °C

25 R_f 值: 0.21(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)

(9) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(二乙基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环戊氧基喹唑啉

熔点: 105 °C

R_f 值: 0.23(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

30 (10) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-[[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丁氧基喹唑啉

R_f 值: 0.33(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): $m/z = 488[M+H]^+$

(11) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉

5 R_f 值: 0.37(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): $m/z = 488[M+H]^+$

(12) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊基氧基喹唑啉

R_f 值: 0.35(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

10 质谱(ESI^+): $m/z = 502[M+H]^+$

(13) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-{[4-(二乙氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丁基氧基喹唑啉

R_f 值: 0.26(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=4:1)

质谱(ESI^+): $m/z = 474[M+H]^+$

15 (14) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-{[4-(二乙氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊基氧基喹唑啉

R_f 值: 0.31(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=4:1)

质谱(ESI^+): $m/z = 488[M+H]^+$

(15) 4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-{[4-(二乙氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉

20

R_f 值: 0.15(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): $m/z = 474[M+H]^+$

(16) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

25 R_f 值: 0.28(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇/浓氨水溶液=80:20:2)

质谱(ESI^+): $m/z = 553, 555[M+H]^+$

(17) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[(R)-2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

R_f 值: 0.33(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

30 质谱(ESI^+): $m/z = 540, 542[M+H]^+$

(18) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[(S)-2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-

丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

熔点: 120 °C

质谱(ESI^+): $m/z = 540, 542[\text{M}+\text{H}]^+$

5 (19) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[双-(2-甲氧基乙基)氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

R_f 值: 0.51(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): $m/z = 558, 560[\text{M}+\text{H}]^+$

(20) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-乙基-N-(2-甲氧基乙基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

10 R_f 值: 0.33(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): $m/z = 528, 530[\text{M}+\text{H}]^+$

(21) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(哌啶-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉

R_f 值: 0.22(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

15 质谱(ESI^+): $m/z = 510, 512[\text{M}+\text{H}]^+$

(22) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(2-甲基哌啶-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉

R_f 值: 0.21(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

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

20 (23) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(吡咯烷-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉

R_f 值: 0.10(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

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

25 (24) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(4-环丙基甲基哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉

熔点: 117 °C

质谱(ESI^+): $m/z = 565, 567[\text{M}+\text{H}]^+$

(25) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉

30 熔点: 108-110 °C

R_f 值: 0.27(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

- (26) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-甲基-N-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉
R_f值: 0.29(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)
质谱(ESI⁻): m/z = 538, 540[M-H]⁻
- 5 (27) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(顺式-2, 6-二甲基哌啶-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
R_f值: 0.27(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)
质谱(ESI⁻): m/z = 536, 538[M-H]⁻
- 10 (28) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(2, 5-二甲基吡咯烷-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
R_f值: 0.36(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)
质谱(ESI⁻): m/z = 522, 524[M-H]⁻
- 15 (29) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(二乙氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉
R_f值: 0.35(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇/浓氨水溶液=9:1:0.1)
质谱(ESI⁻): m/z = 526, 528[M-H]⁻
- (30) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(二乙氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(S)-(四氢呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉
熔点: 119 °C
- 20 质谱(ESI⁻): m/z = 512, 514[M-H]⁻
- (31) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(4-二乙氨基甲基哌啶-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
R_f值: 0.20(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1)
质谱(ESI⁻): m/z = 593, 595[M-H]⁻
- 25 (32) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N-甲基-N-环丙基甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
R_f值: 0.73(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1)
质谱(ESI⁺): m/z = 510, 512[M+H]⁺
- 30 (33) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-甲基-N-(2-甲氧基丙基)氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉(所用的 N-甲基-N-(2-甲氧基丙基)胺是由 2-甲氧基丙酰氯与甲胺反应及随后用氢化锂铝还原而制备)

熔点: 123-125 °C

R_f 值: 0.66(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1)

(34) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-甲基-N-(3-甲氧基丙基)氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

5 R_f 值: 0.66(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): $m/z = 528, 530[M+H]^+$

(35) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉

熔点: 129-130 °C

10 R_f 值: 0.20(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI^-): $m/z = 538, 540[M-H]^-$

(36) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉

R_f 值: 0.30(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=9:1:0.1)

15 质谱(ESI^-): $m/z = 524, 526[M-H]^-$

(37) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(二乙氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-[(四氢吡喃-4-基)氧基]-喹唑啉

R_f 值: 0.47(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^-): $m/z = 528, 530[M-H]^-$

20 (38) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-甲基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

熔点: 约 145 °C(分解)

R_f 值: 0.23(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=15:1)

质谱(ESI^+): $m/z = 540, 542[M+H]^+$

25 (39) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉(起始物 N-甲基-N-(3-四氢呋喃基)胺是由四氢呋喃-3-甲酸与磷酸二苯酯叠氮化物于苯甲醇中反应, 随后使所得 3-(苯甲基氧基羰氨基)-四氢呋喃以氢化锂铝还原而制得)

熔点: 157-159 °C

30 R_f 值: 0.23(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=15:1)

质谱(ESI^+): $m/z = 526, 528[M+H]^+$

(40) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-甲基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉(起始物 N-甲基-N-(1-甲氧基-2-丙基)胺是由甲氧基丙酮与甲胺盐酸盐及三乙酰氧基硼氢化钠在乙酸钠存在下进行还原胺化反应而制备。此反应于四氢呋喃中进行)

5 R_f 值: 0.38(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): $m/z = 528, 530[M+H]^+$

类似于上述实施例及文献中已知其他方法亦可获得下列化合物:

- (1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N, N-二甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- 10 (2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N, N-二丁基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (3) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(哌啶-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (4) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(2, 6-二甲基吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- 15 (5) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (6) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(4-环丙基甲基哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- 20 (7) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(4-环丙基哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (8) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(4-甲基磺酰基哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (9) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- 25 (10) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-{4-[(N, N-二甲氨基)羰基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基]-氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (11) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(吡咯烷-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- 30 (12) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N-环丙基-N-甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉

- (13) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N-环丙基甲基-N-甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (14) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N, N-二甲基氨基)-1-氧代-2-丁炔-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- 5 (15) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N, N-二乙基氨基)-1-氧代-2-丁炔-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (16) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(哌啶-1-基)-1-氧代-2-丁炔-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (17) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁炔-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- 10 (18) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁炔-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (19) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(4-甲基磺酰基哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁炔-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- 15 (20) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1,4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (21) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[(3-N, N-二甲氨基丙烷-1-基)氨基]-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (22) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({2-[(N, N-二乙基氨基)甲基]-1-氧代-2-丙烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- 20 (23) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (24) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N, N-双(2-甲氧基乙基)氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- 25 (25) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (26) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N, N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丁基甲氧基喹唑啉
- (27) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N, N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊基甲氧基喹唑啉
- 30 (28) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N, N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}

基}-7-环己基甲氧基喹唑啉

(29) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(N, N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-(2-环丙基乙氧基)喹唑啉

(30) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(N, N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-(3-环丙基丙氧基)喹唑啉

(31) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[4-(四氢呋喃-3-基)-哌啶-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

(32) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[4-(吗啉-4-基)-哌啶-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

10 (33) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[4-(四氢呋喃-3-基)-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

(34) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[4-(四氢呋喃-2-基)-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

(35) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-甲基-N-[1-(四氢呋喃-3-基)-哌啶-4-基]-氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉

15 (36) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[(S)-2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丁基氧基喹唑啉

(37) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[(R)-2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丁基氧基喹唑啉

20 (38) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[双-(2-甲氧基乙基)氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丁基氧基喹唑啉

(39) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-甲基-N-(2-甲氧基乙基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丁基氧基喹唑啉

(40) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[(S)-N-甲基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丁基氧基喹唑啉

25 (41) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[(R)-N-甲基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丁基氧基喹唑啉

(42) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-甲基-N-(1-甲氧基-2-丙基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

30 (43) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-甲基-N-(2-甲氧基丙基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉

- (44) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-甲基-N-(3-甲氧基丙基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (45) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- 5 (46) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[(S)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丁基氧基喹唑啉
- (47) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[(R)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丁基氧基喹唑啉
- (48) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-甲基-N-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- 10 (49) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-甲基-N-(四氢吡喃-4-基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丁基氧基喹唑啉
- (50) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(4-环丙基哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-环丁基氧基喹唑啉
- 15 (51) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(4-环丙基甲基哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-环丁基氧基喹唑啉
- (52) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(N-环丙基-N-甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-环丁基氧基喹唑啉
- (53) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(N-环丙基甲基-N-甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-环丁基氧基喹唑啉
- 20 (54) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-甲基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基喹唑啉
- (55) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[(R)-N-甲基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丁基氧基喹唑啉
- 25 (56) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[(S)-N-甲基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}-氨基)-7-环丁基氧基喹唑啉
- (57) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(吡咯烷-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-环丁基氧基喹唑啉
- (58) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基}-7-环丁基氧基喹唑啉
- 30 (59) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{{4-(2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-

基]氨基}-7-环丁基氧基喹唑啉

(60) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(哌啶-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丁基氧基喹唑啉

(61) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(2-甲基哌啶-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丁基氧基喹唑啉

(62) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(2, 6-二甲基哌啶-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丁基氧基喹唑啉

(63) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丁基氧基喹唑啉

10 (64) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丁基氧基喹唑啉

(65) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-([4-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基)-7-环丁基氧基喹唑啉

(66) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(3-甲基吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丁基氧基喹唑啉

(67) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(3, 5-二甲基吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丁基氧基喹唑啉

(68) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-([4-[N-甲基-N-(2-甲氧基乙基)氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基)-7-(四氢呋喃-3-基氧基)喹唑啉

20 (69) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-([4-[N-甲基-N-(2-甲氧基乙基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基)-7-(四氢吡喃-4-基氧基)喹唑啉

(70) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-([4-[N-甲基-N-(2-甲氧基乙基)氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基)-7-(四氢呋喃-2-基甲氧基)喹唑啉

(71) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(吡啶-1-基)丙氧基]-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(72) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-甲基高哌嗪-1-基)丙氧基]-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

实施例 4

含 75 毫克活性物质的包衣片剂

1 片剂核含有:

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
5	硬脂酸镁	<u>1.5 毫克</u>
		230.0 毫克

制备:

10 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半量的硬脂酸镁混合。于制片机中生产直径 13 毫米的素片剂及使用适宜机器以网目大小 1.5 毫米的网筛磨及与剩余硬脂酸镁混合。此颗粒于制片机中压缩形成所需形状的片剂。

核重量: 230 毫克

小片(die): 9 毫米, 凸状

15 所得核以主要由羟丙基甲基纤维素所构成的膜包衣。以蜜蜡抛光膜包衣片剂。

包衣片剂重量: 245 毫克

实施例 5含 100 毫克活性物质的片剂

组成:

20	1 片含有:	
	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
25	硬脂酸镁	<u>2.0 毫克</u>
		220.0 毫克

制备方法:

30 活性物质、乳糖及淀粉混合在一起及以聚乙烯吡咯烷酮水溶液均匀增湿。湿组合物过筛(2.0 毫米网目)及于 50 °C 网形干燥器中干燥后,再度过筛(1.5 毫米网目)及添加润滑剂。得到的混合物压缩形成片剂。

片剂重量: 220 毫克

直径： 10 毫米， 双层， 两侧相对及于一侧上刻凹痕

实施例 6

含 150 毫克活性物质的片剂

组成：

5	1 锭含有：	
	活性物质	50.0 毫克
	粉状乳糖	89.0 毫克
	玉米淀粉	40.0 毫克
	胶态二氧化硅	10.0 毫克
10	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：

15 活性物质、乳糖、玉米淀粉及二氧化硅的混合物以 20 % 聚乙烯吡咯烷酮水溶液增湿并通过 1.5 毫米网目的网筛。在 45 °C 干燥的颗粒再度通过相同网筛及与规定量的硬脂酸镁混合。自混合物压缩成片剂。

片剂重量： 300 毫克

小片： 10 毫米， 平坦

实施例 7

20 含 150 毫克活性物质的硬明胶胶囊

1 胶囊含有：

	活性物质	50.0 毫克
	玉米淀粉(干)	约 80.0 毫克
	乳糖(粉状)	约 87.0 毫克
25	硬脂酸镁	<u>3.0 毫克</u>
		约 420.0 毫克

制备方法：

活性物质与赋型剂混合，通过 0.75 毫米网目的网筛及使用适宜装置均匀混合。得到的混合物填入 1 号的硬明胶胶囊中。

30 胶囊填入量： 约 320 毫克

胶囊壳： 1 号的硬明胶胶囊

实施例 8含 150 毫克活性物质的栓剂

1 栓剂含有:

	活性物质	150.0 毫克
5	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	840.0 毫克
		2,000.0 毫克

制备:

- 10 栓剂物质熔融后, 活性物质均匀分布于其中及将熔融物倒入冷却模具中。

实施例 9含 50 毫克活性物质的悬浮液

100 毫升悬浮液含有:

15	活性物质	1.00 克
	羧甲基纤维素钠盐	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
20	甘油	5.00 克
	70 % 山梨糖醇溶液	20.00 克
	矫味剂	0.30 克
	蒸馏水	至 100 毫升

制备:

- 25 蒸馏水加热至 70 °C。对-羟基苯甲酸甲酯及丙酯与甘油及羧甲基纤维素的钠盐在搅拌下一起溶于其中。溶液冷却至室温及添加活性物质, 及搅拌下均匀分散于其中。添加糖、山梨糖醇溶液及矫味剂并溶解后, 悬浮液在搅拌下抽气以排除空气。

5 毫升悬浮液含有 50 毫克活性物质。

30 实施例 10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
两次蒸馏的蒸馏水	至 2.0 毫升

5 制备:

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

实施例 11

含 50 毫克活性物质的安瓿

10	组成:	
	活性物质	50.0 毫克
	0.01N 盐酸	适量
	两次蒸馏的蒸馏水	至 10.0 毫升

制备:

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

实施例 12

含 5 毫克活性物质的粉末吸入用胶囊

1 胶囊含有:

20	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:

25 活性物质与吸入用乳糖混合。混合物用制胶囊机填入胶囊中(空胶囊重量约 50 毫克)。

胶囊重量: 70.0 毫克

胶囊大小=3

实施例 13

含有 2.5 毫克活性物质的手持喷雾器用的吸入溶液

30	1 喷雾剂含有:	
	活性物质	2.500 毫克

氯化苯甲烷铵	0.001 毫克
1N 盐酸	适量
乙醇/水(50/50)	至 15.000 毫克

制备:

- 5 活性物质及氯化苯甲烷铵溶于乙醇/水(50/50)中。以 1N 盐酸调整溶液 pH。过滤所得溶液及转移至供手持喷雾器用的适宜容器中(药筒)。
- 容器含量: 4.5 克。