

[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 200510012181.0

[51] Int. Cl.

C07D 239/94 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 5 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1313449C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

[22] 申请日 2005.7.14

[21] 申请号 200510012181.0

[73] 专利权人 沈阳中海生物技术开发有限公司

地址 110016 辽宁省沈阳市东陵区南塔街  
129 巷 28 号 2 号楼

[72] 发明人 史秀兰

[56] 参考文献

CN1211239A 1999.3.17

审查员 胡 振

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公  
司

代理人 汪惠民

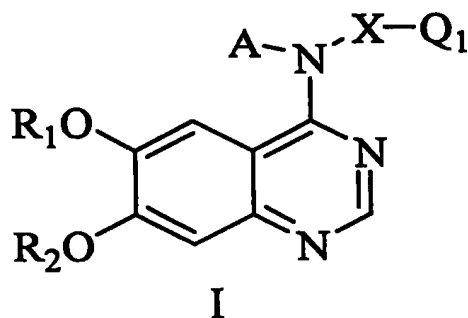
权利要求书 9 页 说明书 46 页

[54] 发明名称

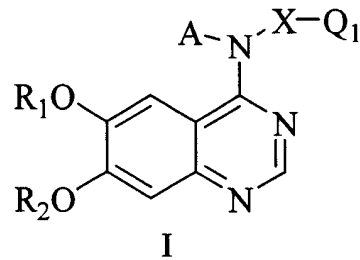
新的喹啉类衍生物、含有其的药物组合物  
以及它们的用途

[57] 摘要

本发明涉及通式 I 所示的喹啉类衍生物, 及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其中取代基  $R_1$ 、 $R_2$ 、A、X 和  $Q_1$  具有在说明书中给出的含义。式 I 的衍生物可用于制备蛋白酪氨酸激酶抑制剂, 以及在制备治疗和/或预防癌症和其它增生性疾病的药物中的应用。



- 1、通式 I 的衍生物，及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物，  
5 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，



其中

$R_1$ 、 $R_2$  其中之一为  $C_1$ - $C_6$  烷基，另外一个为  $-R_3YR_4Q_2$ ；

A 为  $C_1$ - $C_4$  烷基，H；

- 10 X 为一个直接键或  $C_1$ - $C_4$  亚烷基，所述亚烷基可以被 1-3 个选自羟基、卤素、硝基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基的取代基任选取代；

$Q_1$  为苯基、萘基或 5-10 元杂芳基，所述杂芳基可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，且  $Q_1$  可任选 1-3 个  $R_5$  取代；

- 15  $R_3$ 、 $R_4$  为  $C_1$ - $C_6$  亚烷基，所述亚烷基可以被 1-3 个选自羟基、卤素、硝基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基的取代基任选取代；

Y 为  $-S-$ ， $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{S}-$ ， $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{S}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{S}-$ ；

$Q_2$  为咪喃基、吡咯基、噁吩基，可任选 1-3 个  $R_6$  取代；

- 20  $R_5$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、( $C_1$ - $C_4$ )烷基硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基甲基、 $C_1$ - $C_4$  烷基酰基、氨基甲酰基、N- $C_1$ - $C_4$  烷基氨基甲酰基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基甲酰基、氨基磺酰基、N- $C_1$ - $C_4$  烷基氨基磺酰基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基磺酰基、 $C_1$ - $C_3$  亚烷基二氧基，以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基，并且该饱和杂环基可以带有 1-2 个选自  
25 氧代、羟基、卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基、三氟甲基、硝基的取代基；

$R_6$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、氨基、硝基、

氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、N,N-二C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基酰基、氨基甲酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、N,N-二C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基磺酰基、N,N-二C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基磺酰基，或者R<sub>6</sub>为-CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>；

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>相同或不同，分别独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基，它们可以被1-3个相同或不同的R<sub>5</sub>任选取代，或R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>与和它们所连接的氮原子一起形成5-10元饱和杂环基，所述饱和杂环基除了与R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>连接的氮原子外，可以含有1-3个选自O、N和S的杂原子，可以被1~3个相同或不同的R<sub>5</sub>任选取代。

2、权利要求1的通式I衍生物，及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，

其中

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>其中之一为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，另外一个为-R<sub>3</sub>YR<sub>4</sub>Q<sub>2</sub>；

A为H；

X为一个直接键或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基；

Q<sub>1</sub>为苯基、萘基或5-10元杂芳基，所述杂芳基可以含有1-3个选自O、N和S的杂原子，且Q<sub>1</sub>可任选1-3个R<sub>5</sub>取代；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基；

Y为-S-， $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ ， $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}\overset{\text{O}}{\parallel}-$ ；

Q<sub>2</sub>为呋喃基、吡咯基、噁吩基，可任选1-3个R<sub>6</sub>取代；

R<sub>5</sub>为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、N,N-二C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基酰基、氨基甲酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、N,N-二C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基磺酰基、N,N-二C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基二氧基，以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基，并且该饱和杂环基可以带有1-2个选自氧代、羟基、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、三氟甲基、硝基的取代基；

R<sub>6</sub>为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、氨基、硝基、

氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基酰基、氨基甲酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基磺酰基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基磺酰基，或者 R<sub>6</sub> 为 -CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>；

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 相同或不同，分别独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基，它们可以被 1-3 个相同或不同的 R<sub>5</sub> 任选取代，或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 与和它们所连接的氮原子一起形成 5-10 元饱和杂环基，所述饱和杂环基除了与 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 连接的氮原子外，可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，可以被 1~3 个相同或不同的 R<sub>5</sub> 任选取代。

3、权利要求 2 的通式 I 衍生物，及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，

其中

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 其中之一为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基，另外一个为 -R<sub>3</sub>YR<sub>4</sub>Q<sub>2</sub>；

A 为 H；

X 为一个直接键或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 亚烷基；

Q<sub>1</sub> 是苯基，可任选 1-3 个 R<sub>5</sub> 取代；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 亚烷基；

Y 为 -S-， $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ ， $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}\overset{\text{O}}{\parallel}$ ；

Q<sub>2</sub> 为呋喃基、吡咯基、噻吩基，可任选 1-3 个 R<sub>6</sub> 取代；

R<sub>5</sub> 为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基二氧基，以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基；

R<sub>6</sub> 为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、氨基、硝基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基酰基、氨基甲酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基磺酰基、N, N-

二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基磺酰基, 或者 R<sub>6</sub> 为 -CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 相同或不同, 分别独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基, 它们可以被 1-3 个相同或不同的 R<sub>5</sub> 任选取代, 或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 与和它们所连接的氮原子一起形成 5-10 元饱和杂环基, 所述饱和杂环基除了与 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 连接的氮原子外, 可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 可以被 1~3 个相同或不同的 R<sub>5</sub> 任选取代。

4、权利要求 3 的通式 I 衍生物, 及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物, 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,

其中

10 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 其中之一为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基, 另外一个为 -R<sub>3</sub>YR<sub>4</sub>Q<sub>2</sub>;

A 为 H;

X 为一个直接键或亚甲基;

Q<sub>1</sub> 是苯基, 可任选 1-3 个 R<sub>5</sub> 取代;

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 亚烷基;

15 Y 为 -S-,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ ,  $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}\text{=O}$ ;

Q<sub>2</sub> 为呋喃基、吡咯基、噻吩基, 可任选 1-3 个 R<sub>6</sub> 取代;

R<sub>5</sub> 为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 亚烷基二氧基, 以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基;

R<sub>6</sub> 为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、氨基、硝基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、N- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基, 或者 R<sub>6</sub> 为 -CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 相同或不同, 分别独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基, 它们可以被 1-3 个相同或不同的 R<sub>5</sub> 任选取代, 或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 与和它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元饱和杂环基, 所述饱和杂环基除了与 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 连接的氮原子外, 可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 可以被 1~3 个相同或不同的 R<sub>5</sub> 任选取代。

5、权利要求 4 的通式 I 衍生物, 及其光学活性体或消旋体、非对映异

构体混合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，

其中

$R_1$ 、 $R_2$  其中之一为  $C_1$ - $C_4$  烷基，另外一个为  $-R_3YR_4Q_2$ ；

A 为 H；

5 X 为一个直接键或亚甲基；

$Q_1$  是苯基，可任选 1-3 个  $R_5$  取代；

$R_3$ 、 $R_4$  为  $C_1$ - $C_4$  亚烷基；

Y 为  $-s-$ ， $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-$ ， $\overset{\text{O}}{\parallel}{S}=\overset{\text{O}}{\parallel}$ ；

$Q_2$  为含有呋喃基，可任选 1-3 个  $R_6$  取代；

10  $R_5$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基甲基、 $C_1$ - $C_3$  亚烷基二氧基，以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基；

15  $R_6$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、氨基、硝基、氰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、N-  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、或者  $R_6$  为  $-CH_2NR_7R_8$ ；

20  $R_7$ 、 $R_8$  相同或不同，分别独立地选自氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基，它们可以被 1-3 个相同或不同的  $R_5$  任选取代，或  $R_7$  和  $R_8$  与和它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元饱和杂环基，所述饱和杂环基除了与  $R_7$  和  $R_8$  连接的氮原子外，可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，可以被 1~3 个相同或不同的  $R_5$  任选取代。

6、权利要求 5 的通式 I 衍生物，及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，

其中

25  $R_1$ 、 $R_2$  其中之一为  $C_1$ - $C_4$  烷基，另外一个为  $-R_3YR_4Q_2$ ；

A 为 H；

X 为一个直接键或亚甲基；

$Q_1$  是苯基，可任选 1-3 个  $R_5$  取代；

$R_3$ 、 $R_4$  为  $C_1$ - $C_4$  亚烷基；

30 Y 为  $-s-$ ， $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-$ ， $\overset{\text{O}}{\parallel}{S}=\overset{\text{O}}{\parallel}$ ；

$Q_2$  为咪喃基, 且在 5 位上被  $-\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$  取代;

$R_5$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷氧基、N, N-二  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷氧基甲基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$  亚烷基二氧基, 以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、  
5 4-甲基哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基;

$R_7$ 、 $R_8$  相同或不同, 分别独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$  环烷基, 它们可以被 1-3 个相同或不同的  $R_5$  任选取代, 或  $R_7$  和  $R_8$  与和它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元饱和杂环基, 所述饱和杂环基除了与  $R_7$  和  $R_8$  连接的氮原子外, 可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 可以被 1~3 个  
10 相同或不同的  $R_5$  任选取代。

7、权利要求 6 的通式 I 衍生物, 及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物, 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,

其中

$R_1$ 、 $R_2$  其中之一为甲基, 另外一个为  $-\text{R}_3\text{YR}_4\text{Q}_2$ ;

15 A 为 H;

X 为一个直接键;

$Q_1$  是苯基, 可任选 1-3 个  $R_5$  取代;

$R_3$ 、 $R_4$  为  $\text{C}_1\text{-C}_4$  亚烷基;

Y 为  $-\text{s}-$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ ,  $-\overset{\text{O}}{\text{S}}(\text{O})-$ ;

20  $Q_2$  为咪喃基, 且在 5 位上被  $-\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$  取代;

$R_5$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷氧基、N, N-二  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷氧基甲基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$  亚烷基二氧基, 以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、  
4-甲基哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基;

$R_7$ 、 $R_8$  相同或不同, 分别独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$  环烷基, 或  $R_7$  和  $R_8$  与和它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元饱和杂环基, 所述饱和杂环基除了与  $R_7$  和  $R_8$  连接的氮原子外, 可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 可以被 1~3 个相同或不同的  $R_5$  任选取代。  
25

8、权利要求 7 的通式 I 衍生物, 及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物, 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,  
30

其中

$R_1$ 、 $R_2$  其中之一为甲基，另外一个为  $-R_3YR_4Q_2$ ；

A 为 H；

X 为一个直接键；

5  $Q_1$  是苯基，可任选 1-3 个  $R_5$  取代；

$R_3$  为  $C_1$ - $C_3$  亚烷基；

$R_4$  为亚甲基；

Y 为  $-s-$ ， $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-$ ；

$Q_2$  为呋喃基，且在 5 位上被  $-\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$  取代；

10  $R_5$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基甲基、 $C_1$ - $C_3$  亚烷基二氧基，以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基；

15  $R_7$ 、 $R_8$  相同或不同，分别独立地选自氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基，或  $R_7$  和  $R_8$  与和它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和 4-甲基哌嗪基。

9、下列通式 I 衍生物，及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物：

20 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[(5-二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉；

4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(N-甲基乙胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉；

4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉；

25 4-(4-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉；

4-(4-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉；

30 4-(4-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(N-甲基乙胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉；



- 4-(3-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉;
- 4-(3-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉;
- 5 4-(3-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉;
- 4-(3-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基乙胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉;
- 4-(3-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-哌啶基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉;
- 10 4-(4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉;
- 4-(3, 5-二氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉;
- 15 4-(3, 5-二氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基乙胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉;
- 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉;
- 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基丙胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉;
- 20 4-(3, 4-二氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉;
- 4-(3, 4-二氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉;
- 25 4-(4-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基丙胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉;
- 4-(3-三氟甲基苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉;
- 4-(3-三氟甲基苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉;
- 30

4-(3, 4-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉。

10、权利要求 1~9 中任一项所述的通式 I 衍生物，及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物：其中所述盐是草酸盐。

11、一种药用组合物，包含权利要求 1-10 中任何一项的衍生物及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物作为活性成分以及药学上可接受的赋型剂。

12、权利要求 1-10 中任何一项的衍生物及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制备蛋白酪氨酸激酶抑制剂中的应用。

13、权利要求 1-10 中任何一项的衍生物及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制备治疗和/或预防各种癌症疾病的药物中的应用。

14、权利要求 1-10 中任何一项的衍生物及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制备治疗和/预防基于动脉硬化的疾病和牛皮癣药物中的应用。

## 新的喹唑啉类衍生物、含有其的药物组合物以及它们的用途

### 5 技术领域

本发明涉及 4-取代的苯胺基喹唑啉类衍生物，以及以该衍生物为活性成分的药物组合物，及其在制备蛋白酪氨酸激酶抑制剂以及用于治疗/或预防各种癌症和其它增生性疾病的药物中的用途。

### 10 背景技术

癌症，又称为恶性肿瘤，是严重威胁人类健康的一类常见病，目前癌症的死亡率仍在上升，对常见的实体瘤还缺乏有效的药物。现有的化疗药物大多通过干扰细胞分裂过程的某些环节杀死癌细胞，其作用靶点在癌细胞和正常细胞中并无本质区别，在杀死癌细胞的同时，也会产生毒副作用。

蛋白酪氨酸激酶（protein tyrosine kinase）是一种能选择性地使不同底物的酪氨酸残基磷酸化的一种酶。酪氨酸磷酸化在许多细胞调节过程中起着重要作用。这些作用体现在 T 细胞和 B 细胞的活化、对外来刺激的反应、有丝分裂、细胞分化和形成、血管增生、神经递质的转导、细胞周期的生长控制、转录调节、葡萄糖的摄取、肿瘤的产生以及细胞凋亡等过程。正常情况下，细胞的酪氨酸激酶磷酸化作用是由酪氨酸激酶和酪氨酸磷酸酶拮抗调节而维持平衡的。但是，如基因突变、基因融合、自分泌和旁分泌循环等病理机制，会导致蛋白酪氨酸激酶的持续活化，从而阻断了其对细胞分化、生长和凋亡等的调节功能，诱发肿瘤。鉴于酪氨酸激酶在肿瘤分子病原学上的重要作用，强效的酪氨酸激酶抑制剂在肿瘤的治疗中有着重要意义。近年来，蛋白酪氨酸激酶广泛地被作为抗肿瘤药物的靶点。

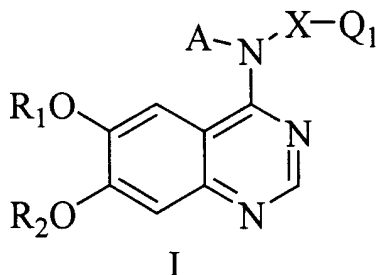
4-苯胺基喹唑啉类衍生物是 AstraZeneca 公司在其化合物库中筛选出来的一类新型的酪氨酸激酶抑制剂，其中 Iressa（化学名为 4-（3-氯-4-氟苯胺基）-7-甲氧基-6-[3-（4-吗啉基）丙氧基]喹唑啉）已于 2003 年在日

本正式上市，用于治疗非小细胞肺癌。体外实验证实，Iressa 可诱导细胞周期停滞、促进凋亡和抗血管生成，对一系列肿瘤细胞株显示出生长抑制作用，如前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌等。

- 5 本发明合成了一系列的 4-取代的苯胺基喹啉类衍生物，经体外蛋白酪氨酸激酶抑制活性筛选和体外抗肿瘤活性筛选，表明具有抑制蛋白酪氨酸激酶活性和抗肿瘤活性。

### 发明内容

- 10 本发明涉及定义如下的通式 I 的衍生物，及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，



其中

$R_1$ 、 $R_2$  其中之一为  $C_1$ - $C_6$  烷基，另外一个为  $-R_3YR_4Q_2$ ；

- 15 A 为  $C_1$ - $C_4$  烷基，H；

X 为一个直接键或  $C_1$ - $C_4$  亚烷基，所述亚烷基可以被 1-3 个选自羟基、卤素、硝基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基的取代基任选取代；

$Q_1$  为苯基、萘基或 5-10 元杂芳基，所述杂芳基可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，且  $Q_1$  可任选 1-3 个  $R_5$  取代；

- 20  $R_3$ 、 $R_4$  为  $C_1$ - $C_6$  亚烷基，所述亚烷基可以被 1-3 个选自羟基、卤素、硝基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基的取代基任选取代；

Y 为  $-S-$ ， $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-$ ， $\overset{\text{O}}{\parallel}{S}=\overset{\text{O}}{\parallel}$ ；

$Q_2$  为咪唑基、吡咯基、噻吩基，可任选 1-3 个  $R_6$  取代；

- 25  $R_5$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、( $C_1$ - $C_4$ )烷基硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基甲基、 $C_1$ - $C_4$  烷基酰基、

氨基甲酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基磺酰基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基二氧基，以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基，并且该饱和杂环基可以带有 1-2 个选自

5 氧代、羟基、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、三氟甲基、硝基的取代基；  
R<sub>6</sub> 为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、氨基、硝基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基酰基、氨基甲酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基磺酰基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基磺酰基，或者 R<sub>6</sub> 为 -CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>；

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 相同或不同，分别独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基，它们可以被 1-3 个相同或不同的 R<sub>5</sub> 任选取代，或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 与和它们所连接的氮原子一起形成 5-10 元饱和杂环基，所述饱和杂环基除了与 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub>

15 连接的氮原子外，可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，可以被 1~3 个相同或不同的 R<sub>5</sub> 任选取代。

本发明优选涉及定义如下的通式 I 衍生物，及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，

其中

20 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 其中之一为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，另外一个为 -R<sub>3</sub>YR<sub>4</sub>Q<sub>2</sub>；

A 为 H；

X 为一个直接键或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基；

Q<sub>1</sub> 为苯基、萘基或 5-10 元杂芳基，所述杂芳基可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，且 Q<sub>1</sub> 可任选 1-3 个 R<sub>5</sub> 取代；

25 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基；

Y 为 -S-， $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S--}$ ， $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}\text{--}$ ；

Q<sub>2</sub> 为呋喃基、吡咯基、噻吩基，可任选 1-3 个 R<sub>6</sub> 取代；

R<sub>5</sub> 为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基酰基、

30

氨基甲酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、  
 氨基磺酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基磺酰基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基磺酰基、  
 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基二氧基, 以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、咪  
 唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基, 并且该饱和杂环基可以带有 1-2 个选自  
 5 氧代、羟基、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、三氟甲基、硝基的取代基;

R<sub>6</sub> 为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、氨基、硝基、  
 氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基  
 氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷  
 氧基甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基酰基、氨基甲酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、N, N-  
 10 二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基磺酰基、N, N-  
 二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基磺酰基, 或者 R<sub>6</sub> 为 -CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 相同或不同, 分别独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基,  
 它们可以被 1-3 个相同或不同的 R<sub>5</sub> 任选取代, 或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 与和它们所连接  
 的氮原子一起形成 5-10 元饱和杂环基, 所述饱和杂环基除了与 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub>  
 15 连接的氮原子外, 可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 可以被 1~3  
 个相同或不同的 R<sub>5</sub> 任选取代。

本发明特别优选涉及定义如下的通式 I 衍生物, 及其光学活性体或消  
 旋体、非对映异构体混合物, 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,  
 其中

20 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 其中之一为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 另外一个为 -R<sub>3</sub>YR<sub>4</sub>Q<sub>2</sub>;

A 为 H;

X 为一个直接键或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基;

Q<sub>1</sub> 是苯基, 可任选 1-3 个 R<sub>5</sub> 取代;

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基;

25 Y 为 -S-,  $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S--}$ ,  $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}\text{--}$ ;

Q<sub>2</sub> 为呋喃基、吡咯基、噻吩基, 可任选 1-3 个 R<sub>6</sub> 取代;

R<sub>5</sub> 为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、N, N-二 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
 烷氧基甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>亚烷基二氧基, 以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、  
 30 4-甲基哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基;

$R_6$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、氨基、硝基、氰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、N- $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基甲基、 $C_1$ - $C_4$  烷基酰基、氨基甲酰基、N- $C_1$ - $C_4$  烷基氨基甲酰基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基甲酰基、氨基磺酰基、N- $C_1$ - $C_4$  烷基氨基磺酰基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基磺酰基，或者  $R_6$  为  $-CH_2NR_7R_8$ ;

$R_7$ 、 $R_8$  相同或不同，分别独立地选自氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基，它们可以被 1-3 个相同或不同的  $R_5$  任选取代，或  $R_7$  和  $R_8$  与和它们所连接的氮原子一起形成 5-10 元饱和杂环基，所述饱和杂环基除了与  $R_7$  和  $R_8$  连接的氮原子外，可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，可以被 1~3 个相同或不同的  $R_5$  任选取代。

本发明特别优选涉及定义如下的通式 I 衍生物，及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，其中

$R_1$ 、 $R_2$  其中之一为  $C_1$ - $C_4$  烷基，另外一个为  $-R_3YR_4Q_2$ ;

X 为一个直接键或亚甲基;

$Q_1$  是苯基，可任选 1-3 个  $R_5$  取代;

$R_3$ 、 $R_4$  为  $C_1$ - $C_4$  亚烷基;

Y 为  $-S-$ ， $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{S}-$ ， $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{S}=\overset{\overset{O}{\parallel}}{O}-$ ;

$Q_2$  为咪喃基、吡咯基、噻吩基，可任选 1-3 个  $R_6$  取代;

$R_5$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基甲基、 $C_1$ - $C_3$  亚烷基二氧基，以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪

25

30

基、N-甲基哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基；

$R_6$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、氨基、硝基、氰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、N- $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、或者  $R_6$  为  $-CH_2NR_7R_8$ ；

- 5  $R_7$ 、 $R_8$  相同或不同，分别独立地选自氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基，它们可以被 1-3 个相同或不同的  $R_5$  任选取代，或  $R_7$  和  $R_8$  与和它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元饱和杂环基，所述饱和杂环基除了与  $R_7$  和  $R_8$  连接的氮原子外，可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，可以被 1~3 个相同或不同的  $R_5$  任选取代。

- 10 本发明特别优选还涉及定义如下的通式 I 衍生物，及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，

其中

$R_1$ 、 $R_2$  其中之一为  $C_1$ - $C_4$  烷基，另外一个为  $-R_3YR_4Q_2$ ；

- 15 A 为 H；

X 为一个直接键或亚甲基；

$Q_1$  是苯基，可任选 1-3 个  $R_5$  取代；

$R_3$ 、 $R_4$  为  $C_1$ - $C_4$  亚烷基；

Y 为  $-S-$ ，  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-$ ，  $\overset{\text{O}}{\parallel}{S}=\overset{\text{O}}{\parallel}$ ；

- 20  $Q_2$  为含有呋喃基，可任选 1-3 个  $R_6$  取代；

$R_5$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基甲基、 $C_1$ - $C_3$  亚烷基二氧基，以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基；

- 25  $R_6$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、氨基、硝基、氰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、N- $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、或者  $R_6$  为  $-CH_2NR_7R_8$ ；

$R_7$ 、 $R_8$  相同或不同，分别独立地选自氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基，它们可以被 1-3 个相同或不同的  $R_5$  任选取代，或  $R_7$  和  $R_8$  与和它们所连



接的氮原子一起形成 5-6 元饱和杂环基, 所述饱和杂环基除了与  $R_7$  和  $R_8$  连接的氮原子外, 可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 可以被 1~3 个相同或不同的  $R_5$  任选取代。

5 本发明特别优选还涉及定义如下的通式 I 衍生物, 及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物, 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,

其中

$R_1$ 、 $R_2$  其中之一为  $C_1$ - $C_4$  烷基, 另外一个为  $-R_3YR_4Q_2$ ;

A 为 H;

10 X 为一个直接键或亚甲基;

$Q_1$  是苯基, 可任选 1-3 个  $R_5$  取代;

$R_3$ 、 $R_4$  为  $C_1$ - $C_4$  亚烷基;

Y 为  $-S-$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}=\overset{\text{O}}{\parallel}$ ;

$Q_2$  为呋喃基, 且在 5 位上被  $-\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$  取代;

15  $R_5$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基甲基、 $C_1$ - $C_3$  亚烷基二氧基, 以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基;

20  $R_7$ 、 $R_8$  相同或不同, 分别独立地选自氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基, 它们可以被 1-3 个相同或不同的  $R_5$  任选取代, 或  $R_7$  和  $R_8$  与和它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元饱和杂环基, 所述饱和杂环基除了与  $R_7$  和  $R_8$  连接的氮原子外, 可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 可以被 1~3 个相同或不同的  $R_5$  任选取代。

25 本发明特别优选还涉及定义如下的通式 I 衍生物, 及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物, 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,

其中

$R_1$ 、 $R_2$  其中之一为甲基, 另外一个为  $-R_3YR_4Q_2$ ;

A 为 H;

30 X 为一个直接键;

$Q_1$  是苯基, 可任选 1-3 个  $R_5$  取代;

$R_3$ 、 $R_4$  为  $C_1$ - $C_4$  亚烷基;

$Y$  为  $-S-$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}=\overset{\text{O}}{\parallel}$ ;

$Q_2$  为呋喃基, 且在 5 位上被  $-\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$  取代;

- 5  $R_5$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基甲基、 $C_1$ - $C_3$  亚烷基二氧基, 以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基;

- 10  $R_7$ 、 $R_8$  相同或不同, 分别独立地选自氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基, 或  $R_7$  和  $R_8$  与和它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元饱和杂环基, 所述饱和杂环基除了与  $R_7$  和  $R_8$  连接的氮原子外, 可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 可以被 1~3 个相同或不同的  $R_5$  任选取代。

- 15 本发明特别优选还涉及定义如下的通式 I 衍生物, 及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物, 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,

其中

$R_1$ 、 $R_2$  其中之一为甲基, 另外一个为  $-\text{R}_3\text{YR}_4\text{Q}_2$ ;

A 为 H;

X 为一个直接键;

- 20  $Q_1$  是苯基, 可任选 1-3 个  $R_5$  取代;

$R_3$  为  $C_1$ - $C_3$  亚烷基;

$R_4$  为亚甲基;

$Y$  为  $-S-$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{S}-$ ;

$Q_2$  为呋喃基, 且在 5 位上被  $-\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$  取代;

- 25  $R_5$  为氢、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、硝基、氰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、N, N-二  $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基甲基、 $C_1$ - $C_3$  亚烷基二氧基, 以及选自吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基;

- 30  $R_7$ 、 $R_8$  相同或不同, 分别独立地选自氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基, 或  $R_7$  和  $R_8$  与和它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷基、吗啉基、哌啶基

和 4-甲基哌嗪基。

本发明非常特别优选的下列通式 I 衍生物及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物：

5 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[(5-二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉啉(实施例 1)；

4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(N-甲基乙胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉啉(实施例 2)

4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉啉(实施例 3)

10 4-(4-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉啉(实施例 4)

4-(4-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉啉(实施例 5)

15 4-(4-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(N-甲基乙胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉啉(实施例 6)

4-(3-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉啉(实施例 12)

4-(3-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉啉(实施例 15)

20 4-(3-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉啉(实施例 16)

4-(3-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基乙胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉啉(实施例 18)

25 4-(3-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-哌啶基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉啉(实施例 19)

4-(4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉啉(实施例 20)

4-(3,5-二氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉啉(实施例 27)

30 4-(3,5-二氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基乙胺基)甲基呋喃-2-]甲

硫基]乙氧基]喹唑啉草酸盐(实施例 28)

4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(二甲胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉(实施例 29)

5 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基丙胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉(实施例 30)

4-(3, 4-二氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉(实施例 31)

4-(3, 4-二氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(二甲胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉(实施例 32)

10 4-(4-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基丙胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉 (实施例 35)

4-(3-三氟甲基苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(二甲胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉(实施例 45)

15 4-(3-三氟甲基苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉(实施例 46)

4-(3, 4-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉(实施例 48)

而且, 按照本发明所属领域的一些通常方法, 本发明的上式 I 的喹唑啉类衍生物可以与酸生成它的药学上可接受的盐。酸可以包括无机酸或有  
20 有机酸, 与下列酸形成的盐是特别优选的: 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、三氟乙酸、马来酸、柠檬酸、富马酸、草酸、酒石酸、苯磺酸、苯甲酸或对甲苯磺酸等。

本发明衍生物可以以立体异构体形式存在, 这些立体异构形式可以是对映体或非对映体。本发明既涉及对映体或非对映体, 也涉及它们各自的混合物, 象非对映体一样, 可按照自身已知的方法将外消旋形式分离成为立体异构的单一组分。

此外, 本发明还包括本发明衍生物的前药。依据本发明, 前药是通式 I 的衍生物, 它们自身可能具有较弱的活性或甚至没有活性, 但是在给  
30 药后, 在生理条件下(例如通过代谢、溶剂分解或另外的方式)被转化成相

应的生物活性形式。

除非另外指出，本发明所用的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘代；“烷基”是指直链或支链的烷基；“亚烷基”是指直链或支链的亚烷基；“环烷基”是指取代或未取代的环烷基；杂芳基包括含有一个或多个选自 O、N 和 S 的杂原子，其中每个杂芳基的环状体系可以是单环或多环的，环状体系是芳香性的，可以举出例如咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、(1, 2, 3)-和(1, 2, 4)-三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噁唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吲哚基、喹啉基等；饱和杂环基包括含有一个或多个选自 O、N 和 S 的杂原子，环状体系可以是单环或多环的，可以举出例如吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡唑烷基、咪唑烷基和噻唑啉基等。

本发明的特定衍生物可具有不对称中心，因此以不同的对映体和非对映体的形式存在。本发明涉及本发明衍生物的所有旋光异构体、消旋体及其混合物。“消旋体”是指含有等量的一对对映异构体的混合物。

本发明包括药物组合物，该组合物含有上式 I 的噻唑啉类衍生物，及其光学活性体或消旋体、非对映异构体混合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物作为活性成分，以及药学上可接受的赋型剂。所述药学上可接受的赋型剂是指任何可用于药学领域的稀释剂、辅助剂和/或载体。本发明的衍生物可以与其他活性成分组合使用，只要它们不产生其他不利的作用，例如过敏反应。

本发明的药物组合物可配制成为若干种剂型，其中含有药学领域中常用的一些赋形剂；例如，口服制剂(如片剂，胶囊剂，溶液或混悬液)；可注射的制剂(如可注射的溶液或混悬液，或者是可注射的干燥粉末，在注射前加入注射用水可立即使用)；局部制剂(例如软膏或溶液)。

用于本发明药物组合物的载体是药学领域中可得到的常见类型，包括：口服制剂用的粘合剂、润滑剂、崩解剂、助溶剂、稀释剂、稳定剂、悬浮剂、无色素、矫味剂等；可注射制剂用的防腐剂、加溶剂、稳定剂等；局部制剂用的基质、稀释剂、润滑剂、防腐剂等。药物制剂可以经口服或胃肠外方式(例如静脉内、皮下、腹膜内或局部)给药，如果某些药

物在胃部条件下是不稳定的，可将其配制成肠衣片剂。

我们已发现本发明化合物具有抑制蛋白酪氨酸激酶活性，因此本发明化合物具有抗增生性质。本发明化合物可以用于蛋白酪氨酸激酶受体抑制剂单独或部分间介的疾病或病症的治疗，即化合物可以在需要这类治疗的哺乳动物体内用于产生蛋白酪氨酸激酶受体抑制作用。

本发明化合物可以用于提供抗增生作用的癌症的治疗，尤其治疗蛋白酪氨酸激酶受体敏感的癌症如乳腺、肺、结肠、直肠、胃、前列腺、膀胱、胰腺和卵巢的癌。本发明化合物也被期望可以用于治疗其他细胞增生疾病如牛皮癣、良性前列腺肥大、动脉粥样硬化和再狭窄。另外预期本发明的喹唑啉衍生物将具有抗白血病、淋巴恶性和固体肿瘤如在组织如肝、肾、前列腺和胰腺中的癌和肉瘤范围的活性。

另外，也预期本发明化合物可用于治疗其它细胞增生的疾病，其中包括通过受体蛋白酪氨酸激酶标记，包括还未确定的受体蛋白酪氨酸激酶的畸变细胞。这类疾病包括，例如，炎症、血管生成、血管再狭窄，免疫学疾病、胰腺病、肾病和胚成熟和移植。

体外抗肿瘤活性试验表明本发明的上式 I 的喹唑啉类衍生物具有抗癌作用，因此，它可以用作制备治疗和/或预防癌症的药物。

根据本发明的衍生物可作为活性成分用于制备治疗和/或预防各种癌症，本发明也提供治疗或预防上述疾病的方法，包括给予患有或易患有此病的病人治疗有效量的根据本发明的衍生物。上式 I 的喹唑啉类衍生物用于患者的临床剂量必需依赖被治疗的主体、给药的具体途径、被治疗疾病的严重性而变化，而最佳剂量由治疗具体患者的医生确定。

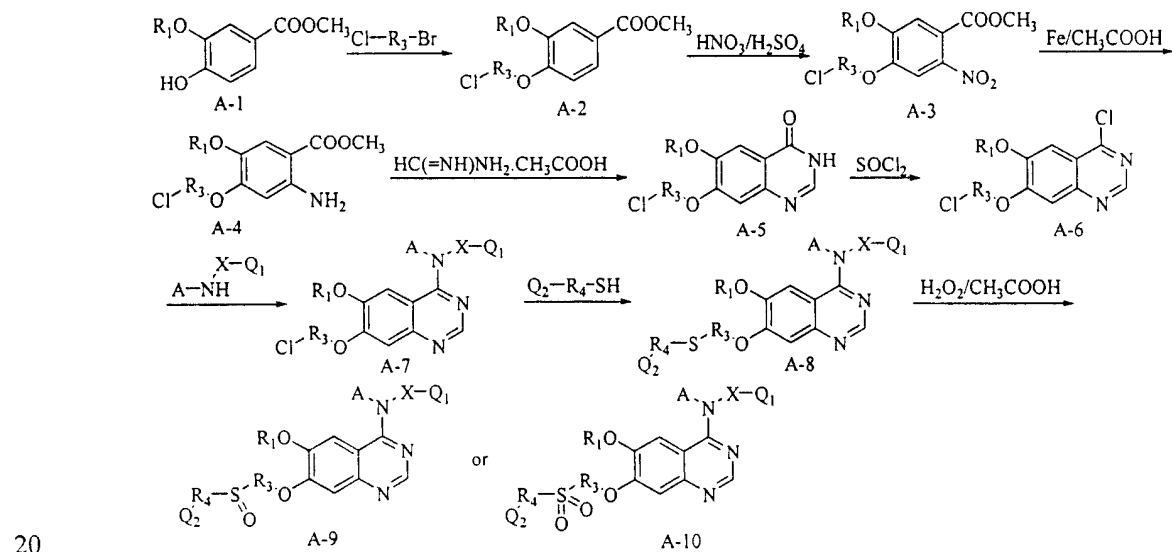
本发明活性化合物可作为唯一的抗癌药物使用，或者可以与一种或多种其它抗肿瘤药物联合使用。联合治疗通过将各个治疗组分同时、顺序或隔开给药来实现。

下文中提供的实施例和制备例进一步阐明和举例说明本发明化合物及其制备方法。应当理解，下述实施例和制备例的范围并不以任何方式限制本发明的范围。在下述实施例中，除非另有说明，否则具有一个手性中心的分子以外消旋混合物的形式存在。除非另有说明，否则具有两个或更多个手性中心的分子是作为非对映体的外消旋混合物存在。单独的

对映体/非对映体可通过本领域技术人员已知的方法获得。

下面合成路线 A-D 描述了本发明的式 I 衍生物的制备，所有的原料都是通过这  
些示意图中描述的方法、通过有机化学领域普通技术人员熟知的方法制备的或者可商购。本发明的全部最终衍生物都是通过这  
些示意图中描述的方法或通过与其类似的方法制备的，这些方法是有机化学领域普通技术人员熟知的。这些示意图中应用的全部可变因数如下文的定义或如权利要求中的定义。

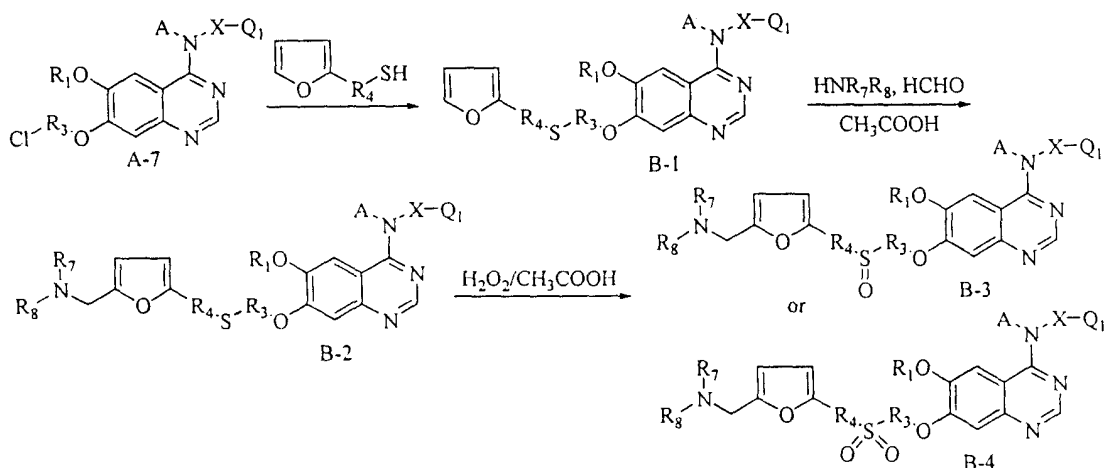
按照本发明的式 I 衍生物，在路线 A 中， $R_1$  为  $C_1$ - $C_6$  烷氧基， $R_2$  为  $R_3YR_4Q_2$ ， $Y$  为  $-S-$ ， $-SO-$ ， $-SO_2-$ ，其它取代基如发明内容部分所定义。  
以 3-烷氧基-4-羟基苯甲酸甲酯(A-1)为起始原料，以二甲基甲酰胺为反应溶剂，无水碳酸钾存在下，与氯代溴代烷烃发生取代反应，生成 3-烷氧基-4-氯代烷氧基苯甲酸甲酯(A-2)，然后经硝化、铁酸还原得到 2-氨基-4-氯代烷氧基-5-烷氧基苯甲酸甲酯(A-4)，该化合物在无水乙醇中与乙酸甲脒进行环合，制备得到 6-烷氧基-7-氯代烷氧基喹唑啉-4-酮(A-5)，A-5 经氯化，然后与取代的胺反应制备得到 4-取代的氨基-6-烷氧基-7-氯代烷氧基喹唑啉(A-7)，A-7 与取代的硫酚或硫醇发生取代反应，可得到衍生物 A-8，经氧化反应，通过改变所用氧化剂的量和控制反应条件和时间(以薄层监测反应进行)，A-8 在乙酸中经过过氧化氢氧化制得单氧化产物 A-9 和双氧化产物 A-10。



20

路线 A

根据本发明的式 I 衍生物, 在路线 B 中,  $R_1$  为  $C_1$ - $C_6$  烷氧基,  $R_2$  为  $R_3YR_4Q_2$ ,  $Y$  为  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $Q_2$  为咪唑基, 且在 5 位上的取代基为  $-CH_2NR_7R_8$ ,  $R_7$ 、 $R_8$  相同或不同, 分别独立地选自氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基, 或  $R_7$  和  $R_8$  与和它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元饱和杂环基, 所述饱和杂环基除了与  $R_7$  和  $R_8$  连接的氮原子外, 可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 可以被 1~3 个相同或不同的  $R_5$  任选取代, 其它取代基如发明内容部分所定义。首先按照路线 A 制备得到 A-7, 然后与咪唑取代的硫醇发生取代反应, 得到 B-1, 经 Mannich 反应, 得到化合物 B-2, 经氧化反应, 通过改变所用氧化剂的量和控制反应条件和时间(以薄层监测反应进行), 可制备得到 B-3 和 B-4。

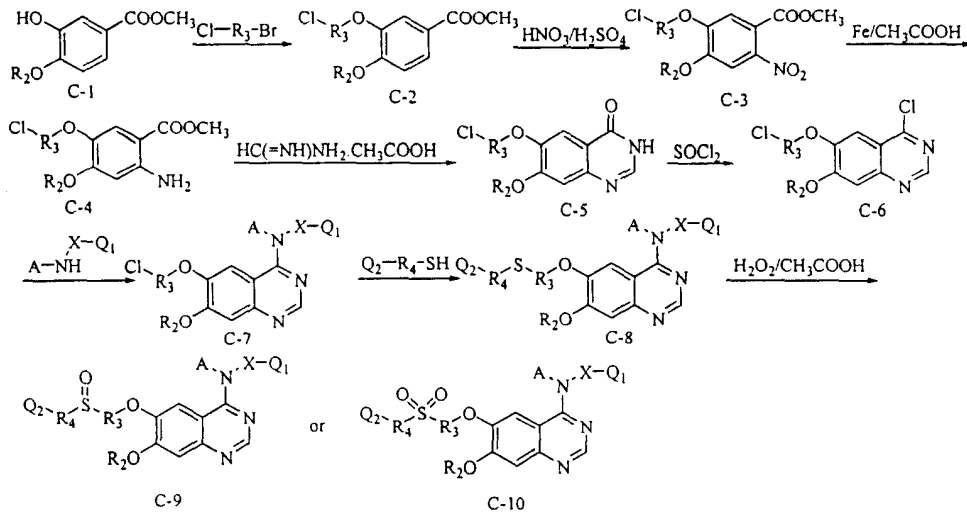


### 路线 B

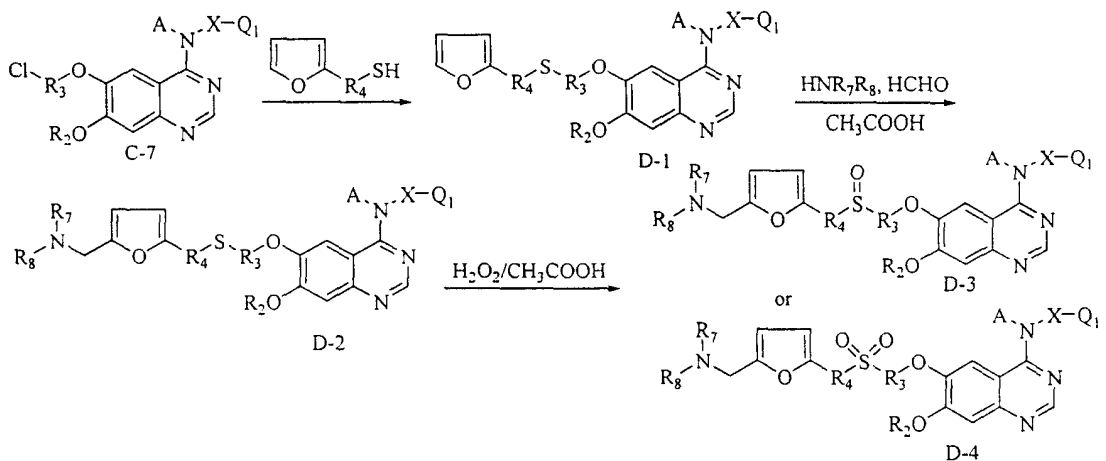
按照本发明的式 I 衍生物, 在路线 C 中,  $R_1$  为  $-R_3YR_4Q_2$ ,  $R_2$  为  $C_1$ - $C_6$  烷氧基,  $Y$  为  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $SO_2-$ , 其它取代基如发明内容部分所定义。以 4-烷氧基-3-羟基苯甲酸甲酯(C-1)为起始原料, 以二甲基甲酰胺为反应溶剂, 无水碳酸钾存在下, 与氯代溴代烷烃发生取代反应, 生成 4-烷氧基-3-氯代烷氧基苯甲酸甲酯(C-2), 然后经硝化、铁酸还原得到 2-氨基-5-氯代烷氧基-4-烷氧基苯甲酸甲酯(C-4), 该化合物在无水乙醇中与醋酸单甲脒进行环合, 制备得到 7-烷氧基-6-氯代烷氧基喹唑啉-4-酮(C-5), C-5 经氯化, 然后与取代的胺反应制备得到 4-取代的胺基-7-烷氧基-6-氯代烷氧基喹唑啉(C-7), C-7 与取代的硫酚或硫醇发生取代反应, 可得到衍生物 C-8, 经氧化反应, 通过改变所用氧化剂的量和控制反应时间 (以薄层监测反应进行), C-8 在乙酸中经过氧化氢氧化制得单氧化产物 C-9 和双氧



化产物 C-10。



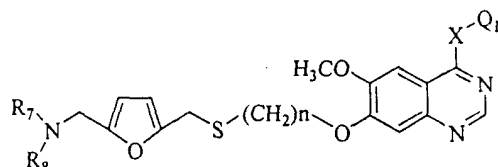
根据本发明的式 I 衍生物，在路线 D 中，R<sub>1</sub> 为 -R<sub>3</sub>YR<sub>4</sub>Q<sub>2</sub>，R<sub>2</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，Y 为 -S-，-SO-，-SO<sub>2</sub>-，Q<sub>2</sub> 为咪喃基，且在 5 位上的取代基为 -CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>，R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 相同或不同，分别独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基，或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 与和它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元饱和杂环基，所述饱和杂环基除了与 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 连接的氮原子外，可以含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，可以被 1~3 个相同或不同的 R<sub>5</sub> 任选取代，其它取代基如发明内容部分所定义。首先按照路线 C 制备得到 C-7，然后与咪喃取代的硫醇发生取代反应，得到 D-1，经 Mannich 反应，得到化合物 D-2，经氧化反应，通过改变所用氧化剂的量和控制反应时间(以薄层监测反应进行)，可制备得到 D-3 和 D-4。



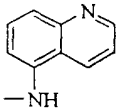


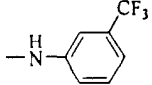
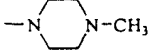
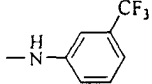


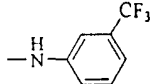
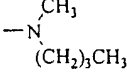

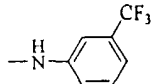
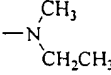

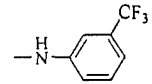


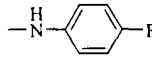


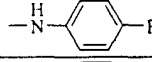
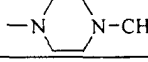

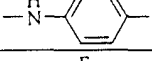


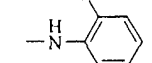


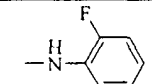


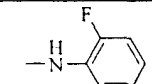


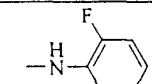
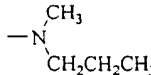

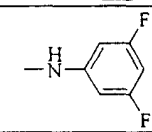


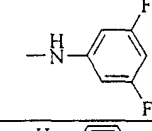
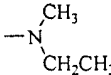

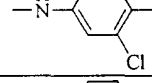

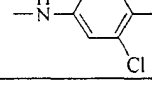
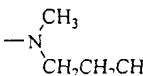

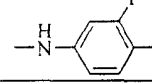


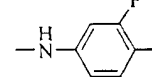


路线 D

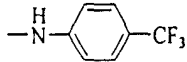
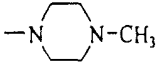

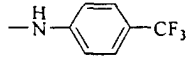


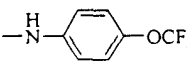
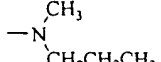

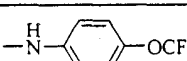


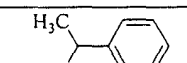


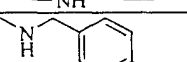

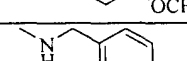


## 具体实施方式

- 5 实施例旨在阐述而不是限制本发明的范围。衍生物的核磁共振氢谱用 Bruker ARX-300 测定，质谱用 Agilent 1100 LC/MSD 测定；所用试剂均为分析纯或化学纯。



实施例	$-X-Q_1$	n	$-NR_7R_8$	成盐
1		3		$\begin{matrix} \text{COOH} \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$
2		3		$\begin{matrix} \text{COOH} \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$
3		3		$\begin{matrix} \text{COOH} \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$
4		3		$\begin{matrix} \text{COOH} \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$
5		3		$\begin{matrix} \text{COOH} \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$
6		3		$\begin{matrix} \text{COOH} \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$
7		3		$\begin{matrix} \text{COOH} \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$
8		3		$\begin{matrix} \text{COOH} \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$
9		3		$\begin{matrix} \text{COOH} \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$
10		3		$\begin{matrix} \text{COOH} \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$
11		3		$\begin{matrix} \text{COOH} \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$
12		3		$\begin{matrix} \text{COOH} \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$
13		3		$\begin{matrix} \text{COOH} \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$

14		3		
15		2		—
16		2		
17		2		
18		2		
19		2		
20		2		
21		2		
22		2		
23		2		
24		2		
25		2		
26		2		
27		2		
28		2		
29		2		—
30		2		
31		2		
32		2		

33		2		
34		2		
35		2		
36		2		
37		2		
38		2		—
39		2		

实施例 1: 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[(5-二甲胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

步骤 A: 3-甲氧基-4-(3-氯丙氧基)苯甲酸甲酯的制备

5 在二甲基甲酰胺(DMF)150 mL 中,加入 3-甲氧基-4-羟基苯甲酸甲酯 9.1 g (0.05 mol)、1, 3-溴氯丙烷 15.8 g (0.1 mol)、无水碳酸钾 10.4 g (0.075 mol), 70~80℃左右搅拌反应 6 h。反应毕, 将反应液倾入冰水中, 二氯甲烷提取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸镁干燥, 蒸除溶剂, 干燥, 得产物 12.3 g (收率: 95.3%)。

10 步骤 B: 2-硝基-4-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯的制备

在氯仿 100 mL 中, 加入 3-甲氧基-4-(3-氯丙氧基)苯甲酸甲酯 12.3 g (0.048 mol), 搅拌溶解。冷至 10℃左右, 剧烈搅拌下向反应液中缓慢滴入 65%浓硝酸 6.9 g (0.071 mol) 和 98%浓硫酸 (10 mL) 配成的混酸。滴毕, 20℃下搅拌反应 4 h。反应毕, 将反应液倾入冰水中, 分去水层, 氯仿层依次用饱和碳酸氢钠水溶液、水洗涤至中性, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸干, 得浅黄色产物 12.9 g (收率: 89.6%)。

步骤 C: 2-氨基-4-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯的制备

15 在 95%乙醇 300 mL 中, 加入冰醋酸 5 mL 和还原铁粉 28 g (0.5 mol), 室温下静置 15 min 后, 加入 2-硝基-4-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯 19 g (0.063 mol), 搅拌回流反应 12 h, 反应毕, 趁热抽滤, 滤液减压蒸干, 得固体 15.8 g (收率: 92.4%)。

## 步骤 D: 6-甲氧基-7-(3-氯丙氧基)喹唑啉-4-酮的制备

将 2-氨基-4-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯 17.0 g (0.06 mol) 和乙酸甲脒 9.7 g (0.09 mol) 加入无水乙醇 200 mL 中, 加热回流 20 h, 反应毕, 将反应液冷却至室温, 抽滤, 冷无水乙醇洗涤, 干燥, 得固体 15.2 g (收率: 91.0%)。

## 步骤 E: 4-氯-6-甲氧基-7-(3-氯丙氧基)喹唑啉的制备

将 6-甲氧基-7-(3-氯丙氧基)喹唑啉-4-酮 15.0 g (0.056 mol) 加至新蒸二氯亚砷 150 mL 中, 回流反应 3 h。反应毕, 减压蒸除二氯亚砷后, 加入冰水 200 mL, 搅拌得浅黄色固体, 抽滤, 水洗至中性, 干燥, 得到产物 13.4 g (收率: 83.8%)。

## 步骤 F: 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-氯丙氧基)喹唑啉的制备

在异丙醇 150 mL 中, 加入 4-氯-6-甲氧基-7-(3-氯丙氧基)喹唑啉 7.8 g (0.027 mol) 和 3-氯-4-氟苯胺 4.7 g (0.032 mol), 搅拌, 回流反应 3 h, 反应毕, 冷却反应液至室温, 抽滤, 冷异丙醇洗涤, 干燥, 得固体 8.9 g (收率: 82.4%)。

## 步骤 G: 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[3-(呋喃-2-甲硫基)丙氧基]喹唑啉的制备

在无水乙醇 150 mL 中, 加入呋喃甲硫醇 3.6 g (0.03 mol) 和氢氧化钠 1.7 g (0.04 mol), 微热、搅拌 5 分钟使固体全溶, 向反应液中加入 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-氯丙氧基)喹唑啉 8.3 g (0.02 mol), 搅拌回流反应 1.5 h, 反应毕, 将反应液冷却, 倒入冷水中, 析出大量固体, 抽滤, 水洗, 干燥后得浅黄色产物 9.5 g (收率: 96.0%)。

## 步骤 H: 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[(5-二甲胺基甲基)呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉草酸盐的制备

在冰醋酸 25 mL 中, 加入 33% 的二甲胺水溶液 0.7 g (5 mmol) 和 36% 的甲醛水溶液 0.2 g (2.3 mmol), 室温搅拌 5 分钟, 加入 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[3-(呋喃-2-甲硫基)丙氧基]喹唑啉 1.0 g (2 mmol), 升温至 50°C 反应 24 h, 反应毕, 减压蒸除溶剂, 向残留液中加入少量水稀释, 以 0.1 mol/L 氢氧化钠水溶液调 pH 值至 10, 二氯甲烷提取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸镁干燥。减压蒸干溶剂, 得油状物, 用少量丙酮溶液油

状物，滴加草酸丙酮溶液调节 pH 值为 2-3，静置析出固体，抽滤，少量丙酮洗，干燥，得实施例 1 化合物 1.0 g (收率：83.3%)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.09 (m, 2 H), 2.69 (s, 8 H), 3.85 (s, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 4.24 (t, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 6.41 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.56 (d, 1H), 7.81 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 11.86 (s, 1 H); MS: 531.1 (M+H).

按照实施例 1 的方法，以 3-甲氧基-4-羟基苯甲酸甲酯和 1, 3-溴氯丙烷或 1, 2-溴氯乙烷为起始原料，首先制备得到 4-氯-6-甲氧基-7-(3-氯烷氧基)喹啉，然后与适合的胺发生取代反应，再与咪喃甲硫醇发生取代反应，进而与适合的脂肪胺进行 Mannich 反应，分别制得实施例 2-39 化合物：

实施例 2：4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(N-甲基乙胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.20 (t, 3 H), 2.05 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.68 (t, 2 H), 2.99 (q, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.19 (t, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 6.39 (d, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 8.51 (s, 1 H); MS: 545.2 (M+H).

实施例 3：4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.89 (s, 4 H), 2.06 (m, 2 H), 2.67 (t, 2 H), 3.22 (s, 4 H), 3.83 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 4.21 (t, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 6.38 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 8.53 (s, 1 H); MS: 557.1 (M+H).

实施例 4：4-(4-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(二甲胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.06 (m, 2 H), 2.69 (s, 8 H), 3.84 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 4.21 (t, 3 H), 4.29 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.41 (d, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.94 (d, 2 H), 8.51 (s, 1 H); MS: 563.2 (M+H).

实施例 5：4-(4-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.89 (s, 4 H), 2.05 (m, 2 H), 2.68 (t, 2 H), 3.22 (s, 4 H), 3.83 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 4.21 (t, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 6.39 (d, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.41 (d, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.94 (d, 2 H), 8.52 (s, 1 H); MS: 589.1 (M+H).

5 实施例 6: 4-(4-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(N-甲基乙胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.22 (t, 3 H), 2.09 (m, 2 H), 2.68 (m, 5 H), 3.03 (m, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 4.20 (t, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 6.41 (d, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.42 (d, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.94 (d, 2 H), 8.54 (s, 1 H);  
10 MS: 577.2 (M+H).

实施例 7: 4-(4-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(4-吗啉基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.05 (m, 2 H), 2.67 (t, 2 H), 2.77 (s, 4 H), 3.68 (s, 4 H), 3.82 (s, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 4.22 (t, 2 H), 6.33 (d, 1 H), 6.42 (d, 1 H),  
15 H), 7.24 (s, 1 H), 7.76 (d, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 8.11 (d, 2 H), 8.58 (s, 1 H); MS: 589.2 (M+H).

实施例 8: 4-(3-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(二甲胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.05 (m, 2 H), 2.76 (m, 8 H), 3.84 (s, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 4.22 (m, 4 H), 6.40 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.93 (t, 3 H), 7.22 (s, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.64 (t, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H); MS: 497.2 (M+H).

实施例 9: 4-(3-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.88 (s, 4 H), 2.09 (m, 2 H), 2.70 (t, 2 H), 3.22 (s, 4 H), 3.84 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.24 (t, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.25 (m, 2 H), 8.55 (s, 1 H); MS: 523.4 (M+H).

实施例 10: 4-(3-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(N-甲基丙胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐  
30

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 0.85 (t, 3 H), 1.61 (m, 2 H), 2.09 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.71 (t, 2 H), 2.86 (t, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.23 (t, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 6.38 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H); MS: 525.2 (M+H).

5 实施例 11: 4-(4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(N-甲基乙胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.18 (t, 3 H), 2.05 (m, 2 H), 2.57 (s, 2 H), 2.67 (m, 4 H), 2.92 (s, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.20 (t, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 7.22 (m, 3 H), 7.79~7.86 (m, 3 H), 8.44 (s, 1 H), 9.60 (brs, 1 H); MS: 511.4  
10 (M+H).

实施例 12: 4-(3-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

MS: 563.3 (M+H).

15 实施例 13: 4-(3-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(N-甲基异丙胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

MS: 591.2 (M+H).

实施例 14: 4-[(喹啉-5-)胺基]-6-甲氧基-7-[[3-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.07 (m, 2 H), 2.69 (m, 8 H), 3.82 (s, 2 H), 3.99 (s, 3  
20 H), 4.23~4.28 (m, 4 H), 6.41 (d, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.85 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 8.94 (d, 1 H); MS: 529.9 (M+H).

实施例 15: 4-(3-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉

25 MS: 588.3 (M+H).

实施例 16: 4-(3-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

MS: 559.3 (M+H).

30 实施例 17: 4-(3-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基丁胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐



MS: 575.2 (M+H).

实施例 18: 4-(3-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基乙胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

MS: 547.2 (M+H).

5 实施例 19: 4-(3-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-哌啶基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

MS: 573.2 (M+H).

实施例 20: 4-(4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

10 MS: 509.2 (M+H).

实施例 21: 4-(4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.72 (m, 7 H), 2.92 (t, 2 H), 3.56 (m, 4 H), 3.82 (s, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.28 (t, 2 H), 6.26 (d, 2 H), 6.30 (d, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.78 (dd, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H);  
15 MS: 538.1 (M+H).

实施例 22: 4-(4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(4-吗啉基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.63 (m, 4 H), 2.93 (t, 2 H), 3.62 (m, 4 H), 3.78 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 4.29 (t, 2 H), 6.34 (d, 1 H), 6.35 (d, 1 H), 7.22 (dd, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.77 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 9.64 (s, 1 H); MS: 525.1 (M+H).

实施例 23: 4-(2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

25 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.88 (m, 4 H), 2.94 (t, 2 H), 3.20 (m, 4 H), 3.94 (s, 3 H), 3.99 (s, 2 H), 4.31 (t, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.26~7.33 (m, 3 H), 7.54 (t, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H); MS: 509.2 (M+H).

实施例 24: 4-(2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

30

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.67 (s, 6 H), 2.94 (t, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.99 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 4.31 (t, 2 H), 6.43 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.27~7.34 (m, 3 H), 7.52 (t, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H); MS: 483.1 (M+H).

5 实施例 25: 4-(2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(4-吗啉基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.60 (m, 4 H), 2.93 (t, 2 H), 3.61 (m, 4 H), 3.74 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.96 (s, 2 H), 4.29 (t, 2 H), 6.34 (s, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.29~7.34 (m, 3 H), 7.54 (t, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H); MS: 524.9 (M+H).

10 实施例 26: 4-(2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基丙胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 0.86 (t, 3 H), 1.63 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.87 (t, 2 H), 2.92 (t, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.00 (s, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 4.31 (t, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.26~7.33 (m, 3 H), 7.54 (t, 1 H), 7.85 (s, 1 H),  
15 8.36 (s, 1 H); MS: 511.2 (M+H).

实施例 27: 4-(3, 5-二氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉草酸盐

MS: 527.2 (M+H).

20 实施例 28: 4-(3, 5-二氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基乙胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉草酸盐

MS: 515.1 (M+H).

实施例 29: 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.50 (s, 6 H), 2.94 (t, 2 H), 3.97 (m, 7 H), 4.31 (t, 2 H),  
25 6.40 (s, 1 H); 6.49 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.45 (t, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 9.58 (s, 1 H); MS: 517.1 (M+H).

实施例 30: 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基丙胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉草酸盐

MS: 545.1 (M+H).

30 实施例 31: 4-(3, 4-二氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基

咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

$^1\text{H-NMR(DMSO)}$ : 1.90 (m, 4 H), 2.95 (t, 2 H), 3.24 (m, 4 H), 3.98 (m, 5 H), 4.32 (t, 2 H), 4.40 (t, 2 H), 6.43 (s, 1 H); 6.60 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.06 (m, 1 H), 8.53 (s, 1 H); MS: 527.1 (M+H).

实施例 32: 4-(3, 4-二氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(二甲胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

MS: 501.1 (M+H).

实施例 33: 4-(4-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

MS: 588.2 (M+H).

实施例 34: 4-(4-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基环丙胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐.

$^1\text{H-NMR(DMSO)}$ : 0.57 (m, 4 H), 2.29 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.94 (t, 2 H), 3.99 (m, 5 H), 4.09 (s, 2 H), 4.63 (t, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.76 (d, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 8.11 (d, 2 H), 8.58 (s, 1 H); MS: 559.2 (M+H).

实施例 35: 4-(4-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基丙胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

MS: 577.2 (M+H).

实施例 36: 4-(4-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(二甲胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

MS: 549.1 (M+H).

实施例 37: 4-(1-苯基乙胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(4-吗啉基)甲基咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

$^1\text{H-NMR(DMSO)}$ : 1.63 (d, 3 H), 2.59 (m, 4 H), 2.92 (t, 2 H), 3.60 (m, 4 H), 3.72 (s, 2 H), 3.95 (s, 5 H), 4.26 (t, 2 H), 5.68 (m, 1 H), 6.32 (s, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 7.34 (t, 2 H), 7.44 (d, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.73 (d, 1 H); MS: 535.1 (M+H).

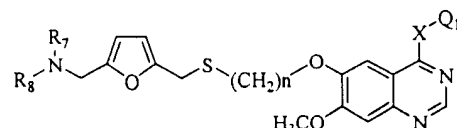
实施例 38: 4-(4-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉

MS: 535.4 (M+H).

实施例 39: 4-(4-氟苯甲胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-哌啶基)甲基咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉(YL-365)

MS: 537.5 (M+H).

5 按照实施例 1 的方法, 以 3-羟基-4-甲氧基苯甲酸甲酯和 1, 3-溴氯丙烷或 1, 2-溴氯乙烷为起始原料, 制得实施例 40-65 化合物:



实施例	-X-Q <sub>1</sub>	n	-NR <sub>7</sub> R <sub>8</sub>	成盐
40		3		COOH COOH
41		3		COOH COOH
42		3		COOH COOH
43		3		COOH COOH
44		3		COOH COOH
45		3		COOH COOH
46		3		COOH COOH
47		3		COOH COOH
48		3		COOH COOH
49		3		COOH COOH
50		3		COOH COOH
51		3		COOH COOH
52		3		COOH COOH

53		3		COOH COOH
54		3		COOH COOH
55		3		COOH COOH
56		3		COOH COOH
57		2		—
58		2		—
59		2		—
60		2		—
61		2		COOH COOH
62		2		COOH COOH
63		2		COOH COOH
64		2		COOH COOH
65		2		COOH COOH

实施例 40: 4-(3-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(4-吗啉基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.07 (m, 2 H), 2.69~2.72 (m, 6 H), 3.65 (m, 4 H), 3.82  
5 (s, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.22 (t, 2 H), 6.31 (d, 1 H), 6.38 (d, 1 H),  
6.94 (t, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.95 (s,  
1 H), 8.56 (s, 1 H); MS: 539.1 (M+H).

实施例 41: 4-(3-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]

## 甲硫基]丙氧基]喹唑啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.09 (m, 2 H), 2.66 (m, 8 H), 3.84 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.26 (m, 4 H), 6.39 (d, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 6.93 (t, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H); MS: 497.3 (M+H).

## 实施例 42: 4-(3-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(N-甲基丙胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 0.85 (t, 3 H), 1.60 (m, 2 H), 2.07 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.67 (t, 2 H), 2.84 (m, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.21 (t, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 6.38 (d, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 6.94 (t, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 8.52 (s, 1 H); MS: 525.2 (M+H).

## 实施例 43: 4-(4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.85 (m, 2 H), 2.07 (m, 2 H), 2.67 (t, 2 H), 3.17 (m, 4 H), 3.82 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.19 (t, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 6.36 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 7.19~7.25 (m, 3 H), 7.75 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H); MS: 523.4 (M+H).

## 实施例 44: 4-(3-溴苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-哌啶基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.47 (m, 2 H), 1.70 (m, 4 H), 2.08 (m, 2 H), 2.72 (t, 2 H), 3.03 (m, 4 H), 3.84 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.26 (m, 4 H), 6.38 (d, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.30~7.38 (m, 3 H), 7.88 (m, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H); MS: 599.1 (M+H).

## 实施例 45: 4-(3-三氟甲基苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(二甲胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹唑啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.09 (m, 2 H), 2.67 (m, 8 H), 3.84 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.26 (m, 4 H), 6.39 (d, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.62 (t, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.24 (m, 2 H), 8.55 (s, 1 H); MS: 547.3 (M+H).

## 实施例 46: 4-(3-三氟甲基苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲

基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.79 (m, 4 H), 2.09 (m, 2 H), 2.70 (t, 2 H), 2.91 (m, 4 H), 3.82 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.05 (s, 2 H), 4.23 (t, 2 H), 6.31 (d, 1 H), 6.42 (d, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.24 (m, 2 H),  
5 8.54 (s, 1 H); MS: 573.1 (M+H).

实施例 47: 4-(3-三氟甲基苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(N-甲基丙胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

MS: 575.2 (M+H).

实施例 48: 4-(3, 4-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐  
10

MS: 541.2 (M+H).

实施例 49: 4-(3, 4-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(N-甲基丁胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

MS: 557.2 (M+H).

实施例 50: 4-(3, 4-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(N-甲基乙胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐  
15

MS: 529.2 (M+H).

实施例 51: 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(4-吗啉基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

20 MS: 573.2 (M+H).

实施例 52: 4-(3-三氟甲基-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-哌啶基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.46 (m, 2 H), 1.68 (m, 4 H), 2.08 (m, 2 H), 2.68 (t, 2 H), 3.01 (m, 4 H), 3.83 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.23 (m, 4 H), 6.38 (d, 1 H),  
25 6.56 (d, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.25 (d, 2 H), 8.53 (s, 1 H); MS: 605.2 (M+H).

实施例 53: 4-(3, 5-双三氟甲基苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(4-吗啉基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

MS: 656.8 (M+H).

实施例 54: 4-(3, 4-亚甲基二氧基苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-哌啶基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.47 (m, 2 H), 1.69 (m, 4 H), 2.08 (m, 2 H), 2.70 (t, 2 H), 3.03 (m, 4 H), 3.84 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.20 (t, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 6.04 (s, 2 H), 6.39 (d, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H); MS: 562.9 (M+H).

实施例 55: 4-(苯甲胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(14-吗啉基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.05 (m, 2 H), 2.66 (m, 4 H); 3.64 (m, 4 H), 3.80 (m, 4 H), 3.92 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.16 (t, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 6.28 (d, 1 H), 6.35 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.29~7.40 (m, 5 H), 7.82 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H); MS: 535.3 (M+H).

实施例 56: 4-(苯甲胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-哌啶基)甲基呋喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.45 (m, 2 H), 1.65 (m, 4 H), 2.07 (m, 2 H), 2.67 (t, 2 H), 2.30 (m, 4 H), 3.81 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 4.17 (m, 4 H), 4.81 (s, 2 H), 6.35 (d, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.24~7.37 9m, 5 H), 7.76 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H); MS: 523.6 (M+H).

实施例 57: 4-(4-三氟甲基苯胺基)-7-甲氧基-6-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.63 (m, 4 H), 2.49 (m, 4 H), 2.97 (t, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.95 (m, 5 H), 4.31 (t, 2 H), 6.18 (d, 1 H), 6.26 (d, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 9.74 (s, 1 H); MS: 559.2 (M+H).

实施例 58: 4-(4-氟-3-氯苯胺基)-7-甲氧基-6-[[2-[5-(1-哌啶基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.29 (m, 2 H), 1.42 (m, 4 H), 2.27 (m, 4 H), 2.96 (t, 2 H), 3.35 (s, 2 H), 3.94 (m, 5 H), 4.29 (t, 2 H), 6.15 (d, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 8.50 (s, 1 H),



9.76 (s, 1 H); MS: 557.2 (M+H).

实施例 59: 4-(2, 4-二氯苯胺基)-7-甲氧基-6-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.61 (m, 4 H), 2.40 (m, 4 H), 2.95 (t, 3 H), 3.50 (s, 2 H),  
5 3.93 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.25 (t, 2 H), 6.15 (d, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 7.20 (s, 1  
H), 7.50 (dd, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 9.55  
(s, 1 H); MS: 559.4 (M+H).

实施例 60: 4-(3, 5-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[2-[5-(4-吗啉基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉

10 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.32 (m, 4 H), 2.97 (t, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 3.51 (m, 4 H),  
3.95 (m, 5 H), 4.30 (t, 2 H), 6.19 (d, 1 H), 6.26 (d, 1 H), 6.92 (t, 1 H), 7.25 (s, 1  
H), 7.71 (d, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.66 (s, 1 H); MS: 543.1 (M+H).

实施例 61: 4-(3, 4-亚甲基二氧基苯胺基)-7-甲氧基-6-[[2-[5-(4-吗啉基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

15 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.79 (m, 4 H), 2.79 (t, 2 H), 3.68 (m, 4 H), 3.95 (m, 7  
H), 4.30 (t, 2 H), 6.06 (s, 2 H), 6.36 (d, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 7.08  
(d, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H); MS: 551.2  
(M+H).

实施例 62: 4-(3-氟-4-溴苯胺基)-7-甲氧基-6-[[2-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

20 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.70 (s, 6 H), 2.99 (t, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.00 (s, 2 H),  
4.31 (m, 4 H), 6.44 (d, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.66 (m, 2 H), 7.90 (s,  
1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.58 (s, 1 H); MS: 561.1 (M+H).

实施例 63: 4-(2, 4, 5-三氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[2-[5-(4-吗啉基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

25 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.80 (m, 4 H), 2.98 (t, 2 H), 3.68 (m, 4 H), 3.96 (s, 7  
H), 4.30 (t, 2 H), 6.37 (d, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.84  
(s, 1 H), 8.43 (s, 1 H); MS: 260.9 (M+H).

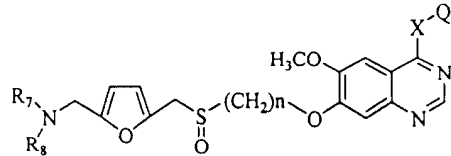
实施例 64: 4-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯胺基]-7-甲氧基-6-[[2-[5-(N-甲基丁

胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

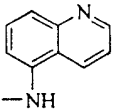
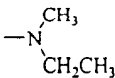

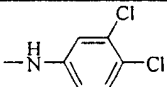

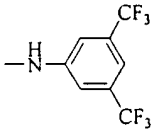
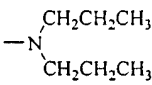
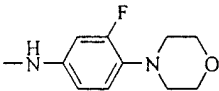
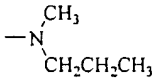
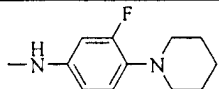
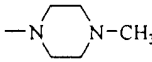

MS: 610.0 (M+H)

实施例 65: 4-(4-甲氧基苯甲胺基)-7-甲氧基-6-[[2-[5-(N-甲基乙胺基)甲基咪喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹啉草酸盐

5 MS: 523.2 (M+H).



实施例	-X-Q <sub>1</sub>	n	-NR <sub>7</sub> R <sub>8</sub>	成盐
66		3		—
67		3		—
68		3		COOH   COOH
69		3		COOH   COOH
70		3		—
71		3		COOH   COOH
72		3		COOH   COOH
73		3		COOH   COOH
74		2		COOH   COOH
75		2		COOH   COOH
76		2		COOH   COOH
77		2		—
78		2		—
79		2		—
80		2		COOH   COOH

81		2		
82		2		—
83		2		—
84		2		—
85		2		

实施例 66: 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(二甲氨基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉

按照实施例 1 方法制备得到 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-((二  
5 甲氨基)甲基咪喃-2-]甲硫基]丙氧基]喹啉草酸盐, 然后将该化合物 1.0 g  
(1.8 mmol)加入冰醋酸 30 mL 中, 搅拌使其溶解, 0~10°C 向反应液中滴加  
30%的双氧水 0.3 g (2.8 mmol), 0-5°C 反应 6-8 h, 薄层监测反应进行。反  
应毕, 减压蒸除冰乙酸, 将残留液用少量水稀释, 以 0.1 mol/L 氢氧化钠  
水溶液调 pH 值到 10, 二氯甲烷提取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸镁  
10 干燥, 减压蒸干, 得浅黄色固体粉末 0.5 g (收率: 52.1%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.23 (s, 6 H), 2.35 (m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 3.42 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.09 (s, 2 H), 4.22 (t, 2 H), 6.20 (d, 1 H), 6.35 (d, 1 H), 7.12~7.18 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H); MS: 547.1 (M+H).

15 选择合适的原料, 首先按照实施例 1 的方法制备得到甲硫基取代的化合物, 然后按照实施例 66 方法进行氧化反应, 分别制得实施例 67-104 化合物:

实施例 67: 4-(4-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉

20  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 1.75 (s, 4 H), 2.32 (m, 2 H), 2.53 (m, 2 H), 2.67 (m, 2 H), 2.88 (m, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.18 (t, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 6.21

(d, 1 H), 6.33 (d, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 7.80 (d, 2 H), 8.59 (s, 1 H); MS: 605.1 (M+H).

实施例 68: 4-(3-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(二甲胺基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉草酸盐

5 MS: 579.2 (M+H).

实施例 69: 4-(3-三氟甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(1-哌啶基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉草酸盐

MS: 619.2 [M+H].

实施例 70: 4-(4-三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(4-吗啉基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.37 (m, 2 H), 2.44 (m, 4 H), 2.90 (m, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.69 (m, 4 H), 3.96 (s, 3 H), 4.09 (s, 2 H), 4.22 (t, 2 H), 6.22 (d, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.64 (d, 2 H), 7.91 (d, 2 H), 8.55 (s, 1 H); MS:605.1[M+H].

15 实施例 71: 4-(3-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.61 (m, 4 H), 2.25 (m, 2 H), 2.41 (m, 4 H), 2.88 (m, 1 H), 2.99 (m, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.15 (d, 1 H), 4.27 (d, 1 H), 4.30 (d, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 20 7.89 (d, 1 H), 8.20~8.25 (m, 2 H), 8.54 (s, 1 H), 9.66 (s, 1 H); MS: 539.5 [M+H].

实施例 72: 4-(4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[3-[5-(N-甲基丙胺基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 0.85 (t, 3 H), 1.59 (m, 2 H), 2.21 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 25 2.78 (t, 2 H), 2.89 (m, 1 H), 2.989 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.18 (s, 2 H), 4.32~4.37 (m, 4 H), 6.52 (d, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.78 (t, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H); MS: 541.2 [M+H].

实施例 73: 4-[(喹啉-5-)胺基]-6-甲氧基-7-[[3-[5-(二甲胺基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉草酸盐

30 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.24 (m, 2 H), 2.71 (s, 6 H), 2.90 (m, 1 H), 3.01 (m, 1

H), 3.40 (s, 3 H), 4.19 (d, 1 H), 4.34 (m, 4 H), 4.36 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.95 (d, 1 H); MS: 546.3 [M+H].

5 实施例 74: 4-(4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(4-吗啉基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹唑啉草酸盐

$^1\text{H-NMR(DMSO)}$ : 2.58 (m, 4 H), 3.16 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 3.61 (m, 4 H), 3.73 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 4.27 (d, 1 H), 4.43 (d, 1 H), 4.47 (m, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 6.42 (d, 1 H), 6.46 (d, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.77 (dd, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 9.64 (s, 1 H); MS: 541.2 (M+H).

10 实施例 75: 4-(4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹唑啉草酸盐

$^1\text{H-NMR(DMSO)}$ : 2.72 (m, 7 H), 3.13 (m, 4 H), 3.16 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 3.59 (d, 3 H), 3.83 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 4.24 (d, 1 H), 4.39 (d, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 15 7.78 (dd, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 9.61 (s, 1 H); MS: 554.1 (M+H).

实施例 76: 4-(4-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基环丙胺基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹唑啉草酸盐

$^1\text{H-NMR(DMSO)}$ : 0.50~0.56 (m, 4 H), 2.14 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 3.20 (m, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.99 (s, 2 H), 4.27 (d, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 20 4.48 (m, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 6.47 (s, 2 H), 7.25 (t, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.77 (dd, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 9.70 (s, 1 H); MS: 525.1 (M+H).

实施例 77: 4-(2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹唑啉

$^1\text{H-NMR(CDCl}_3)$ : 2.35 (s, 6 H), 3.13 (m, 1 H), 3.32 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 25 H), 4.02 (s, 3 H), 4.19 (d, 1 H), 4.38 (d, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 6.32 (d, 1 H), 6.48 (d, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.11~7.23 (m, 3 H), 7.30 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 8.51 (t, 1 H), 8.69 (s, 1 H); MS: 449.2 (M+H).

实施例 78: 4-(2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹唑啉

30  $^1\text{H-NMR(CDCl}_3)$ : 1.82 (m, 4 H), 2.62 (m, 4 H), 3.13 (m, 1 H), 3.30 (m, 1

H), 3.68 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 4.20 (d, 1 H), 4.37 (d, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 6.27 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.09~7.21 (m, 3 H), 7.30 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 8.53 (t, 1 H), 8.71 (s, 1 H); MS: 525.2 (M+H).

5 实施例 79: 4-(2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(4-吗啉基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹啉

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.50 (m, 4 H), 3.16 (m, 1 H), 3.34 (m, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 3.74 (m, 4 H), 4.03 (s, 3 H), 4.22 (d, 1 H), 4.40 (d, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 6.27 (d, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.11~7.25 (m, 3 H), 7.32 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 8.50 (t, 1 H), 8.71 (s, 1 H); MS: 541.1 (M+H).

10 实施例 80: 4-(2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基丙胺基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 0.88 (t, 3 H), 1.64 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.89 (m, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 3.21 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.30 (d, 1 H), 4.48 (d, 1 H), 4.58 (m, 2 H), 6.57 (d, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 7.31 (m, 4 H), 7.54 (t, 15 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H); MS: 527.2 (M+H).

实施例 81: 4-[(喹啉-5-)胺基]-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基乙胺基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.23 (t, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 3.05 (m, 2 H), 3.21 (m, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.32 (d, 1 H), 4.37 (t, 3 H), 4.49 (d, 1 H), 4.52 20 (m, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.85 (t, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.05 (m, 1 H), 8.29 (m, 2 H), 8.95 (m, 1 H); MS: 546.1 (M+H).

实施例 82: 4-(3, 4-二氯苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(1-哌啶基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹啉

25 MS: 589.0 (M+H).

实施例 83: 4-(3, 5-双三氟甲基苯胺基)-6-甲氧基-7-[[2-[5-(二丙胺基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹啉

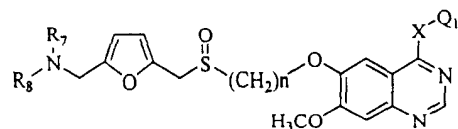
MS: 643.1 (M+H).

30 实施例 84: 4-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯胺基]-6-甲氧基-7-[[2-[5-(N-甲基丙胺基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹啉

MS: 612.4 (M+H).

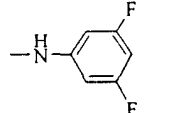
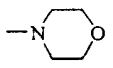
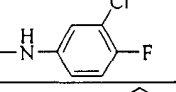

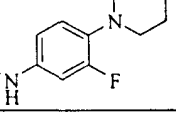

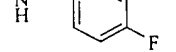
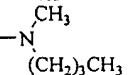

实施例 85: 4-[3-氟-4-(1-哌啶基)苯胺基]-6-甲氧基-7-[[2-[5-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹啉

MS: 637.3 (M+H).



5

实施例	-X-Q <sub>1</sub>	n	-NR <sub>7</sub> R <sub>8</sub>	成盐
86		3		—
87		3		—
88		3		$\begin{matrix} \text{COOH} \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$
89		3		—
90		3		—
91		3		—
92		3		—
93		3		—
94		3		—
95		3		—
96		3		—
97		3		—
98		3		$\begin{matrix} \text{COOH} \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$
99		2		—

100		2		—
101		2		—
102		2		—
103		2		

实施例 86: 4-(3-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(N-甲基丙胺基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 0.85 (t, 3 H), 1.61 (m, 2 H), 2.09 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.70 (t, 2 H), 2.86 (t, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.23 (t, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.22~8.24 (m, 2 H), 8.55 (s, 1 H); MS: 541.2 (M+H).

实施例 87: 4-(3-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(4-吗啉基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.26 (m, 2 H), 2.33 (m, 4 H), 2.88 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 3.44 (s, 2 H), 3.51 (m, 4 H), 3.96 (s, 3 H), 4.15 (d, 1 H), 4.27~4.31 (m, 3 H), 6.29 (d, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.20~8.24 (m, 2 H), 8.54 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H); MS: 555.1 (M+H).

实施例 88: 4-(4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.87 (m, 4 H), 2.08 (m, 2 H), 2.69 (t, 2 H), 3.19 (m, 4 H), 3.83 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.21 (t, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 6.37 (d, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.23 (d, 2 H), 7.78 (t, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H); MS: 539.4 (M+H).

实施例 89: 4-(3-溴苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-哌啶基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.29 (m, 2 H), 1.41 (m, 4 H), 2.23 (t, 2 H), 2.29 (s, 2 H), 2.78 (m, 1 H), 2.97 (m, 1 H), 3.38 (m, 4 H), 3.95 (s, 3 H), 4.16 (d, 1 H),



4.28 (d, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 6.24 (d, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.86~7.89 (m, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 9.51 (s, 1 H); MS: 613.5 (M+H).

5 实施例 90: 4-(3-三氟甲基苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉

MS: 589.2 (M+H).

实施例 91: 4-(3-三氟甲基苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(N-甲基丙胺基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉

MS: 591.2 (M+H).

10 实施例 92: 4-(3-三氟甲基苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉

MS: 563.2 (M+H).

实施例 93: 4-(3, 4-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉

15 MS: 557.2 (M+H).

实施例 94: 4-(3-氟-4-溴苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(4-吗啉基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.24 (t, 2 H), 2.40 (m, 4 H), 2.89 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 3.52 (m, 6 H), 3.96 (s, 3 H), 4.16 (d, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 4.30 (d, 1 H), 6.32  
20 (d, 1 H), 6.39 (d, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 9.62 (s, 1 H); MS: 634.8 (M+H).

实施例 95: 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(二甲胺基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉

MS: 547.2 (M+H).

25 实施例 96: 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉

MS: 573.1 (M+H).

实施例 97: 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(N-甲基乙胺基)甲基呋喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉

30 MS: 561.2 (M+H).

实施例 98: 4-(3-三氟甲基-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[3-[5-(二甲胺基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]丙氧基]喹啉草酸盐

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.10 (s, 6 H), 2.24 (m, 2 H), 2.90 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 3.37 (t, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.14 (d, 1 H), 4.25-4.29 (m, 3 H), 6.26 (d, 1 H),  
5 6.37 (d, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.53 (t, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.26 (m, 2 H), 8.51 (s, 1 H); MS: 581.3 (M+H).

实施例 99: 4-(2, 4-二氯苯胺基)-7-甲氧基-6-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹啉

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.65 (m, 4 H), 2.43 (m, 4 H), 3.19 (m, 1 H), 3.42 (m, 1  
10 H), 3.54 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.24 (d, 1 H), 4.41 (d, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 6.26 (d, 1 H), 6.39 (d, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 9.56 (s, 1 H); MS: 547.8 (M+H).

实施例 100: 4-(3, 5-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[2-[5-(4-吗啉基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹啉

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.49 (m, 4 H), 3.23 (m, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 3.58 (m, 6  
15 H), 3.96 (s, 3 H), 4.27 (d, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 6.37 (d, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 6.92 (t, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.92 (d, 2 H), 8.61 (s, 1 H), 9.67 (s, 1 H); MS: 559.4 (M+H).

实施例 101: 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹啉

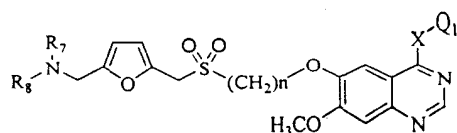
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.66 (m, 4 H), 2.47 (m, 4 H), 3.23 (m, 1 H), 3.35 (m, 1  
20 H), 3.57 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.25 (d, 1 H), 4.43 (d, 1 H), 4.56 (t, 2 H), 6.28 (d, 1 H), 6.41 (d, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.45 (t, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H); MS: 559.1 (M+H).

实施例 102: 4-[3-氟-4-(1-哌啶基)苯胺基]-7-甲氧基-6-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹啉

MS: 608.3 (M+H).

实施例 103: 4-(4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[2-[5-(N-甲基丁胺基)甲基咪喃-2-]甲基亚磺酰基]乙氧基]喹啉

30 MS: 539.6 (M+H).



实施例	—X—Q <sub>1</sub>	n	—NR <sub>7</sub> R <sub>8</sub>	成盐
104		2		—
105		2		—

实施例 104: 4-(3, 4-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[2-[5-(N-甲基乙胺基)甲基呋喃-2-]甲基磺酰基]乙氧基]喹唑啉

- 5 按照实施例 1 方法制备得到 4-(3, 4-二氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[[2-[5-(1-吡咯烷基)甲基呋喃-2-]甲硫基]乙氧基]喹唑啉草酸盐, 然后将该化合物 1.05 g (2.0 mmol) 加入冰醋酸 30 mL 中, 搅拌使其溶解, 25-30℃ 向反应液中滴加 30% 的双氧水 0.6 g (2.8 mmol), 25℃ 反应 8-12 h, 薄层监测反应进行。反应毕, 减压蒸除冰乙酸, 将残留液用少量水稀释, 以 0.1 mol/L 氢氧化钠水溶液调 pH 值到 10, 二氯甲烷提取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸干, 得浅黄色固体粉末 0.45 g (收率: 40.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 1.69 (m, 4 H), 2.57 (m, 4 H), 3.70 (s, 2 H), 3.79 (t, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.56 (t, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 6.38 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.06 (m, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 9.62 (s, 1 H); MS: 559.1 (M+H).

实施例 105: 4-(3-氟-4-溴苯胺基)-7-甲氧基-6-[[2-[5-(4-吗啉基)甲基呋喃-2-]甲基磺酰基]乙氧基]喹唑啉

按照实施例 104 的方法制备。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO): 2.86 (d, 2 H), 3.46 (m, 4 H), 3.66 (d, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.07 (m, 2 H), 4.30 (d, 1 H), 4.44~4.51 (m, 5 H), 6.55 (d, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.66 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 9.77 (s, 1 H); MS: 636.7 (M+H).

### 本发明产物的药理研究

对按照本发明的上式 I 的喹唑啉类衍生物进行了体外蛋白酪氨酸激酶

抑制活性筛选和体外抗肿瘤活性筛选。

### 一、蛋白酪氨酸激酶抑制活性筛选

(1)在 96 孔板的每孔中加入 50uL 的激酶反应液。在 96 孔板的 2-11 列加入受试样品 10uL (浓度为  $9 \mu\text{g/mL}$ )，用排枪在 1 和 12 列加入激酶反应液 10uL。在 96 孔板的每孔中加入 50uL 的大鼠脑组织酪氨酸提取液 [蛋白质含量约为  $0.4\text{mg/mL}$ ]。振荡混匀。37°C 孵育 1 小时。以 200uL 的洗脱液洗 3 次。

(2) 用 personal pipettor 在 96 孔板的每孔中加入 100uL 的用洗脱液 2000 倍稀释的连有辣根过氧化物酶 (HRP) 的抗磷酸多肽抗体液。振荡混匀。室温孵育 30 分钟。

(3) 以洗脱液洗 3 次。

(4) 每孔加入 100uL 邻苯二胺溶液。室温下避光孵育 7-10 分钟。

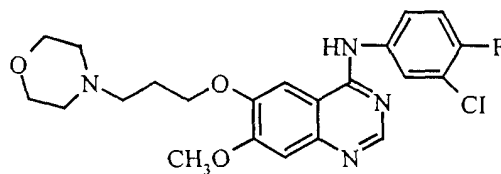
(5) 每孔中加入 100uL 1mol/L 硫酸以终止反应。

(6) 在 30 分钟内用酶标仪测定在 492 nm 处的吸光度。

(7) 由酶标仪测定的样品吸光度和同板测定的未加药物的对照吸光度计算药物对蛋白酪氨酸激酶的抑制率。计算方法如下：

$$\text{抑制率}\% = (\text{对照 OD} - \text{样品 OD}) / (\text{对照 OD} - \text{空白 OD}) \times 100\%$$

所述对照品是 Astra Zeneca 公司研制的作为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的 Iressa，结构式如下，



体外实验证明其可抑制前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌。

随机选择的部分化合物抑制蛋白酪氨酸激酶活性结果见表 1。

表 1

实施例序号	浓度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	抑制率 (%)
Iressa(对照品)	9	80
实施例 1	9	81

实施例 4	9	82
实施例 18	9	79
实施例 29	9	72
实施例 33	9	76
实施例 35	9	86
实施例 45	9	85
实施例 49	9	84
实施例 51	9	85
实施例 57	9	80
实施例 69	9	86
实施例 90	9	79
实施例 91	9	84
实施例 92	9	81
实施例 93	9	85
实施例 95	9	80
实施例 96	9	79
实施例 104	9	79

## 二、体外抗口腔癌和胃癌肿瘤活性测试

(1) 细胞复苏并传代 2-3 次稳定后，用胰蛋白酶溶液（0.25%）使其从培养瓶底部消化下来。将细胞消化液倒入离心管中而后加入培养液以终止消化。将离心管在 1300r/min 下离心 3 min，轻轻弃去上清液后加入 5 mL 培养液，吹打混匀细胞，吸取 10 uL 细胞混悬液加入细胞计数板中计数，调整细胞浓度为  $10^4$  个/孔。96 孔板中除 A1 孔为空白孔不加细胞外，其余皆加入 100 uL 细胞混悬液。将 96 孔板放入培养箱中培养 24 h。

(2) 用 50  $\mu$ l 二甲基亚砷溶解受试样品，然后加入适量培养液，使样品溶解成 2 mg/mL 药液。然后在 24 孔板中将样品稀释为 16, 8, 4, 2, 1  $\mu$ g/mL。每个浓度加入 3 孔，其中周围两行两列细胞长势受环境影响较大，只作为空白细胞孔使用。将 96 孔板放入培养箱中培养 24 h。

(3) 将 96 孔板中带药培养液弃去，用磷酸缓冲溶液(PBS)将细胞冲洗两遍，在每孔中加入 MTT（四氮唑）（0.5 mg/mL）100 uL 放入培养箱中 4 h 后，弃去 MTT 溶液，加入二甲基亚砷 100 uL。在磁力振荡器上振荡使存活细胞与 MTT 反应产物甲臜充分溶解，放入酶标仪中测定结果。通过 Bliss 法可求出药物  $IC_{50}$  值。

化合物的抑制口腔癌和胃癌细胞活性结果见表 2。

表 2

实施例序号	IC <sub>50</sub> KB (口腔癌细胞) (ug/mL)	IC <sub>50</sub> SGC-7901 (胃癌细胞) (ug/mL)
Iressa(对照品)	7.86	6.11
实施例 1	2.43	1.95
实施例 2	5.02	3.63
实施例 3	5.06	4.53
实施例 4	3.38	5.27
实施例 5	4.47	4.23
实施例 6	2.23	8.76
实施例 12	2.94	9.07
实施例 15	5.16	7.20
实施例 16	3.42	2.90
实施例 17	7.2	8.53
实施例 18	0.2	0.02
实施例 19	3.93	3.68
实施例 20	6.59	6.87
实施例 27	5.90	2.61
实施例 28	4.45	5.84
实施例 29	2.25	3.21
实施例 30	3.09	5.09
实施例 31	4.35	4.81
实施例 32	5.05	4.78
实施例 33	6.23	3.96
实施例 35	1.39	3.88
实施例 36	8.15	6.19
实施例 45	2.81	1.91
实施例 46	3.56	4.32
实施例 47	7.87	5.6
实施例 48	0.79	1.43
实施例 49	7.05	6.41
实施例 57	2.93	3.89
实施例 68	2.03	2.42
实施例 69	1.7	0.39
实施例 90	6.46	6.61
实施例 92	6.72	4.77
实施例 93	7.02	6.25
实施例 95	5.80	6.23
实施例 96	3.67	4.67
实施例 97	7.19	7.14

实施例 105	3.56	4.69
---------	------	------

### 三、化合物抗肝癌细胞活性测试

(1) 选用对数生长期的贴壁人肝癌肿瘤细胞 Bel-7402，用胰酶消化后，用 10%小牛血清的 RPMI1640 培养液配成 40000 个/mL 的细胞悬液，接种在 96 孔培养板中，每孔接种 200 uL，37℃，5%CO<sub>2</sub> 培养 24 h。

5 (2) 实验组换新的含 5 ng/mL 样品的培养液，对照组则换含等体积溶剂的培养液，每孔设 3~5 个复孔，37℃，5%CO<sub>2</sub> 培养 3 d。

(3) 弃去上清液，每孔加入 100 uL 新鲜配制的 0.5 mg/mL MTT 的无血清培养液，37℃继续培养 4h。小心弃上清液，并加入 200 uL 二甲基亚砷溶解 MTT 甲臞沉淀，用微型超声振荡器混匀后，在酶标仪上测定  
10 波长 544 nm 处的光密度值。结果见表 3。

Bel-7402 肿瘤细胞生长抑制率 (%) =  $(OD_{\text{对照}} - OD_{\text{实验}}) / (OD_{\text{对照}} - OD_{\text{空白}}) \times 100\%$

表 3

实施例序号	Bel-7402 生长抑制率 (%)	实施例序号	Bel-7402 生长抑制率 (%)
实施例 1	86.31	实施例 33	89.09
实施例 2	85.19	实施例 34	74.27
实施例 3	80.87	实施例 35	69.33
实施例 4	78.93	实施例 36	87.94
实施例 5	90.80	实施例 45	87.57
实施例 6	92.36	实施例 46	87.48
实施例 12	89.06	实施例 47	84.50
实施例 15	81.48	实施例 48	71.80
实施例 16	75.26	实施例 49	69.25
实施例 17	64.13	实施例 50	75.19
实施例 18	82.20	实施例 51	78.29
实施例 19	70.57	实施例 57	86.53
实施例 20	78.59	实施例 68	79.58
实施例 27	61.51	实施例 69	86.35
实施例 28	60.66	实施例 90	87.80
实施例 29	89.09	实施例 92	86.80
实施例 30	85.97	实施例 95	72.79
实施例 31	84.46	实施例 96	66.30
实施例 32	84.32	实施例 97	73.21

从上述试验结果可以清楚地看出，本发明所要保护的通式 (I) 的化合物，具有优异的蛋白酪氨酸激酶抑制活性和抗癌活性。另外，本发明所要保护的通式 (I) 的化合物，还具有一定的治疗和/或防止动脉硬化以及牛皮癣的药理活性。因此本发明的化合物具有很好的工业应用前景。