

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99811489.8

C07D215/54

A61K 31/47 C07D401/12

C07D417/12 C07D215/56

C07D401/04 C07D491/10

C07D405/12 C07D413/12

//(C07D491/10 317: 00 211: 00)

[43]公开日 2001年10月31日

[11]公开号 CN 1320118A

[22]申请日 1999.9.22 [21]申请号 99811489.8

[30]优先权

[32]1998.9.29 [33]US [31]09/162,289

[86]国际申请 PCT/US99/22056 1999.9.22

[87]国际公布 WO00/18740 英 2000.4.6

[85]进入国家阶段日期 2001.3.29

[71]申请人 美国氰胺公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 A·威斯纳 H·R·周 D·M·伯杰

M·B·小弗洛伊德 P·R·哈曼

N·张 P·弗罗斯特

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

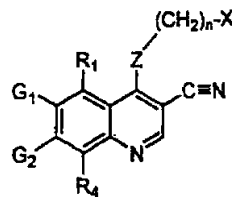
代理人 徐 迅

权利要求书 26 页 说明书 83 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 作为蛋白质酪氨酸激酶抑制剂的取代的 3-氰基喹啉

[57]摘要

本发明提供了式 1 化合物或其药学上可接受的盐,其中 R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, Z, X 和 n 如文中定义,它可用作抗肿瘤剂和用于治疗多囊肾疾病。

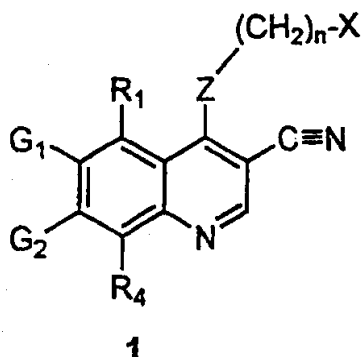


(1)

ISSN 1008-4274

# 权 利 要 求 书

1. 一种具有式 1 结构的化合物或其药学上可接受的盐:



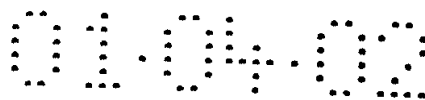
5 其中:

X 是 3-7 个碳原子的环烷基, 它可被一个或多个 1-6 个碳原子的烷基任选取代; 或是吡啶基、嘧啶基或苯环; 其中吡啶基、嘧啶基或苯环可被选自下列的取代基任选地单、二或三取代: 卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰氧甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的烷氧羰基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷氧基、巯基和苯甲酰氨基;

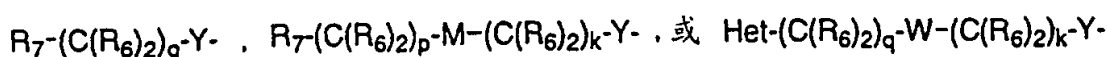
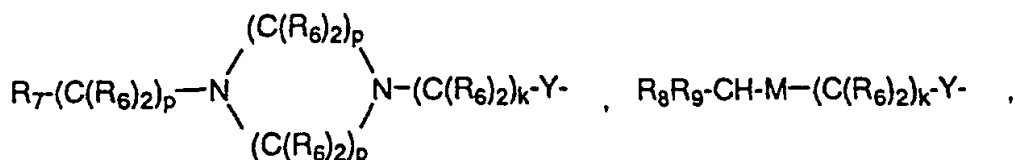
Z 是-NH-, -O-, -S-或-NR-;

R 是 1-6 个碳原子的烷基或 2-7 个碳原子的烷羰基;

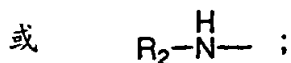
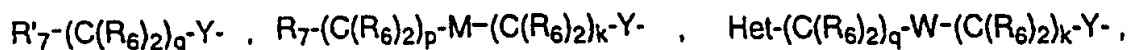
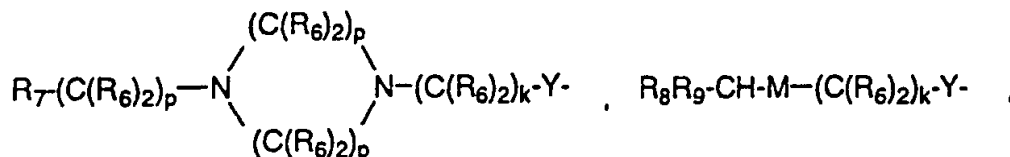
20 G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> 和 R<sub>4</sub> 各自独立为: 氢、卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、2-6 个碳原子的链烯氧基、2-6 个碳原子的炔氧基、羟甲基、卤代甲基、1-6 个碳原子的烷酰氧基、3-8 个碳原子的链烯酰氧基、3-8 个碳原子的炔酰氧基、2-7 个碳原子的烷酰氧甲基、4-9 个碳原子的链烯酰氧甲基、4-9 个碳原子的炔酰氧甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、1-6 个碳原子的烷基磺酰基、1-6 个碳原子的烷基亚磺酰氨基、2-6 个碳原子的链烯基亚磺酰氨基、2-6 个碳原子的炔基亚磺酰氨基



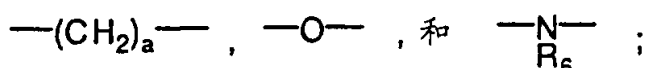
基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、  
 2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苄基、氨基、羟基氨基、1-4  
 个碳原子的烷氧基氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、N-  
 烷基氨基甲酰基、N,N-二烷基氨基甲酰基、4-12 个碳原子的 N-烷基-N-链烯基氨基、  
 5 6-12 个碳原子的 N,N-二链烯基氨基、苯基氨基、苄基氨基、



条件是  $G_1$  或  $G_2$  任一或两者必须是选自下列的基团



Y 是选自下列的二价基团



10

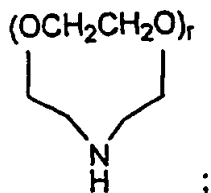
$R_7$  是  $-NR_6R_6$ ,  $-J$ ,  $-OR_6$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , 或  $-NR_6(OR_6)$ ;

$R'_7$  是  $-NR_6(OR_6)$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , 1-6 个碳原子的链烯氧基、1-6 个碳原子的炔氧基、  
 4-12 个碳原子的 N-烷基-N-链烯基氨基、6-12 个碳原子的 N,N-二链烯基氨基、4-12  
 个碳原子的 N-烷基-N-炔基氨基、4-12 个碳原子的 N-链烯基-N-炔基氨基、或 6-12 个  
 15 碳原子的 N,N-二炔基氨基，条件是链烯基或炔基部分通过饱和碳原子与氮原子或氧  
 原子相连；

M 是  $>NR_6$ ,  $-O-$ ,  $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$ , 或  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

W 是  $>NR_6$ ,  $-O-$  或一个键；

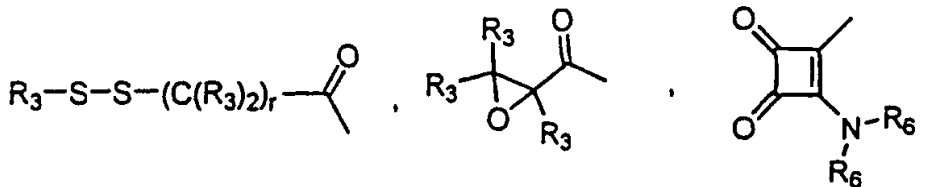
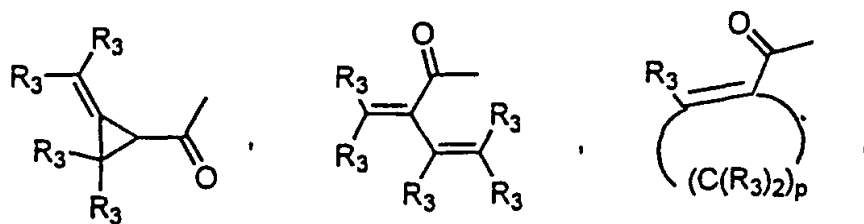
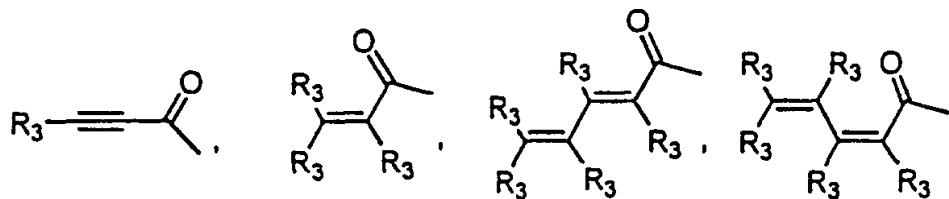
Het 选自：吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉 S-氧化物、硫代吗啉 S,S-二氧化物、哌啶、  
 20 吡咯烷、氮丙啶、吡啶、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、噻唑、噻唑烷、四唑、哌嗪、  
 咪喃、噻吩、四氢噻吩、四氢咪喃、二噁烷、1,3-二氧戊环、四氢吡喃和



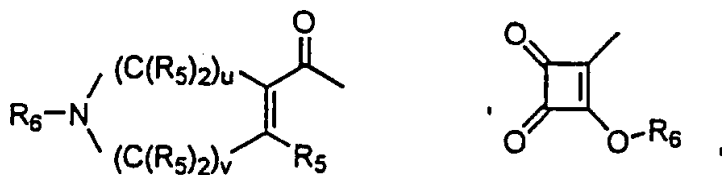
其中杂环的碳或氮被  $R_6$  任选地单或二取代，碳被羟基、 $-\text{N}(\text{R}_6)_2$  或  $-\text{OR}_6$  任选地单或二取代，碳被单价基团  $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{OR}_6$  或  $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{N}(\text{R}_6)_2$  任选地单或二取代，或饱和的碳被二价基团  $-\text{O}-$  或  $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{O}-$  任选地单或二取代；

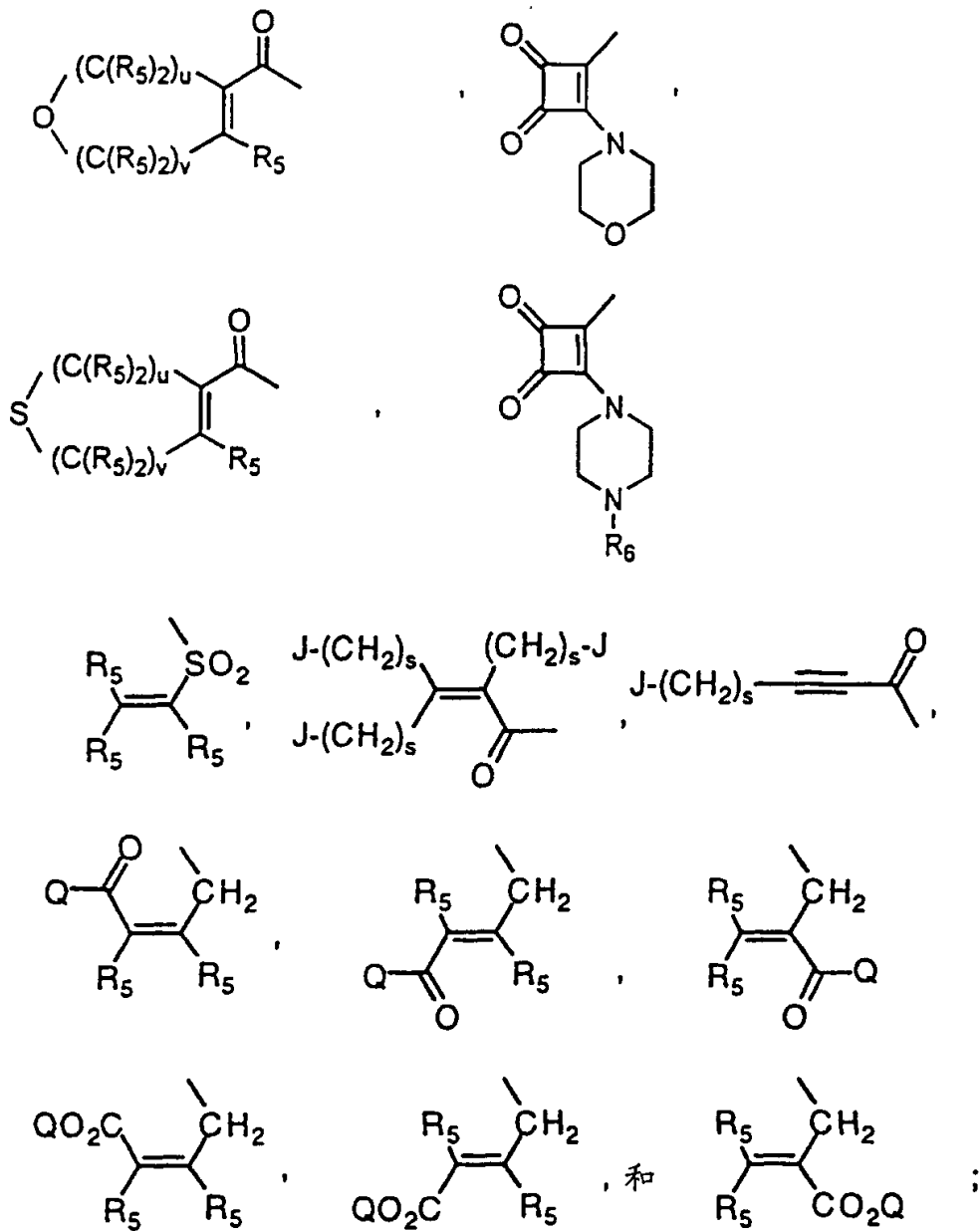
- 5  $R_6$  是氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的环烷基、2-7 个碳原子的烷羰基、2-7 个碳原子的羧基烷基、苯基或被一个或多个卤素任选取代的苯基、1-6 个碳原子的烷氧基、三氟甲基、氨基、1-3 个碳原子的烷基氨基、2-6 个碳原子的二烷基氨基、硝基、氰基、叠氨基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰氧甲基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、羧基、
- 10 2-7 个碳原子的烷氧羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、或 1-6 个碳原子的烷基；

$R_2$  选自下列基团：



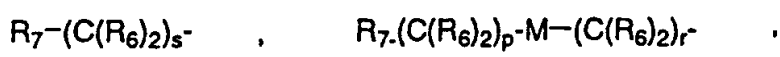
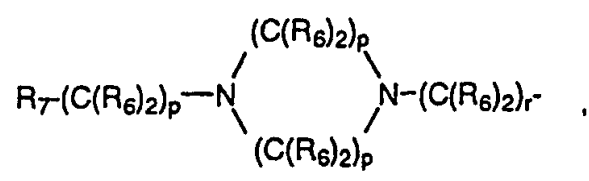
15



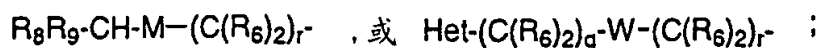
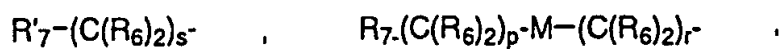
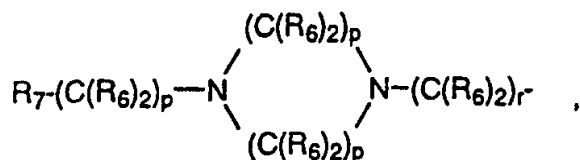


5

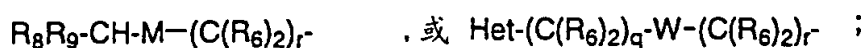
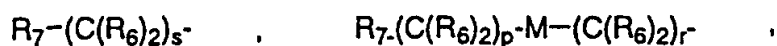
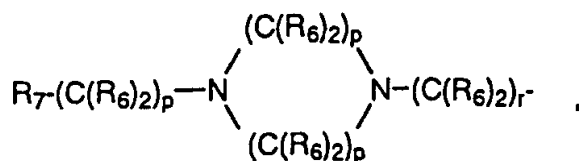
$R_3$  独立为氢、1-6 个碳原子的烷基、羧基、1-6 个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7 个碳原子的烷羰基、



条件是  $R_3$  基团的至少一个选自下列基团：



$R_5$  独立是氢、1-6 个碳原子的烷基、羧基、1-6 个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7 个碳原子的烷羰基、



- 5  $R_8$  和  $R_9$  各自独立为  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$ , 或  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ;  
 $J$  独立为氢、氯、氟或溴;  
 $Q$  是 1-6 个碳原子的烷基或氢;  
 $a=0$  或  $1$ ;  $g=1-6$ ;  $k=0-4$ ;  $n$  是  $0-1$ ;  $p=2-4$ ;  $q=0-4$ ;  $r=1-4$ ;  $s=1-6$ ;  $u=0-4$  和  $v=0-4$ , 其中  $u+v$  的总数为  $2-4$ ;
- 10 条件是  
 当  $R_6$  是 2-7 个碳原子的链烯基或 2-7 个碳原子的炔基时, 这些链烯基或炔基部分通过饱和碳原子与氮或氧原子相连;  
 其它条件是  
 当  $Y$  是  $-NR_6-$ ,  $R_7$  是  $-NR_6R_6$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , 或  $-NR_6(OR_6)$  时,  $g=2-6$ ;
- 15 当  $M$  是  $-O-$ ,  $R_7$  是  $-OR_6$  时,  $p=1-4$ ;  
 当  $Y$  是  $-NR_6-$  时,  $k=2-4$ ;  
 当  $Y$  是  $-O-$ ,  $M$  或  $W$  是  $-O-$  时,  $k=1-4$ ;  
 当  $W$  不是键,  $\text{Het}$  通过氮原子连接时,  $q=2-4$ ;  
 当  $W$  是键,  $\text{Het}$  通过氮原子连接,  $Y$  是  $-O-$  或  $-NR_6-$  时,  $k=2-4$ 。
- 20 2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $Z$  是  $-NH-$ ,  $n$  为 0。
3. 根据权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $X$  是任选取代的



苯基。

4. 根据权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R<sub>1</sub>和R<sub>4</sub>是氢。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，它是：

- 5 a) 甲基-1,2,5,6-四氢-吡啶-3-甲酸[4-(3-溴-苯基氨基)-3-氰基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；
- b) N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-(N-烯丙基-N-甲基氨基)-2-丁炔酰胺或其药学上可接受的盐；
- c) N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-(N-甲氧基乙基-N-甲基氨基)-2-丁炔酰胺或其药学上可接受的盐；
- 10 d) N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-(双-(2-甲氧基乙基)氨基)-2-丁炔酰胺或其药学上可接受的盐；
- e) 4-甲氧基甲氧基-丁-2-炔酸[4-(3-溴-苯基氨基)-3-氰基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；
- f) 4-(4-氯-2-氟-苯基氨基)-6-甲氧基-7-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-喹啉-3-腈或其药学上可接受的盐；
- 15 g) 4-(2-甲氧基-乙氧基)-丁-2-炔酸[4-(3-溴-苯基氨基)-3-氰基喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；
- h) 4-((2S)-2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基)丁-2-炔酸[4-(3-溴苯基氨基)-3-氰基喹啉-6-基]酰胺或其药学上可接受的盐；
- 20 i) 4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)丁-2-炔酸[4-(3-溴苯基氨基)-3-氰基喹啉-6-基]酰胺或其药学上可接受的盐；
- j) 4-(3-溴-苯基氨基)-6-(2-乙氧基-3,4-二氧化代-环丁-1-烯基氨基)-喹啉-3-腈或其药学上可接受的盐；
- k) 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；
- 25 l) (S)-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺二盐酸盐或其药学上可接受的盐；
- m) 4-(3-羟基甲基-哌啶-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；
- 30 n) 4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；
- o) 4-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基



-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

p) 4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

5 q) 4-(3-羟基-4-甲基-苯基氨基)-6-甲氧基-7-(3-吡啶-4-基-丙氧基)-喹啉-3-腈或其药学上可接受的盐；

r) 4-二烯丙基氨基-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

s) 4-[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

10 t) 4-([1,3]二氧戊环-2-基甲基-氨基)-丁-2-烯酸 3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

u) 4-[双-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

15 v) 4-硫代吗啉-4-基-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

w) 4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

x) 4-(1,4,7-三氧杂-10-氮杂-环十二烷-10-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

20 y) 4-(甲氧基-甲基-氨基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

z) 4-(4-羟基-哌啶-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

25 aa) 4-[1,4']二哌啶基-1'-基-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

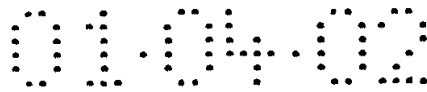
bb) 4-噻唑烷-3-基-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

cc) 3-{3-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基氨基甲酰基]-烯丙基}-4-甲基-噻唑-3-鎓溴化物或其药学上可接受的盐；

30 dd) 4-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

ee) 4-[双-(2-羟基-丙基)-氨基]-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基





-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

ff) 4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

gg) 4-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

hh) 4-(2,5-二甲基-吡咯烷-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

ii) 4-(4,4-二羟基-哌啶-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

jj) 4-(3-氯-4-氟-苯胺基)-7-甲氧基-6-吡咯烷-1-基-喹啉-3-脒或其药学上可接受的盐；

kk) 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(1H-吡咯-1-基)-3-喹啉脒或其药学上可接受的盐；

ll) 6-(1-吡丙啶基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-3-喹啉脒或其药学上可接受的盐；

mm) 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-丁-2-烯酸[4-(3-溴-苯基氨基)-3-氰基-7-乙氧基-喹啉-6-基]-酰胺或其药学上可接受的盐；

nn) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-[3-(4-羟基-哌啶-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-脒或其药学上可接受的盐；

oo) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-{3-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丙氧基}-6-甲氧基-喹啉-3-脒或其药学上可接受的盐；

pp) 4-(2-溴-4-氯-苯基氨基)-7-{2-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-乙氧基}-6-甲氧基-喹啉-3-脒或其药学上可接受的盐；

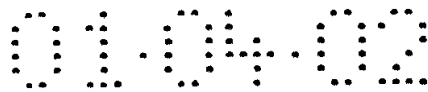
qq) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-{3-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-丙氧基}-6-甲氧基-喹啉-3-脒或其药学上可接受的盐；

rr) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-6-甲氧基-7-(3-硫代吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-3-脒或其药学上可接受的盐；

ss) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-6-甲氧基-7-[3-(2-甲氧基-乙基氨基)-丙氧基]-喹啉-3-脒或其药学上可接受的盐；

tt) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-喹啉-3-脒或其药学上可接受的盐；

uu) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-[3-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-丙氧基]-6-甲氧基



基-喹啉-3-脞或其药学上可接受的盐；

vv) 4-(2-溴-4-氯-苯基氨基)-7-{2-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-乙氧基}-6-甲氧基-喹啉-3-脞或其药学上可接受的盐；

5 ww) 4-(2-溴-4-氯-苯基氨基)-7-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-脞或其药学上可接受的盐；

xx) 4-(2-溴-4-氯-苯基氨基)-6-甲氧基-7-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-喹啉-3-脞或其药学上可接受的盐；

yy) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-[3-(2,5-二甲基-吡咯烷-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-脞或其药学上可接受的盐；

10 zz) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-[3-(3-羟基-丙基氨基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-脞或其药学上可接受的盐；

aaa) 1-{3-[3-氰基-4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-6-甲氧基-喹啉-7-基氧]-丙基}-哌啶-4-甲酸乙酯或其药学上可接受的盐；

15 bbb) 7-[3-(4-乙酰基-1-哌嗪基)丙氧基]-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-喹啉脞或其药学上可接受的盐；

ccc) 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(4-吗啉基)-3-喹啉脞或其药学上可接受的盐；

ddd) 7-[3-(4-苄基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-6-甲氧基-喹啉-3-脞或其药学上可接受的盐；

20 eee) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-[3-(2-羟基-乙基氨基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-脞或其药学上可接受的盐；

fff) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-{3-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙氧基}-6-甲氧基-喹啉-3-脞或其药学上可接受的盐；

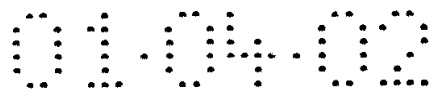
25 ggg) 7-{3-[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-丙氧基}-4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-6-甲氧基-喹啉-3-脞或其药学上可接受的盐；

hhh) 7-{3-[双-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙氧基}-4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-6-甲氧基-喹啉-3-脞或其药学上可接受的盐；

iii) 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(4-吗啉基)-6-硝基-3-喹啉脞或其药学上可接受的盐；

30 jjj) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氰基-7-(4-吗啉基)-6-喹啉基]-2-丁炔酰胺或其药学上可接受的盐；

kkk) 6-氨基-4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(4-吗啉基)-3-喹啉脞或其药学上可接受的盐；



III) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-{[2-(4-吗啉基)乙基]氨基}丙氧基)-3-喹啉脒或其药学上可接受的盐;

mmm) 7-{3-[(2-苯胺基乙基)氨基]丙氧基}-4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-3-喹啉脒或其药学上可接受的盐;

5 nnn) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氰基-7-(4-吗啉基)-6-喹啉基]丙烯酰胺或其药学上可接受的盐;

ooo) 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-{4-[2-(二甲基氨基)乙基]-1-哌嗪基}-6-硝基-3-喹啉脒或其药学上可接受的盐;

10 ppp) 6-氨基-4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-{4-[2-(二甲基氨基)乙基]-1-哌嗪基}-3-喹啉脒或其药学上可接受的盐;

qqq) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氰基-7-{4-[2-(二甲基氨基)乙基]-1-哌嗪基}-6-喹啉基]丙烯酰胺或其药学上可接受的盐;

rrr) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-({2-[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌嗪基]乙基}氨基)-3-喹啉脒或其药学上可接受的盐;

15 sss) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙氧基]-3-喹啉脒或其药学上可接受的盐;

ttt) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙氧基]-3-喹啉脒或其药学上可接受的盐;

20 uuu) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-噻吩基)-3-喹啉脒或其药学上可接受的盐;

vvv) 4-[(E)-2-(2-喹啉基)乙烯基]苯胺或其药学上可接受的盐;

www) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-({2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙基}氨基)-3-喹啉脒或其药学上可接受的盐;

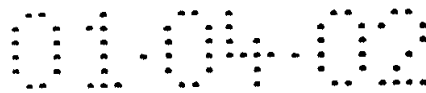
25 xxx) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-({2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基}氨基)-3-喹啉脒或其药学上可接受的盐;

yyy) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-7-(3-噻吩基)-3-喹啉脒或其药学上可接受的盐;

zzz) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙氧基]-3-喹啉脒或其药学上可接受的盐;

30 aaaa) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-7-[3-(1H-咪唑-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉脒或其药学上可接受的盐;

bbbb) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[3-(1H-吡唑-1-基)丙氧基]-3-喹啉



脲或其药学上可接受的盐；

cccc) N-[3-氰基-4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-喹啉基]-N-[4-(4-乙基-1-哌嗪基)丁基]乙酰胺或其药学上可接受的盐；

5 dddd) N-[3-氰基-4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-喹啉基]-N-(3-(4-乙基-1-哌嗪基)丙基)乙酰胺或其药学上可接受的盐；

eeee) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-{3-[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌嗪基]丙氧基}-3-喹啉脲或其药学上可接受的盐；

ffff) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-(1H-吡咯-1-基)-3-喹啉脲或其药学上可接受的盐；

10 gggg) 4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基]-3-喹啉脲或其药学上可接受的盐；

hhhh) 4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙氧基]-3-喹啉脲或其药学上可接受的盐；

15 iiiii) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[3-(1H-四唑-1-基)丙氧基]-3-喹啉脲或其药学上可接受的盐；

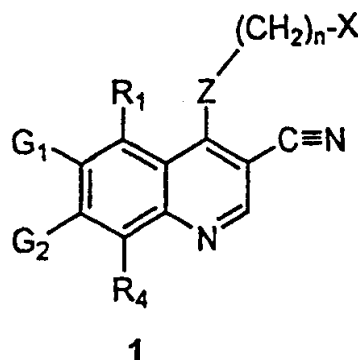
jjjj) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[3-(2H-四唑-2-基)丙氧基]-3-喹啉脲或其药学上可接受的盐；

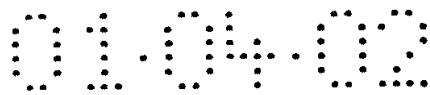
kkkk) 4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基]-3-喹啉脲或其药学上可接受的盐；

20 llll) 4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙氧基]-3-喹啉脲或其药学上可接受的盐；

mmmm) 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-7-{3-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基-3-喹啉脲或其药学上可接受的盐。

25 6. 一种治疗哺乳动物体内需要治疗的肿瘤、抑制该肿瘤生长或根除该肿瘤的方法，该方法包括给予所述哺乳动物有效量的具有以下结构的式 1 化合物或其药学上可接受的盐





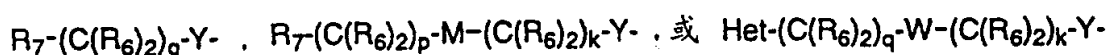
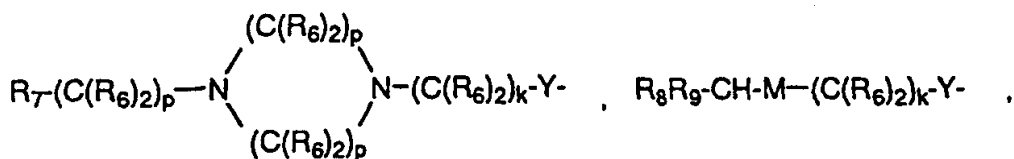
其中:

X 是 3-7 个碳原子的环烷基, 它可被一个或多个 1-6 个碳原子的烷基任选取代; 或是吡啶基、嘧啶基或苯环; 其中吡啶基、嘧啶基或苯环可被选自下列的取代基任选地单、二或三取代: 卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氨基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰氧甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的烷氧羰基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷氧基、巯基和苯甲酰氨基;

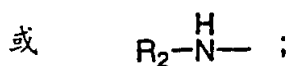
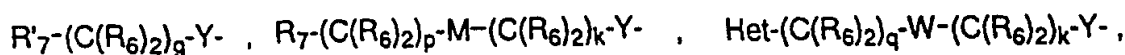
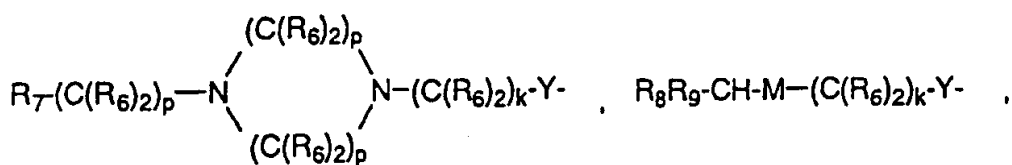
Z 是 -NH-, -O-, -S- 或 -NR-;

R 是 1-6 个碳原子的烷基或 2-7 个碳原子的烷羰基;

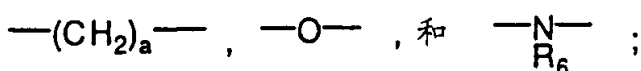
$G_1, G_2, R_1$  和  $R_4$  各自独立为: 氢、卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、2-6 个碳原子的链烯氧基、2-6 个碳原子的炔氧基、羟甲基、卤代甲基、1-6 个碳原子的烷酰氧基、3-8 个碳原子的链烯酰氧基、3-8 个碳原子的炔酰氧基、2-7 个碳原子的烷酰氧甲基、4-9 个碳原子的链烯酰氧甲基、4-9 个碳原子的炔酰氧甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、1-6 个碳原子的烷基磺酰基、1-6 个碳原子的烷基亚磺酰氨基、2-6 个碳原子的链烯基亚磺酰氨基、2-6 个碳原子的炔基亚磺酰氨基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苄基、氨基、羟基氨基、1-4 个碳原子的烷氧基氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、N-烷基氨基甲酰基、N,N-二烷基氨基甲酰基、4-12 个碳原子的 N-烷基-N-链烯基氨基、6-12 个碳原子的 N,N-二链烯基氨基、苯基氨基、苄基氨基、



条件是  $G_1$  或  $G_2$  任一或两者必须是选自下列的基团



Y 是选自下列的二价基团



5  $R_7$  是  $-NR_6R_6, -J, -OR_6, -N(R_6)_3^+$ , 或  $-NR_6(OR_6)$ ;

$R'_7$  是  $-NR_6(OR_6), -N(R_6)_3^+$ , 1-6 个碳原子的链烯氧基、1-6 个碳原子的炔氧基、4-12 个碳原子的 N-烷基-N-链烯基氨基、6-12 个碳原子的 N,N-二链烯基氨基、4-12 个碳原子的 N-烷基-N-炔基氨基、4-12 个碳原子的 N-链烯基-N-炔基氨基、或 6-12 个碳原子的 N,N-二炔基氨基, 条件是链烯基或炔基部分通过饱和碳原子与氮原子或氧原子相连;

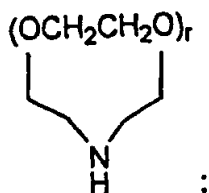
10

M 是  $>NR_6, -O-, >N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$ , 或  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

W 是  $>NR_6, -O-$  或一个键;

Het 选自: 吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉 S-氧化物、硫代吗啉 S,S-二氧化物、哌啶、吡咯烷、氮丙啶、吡啶、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、噻唑、噻唑烷、四唑、哌嗪、

15 呋喃、噻吩、四氢噻吩、四氢呋喃、二噁烷、1,3-二氧戊环、四氢吡喃和

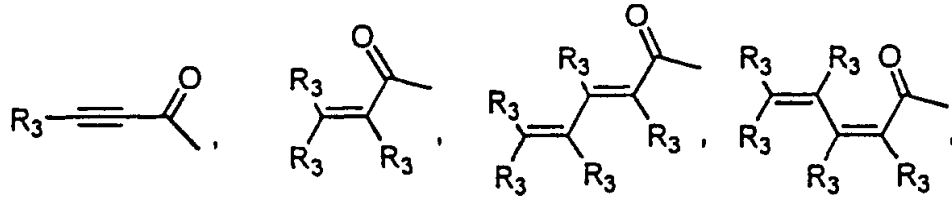


其中杂环的碳或氮被  $R_6$  任选地单或二取代, 碳被羟基、 $-N(R_6)_2$  或  $-OR_6$  任选地单或二取代, 碳被单价基团  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  或  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$  任选地单或二取代, 或饱和的碳被二价基团  $-O-$  或  $-O(C(R_6)_2)_sO-$  任选地单或二取代;

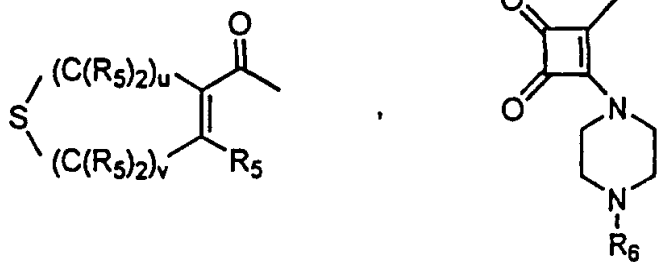
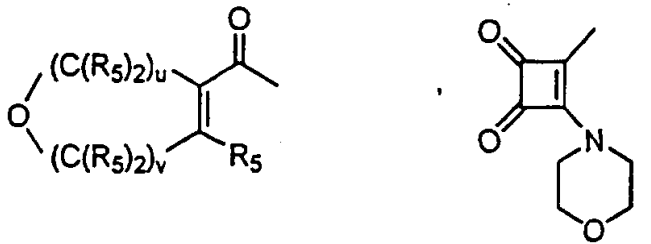
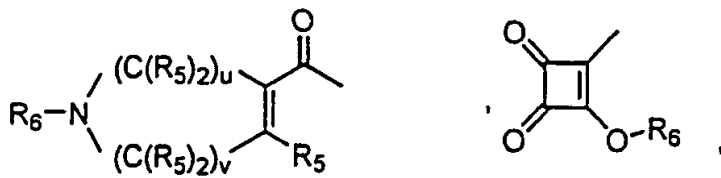
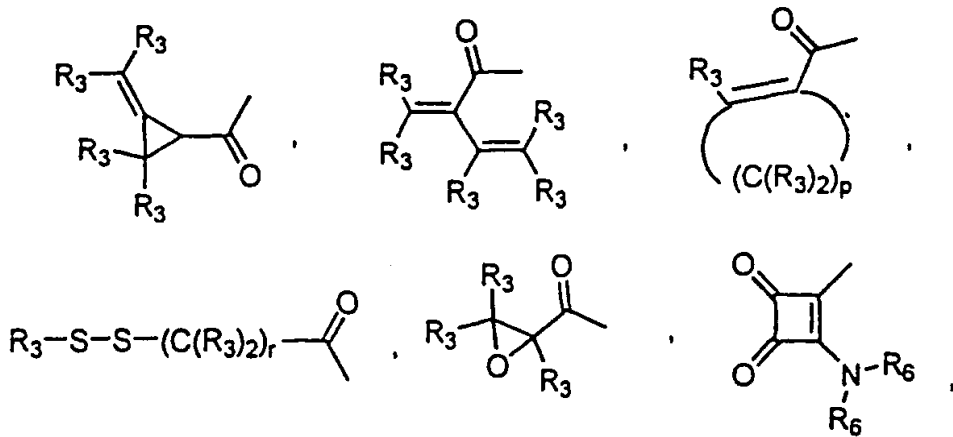
20  $R_6$  是氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的环烷基、2-7 个碳原子的烷羰基、2-7 个碳原子的羧基烷基、苯基或被一个或多个卤素任选取代的苯基、1-6 个碳原子的烷氧基、三氟甲基、氨基、1-3 个碳原子的烷基氨基、2-6 个碳原子的二烷基氨基、硝基、氰基、叠氮基、卤代甲基、2-7 个碳

原子的烷氧基甲基、2-7个碳原子的烷酰氧甲基、1-6个碳原子的烷硫基、羟基、羧基、2-7个碳原子的烷氧羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、苯基氨基、苄基氨基、1-6个碳原子的烷酰基氨基、或1-6个碳原子的烷基；

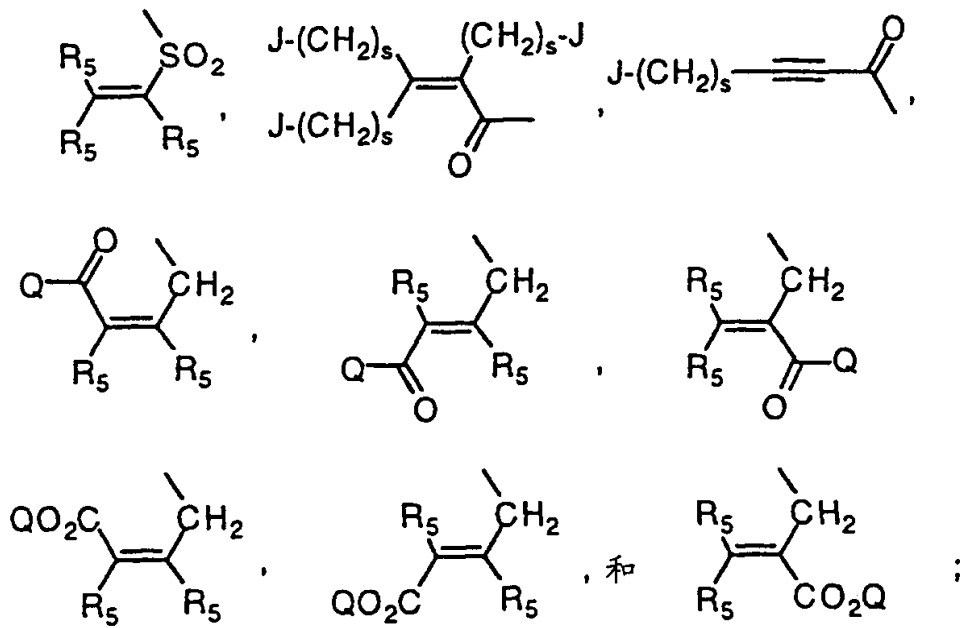
R<sub>2</sub>选自下列基团：



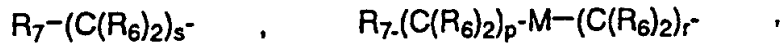
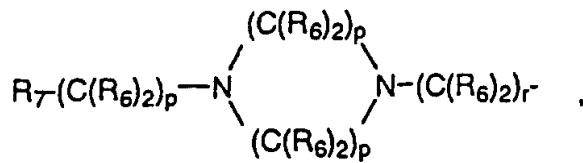
5



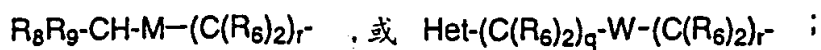
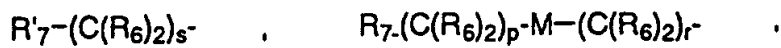
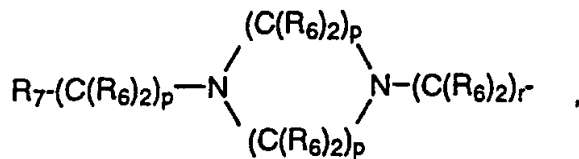
10



$R_3$  独立为氢、1-6 个碳原子的烷基、羧基、1-6 个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7 个碳原子的烷羰基、

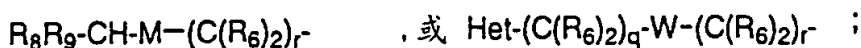
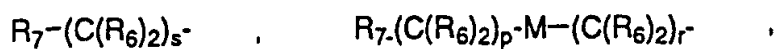
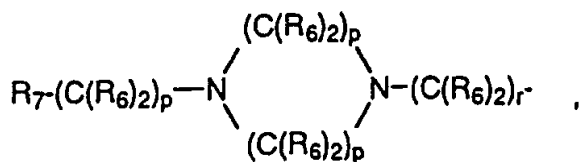


条件是  $R_3$  基团的至少一个选自下列基团:



$R_5$  独立是氢、1-6 个碳原子的烷基、羧基、1-6 个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7 个碳原子的烷羰基、





$R_8$  和  $R_9$  各自独立为  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$ , 或  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ;

J 独立为氢、氯、氟或溴;

Q 是 1-6 个碳原子的烷基或氢;

5  $a=0$  或 1;  $g=1-6$ ;  $k=0-4$ ;  $n$  是 0-1;  $p=2-4$ ;  $q=0-4$ ;  $r=1-4$ ;  $s=1-6$ ;  $u=0-4$  和  $v=0-4$ , 其中  $u+v$  的总数为 2-4;

条件是

当  $R_6$  是 2-7 个碳原子的链烯基或 2-7 个碳原子的炔基时, 这些链烯基或炔基部分通过饱和碳原子与氮或氧原子相连;

10 其它条件是

当 Y 是  $-NR_6-$ ,  $R_7$  是  $-NR_6R_6$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , 或  $-NR_6(OR_6)$  时,  $g=2-6$ ;

当 M 是  $-O-$ ,  $R_7$  是  $-OR_6$  时,  $p=1-4$ ;

当 Y 是  $-NR_6-$  时,  $k=2-4$ ;

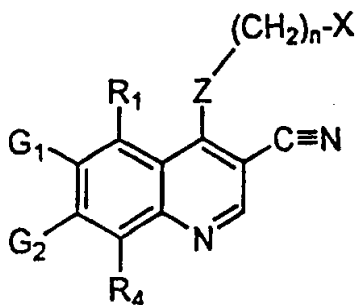
当 Y 是  $-O-$ , M 或 W 是  $-O-$  时,  $k=1-4$ ;

15 当 W 不是键, Het 通过氮原子连接时,  $q=2-4$ ;

当 W 是键, Het 通过氮原子连接, Y 是  $-O-$  或  $-NR_6-$  时,  $k=2-4$ 。

7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其中肿瘤选自乳房、肾、膀胱、口、喉、食管、胃、结肠、卵巢或肺中的肿瘤。

8. 一种治疗哺乳动物中需要治疗的多囊肾疾病、抑制该疾病进展、或根除该疾病的方法, 该方法包括给予所述哺乳动物有效量的具有以下结构的式 1 化合物或其药  
20 学上可接受的盐



1

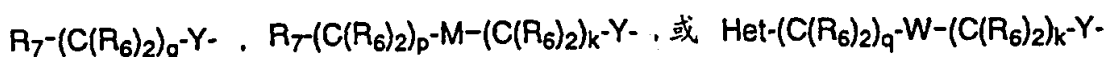
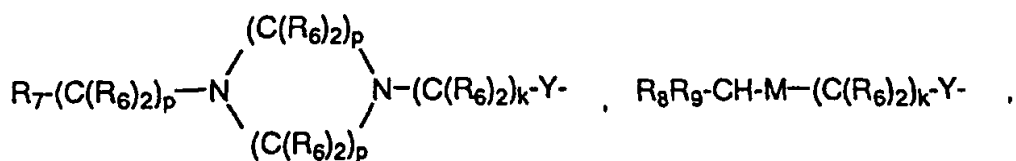
其中：

X 是 3-7 个碳原子的环烷基，它可被一个或多个 1-6 个碳原子的烷基任选取代；或是吡啶基、嘧啶基或苯环；其中吡啶基、嘧啶基或苯环可被选自下列的取代基任选取地单、二或三取代：卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰氧甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的烷氧羰基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷氧基、巯基和苯甲酰氨基；

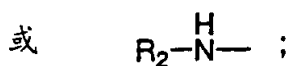
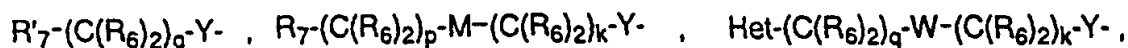
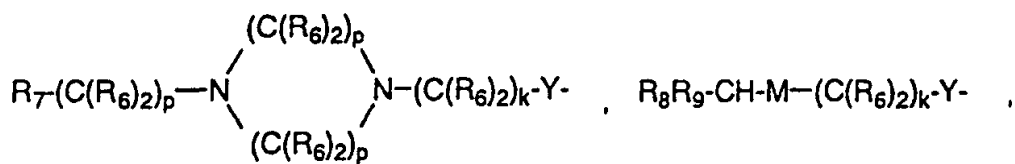
Z 是 -NH-, -O-, -S- 或 -NR-;

R 是 1-6 个碳原子的烷基或 2-7 个碳原子的烷羰基；

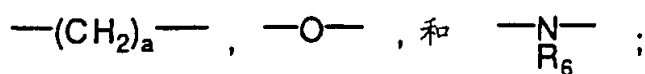
$G_1, G_2, R_1$  和  $R_4$  各自独立为：氢、卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、2-6 个碳原子的链烯氧基、2-6 个碳原子的炔氧基、羟甲基、卤代甲基、1-6 个碳原子的烷酰氧基、3-8 个碳原子的链烯酰氧基、3-8 个碳原子的炔酰氧基、2-7 个碳原子的烷酰氧甲基、4-9 个碳原子的链烯酰氧甲基、4-9 个碳原子的炔酰氧甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、1-6 个碳原子的烷基磺酰基、1-6 个碳原子的烷基亚磺酰氨基、2-6 个碳原子的链烯基亚磺酰氨基、2-6 个碳原子的炔基亚磺酰氨基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苄基、氨基、羟基氨基、1-4 个碳原子的烷氧基氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、N-烷基氨基甲酰基、N,N-二烷基氨基甲酰基、4-12 个碳原子的 N-烷基-N-链烯基氨基、6-12 个碳原子的 N,N-二链烯基氨基、苯基氨基、苄基氨基、



条件是  $G_1$  或  $G_2$  任一或两者必须是选自下列的基团



Y 是选自下列的二价基团



5  $R_7$  是  $-NR_6R_6$ ,  $-J$ ,  $-OR_6$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , 或  $-NR_6(OR_6)$ ;

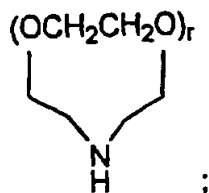
$R'_7$  是  $-NR_6(OR_6)$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , 1-6 个碳原子的链烯氧基、1-6 个碳原子的炔氧基、4-12 个碳原子的 N-烷基-N-链烯基氨基、6-12 个碳原子的 N,N-二链烯基氨基、4-12 个碳原子的 N-烷基-N-炔基氨基、4-12 个碳原子的 N-链烯基-N-炔基氨基、或 6-12 个碳原子的 N,N-二炔基氨基, 条件是链烯基或炔基部分通过饱和碳原子与氮原子或氧原子相连;

10

M 是  $>NR_6$ ,  $-O-$ ,  $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$ , 或  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

W 是  $>NR_6$ ,  $-O-$  或一个键;

Het 选自: 吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉 S-氧化物、硫代吗啉 S,S-二氧化物、哌啶、吡咯烷、氮丙啶、吡啶、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、噁唑、噁唑烷、四唑、哌嗪、  
15 呋喃、噻吩、四氢噻吩、四氢呋喃、二噁烷、1,3-二氧戊环、四氢吡喃和



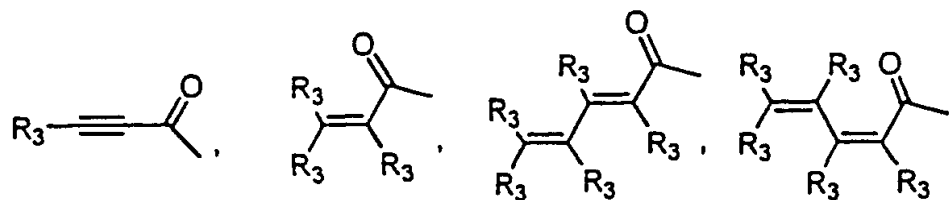
其中杂环的碳或氮被  $R_6$  任选地单或二取代, 碳被羟基、 $-N(R_6)_2$  或  $-OR_6$  任选地单或二取代, 碳被单价基团  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  或  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$  任选地单或二取代, 或饱和的碳被二价基团  $-O-$  或  $-O(C(R_6)_2)_sO-$  任选地单或二取代;

20

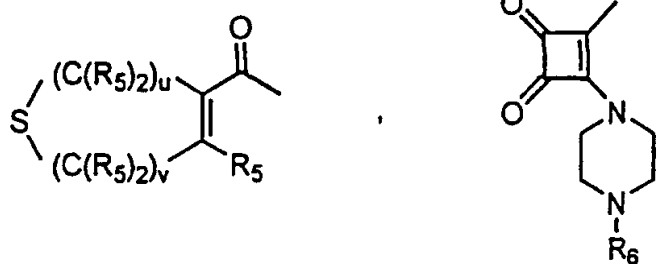
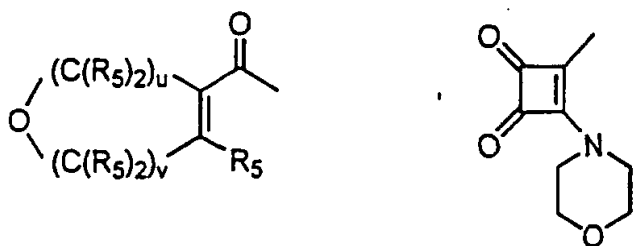
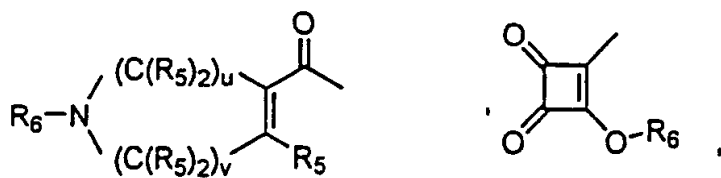
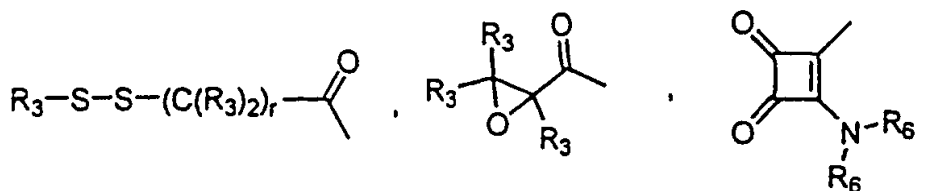
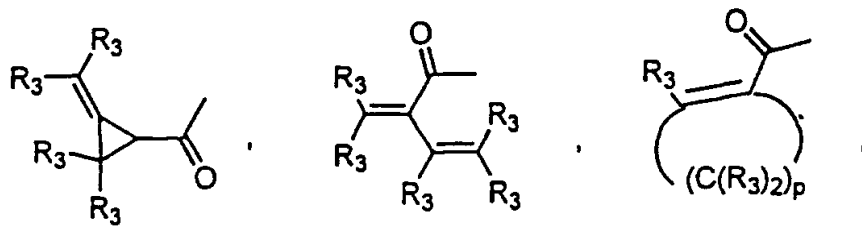
$R_6$  是氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的环烷基、2-7 个碳原子的烷羰基、2-7 个碳原子的羧基烷基、苯基或被一个或多个卤素任选取代的苯基、1-6 个碳原子的烷氧基、三氟甲基、氨基、1-3 个碳原子的烷基氨基、2-6 个碳原子的二烷基氨基、硝基、氰基、叠氨基、卤代甲基、2-7 个碳

原子的烷氧基甲基、2-7个碳原子的烷酰氧甲基、1-6个碳原子的烷硫基、羟基、羧基、2-7个碳原子的烷氧羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、苯基氨基、苄基氨基、1-6个碳原子的烷酰基氨基、或1-6个碳原子的烷基；

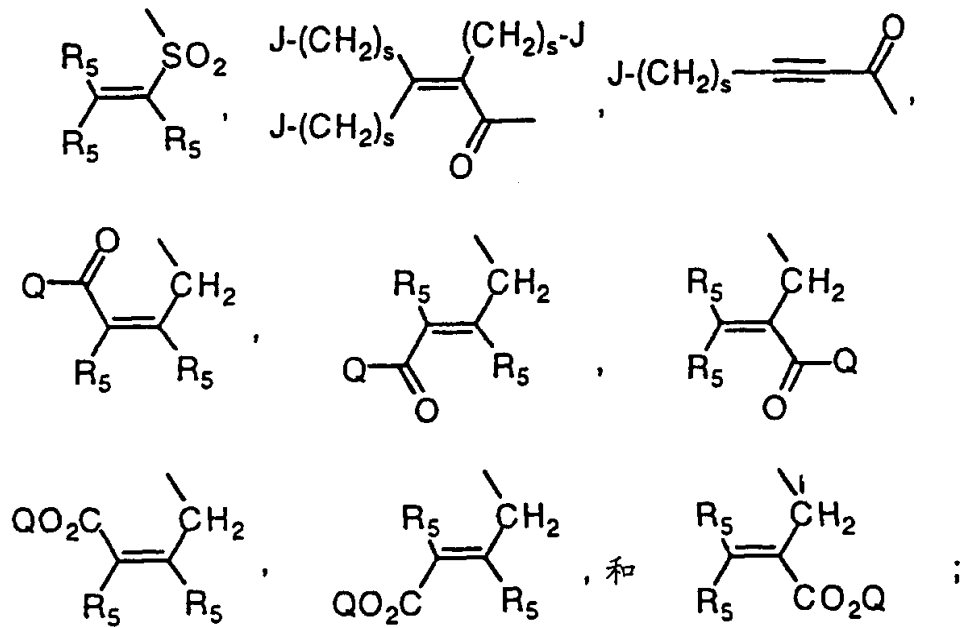
R<sub>2</sub> 选自下列基团：



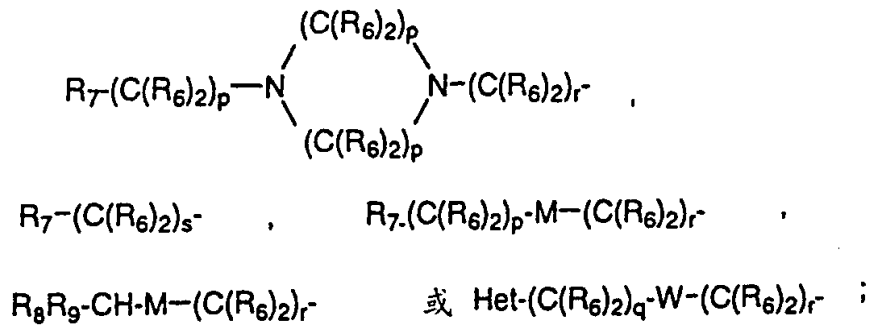
5



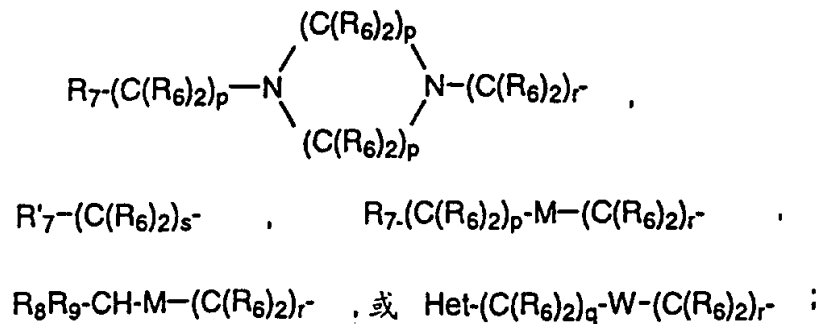
10



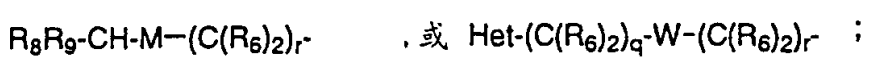
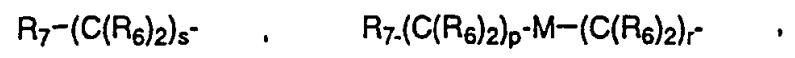
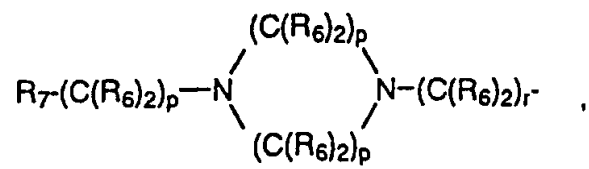
5  $R_3$  独立为氢、1-6 个碳原子的烷基、羧基、1-6 个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7 个碳原子的烷羰基、



条件是  $R_3$  基团的至少一个选自下列基团：



10  $R_5$  独立是氢、1-6 个碳原子的烷基、羧基、1-6 个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7 个碳原子的烷羰基、



$R_8$  和  $R_9$  各自独立为  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$ , 或  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ;

J 独立为氢、氯、氟或溴;

Q 是 1-6 个碳原子的烷基或氢;

5  $a=0$  或  $1$ ;  $g=1-6$ ;  $k=0-4$ ;  $n$  是  $0-1$ ;  $p=2-4$ ;  $q=0-4$ ;  $r=1-4$ ;  $s=1-6$ ;  $u=0-4$  和  $v=0-4$ , 其中  $u+v$  的总数为  $2-4$ ;

条件是

当  $R_6$  是 2-7 个碳原子的链烯基或 2-7 个碳原子的炔基时, 这些链烯基或炔基部分通过饱和碳原子与氮或氧原子相连;

10 其它条件是

当 Y 是  $-NR_6-$ ,  $R_7$  是  $-NR_6R_6$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , 或  $-NR_6(OR_6)$  时,  $g=2-6$ ;

当 M 是  $-O-$ ,  $R_7$  是  $-OR_6$  时,  $p=1-4$ ;

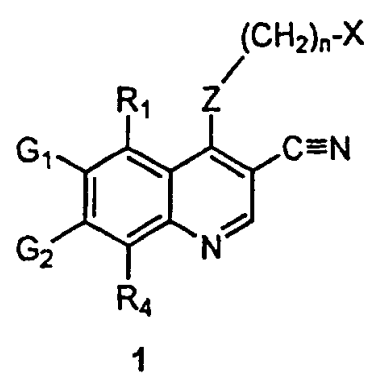
当 Y 是  $-NR_6-$  时,  $k=2-4$ ;

当 Y 是  $-O-$ , M 或 W 是  $-O-$  时,  $k=1-4$ ;

15 当 W 不是键, Het 通过氮原子连接时,  $q=2-4$ ;

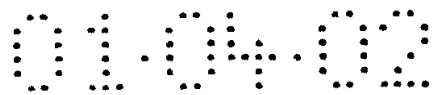
当 W 是键, Het 通过氮原子连接, Y 是  $-O-$  或  $-NR_6-$  时,  $k=2-4$ 。

9. 一种药物组合物, 它含有具有以下结构的式 1 化合物或其药学上可接受的盐



其中:

20 X 是 3-7 个碳原子的环烷基, 它可被一个或多个 1-6 个碳原子的烷基任选取代; 或是吡啶基、嘧啶基或苯环; 其中吡啶基、嘧啶基或苯环可被选自下列的取代基任选地单、二或三取代: 卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原

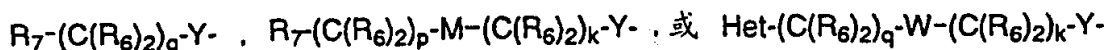
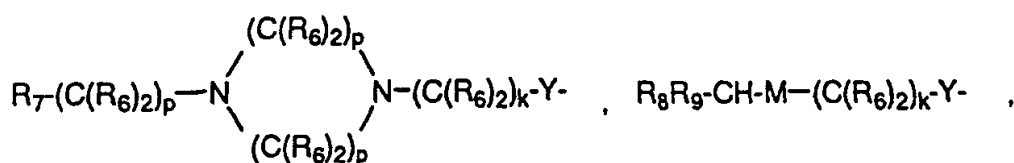


子的炔基、叠氨基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、  
 2-7 个碳原子的烷酰氧甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、  
 三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯  
 氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12  
 5 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳  
 原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳  
 原子的烷氧羰基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、  
 3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个  
 碳原子的 N,N-二烷基氨基烷氧基、巯基和苯甲酰氨基；

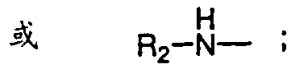
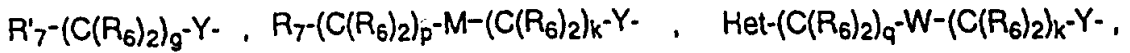
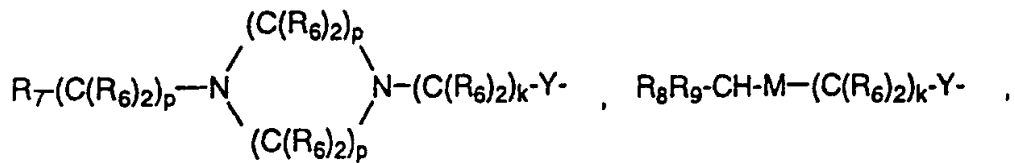
10 Z 是 -NH-, -O-, -S- 或 -NR-;

R 是 1-6 个碳原子的烷基或 2-7 个碳原子的烷羰基；

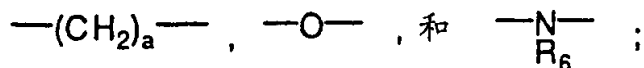
G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> 和 R<sub>4</sub> 各自独立为：氢、卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链  
 烯基、2-6 个碳原子的炔基、2-6 个碳原子的链烯氧基、2-6 个碳原子的炔氧基、羟甲  
 基、卤代甲基、1-6 个碳原子的烷酰氧基、3-8 个碳原子的链烯酰氧基、3-8 个碳原子  
 15 的炔酰氧基、2-7 个碳原子的烷酰氧甲基、4-9 个碳原子的链烯酰氧甲基、4-9 个碳原  
 子的炔酰氧甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原  
 子的烷硫基、1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、1-6 个碳原子的烷基磺酰基、1-6 个碳原  
 子的烷基亚磺酰氨基、2-6 个碳原子的链烯基亚磺酰氨基、2-6 个碳原子的炔基亚磺酰氨  
 基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、  
 20 2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苄基、氨基、羟基氨基、1-4  
 个碳原子的烷氧基氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、N-  
 烷基氨基甲酰基、N,N-二烷基氨基甲酰基、4-12 个碳原子的 N-烷基-N-链烯基氨基、  
 6-12 个碳原子的 N,N-二链烯基氨基、苯基氨基、苄基氨基、



25 条件是 G<sub>1</sub> 或 G<sub>2</sub> 任一或两者必须是选自下列的基团



Y 是选自下列的二价基团



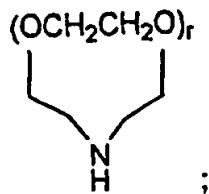
$R_7$  是  $-NR_6R_6, -J, -OR_6, -N(R_6)_3^+,$  或  $-NR_6(OR_6)$ ;

5  $R'_7$  是  $-NR_6(OR_6), -N(R_6)_3^+,$  1-6 个碳原子的链烯氧基、1-6 个碳原子的炔氧基、4-12 个碳原子的 N-烷基-N-链烯基氨基、6-12 个碳原子的 N,N-二链烯基氨基、4-12 个碳原子的 N-烷基-N-炔基氨基、4-12 个碳原子的 N-链烯基-N-炔基氨基、或 6-12 个碳原子的 N,N-二炔基氨基，条件是链烯基或炔基部分通过饱和碳原子与氮原子或氧原子相连；

10 M 是  $>NR_6, -O-, >N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6,$  或  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

W 是  $>NR_6, -O-$  或一个键；

Het 选自：吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉 S-氧化物、硫代吗啉 S,S-二氧化物、哌啶、吡咯烷、氮丙啶、吡啶、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、噻唑、噻唑烷、四唑、哌嗪、呋喃、噻吩、四氢噻吩、四氢呋喃、二噁烷、1,3-二氧戊环、四氢吡喃和



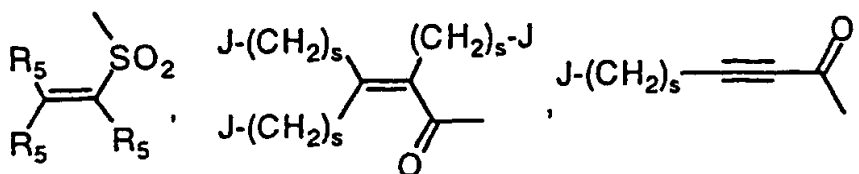
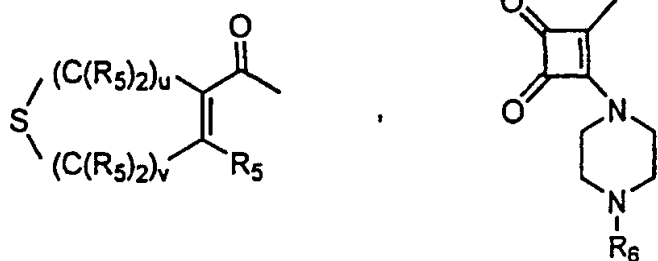
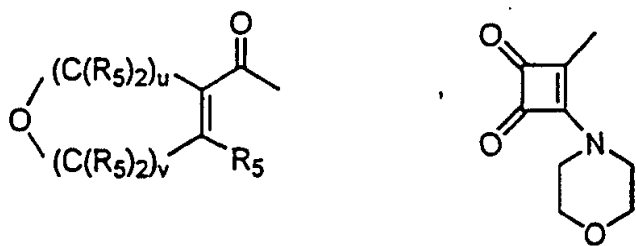
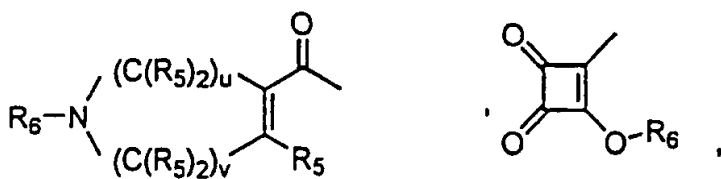
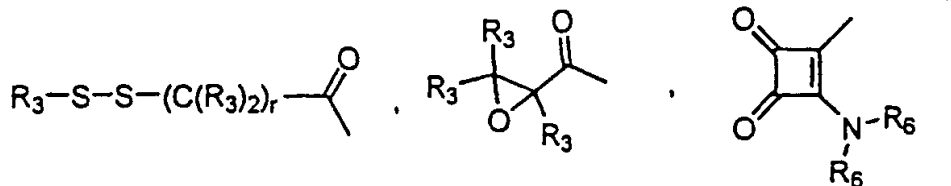
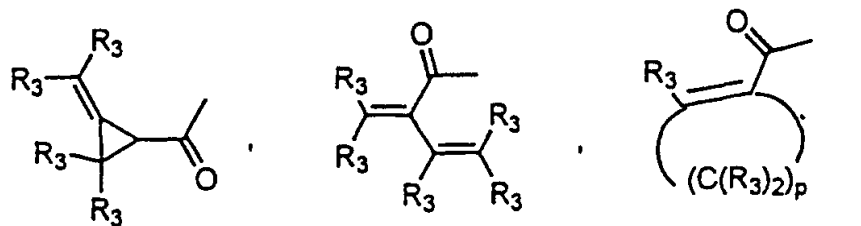
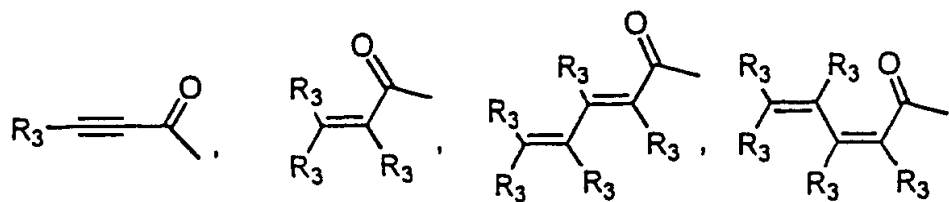
15 其中杂环的碳或氮被  $R_6$  任选地单或二取代，碳被羟基、 $-N(R_6)_2$  或  $-OR_6$  任选地单或二取代，碳被单价基团  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  或  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$  任选地单或二取代，或饱和的碳被二价基团  $-O-$  或  $-O(C(R_6)_2)_sO-$  任选地单或二取代；

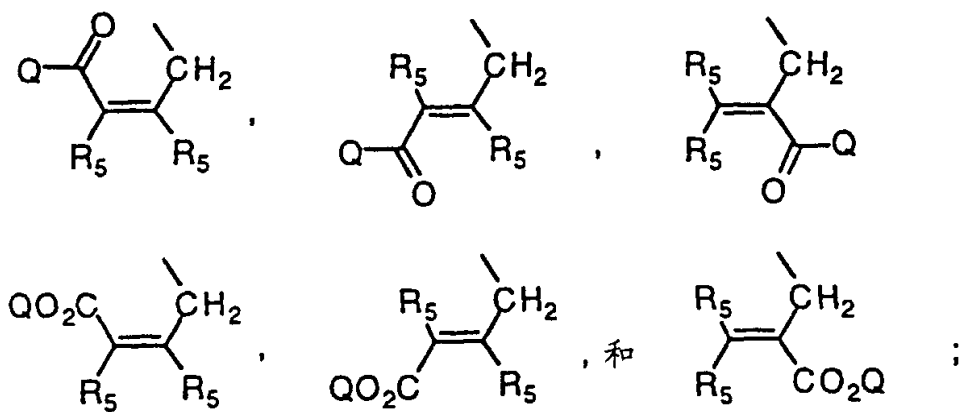
20  $R_6$  是氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、1-6 个碳原子的环烷基、2-7 个碳原子的烷羰基、2-7 个碳原子的羧基烷基、苯基或被一个或多个卤素任选取代的苯基、1-6 个碳原子的烷氧基、三氟甲基、氨基、1-3 个碳原子的烷基氨基、2-6 个碳原子的二烷基氨基、硝基、氰基、叠氮基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰氧甲基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、羧基、



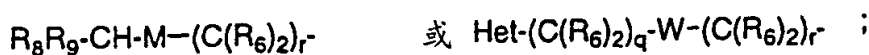
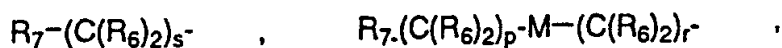
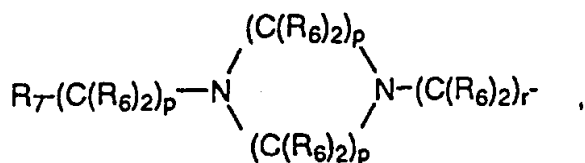
2-7 个碳原子的烷氧羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、或 1-6 个碳原子的烷基；

R<sub>2</sub> 选自下列基团：



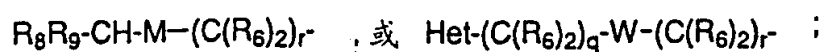
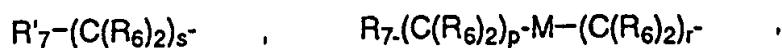
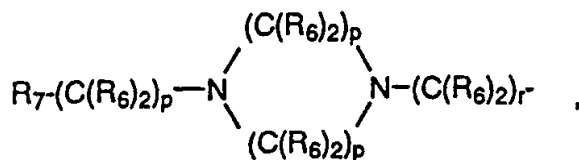


$R_3$  独立为氢、1-6 个碳原子的烷基、羧基、1-6 个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7 个碳原子的烷羰基、

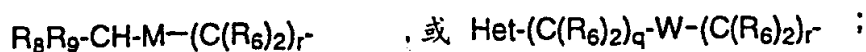
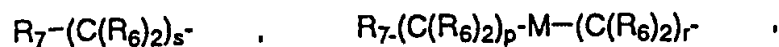
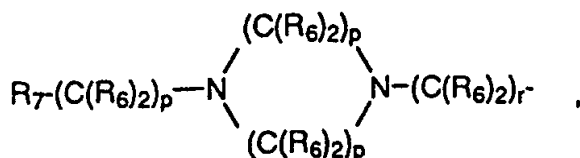


5

条件是  $R_3$  基团的至少一个选自下列基团:



$R_5$  独立是氢、1-6 个碳原子的烷基、羧基、1-6 个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7 个碳原子的烷羰基、



10

$R_8$  和  $R_9$  各自独立为  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$ , 或  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ;

J 独立为氢、氯、氟或溴;

Q 是 1-6 个碳原子的烷基或氢；

a=0 或 1; g=1-6; k=0-4; n 是 0-1; p=2-4; q=0-4; r=1-4; s=1-6; u=0-4 和 v=0-4, 其中 u+v 的总数为 2-4;

条件是

5 当  $R_6$  是 2-7 个碳原子的链烯基或 2-7 个碳原子的炔基时, 这些链烯基或炔基部分通过饱和碳原子与氮或氧原子相连;

其它条件是

当 Y 是  $-NR_6-$ ,  $R_7$  是  $-NR_6R_6$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , 或  $-NR_6(OR_6)$  时,  $g=2-6$ ;

当 M 是  $-O-$ ,  $R_7$  是  $-OR_6$  时,  $p=1-4$ ;

10 当 Y 是  $-NR_6-$  时,  $k=2-4$ ;

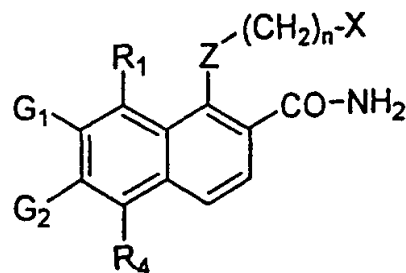
当 Y 是  $-O-$ , M 或 W 是  $-O-$  时,  $k=1-4$ ;

当 W 不是键, Het 通过氮原子连接时,  $q=2-4$ ;

当 W 是键, Het 通过氮原子连接, Y 是  $-O-$  或  $-NR_6-$  时,  $k=2-4$ 。

10. 一种制备式 1 化合物或其药学上可接受的盐的方法, 该方法包括

15 (a)使具有下式的化合物



与脱水剂反应, 将氨基羰基转变成氰基, 其中  $R_1, G_1, G_2, R_4, Z, n$  和 X 如上定义, 或

(b)使具有下式的化合物

$A_1-NH-A_2$

20 或其盐与具有下式的化合物反应

$Q-A_3$

其中 Q 是离去基团,  $A_1, A_2$  和  $A_3$  使  $A_1-NA_2-A_3$  成为符合式 1 的化合物; 或

(c)使具有下式的化合物

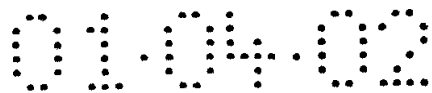
$A_4-OH$

25 或其盐与具有下式的化合物反应

$Q-A_5$

其中 Q 如上定义,  $A_4$  和  $A_5$  使  $A_4-O-A_5$  成为符合式 1 的化合物; 或

(d)使酸与具有式 1 的化合物加成, 从而制得酸加成盐。



# 说明书

作为蛋白质酪氨酸激酶抑制剂的取代的 3-氰基喹啉

5

## 发明背景

本发明涉及某些取代的 3-氰基喹啉化合物及其药学上可接受的盐。本发明的化合物抑制某些生长因子受体蛋白酪氨酸激酶(PTK)和其它蛋白激酶的作用，从而抑制某些细胞类型的异常生长。因此，本发明的化合物可用来治疗由这些 PTK 失控而引起  
10 起的某些疾病。本发明的化合物是抗癌药物，可用来治疗哺乳动物癌症。另外，本发明的化合物可用来治疗哺乳动物多囊肾疾病。本发明还涉及所述 3-氰基喹啉的生产，它们用来治疗癌症和多囊肾疾病的用途，以及含有所述化合物的药物制剂。

蛋白酪氨酸激酶是一类催化磷酸基团从 ATP 转移到蛋白底物上的酪氨酸残基的酶。蛋白酪氨酸激酶显然在正常细胞生长中起一定作用。许多生长因子受体蛋白起酪氨酸激酶的作用，并通过该过程来影响信号转导。生长因子与这些受体相互作用是细胞生长正常调节中所需的行为。然而，在某些条件下，由于突变或过度表达，这些受体变得失控，结果细胞增殖不受控制，导致肿瘤生长，最终变成称为癌症的疾病[Wilks A.F., Adv. Cancer. Res., 60,43(1993)和 Parsons, J.T.; Parsons, S.J. Important Advances in Oncology, DeVita V.T.编, J.B. Lippincott Co., Phila., 3(1993)]。在已经鉴定的生长因子  
15 受体激酶及其原癌基因中，本发明化合物的目标是表皮生长因子受体激酶(EGF-R 激酶，erbB 癌基因的产物)以及 erbB-2 癌基因产生的产物(也称为 neu 或 HER2)。由于磷酸化行为是细胞发生分裂所必需的信号且过度表达的或突变的激酶与癌症有关，因此该行为的抑制剂(蛋白酪氨酸激酶抑制剂)在治疗癌症或以细胞生长失控或异常为特征的其它疾病方面具有治疗价值。例如，erbB-2 癌基因的受体激酶产物过度表达与人乳房和卵巢癌有关[Slamon, D. J., 等人, Science, 244,707(1989)和 Science, 235,  
20 1146(1987)]。EGF-R 激酶的失控与表皮样肿瘤[Reiss, M. 等人, Cancer Res., 51,6254(1991)]、乳房肿瘤[Macias, A., 等人, Anticancer Res., 7,459(1987)]和其它主要器官涉及的肿瘤[Gullick, W.J., Brit. Med Bull., 47, 87(1991)]有关。由于失控的受体激酶在癌症发病中起重要作用，最近许多研究已经开发出特异性 PTK 抑制剂作为潜在的  
25 抗癌治疗药物[最近的一些综述: Burke. T.R., Durges Future, 17,119(1992)和 Chang, C.J.; Geahlen, R.L., J. Nat. Prod., 55, 1529(1992)]。本发明化合物抑制 EGF-R 的激酶活性，因此可用来治疗某些疾病状况，如至少部分由该受体失控引起的癌症。本发明化合物

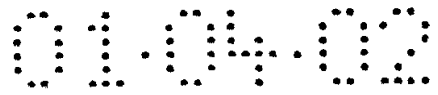


还可用来治疗和防止某些癌前状况，如至少部分由该受体失控引起的结肠息肉。

还知道 EGF 受体失控是称为多囊肾疾病的疾病中上皮囊肿生长的一个因素[Du J., Wilson P. D., Amer. J. Physiol. 269(2 Pt 1), 487(1995); Nauta J. 等人, Pediatric Research, 37(6), 755(1995); Gattone V. H. 等人, Developmental. Biology, 169(2), 504(1995); Wilson P.D., 等人, Eur. J. Cell. Biol., 61(1), 131,(1993)]. 本发明化合物抑制 EGF 受体的催化功能，因此可用来治疗该疾病。

促分裂原激活的蛋白激酶(MAPK)途径是从生长因子到细胞胞核的细胞信号转导级联的主要途径。该途径涉及两个水平的激酶：MAP 激酶激酶(MAPKK)及其底物 MAP 激酶(MAPK)。MAP 激酶家族有不同的同工型。(综述参见 Rony Seger 和 Edwin G. Krebs, FASEB, 第 9 卷, 726, 1995 年 6 月)。本发明化合物能抑制这些激酶中的两种的作用：它们是 MEK(MAP 激酶激酶)及其底物 ERK(MAP 激酶)。MEK 是通过上游激酶(如 raf 家族成员)使两个丝氨酸残基磷酸化而激活的。激活后，MEK 催化 ERK 的苏氨酸和酪氨酸残基磷酸化。然后，激活的 ERK 使胞核中的转录因子如 fos 和 jun 或具有 PXT/SP 序列的其它细胞靶标磷酸化和激活。ERK, p42 MAPK 发现是细胞增殖和分化所必需的。已经发现 Mek 或 ERK 的过度表达和/或过度激活与各种人癌症有关(例如, Vimala S. Sivaraman, Hsien-yu Wang, Gerard J. Nuovo 和 Craig C. Malbon, J. Clin. Invest. 99 卷, No.7, 1997 年 4 月)。已经证实，MEK 的抑制防止了 ERK 的激活以及随后细胞中 ERK 底物的激活，从而导致细胞生长刺激受抑制，ras 转化细胞的表型逆转(David T. Dudley, Long Pang, Stuart J. Decker, Alexander J. Bridges,和 Alan R. Saltiel, PNAS, 92 卷, 7686, 1995 年 8 月)。如下所示，由于本发明化合物能抑制 MEK 和 ERK 的偶联反应，因此它们可用来治疗以细胞增殖不受控制为特征的至少部分依赖于 MAPK 途径的疾病如癌症。

上皮细胞激酶(ECK)是属于 EPH(产生促红细胞生成素的肝细胞瘤)家族的受体蛋白酪氨酸激酶(RPTK)。尽管开始时它被鉴定为上皮谱系特异性酪氨酸激酶，但随后 ECK 显示出表达在血管内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞上。ECK 是 I 型跨膜糖蛋白，其胞外配体结合结构域由富含半胱氨酸区域和随后的三个纤连蛋白 III 型重复区域组成。ECK 的胞内结构域具有酪氨酸激酶催化结构域，该结构域启动反映 ECK 功能的信号转导级联。ECK 结合其反受体(Eph-相关激酶的配体 LERK-1)并随后被其激活，该配体是易被促炎性细胞因子如 IL-1 或 TNF 以谱系非限制性方式诱导的立即早期反应基因产物。可溶的 LERK-1 已在角膜血管生成的鼠模型中表明能部分通过刺激 ECK 来刺激血管生成。与其正常的对应物不同，各种谱系的肿瘤细胞组成型地表达 LERK-1，而且该表达能通过缺氧和促炎性细胞因子来进一步上调。这些肿瘤细胞

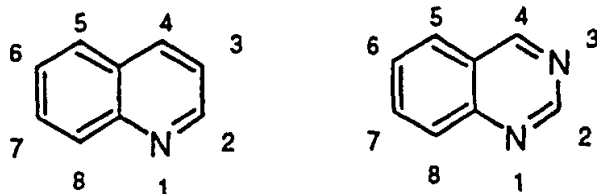
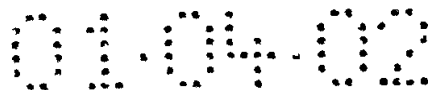


有许多还以高于其正常对应物的水平表达 ECK，从而为经过 ECK:LERK-1 相互作用的自分泌刺激创造机会。ECK 和 LERK-1 表达增加和黑色素瘤从非侵入性水平相生长转化成非常具侵入性的纵向生长的转移性黑色素瘤有关。总之，ECK:LERK-1 相互作用被认为通过其促进肿瘤生长和血管生成的作用来促进肿瘤生长。因此，抑制通过其  
5 与 LERK-1 结合并交联诱导的介导信号级联的 ECK 酪氨酸激酶活性可能对癌症、炎症性疾病和增殖过度的失调有治疗效果。如下所述，本发明化合物抑制了 ECK 的酪氨酸激酶活性，因此可用于治疗上述失调。

大多数实体肿瘤的生长依赖于涉及血管内皮细胞的激活、增殖和迁移及其随后分化成毛细血管的血管生成。肿瘤的血管生成使它们能获得血液携带的氧和营养物，  
10 还为它们提供足够的灌流。因此，不仅在癌症中，而且在诸如类风湿性关节炎、牛皮癣、糖尿病视网膜病、与年龄有关的黄斑变性等慢性病中，抑制血管生成都是一种重要的治疗策略。肿瘤细胞产生了许多血管生成分子。血管内皮生长因子(VEGF)是一种这样的血管生成因子。VEGF 是 PDGF 家族中均二聚体以二硫键连接的成员，它是内皮细胞特异性促分裂原，已知它能使受累组织中的血管内皮渗透性大大增加。VEGF  
15 还是内皮细胞防止衰老的存活因子。体内几乎所有带核组织都具有响应包括缺氧、葡萄糖缺乏、高级糖化产物、炎症细胞因子等各种刺激而表达 VEGF 的能力。VEGF 促进生长的血管生成作用主要与其信号转导受体含有激酶插入结构域的受体(KDR)介导。在大多数内皮细胞上，KDR 的表达水平很低；然而，用血管生成剂激活会导致内皮细胞上的 KDR 水平显著上调。大多数血管生成的血管表达高水平的 KDR。KDR  
20 是具有胞外 VEGF-结合结构域的受体蛋白酪氨酸激酶，该结构域由 7 个免疫球蛋白样结构域和含有催化性酪氨酸激酶结构域的胞质结构域(这两个结构域被激酶插入区隔开)组成。与 VEGF 的结合使得 KDR 二聚，结果导致其自磷酸化并开始信号级联。KDR 的酪氨酸激酶活性是作为 VEGF 受体介导其功能作用所必需的。通过抑制 KDR 的催化活性来抑制 KDR 介导的功能作用被认为是治疗血管生成疾病状态(包括癌症)  
25 中重要的治疗策略。如下所述，本发明化合物抑制 KDR 的酪氨酸激酶活性，因此可用来治疗上述疾病状况。

除上述用途外，本发明的一些化合物还可用来制备本发明的其它化合物。

本发明化合物是某些取代的 3-氰基喹啉。在本专利申请的整个篇幅中，喹啉环系统将以以下式所示进行标号；另外显示出喹啉环系统的标号：



还没有报道 3-氰基喹啉具有作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂的生物活性。在高浓度下具有 4-(2-甲基苯胺基)取代基的 3-氰基喹啉具有胃(H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)-ATP 酶抑制活性已有描述[Ife R.J. 等人, *J. Med. Chem.*, 35(18), 3413 (1992)]。

不具有 3-氰基取代基(与本发明不同)而在 4-位不取代的喹啉据报道是蛋白酪氨酸激酶的抑制剂[Gazit A., 等人, *J. Med. Chem.*, 39(11), 2170(1996)]。具有 3-吡啶取代基且 4-位没有取代基的一系列喹啉已被描述成是血小板衍生的生长因子受体激酶的抑制剂[Dolle R.E. 等人, *J. Med. Chem.*, 372, 2627(1994)和 Maguire M.P., 等人, *J. Med. Chem.*, 372, 129(1994)]。专利申请 WO 96/09294 和 WO-9813350 描述了蛋白酪氨酸激酶的抑制剂, 该抑制剂包括 5-8 位有各种取代基、但 3 位必须为氢或氟原子的 4-苯胺基喹啉。美国专利 5,480,883 描述了作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂的喹啉衍生物, 但这些衍生物没有取代基的独特组合, 包括包含在本发明化合物中的 3-氰基。申请 WO-9802434 和 WO-9802438 描述了作为酪氨酸激酶抑制剂的喹啉衍生物, 但是这些喹啉没有重要的 3-氰基取代基。

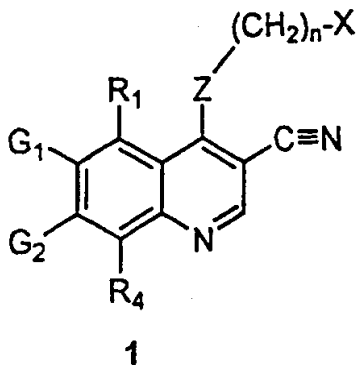
除喹啉外, 还知道某些在一些方面与本发明化合物相似的喹啉衍生物是蛋白酪氨酸激酶抑制剂。申请 EP-520722 描述了 5 位至 8 位含有简单取代基如氯、三氟甲基或硝基的 4-苯胺基喹啉。申请 EP-566226 是类似的, 但是 5-8 位允许有种类更多得多的取代基。申请 WO-9609294 描述了 5-8 位具有相似取代基、且 4-位具有一些多环系统组成的取代基的化合物。一些简单取代的喹啉在申请 WO-9524190, WO-9521613 和 WO-9515758 中有所描述。申请 EP-602851 和 WO-9523141 覆盖了相似的喹啉衍生物, 其中与 4 位相连的芳基可以是各种杂环结构。申请 EP-635498 描述了 6 位有烯酰基氨基和炔酰基氨基、7 位有卤原子的某些喹啉衍生物。申请 WO-9519774 描述了 5-8 位的一个或多个碳原子能被杂原子取代从而产生各种双环系统的化合物, 其中左手环是 5 和 6 元杂环; 另外, 左手环上允许有各种取代基。申请 EP-682027-A1 描述了 PTK 的某些吡咯并嘧啶抑制剂。申请 WO-9519970 描述了喹啉基础结构的左手芳环被各种不同的杂环代替的化合物, 从而使得到的抑制剂是三环化合物。申请 EP-635507 描述了稠合在 5 位和 6 位上的具有任意取代的额外的 5 或 6 元杂环的喹啉。

除了上述专利申请, 许多出版物描述了 4-苯胺基喹啉: Fry, D.W., 等人, *Science*, 265, 1093(1994), Rewcastle G.W., 等人, *J. Med. Chem.*, 38, 3482(1995)和 Bridges, A.J.,

等人, J. Med. Chem., 39, 267(1996)。没有出版物描述说 3-氰基喹啉是 PTK 抑制剂。

发明描述

本发明提供了式 1 化合物或其药学上可接受的盐:



5

其中:

X 是 3-7 个碳原子的环烷基, 它可被一个或多个 1-6 个碳原子的烷基任选取代; 或是吡啶基、嘧啶基或苯环; 其中吡啶基、嘧啶基或苯环可被选自下列的取代基任选地单、二或三取代: 卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰氧甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的烷氧羰基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷氧基、巯基和苯甲酰氨基;

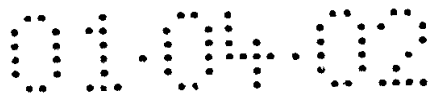
Z 是 -NH-, -O-, -S- 或 -NR-;

R 是 1-6 个碳原子的烷基或 2-7 个碳原子的烷羰基;

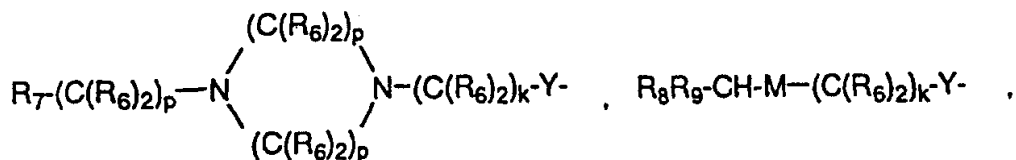
G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> 和 R<sub>4</sub> 各自独立为: 氢、卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、2-6 个碳原子的链烯氧基、2-6 个碳原子的炔氧基、羟甲基、卤代甲基、1-6 个碳原子的烷酰氧基、3-8 个碳原子的链烯酰氧基、3-8 个碳原子的炔酰氧基、2-7 个碳原子的烷酰氧甲基、4-9 个碳原子的链烯酰氧甲基、4-9 个碳原子的炔酰氧甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、1-6 个碳原子的烷基磺酰基、1-6 个碳原子的烷基亚磺酰氨基、2-6 个碳原子的链烯基亚磺酰氨基、2-6 个碳原子的炔基亚磺酰氨基

25



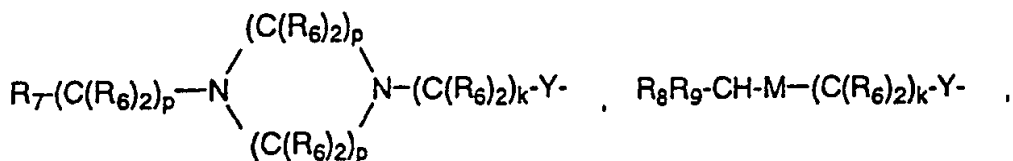


基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷氧羰基、  
 2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苄基、氨基、羟基氨基、1-4  
 个碳原子的烷氧基氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、N-  
 烷基氨基甲酰基、N,N-二烷基氨基甲酰基、4-12 个碳原子的 N-烷基-N-链烯基氨基、  
 5 6-12 个碳原子的 N,N-二链烯基氨基、苯基氨基、苄基氨基、



$R_7-(C(R_6)_2)_g-Y-$  ,  $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$  , 或  $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_k-Y-$

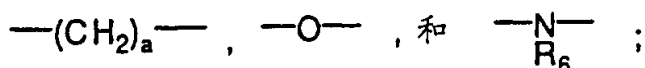
条件是 G1 或 G2 任一或两者必须是选自下列的基团



$R_7-(C(R_6)_2)_g-Y-$  ,  $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$  ,  $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_k-Y-$  ,

或  $R_2-\overset{H}{\underset{|}{N}}-$  ;

Y 是选自下列的二价基团



10

$R_7$  是  $-NR_6R_6$ ,  $-J$ ,  $-OR_6$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , 或  $-NR_6(OR_6)$ ;

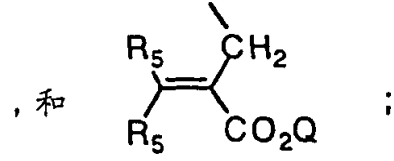
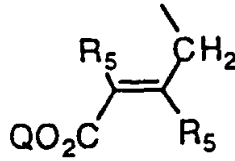
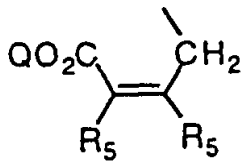
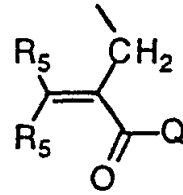
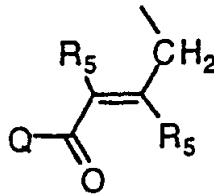
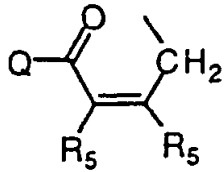
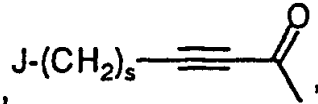
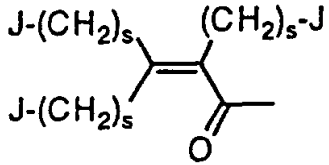
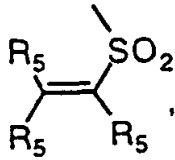
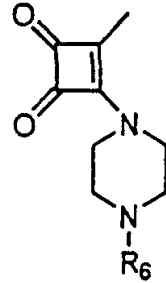
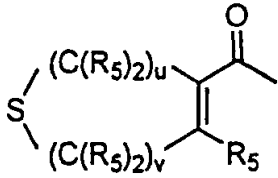
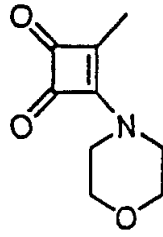
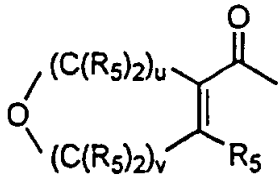
$R_7'$  是  $-NR_6(OR_6)$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , 1-6 个碳原子的链烯氧基、1-6 个碳原子的炔氧基、  
 4-12 个碳原子的 N-烷基-N-链烯基氨基、6-12 个碳原子的 N,N-二链烯基氨基、4-12  
 个碳原子的 N-烷基-N-炔基氨基、4-12 个碳原子的 N-链烯基-N-炔基氨基、或 6-12 个  
 15 碳原子的 N,N-二炔基氨基, 条件是链烯基或炔基部分通过饱和碳原子与氮原子或氧  
 原子相连;

M 是  $>NR_6$ ,  $-O-$ ,  $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$ , 或  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

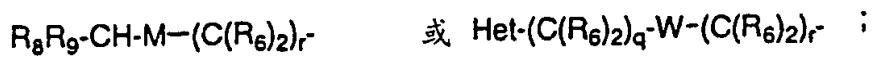
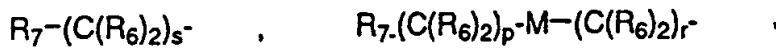
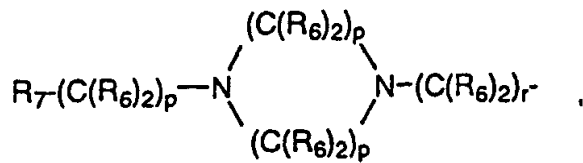
W 是  $>NR_6$ ,  $-O-$  或一个键;

Het 选自: 吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉 S-氧化物、硫代吗啉 S,S-二氧化物、哌啶、  
 20 吡咯烷、氮丙啶、吡啶、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、噻唑、噻唑烷、四唑、哌嗪、  
 呋喃、噻吩、四氢噻吩、四氢呋喃、二噁烷、1,3-二氧戊环、四氢吡喃和

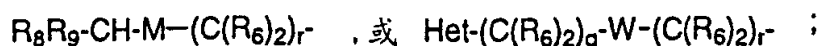
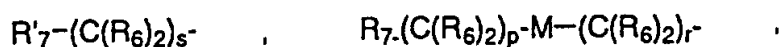
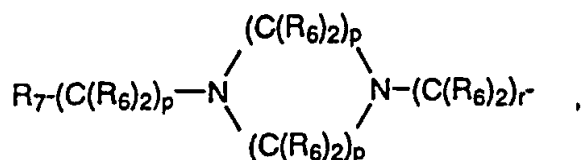
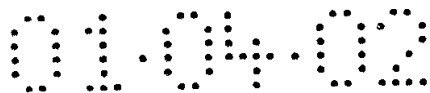




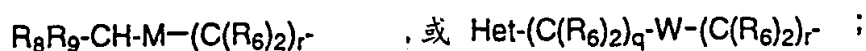
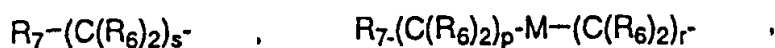
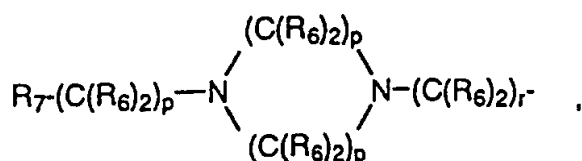
5.  $R_3$  独立为氢、1-6 个碳原子的烷基、羧基、1-6 个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7 个碳原子的烷羰基、



条件是  $R_3$  基团的至少一个选自下列基团:



$R_5$  独立是氢、1-6 个碳原子的烷基、羧基、1-6 个碳原子的烷氧羰基、苯基、2-7 个碳原子的烷羰基、



5  $R_8$  和  $R_9$  各自独立为  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$ , 或  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ;

J 独立为氢、氯、氟或溴;

Q 是 1-6 个碳原子的烷基或氢;

$a=0$  或  $1$ ;  $g=1-6$ ;  $k=0-4$ ;  $n$  是  $0-1$ ;  $p=2-4$ ;  $q=0-4$ ;  $r=1-4$ ;  $s=1-6$ ;  $u=0-4$  和  $v=0-4$ , 其中  $u+v$  的总数为  $2-4$ ;

10 条件是

当  $R_6$  是 2-7 个碳原子的链烯基或 2-7 个碳原子的炔基时, 这些链烯基或炔基部分通过饱和碳原子与氮或氧原子相连;

其它条件是

当 Y 是  $-NR_6-$ ,  $R_7$  是  $-NR_6R_6$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , 或  $-NR_6(OR_6)$  时,  $g=2-6$ ;

15 当 M 是  $-O-$ ,  $R_7$  是  $-OR_6$  时,  $p=1-4$ ;

当 Y 是  $-NR_6-$  时,  $k=2-4$ ;

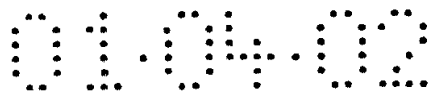
当 Y 是  $-O-$ , M 或 W 是  $-O-$  时,  $k=1-4$ ;

当 W 不是键, Het 通过氮原子连接时,  $q=2-4$ ;

当 W 是键, Het 通过氮原子连接, Y 是  $-O-$  或  $-NR_6-$  时,  $k=2-4$ 。

20

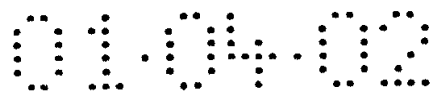
药学上可接受的盐是从下列这些有机酸和无机酸衍生的那些: 乙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、马来酸、丙二酸、葡萄糖酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、



甲磺酸和类似的已知可接受的酸。

烷基、烷氧基、烷酰氧基、烷氧基甲基、烷酰氧甲基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基烷基、N-烷基氨基烷基、N,N-二烷基氨基烷基、N-烷基氨基烷氧基、N,N-二烷基氨基烷氧基、烷基亚磺酰氨基、烷氧羰基、烷羰基、羧基烷基、烷氧羰基烷基、烷酰基氨基、N-烷基氨基甲酰基、N,N-二烷基氨基甲酰基的烷基部分包括直链和支链碳链。链烯基、链烯酰氧甲基、链烯基氧基、链烯基亚磺酰氨基取代基的链烯基部分包括直链和支链碳链且有一处或多处不饱和，及其所有可能的构型异构体。炔基、炔酰氧甲基、炔基亚磺酰氨基、炔基氧基取代基的炔基部分包括直链和支链碳链以及一处或多处不饱和。羧基定义为 $-\text{CO}_2\text{H}$ 基团。2-7个碳原子的烷氧羰基定义为 $-\text{CO}_2\text{R}''$ 基团，其中 $\text{R}''$ 是1-6个碳原子的烷基。羧基烷基定义为 $\text{HO}_2\text{C}-\text{R}'''$ ，其中 $\text{R}'''$ 是1-6个碳原子的二价烷基。烷氧羰基烷基定义为 $\text{R}''\text{O}_2\text{C}-\text{R}'''$ -基团，其中 $\text{R}''$ 是二价烷基， $\text{R}''$ 和 $\text{R}'''$ 总共有2-7个碳原子。烷羰基定义为 $-\text{COR}''$ 基团，其中 $\text{R}''$ 是1-6个碳原子的烷基。烷酰氧基定义为 $-\text{OCOR}''$ ，其中 $\text{R}''$ 是1-6个碳原子的烷基。烷酰氧甲基定义为 $\text{R}''\text{CO}_2\text{CH}_2$ -基团，其中 $\text{R}''$ 是1-6个碳原子的烷基。烷氧基甲基定义为 $\text{R}''\text{OCH}_2$ -基团，其中 $\text{R}''$ 是1-6个碳原子的烷基。烷基亚磺酰基定义为 $\text{R}''\text{SO}-$ ，其中 $\text{R}''$ 是1-6个碳原子的烷基。烷基磺酰基定义为 $\text{R}''\text{SO}_2-$ ，其中 $\text{R}''$ 是1-6个碳原子的烷基。烷基亚磺酰氨基、链烯基亚磺酰氨基和炔基亚磺酰氨基分别定义为 $\text{R}''\text{SO}_2\text{NH}-$ ，其中 $\text{R}''$ 分别是1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的链烯基或2-6个碳原子的炔基。N-烷基氨基甲酰基定义为 $\text{R}''\text{NHCO}-$ ，其中 $\text{R}''$ 是1-6个碳原子的烷基。N,N-二烷基氨基甲酰基定义为 $\text{R}''\text{R}'\text{NCO}-$ ，其中 $\text{R}''$ 是1-6个碳原子的烷基， $\text{R}'$ 是1-6个碳原子的烷基， $\text{R}'$ 和 $\text{R}''$ 可以相同或不同。当X被取代时，它宜被单、二或三取代，最佳的是单取代。较佳的是 $\text{R}_1$ 和 $\text{R}_4$ 取代基中的至少一个是氢，最佳的是两者均为氢。另外，X宜为苯环，Z是 $\text{NH}-$ ，n为0。

Het是杂环，如上所述，它的碳或氮被 $\text{R}_6$ 任选地单或二取代，碳被羟基、 $-\text{N}(\text{R}_6)_2$ 或 $-\text{OR}_6$ 任选地单或二取代，碳被 $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_5\text{OR}_6$ 或 $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_5\text{N}(\text{R}_6)_2$ 任选地单或二取代，或饱和的碳被二价基团 $-\text{O}-$ 或 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_6)_2)_5\text{O}-$ (分别为羰基和缩酮基团)任选地单或二取代；在一些情况下，当Het被 $-\text{O}-$ (羰基)取代时，羰基可以是水化的。当 $q=0$ 时，Het可以通过杂环上的碳原子与W相连，或当Het是含氮且还含有饱和的碳-氮键的杂环，W是一个键时，该杂环可通过氮与碳相连。当 $q=0$ ，Het是含氮且还含有不饱和碳-氮键的杂环时，当W是一个键时，杂环的这个氮原子可以和碳相连，得到的杂环将带正电。当Het被 $\text{R}_6$ 取代时，该取代可在环碳原子上；或在含氮且还含有饱和碳氮键的杂环情况下，该氮可被 $\text{R}_6$ 取代；或在含氮且还含有不饱和碳氮键的杂环情况下，

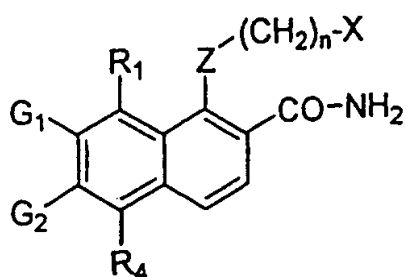


该氮可被  $R_6$  取代, 在这种情况下, 杂环将带正电。较佳的杂环包括吡啶、2,6-二取代的咪啉、2,5-二取代的硫代咪啉、2-取代的咪唑、取代的噻唑、噻唑烷、N-取代的咪唑、N-取代的 1,4-哌嗪、N-取代的哌啶和二噁烷、1,3-二氧戊环和 N-取代的吡咯烷。

5 本发明化合物可含有一个或多个不对称的碳原子; 在这种情况下, 本发明化合物包括单个非对映体、外消旋体及其单个 R 和 S 对映异构体。本发明的一些化合物可含有一个或多个双键; 在这种情况下, 本发明化合物包括每种可能的构型异构体以及这些异构体的混合物。

式 1 化合物及其盐可用以下方法制得, 该方法包括:

(a)使具有下式的化合物



10

与脱水剂反应, 将氨基羰基转变成氰基, 其中  $R_1, G_1, G_2, R_4, Z, n$  和  $X$  如上定义, 或

(b)使具有下式的化合物

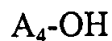


15 或其盐与具有下式的化合物反应



其中  $Q$  是离去基团,  $A_1, A_2$  和  $A_3$  使  $A_1-NH-A_2-A_3$  成为符合式 1 的化合物; 或

(c)使具有下式的化合物



20 或其盐与具有下式的化合物反应

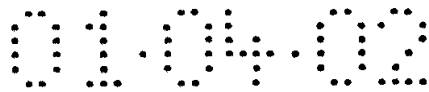


其中  $Q$  如上定义,  $A_4$  和  $A_5$  使  $A_4-O-A_5$  成为符合式 1 的化合物; 或

(d)使酸与具有式 1 的化合物加成, 从而制得酸加成盐。

25

在下文的流程图 1 中描述了式 5 包括的本发明化合物和中间物的制备, 其中  $Z$  和  $n$  如上所述,  $X'$  是 3-7 个碳原子的环烷基, 它可被一个或多个 1-6 个碳原子的烷基任选取代; 或是吡啶基、噻唑基或苯环; 其中吡啶基、噻唑基或苯环可被选自下列的取代基任选地单、二或三取代: 卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基、

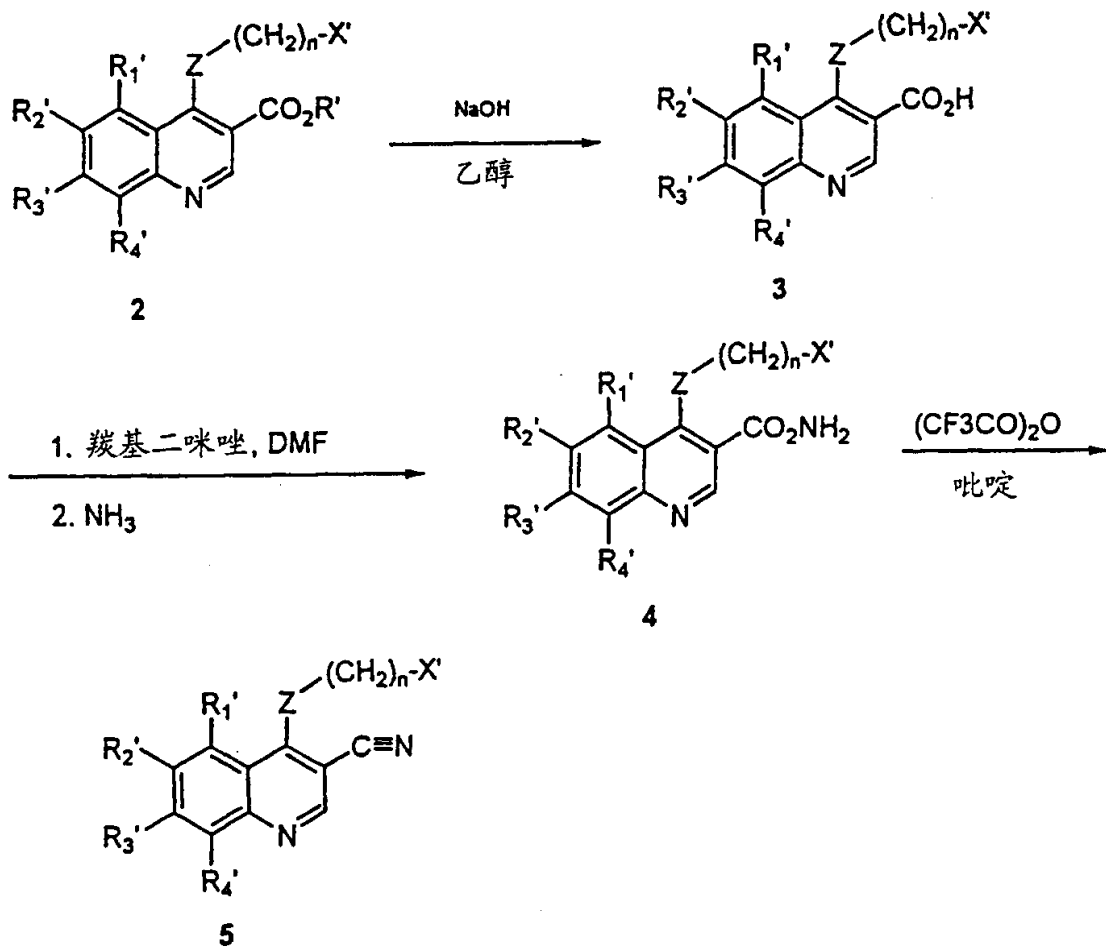


2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苄基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、氨基甲基、2-7 个碳原子的 N-烷基氨基甲基、3-7 个碳原子的 N,N-二烷基氨基甲基、巯基和苯甲酰氨基；

$R_1', R_2', R_3'$  和  $R_4'$  各自独立为氢、卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基、2-6 个碳原子的炔基、2-6 个碳原子的链烯氧基、2-6 个碳原子的炔氧基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷硫基、1-6 个碳原子的烷基亚磺酰基、1-6 个碳原子的烷基磺酰基、1-6 个碳原子的烷基亚磺酰氨基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的烷羰基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苄基、1-4 个碳原子的烷氧基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、3-14 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、苯基氨基、苄基氨基、1-6 个碳原子的 N-烷基氨基甲酰基、2-12 个碳原子的 N,N-二烷基氨基甲酰基。根据流程图 1 中描绘出的反应次序，用碱水解式 2 的喹啉-3-羧酸酯，制得式 3 的羧酸。使 3 在诸如二甲基甲酰胺(DMF)的惰性溶剂中与羰基二咪唑加热，将 3 的羧酸基团转变成酰基咪唑，然后加氨，得到酰胺 4。用脱水剂(例如吡啶中的三氟乙酸酐，惰性溶剂中的五氧化二磷等)使酰胺官能团脱水，得到本发明的 3-氰基喹啉 5。在任何中间产物具有不对称碳原子的情况下，它们可以外消旋体或个别的 R 或 S 对映异构体的形式使用，在这种情况下，本发明化合物将分别是外消旋的或 R 和 S 光学活性形式。制备本发明化合物所需的式 2 的喹啉-3-羧酸酯、式 3 的喹啉-3-羧酸和式 4 的喹啉-3-羧酰胺是本领域已知的，或可用下列参考文献中详述的本领域已知的程序制得：

Sarges, Reinhard; Gallagher, Andrea; Chambers, Timothy J.; Yeh, Li An, J. Med. Chem., 36, 2828 (1993); Savini, Luisa; Massarelli, Paola; Pellerano, Cesare; Bruni, Giancarlo, Farmaco, 48(6), 805 (1993); Ife, Robert J., Brown, Thomas H.; Keeling, David J.; Leach, Colin, J. Med. Chem., 35, 3413 (1992); Hanifin, J. William; Capuzzi, Rosemary; Cohen, Elliott, J. Med. Chem., 12(5), 1096 (1969); Marecki, Paul E.; Bambury, Ronald E., J. Pharm. Sci., 73(8), 1141 (1984); Pellerano, C.; Savini, L.; Massarelli, P.; Bruni, G.; Fiaschi, A. I., Farmaco, 45(3), 269, (1990); Marecki, Paul E.; Bambury, Ronald E., J. Pharm. Sci., 73(8), 114 (1984); 专利申请 WO 8908105; 美国专利 4343804; 美国专利 3470186。

流程图 1

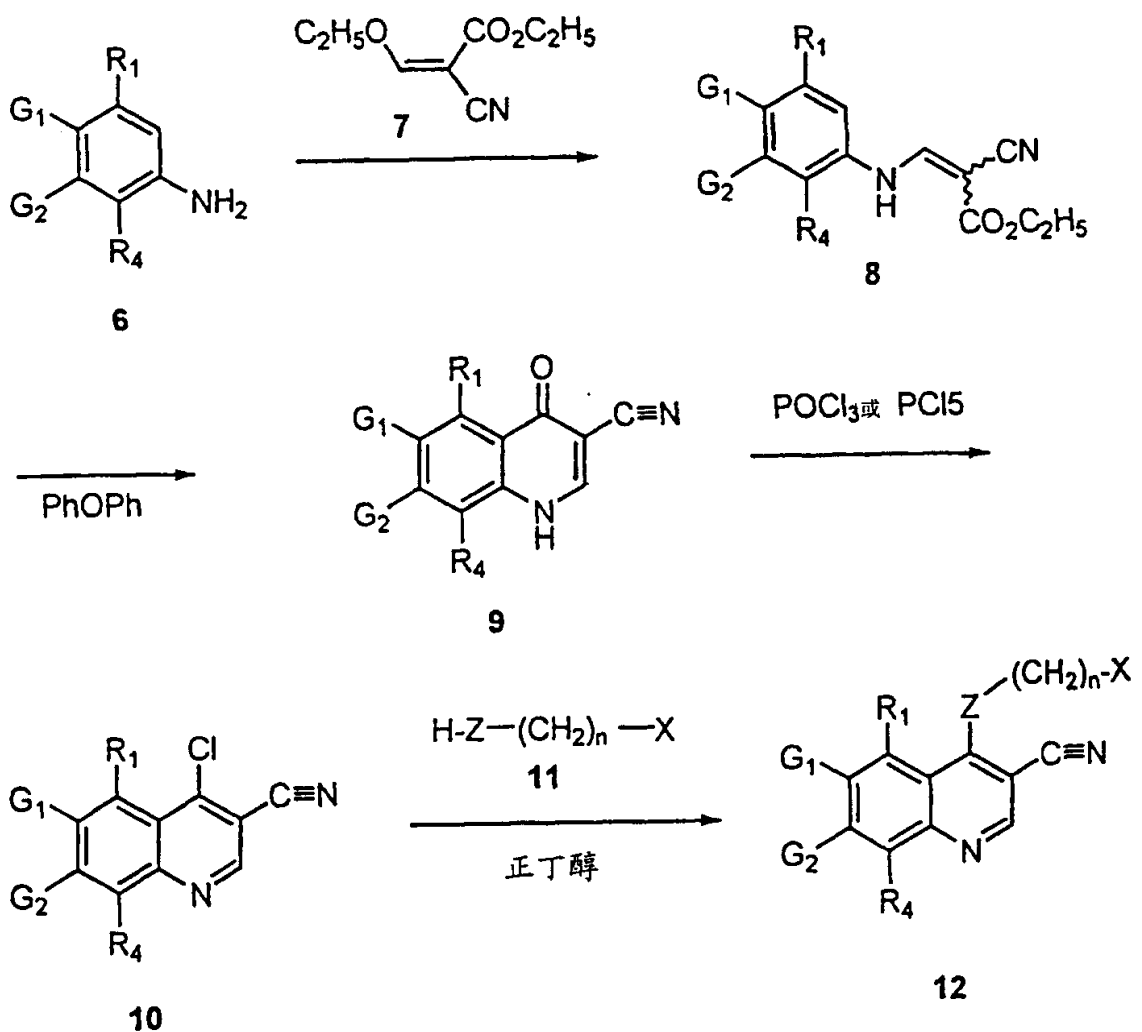


下文流程图 2 中描述了式 12 包括的本发明化合物的制备，其中 X,Z,n,R<sub>1</sub>,G<sub>2</sub>,G<sub>1</sub>和 R<sub>4</sub> 如上所述。使式 6 的取代的苯胺与试剂 7 在有或没有溶剂下加热，得到异构体混合物形式的中间产物 8。8 在诸如二苯醚的高沸点溶剂中在 200-350°C 下热解，得到式 9 的 3-氰基喹诺酮；这些中间产物也可以 4-羟基喹啉互变异构形式存在。当 R<sub>4</sub> 是氢原子时，中间产物 9 可以形成两个区域异构体的混合物。这些异构体可用本领域熟知的方法分离，这些方法包括但不局限于分级结晶和色谱法。然后将分离的异构体分别转变成本发明化合物。或者，异构体可在合成稍后阶段分离。用诸如磷酰氯或五氯化磷等氯化剂在有或没有溶剂时加热化合物 9，得到式 10 的 4-氯-3-氰基喹啉。10 与式 11 的亲核性胺、苯胺、硫醇、硫代苯酚、苯酚或醇试剂缩合，得到式 12 的 3-氰基喹啉中间物；该缩合可通过加热反应混合物或使用碱催化剂(如惰性溶剂中的三烷基胺、氢化钠，醇溶剂中的醇钠或醇钾等)来加速。当取代基可能提供不对称碳原子时，可以外消旋体或单独的 R 或 S 对映异构体的形式使用中间产物，在这种情况下，本发明化合物将分别是外消旋的或 R 和 S 光学活性形式。当取代基可能提供一个以上的不对称碳原子时，可能存在非对映体；这些可用本领域熟知的方法分离，这些方法包括但不局限于分级结晶和色谱法。当 R<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> 和 R<sub>4</sub> 部分含有伯氨或仲氨基



团时，则在与试剂 7 反应前必须首先使氨基以保护形式使用。合适的保护基团包括但不限于，叔丁氧羰基(BOC)和苄氧羰基(CBZ)保护基团。前一保护基团可通过酸(例如三氟乙酸)处理从式 12 的最终产物中除去，而后一保护基团可通过催化加氢除去。当  $R_1, G_2, G_1$  和  $R_4$  部分含有羟基时，则在与试剂 7 反应之前，羟基必须首先以保护的形式使用。合适的保护基团包括但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基、四氢吡喃基或苄基保护基团。前两个保护基团可通过诸如乙酸或盐酸的酸处理从式 12 最终产物中除去，而最后一个保护基团则可通过催化加氢除去。

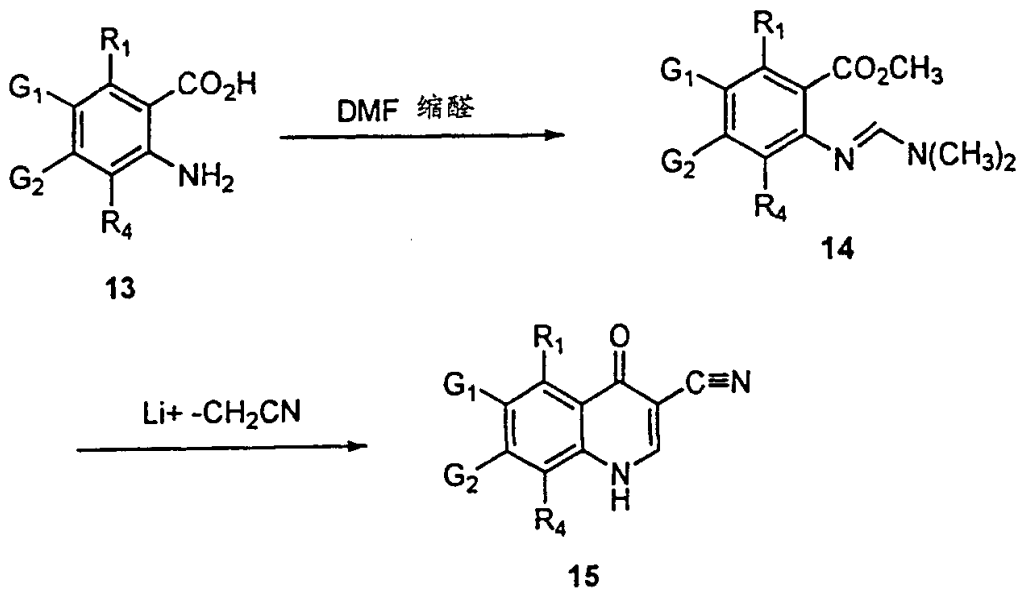
流程图 2



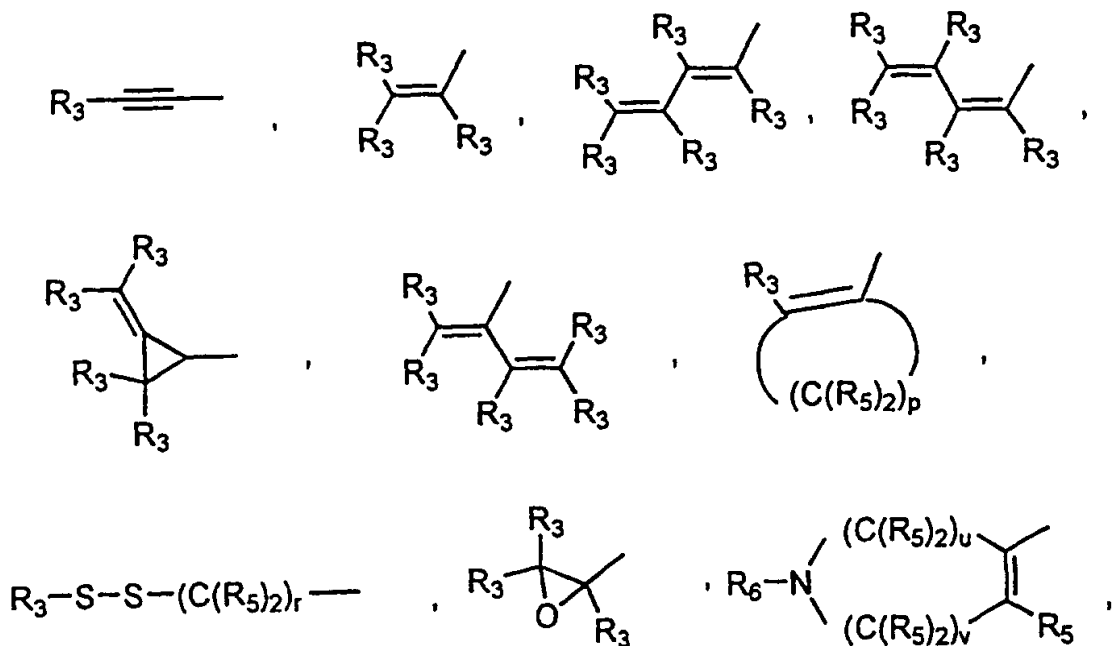
中间产物 15(与流程图 2 的中间产物 9 相同)的制备也可如下文流程图 3 所述的那样制得。使式 13 的取代的苯胺与二甲基甲酰胺二甲基缩醛以及有或没有溶剂一起加热，得到式 14 的中间产物。14 与用碱(例如惰性溶剂中的正丁基锂等)制得的乙腈锂阴离子反应得到 3-氰基喹诺酮 15，或是能转变成本发明化合物的 3-氰基-4-羟基喹啉互变体。当  $R_1, G_2, G_1$  和  $R_4$  部分含有伯氨或仲氨基团时，则必须首先使氨基以保护形

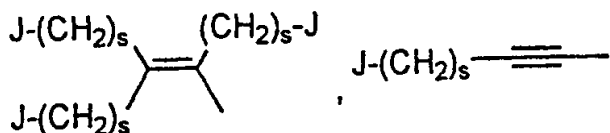
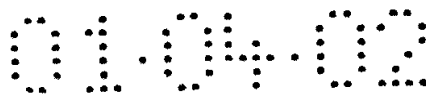
式使用。合适的保护基团包括但不限于，叔丁氧羰基(BOC)和苄氧羰基(CBZ)保护基团。前一保护基团可通过酸(例如三氟乙酸)处理从式 15 的最终产物中除去，而后一保护基团可通过催化加氢除去。当  $R_1$ ,  $G_2$ ,  $G_1$  和  $R_4$  部分含有羟基时，则羟基必须首先以保护的形式使用。合适的保护基团包括但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基、四氢吡喃基或苄基保护基团。前两个保护基团可通过诸如乙酸或盐酸的酸处理从式 15 最终产物中除去，而最后一个保护基团则可通过催化加氢除去。

流程图 3



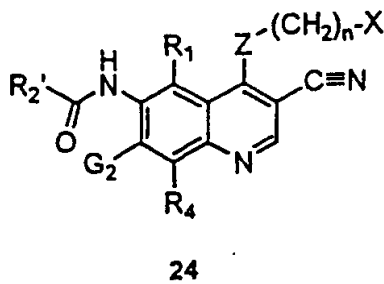
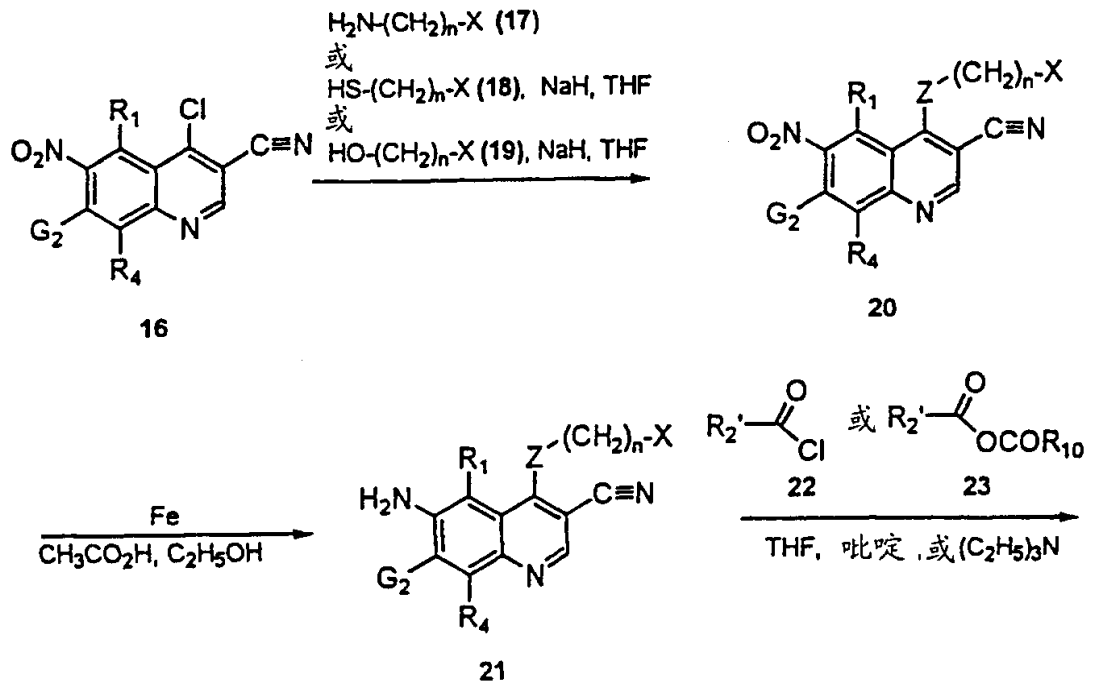
10 在下文流程图 4 中描述了式 24 包括的本发明化合物的制备，其中  $R_1$ ,  $G_2$ ,  $R_4$ ,  $Z$ ,  $n$  和  $X$  如上定义。 $R_{10}$  是 1-6 个碳原子的烷基，较佳的是异丁基。 $R_2'$  是选自下列的基团：



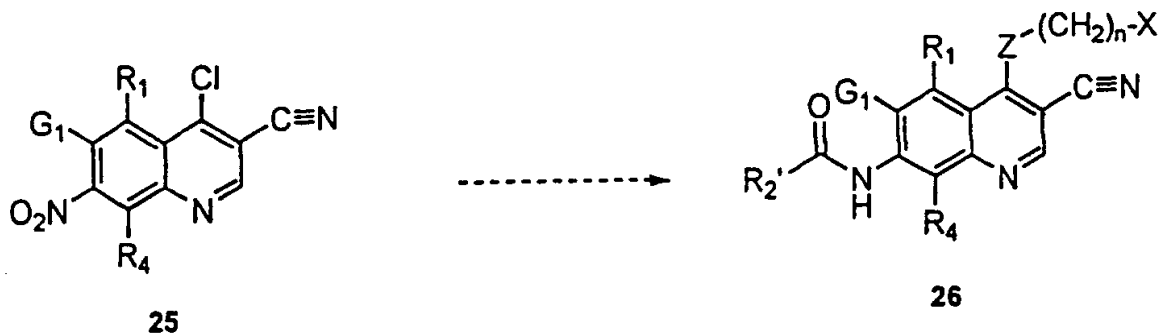


其中  $R_6, R_3, R_5, J, s, r, u$  和  $v$  如上定义。根据流程图 4 所示的反应, 式 16 的 4-氯-3-氰基-6-硝基喹啉可通过在诸如四氢呋喃、丁醇或甲氧基乙醇的惰性溶剂中与胺或苯胺 17 加热反应, 得到式 20 的化合物, 其中  $Z$  是  $-NH-$ 。16 与硫醇或硫代苯酚 18 在惰性溶剂中的反应可用诸如氢化钠等碱来实现, 得到其中  $Z$  是  $-S-$  的式 20 化合物。16 与醇或苯酚 19 在惰性溶剂中的反应可用诸如氢化钠等碱来实现, 得到其中  $Z$  是  $-O-$  的式 20 化合物。用诸如亚硫酸氢钠等还原剂, 在由四氢呋喃和水组成的两相系统中, 在少量相转移催化剂存在下, 或利用含有乙酸或氯化铵的回流质子溶剂中的铁, 将式 20 的化合物还原成 6-氨基-3-氰基-喹啉 21。在诸如四氢呋喃(THF)等惰性溶剂中, 在诸如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺或  $N$ -甲基吗啉等有机碱存在下, 用式 22 的酰基氯或式 23 的混合酸酐(从相应的羧酸制得)使 21 酰化, 得到式 24 的本发明化合物。当 22 或 23 具有不对称碳原子时, 它们可以外消旋体或单独的  $R$  或  $S$  对映异构体的形式使用, 在这些情况下, 本发明化合物将分别是外消旋的或  $R$  和  $S$  光学活性形式。当  $R_2'$  含有伯氨或仲氨基团时, 则在形成酸酐或酰基氯前必须首先保护氨基。合适的保护基团包括但不局限于, 叔丁氧羰基(BOC)和苄氧羰基(CBZ)保护基团。前一保护基团可通过酸(例如三氟乙酸)处理从式 24 的最终产物中除去, 而后一保护基团可通过催化加氢除去。当  $R_2'$  含有羟基时, 在形成酸酐或酰基氯之前, 必须首先保护羟基。合适的保护基团包括但不局限于叔丁基二甲基甲硅烷基、四氢吡喃基或苄基保护基团。前两个保护基团可通过诸如乙酸或盐酸的酸处理从式 24 的最终产物中除去, 而最后一个保护基团则可通过催化加氢除去。在中间产物 17、18 或 19 中, 当  $X$  含有伯氨或仲氨或羟基时, 则需要在与 16 反应前保护这些基团。可用上述相同的胺或醇保护基团, 且这些保护基团可如上所述从产物 24 中除去。

流程图 4

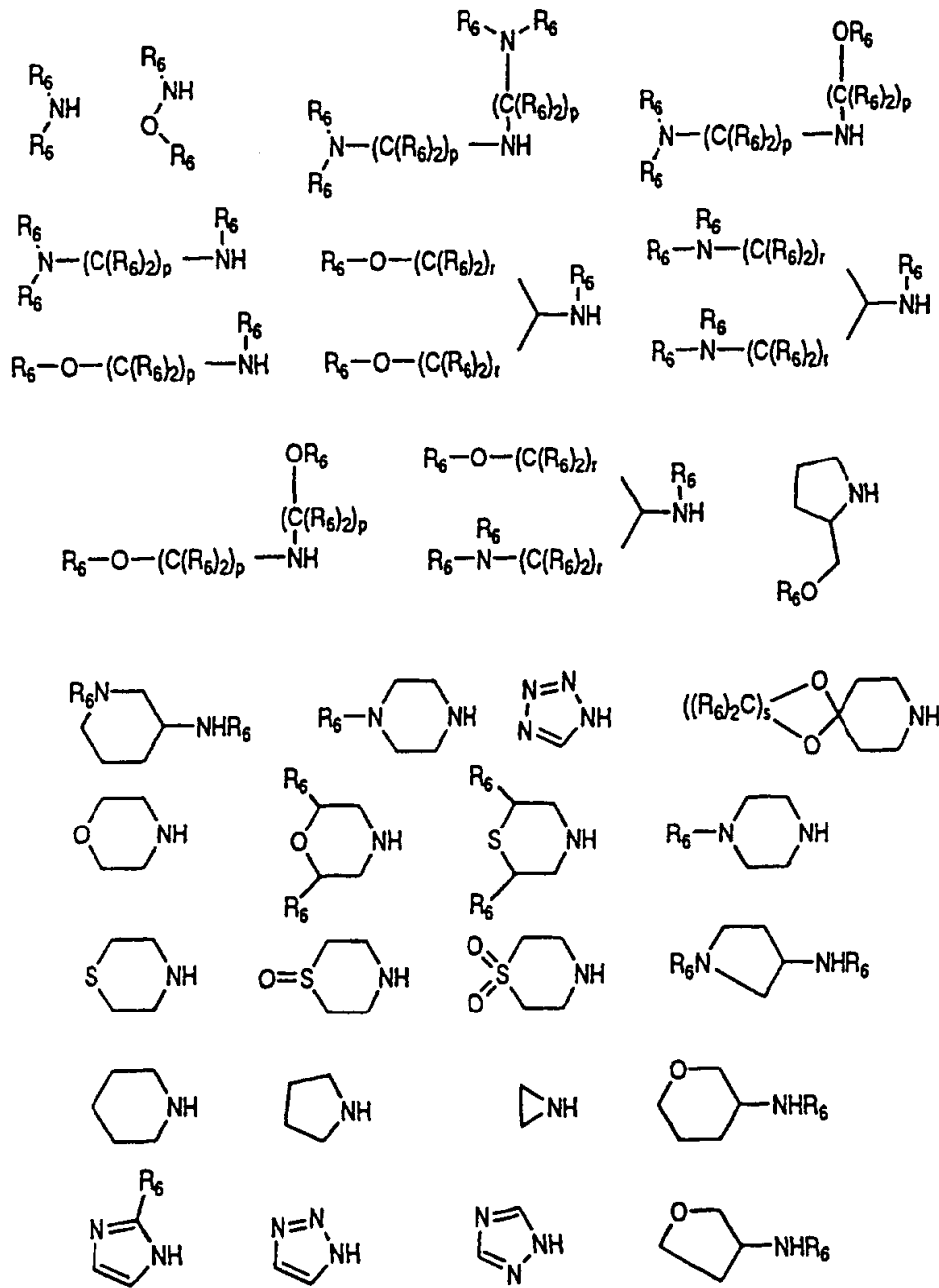


利用与上述流程图 4 相似的方法，可将中间产物 25 转变成本发明的化合物 26。



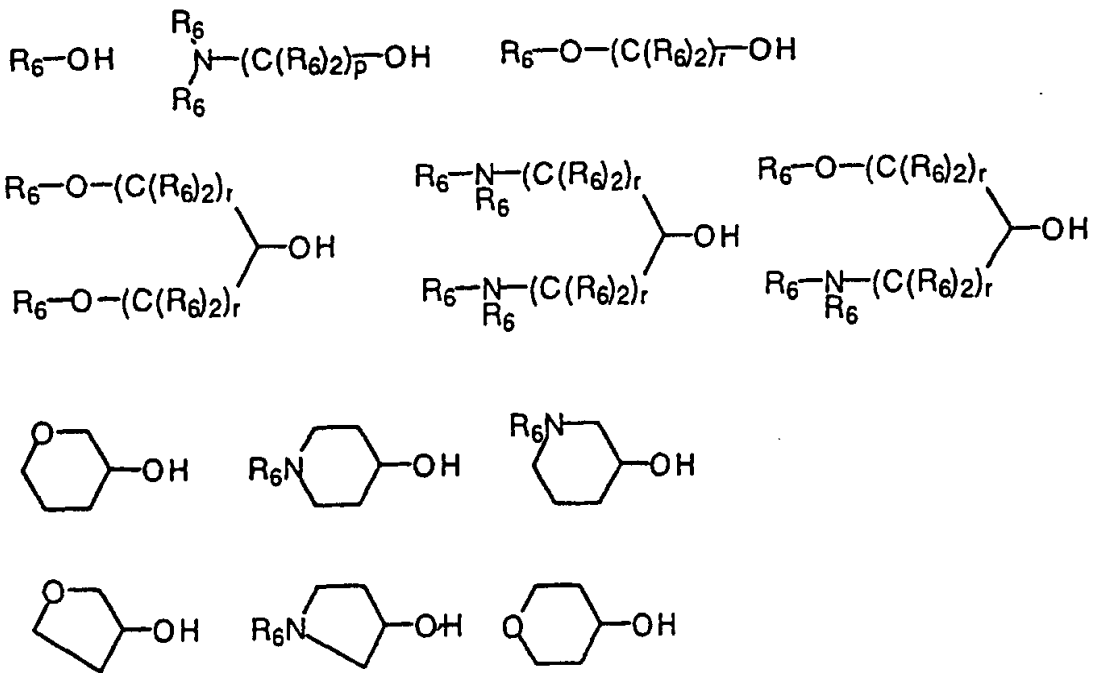
为了制备本发明化合物，需要某些胺。一些代表性的胺显示在下文列表 A 中，其中  $\text{R}_6$ ,  $p$  和  $r$  如上所述。这些胺可市售购得，是化学文献中已知的，或可通过本领域熟知的简单程序制得。在一些情况下，这些胺可能有不对称的碳原子；它们可以外消旋体的形式使用，或以个别的 R 或 S 对映异构体的形式拆分和使用，在这些情况下，本发明化合物将分别是外消旋的或光学活性形式。在下文所示的流程图和整篇申请中，这些胺和其它相似的胺将用具有下式的通用结构表示： $(\text{R}')_2\text{NH}$ ，其中该式能代表伯胺或仲胺。

列表 A



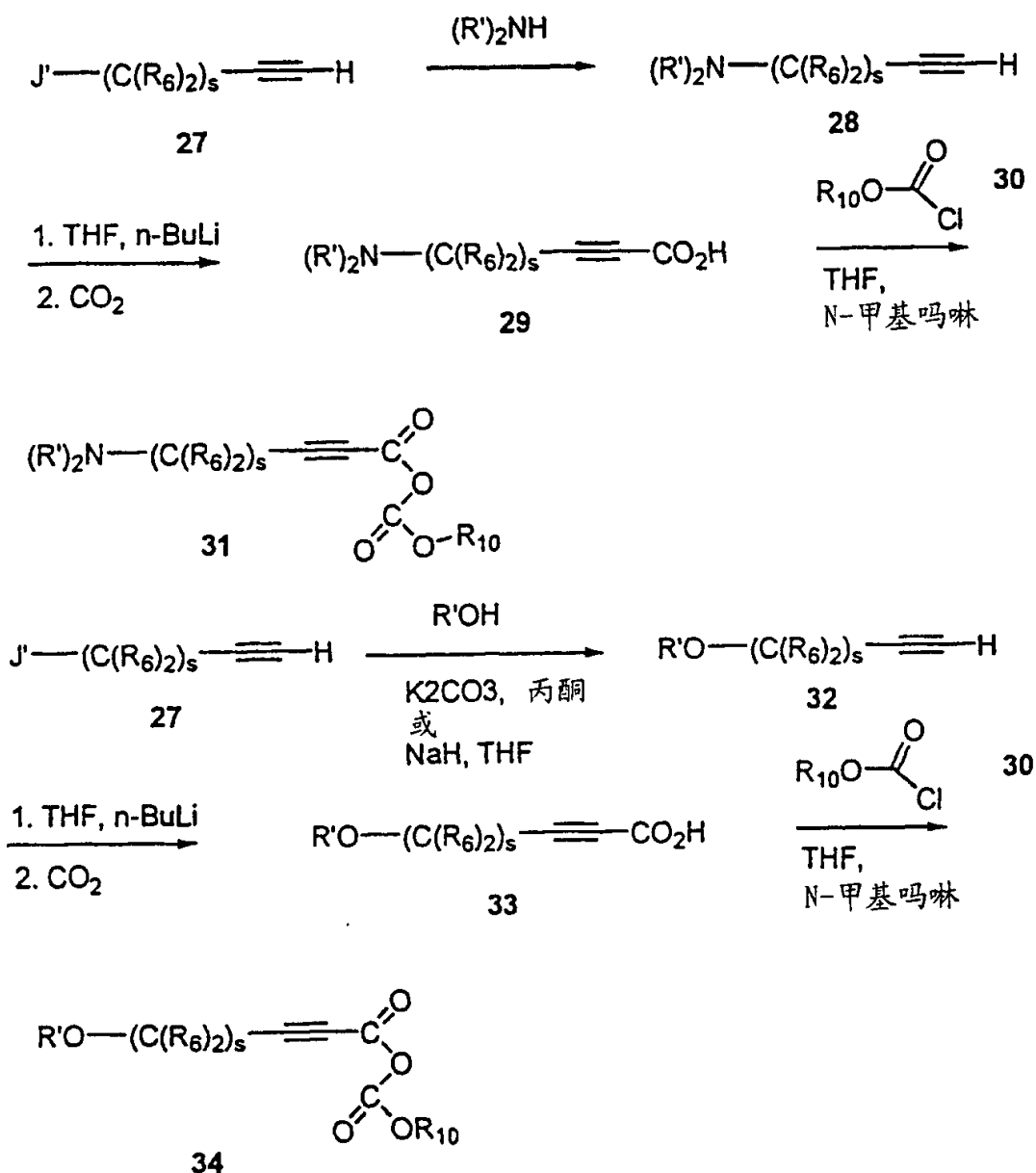
5 为了制备本发明化合物，需要某些醇。一些代表性的醇显示在下文列表 B 中，其中 R<sub>6</sub>, p 和 r 如上定义。这些醇可市售购得，是化学文献中已知的，或可通过本领域熟知的简单程序制得。在一些情况下，这些醇可能有不对称的碳原子；它们可以外消旋体的形式使用，或以个别的 R 或 S 对映异构体的形式拆分和使用，在这些情况下，本发明化合物将分别是外消旋的或光学活性形式。在下文所示的流程图和整篇申请中，这些醇和其它相似的醇将用式 R'OH 通用结构表示。

列表 B



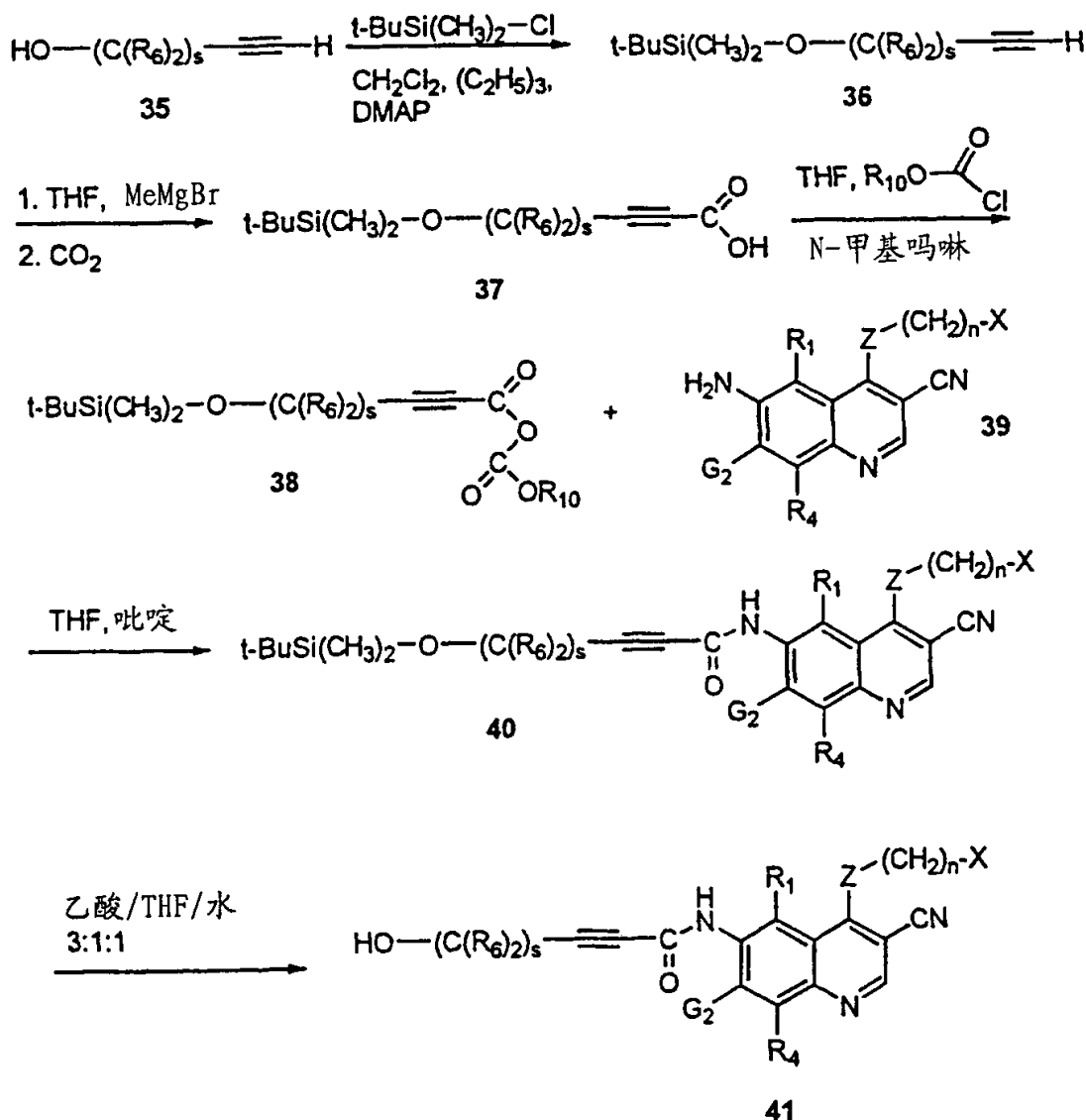
为了制备本发明的一些化合物，需要某些式 31、34 和 38 的混合酸酐；它们如下  
 文流程图 5-6 所示的那样制备，其中  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_{10}$ , X, Z, n 和 s 如上定义。J 是卤原子氯、溴  
 5 或碘，或是甲苯磺酸(对甲苯磺酸)或甲磺酸(甲烷磺酸)根基团。27 与列表 A 的胺的  
 反应可通过在诸如四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺等惰性溶剂中加热，或用丙酮中的碳  
 酸钾或碳酸铯来实现。加热温度和时间取决于 27 的反应性；当 s 大于 1 时，需要较  
 长的反应时间和较高的温度。用烷基锂试剂处理 28，然后用干二氧化碳气氛终止反  
 应，得到式 29 的羧酸。这些可用诸如氯甲酸异丁酯等试剂，在诸如四氢呋喃等惰性  
 10 溶剂中，在诸如 N-甲基吗啉等碱存在下，转变成式 31 的混合酸酐。然后，这些酸酐  
 可如上文流程图 4 所述那样来制备本发明的化合物。27 与列表 B 的醇的反应可在惰  
 性溶剂(如四氢呋喃、丙酮或 N,N-二甲基甲酰胺)中用氢化钠或其它非亲核性碱(如碳  
 酸钾或碳酸铯)来实现。在一些情况下，列表 B 的醇还可以是反应溶剂。用烷基锂试  
 剂处理 32，然后用干二氧化碳气氛终止反应，得到式 33 的羧酸。在惰性溶剂(如四氢  
 15 呋喃)中在碱(如 N-甲基吗啉)存在下，利用试剂(如氯甲酸异丁酯)可将它们转变成式 34  
 的混合酸酐。然后，这些酸酐可以如上文流程图 4 所述制备本发明化合物。

流程图 5



如下文流程图 6 所示，通过在三乙胺和 4-N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)存在下与二氯甲烷中各自的氯甲硅烷反应，可用叔丁基二甲基甲硅烷基保护基团来保护醇 35，其中  $\text{R}_1, \text{G}_2, \text{R}_4, \text{R}_6, \text{R}_{10}, \text{X}, \text{Z}, n$  和  $s$  如上定义。得到的受保护的醇 36 被转变成炔属格利雅试剂，该试剂维持在干二氧化碳气氛下，得到羧酸 37。如上所述，将它们转变成混合酸酐 38，38 与 6-氨基-3-氰基喹啉 39 反应，得到 40。在该次序的最后一步中，通过质子溶剂混合物中的酸处理，除去甲硅烷基保护基团，得到式 41 表示的化合物。

流程图 6



如下文流程图 7 所示，也可制得本发明化合物，其中  $\text{R}_1, \text{G}_2, \text{R}_4, \text{R}_6, \text{R}_{10}, \text{X}, \text{Z}, \text{n}$  和  $s$  如上定义。J' 是卤原子氯、溴或碘，或是对甲苯磺酸或甲磺酸根基团。用烷基锂试剂在低温下处理 42，然后用干二氧化碳气氛终止反应，得到式 43 的羧酸。在惰性溶剂(如四氢呋喃)中碱(如 N-甲基吗啉)存在下，用诸如氯甲酸异丁酯等试剂将这些转变成式 44 的混合酸酐。然后如上文流程图所述的那样与 6-氨基-3-氰基喹啉 45 反应，这些酸酐可用来制备本发明的化合物。在惰性溶剂(如四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺)中用氢氧化钠或其它非亲核性碱使 46 与列表 B 的醇反应，得到 47 表示的本发明化合物。

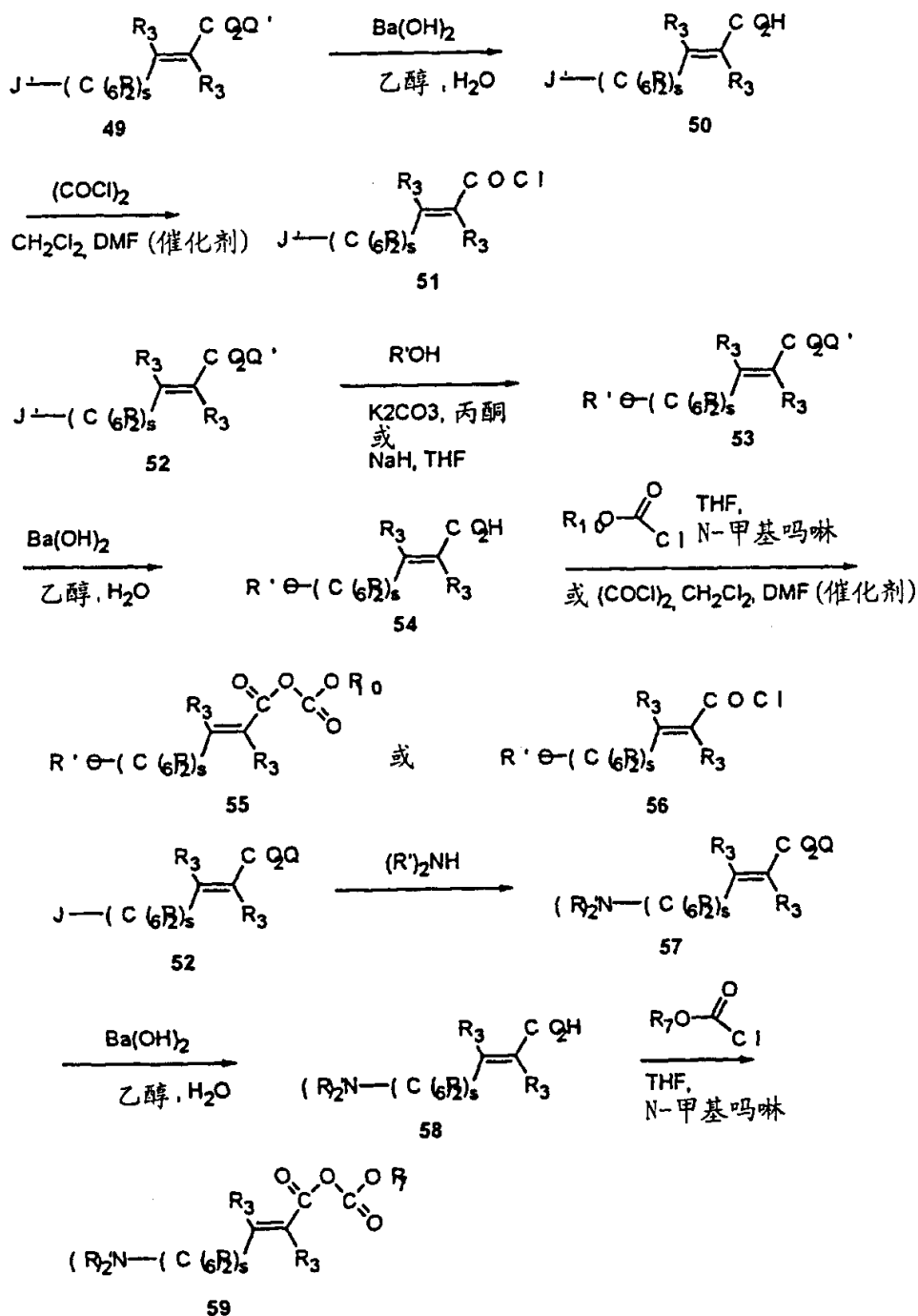
10 在一些情况下，列表 B 的醇还可以是反应溶剂。46 与列表 A 的胺反应得到了 48 表示的本发明化合物，这是通过在诸如四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺等惰性溶剂中加热或用丙酮中的碳酸钾或碳酸铯来实现的。加热温度和时间取决于 46 的反应性；当  $s$  大于 1 时，可能需要较长的反应时间和较高的温度。



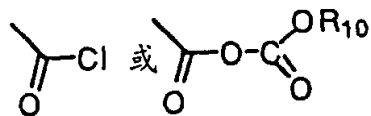


其中  $R_6, R_3, R_{10}, X, Z, J, n$  和  $s$  如上所述。Q' 是 1-6 个碳原子的烷基。酯 49、53 或 57 可用诸如氢氧化钡等碱来水解，得到各自的羧酸 50、54 或 58。这些酸可以用惰性溶剂中的草酰氯和催化性 N,N-二甲基甲酰胺转变成各自的羧酰氯 51 或 56，或可用氯甲酸异丁酯和诸如 N-甲基吗啉等有机碱转变成各自的混合酸酐 55 或 59。式 52 表示的化合物中的离去基团可通过前述步骤用列表 A 中的胺或列表 B 中的醇来代替，分别得到中间产物 57 和 53。这些羧酰氯 51 和 56 以及这些酸酐 55 和 59 可用本文上述流程图所示的方法来制备本发明的一些化合物。

流程图 8

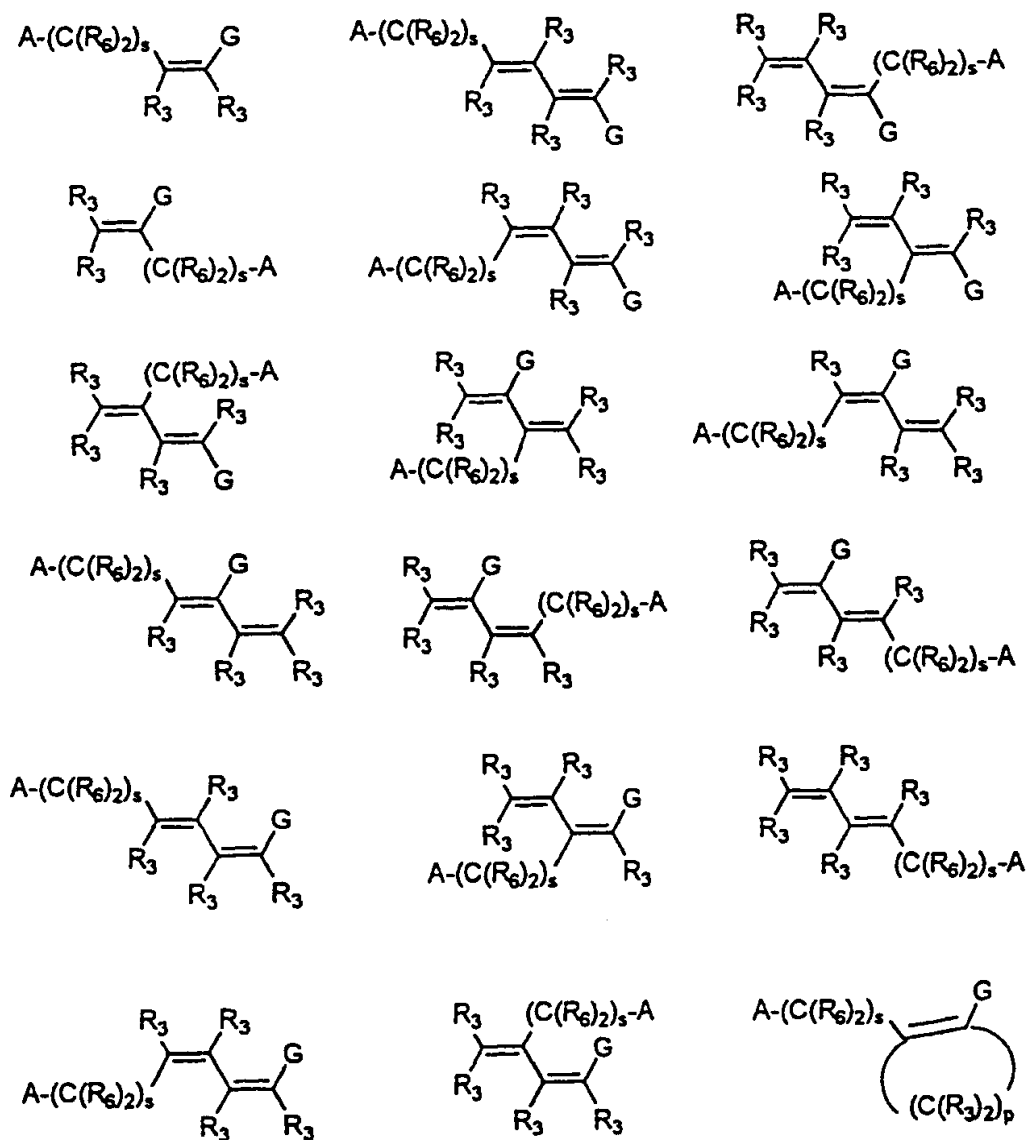


利用与上文流程图 8 所示相同的方法，可以制得下表 C 中给出的类似的羧酰氯和酸酐，其中  $R_6, R_3, p$  和  $s$  如上定义。G 是基团：



A 是基团：-N(R')<sub>2</sub>, -OR'或-J'，其中-N(R')<sub>2</sub>从列表 A 的胺衍生获得，-OR'从列表 B 的醇衍生获得，J'是上文定义的离去基团。利用这些羧酰氯和酸酐，根据上文流程图归纳的方法以及下文实施例的详细描述，可以制得许多本发明化合物。

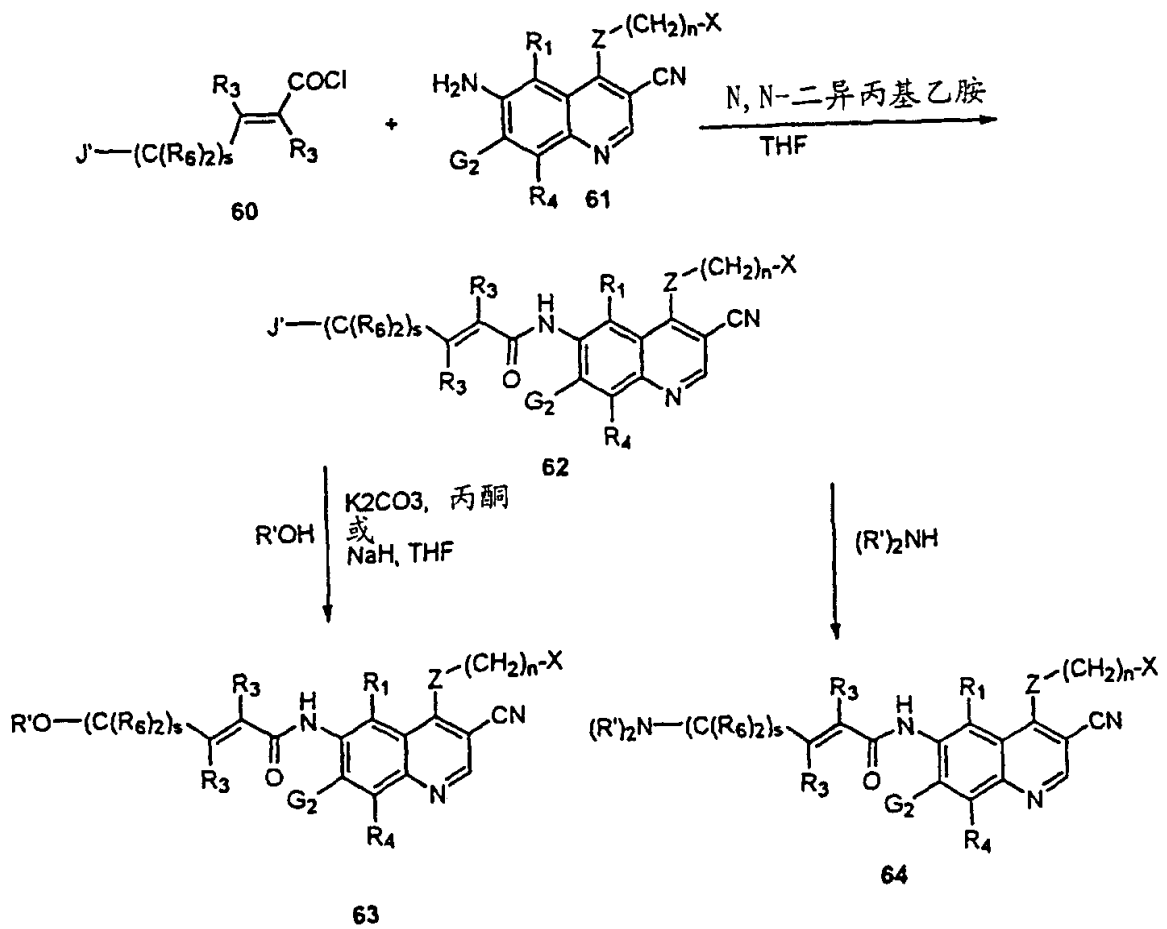
列表 C



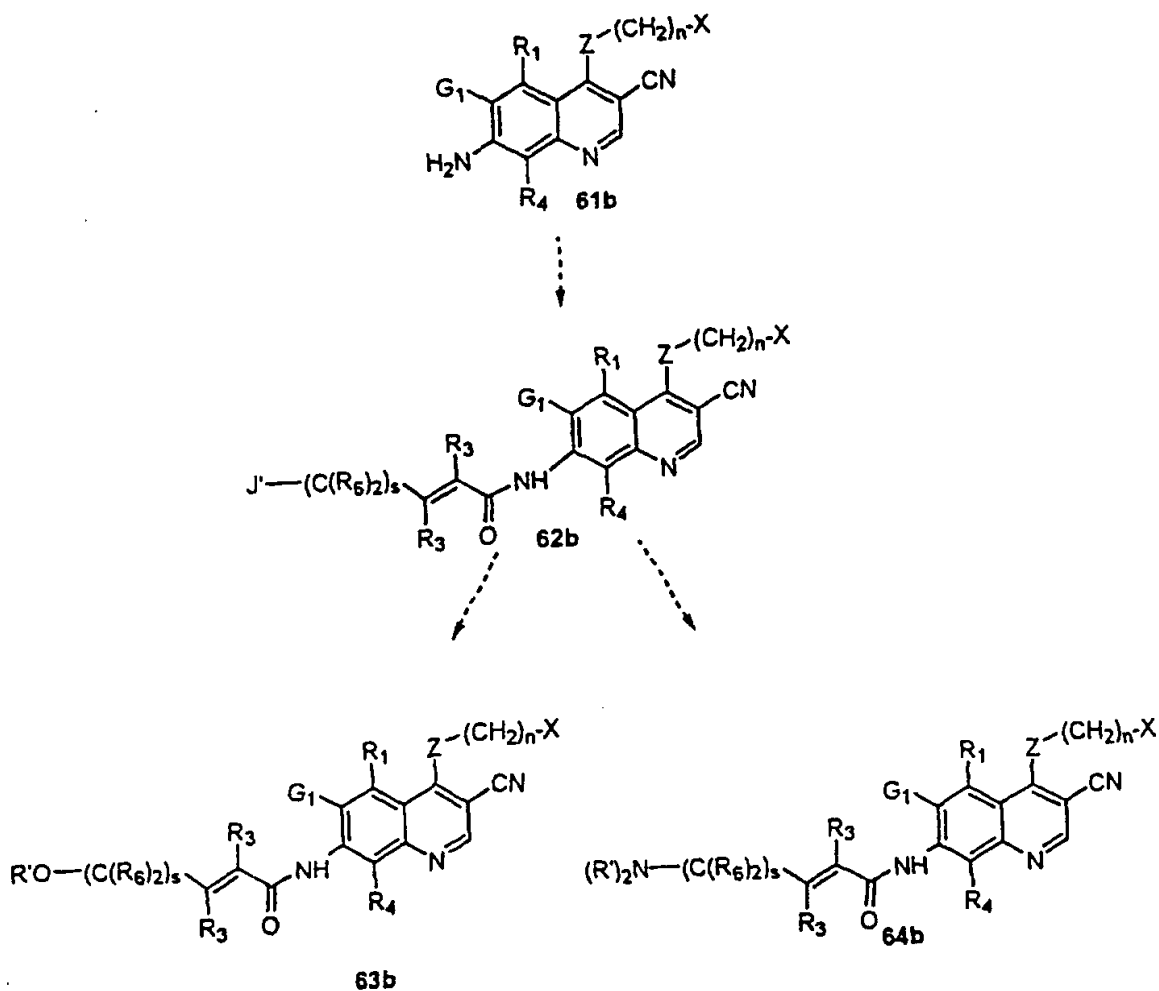
式 62-63 表示的本发明化合物可如流程图 9 所示那样制得，其中  $R_1, G_2, R_4, R_6, R_3, R_{10}, X, Z, J', n,$  和  $s$  如上定义。用惰性溶剂中的有机碱，使羧酰氯 60 和 6-氨基-3-氰基喹啉 61 反应，得到式 62 表示的本发明化合物。利用在惰性溶剂(如四氢

咪喃、丙酮或 N,N-二甲基甲酰胺)中的氢化钠或诸如碳酸钾或碳酸铯等其它非亲核性的碱,使 62 与列表 B 的醇反应,得到 63 表示的本发明化合物。在某些情况下,列表 B 的醇也可以是反应溶剂。通过在诸如四氢咪喃或 N,N-二甲基甲酰胺等惰性溶剂中加热,62 与列表 A 的胺反应,得到 64 代表的本发明化合物。加热温度和时间取决于 62 的反应性;当 s 大于 1 时,需要较长的反应时间和较高的温度。另外,利用该方法,列表 C 所示的羧酰氯和混合酸酐可用来制备本发明的类似化合物。

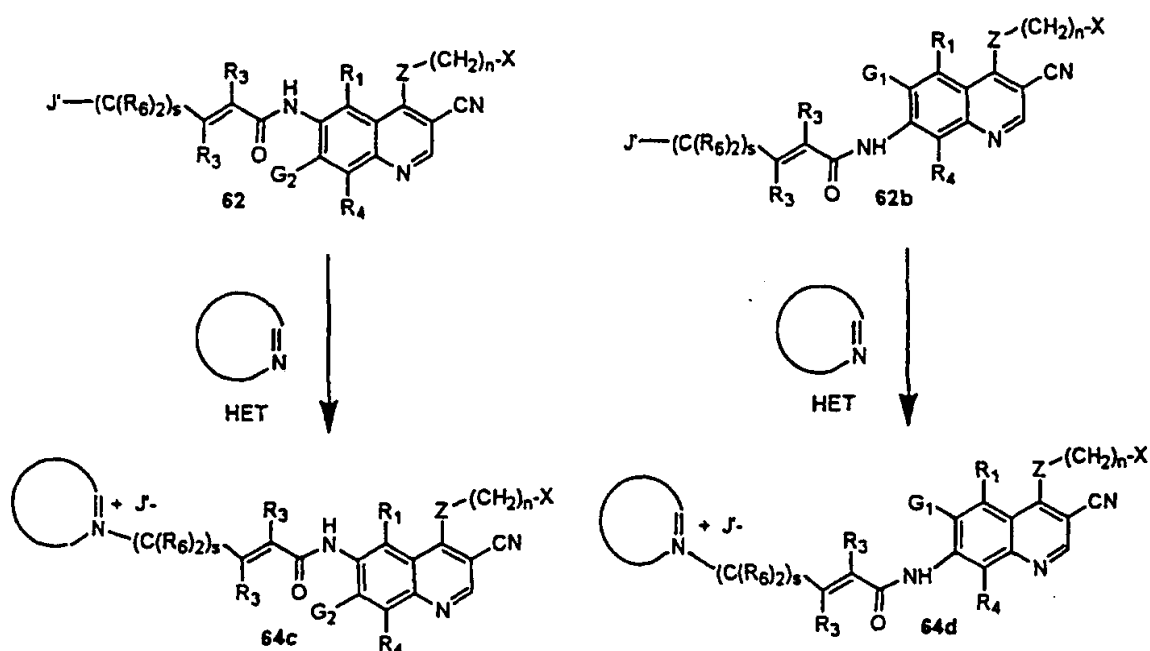
流程图 9



利用上述方法, 61b 可经过中间产物 62b 转变成 63b 和 64b。



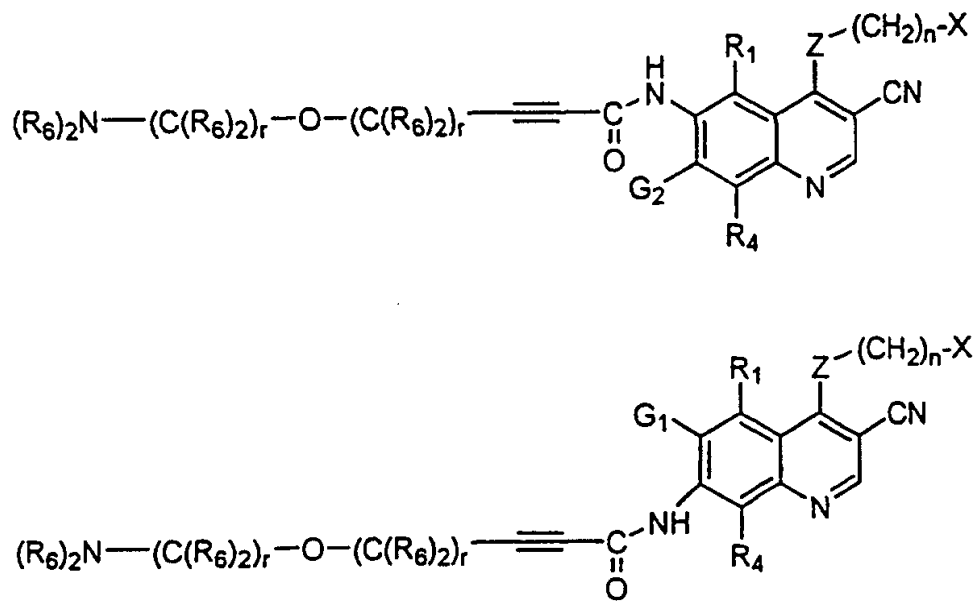
通过在惰性溶剂中回流，62 或 62b 与含氮、且还含有不饱和碳氮键的杂环 HET 反应，分别得到本发明化合物 64c 和 64d，其中化合物携带正电荷。平衡阴离子  $J'$  可用合适的离子交换树脂来置换成其它药学上可接受的阴离子。



5

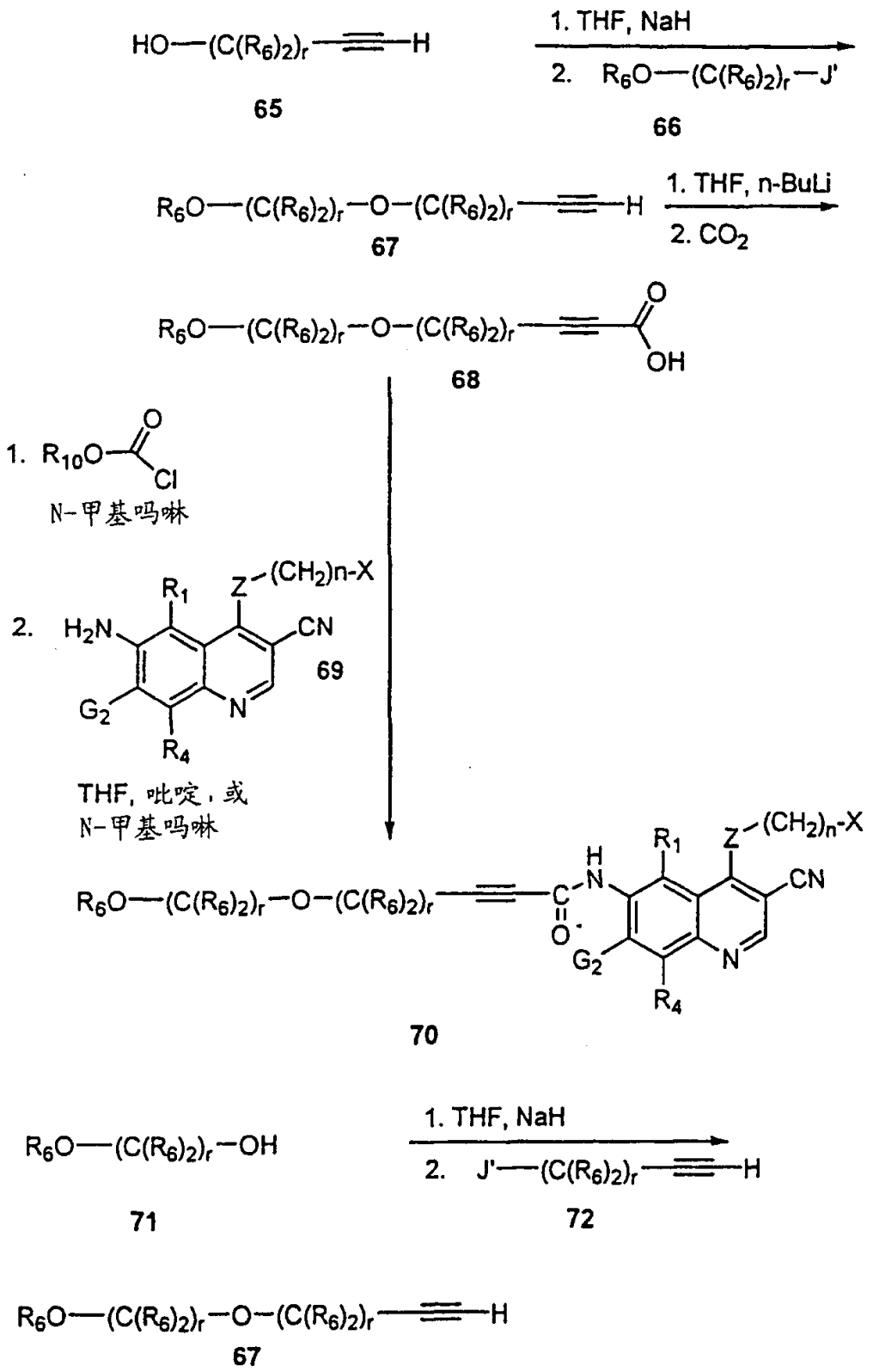
本发明的一些化合物可如下文流程图 10 所示那样制得，其中  $R_1$ ,  $G_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,

$R_{10}$ , X, Z, J', n 和 r 如上定义。利用诸如四氢呋喃等惰性溶剂中的碱(如氢化钠), 炔醇 65 可以和卤化物、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯 66 偶联。然后用烷基锂试剂在低温下处理得到的炔 67。维持该反应在二氧化碳气氛下, 得到羧酸 68。然后, 使这些羧酸与 6-氨基-3-氰基喹啉 69 反应(经混合酸酐), 得到式 70 表示的本发明化合物。或者, 可以从醇 71 开始, 首先用在惰性溶剂(如四氢呋喃)中的碱(如氢化钠)处理, 然后加入具有合适离去基团的炔 72, 制得中间产物 67。类似地, 式  $(R_6)_2N-(C(R_6)_2)_r-OH$  表示的氨基醇通过与 72 反应并采用流程图 10 的化学方法, 可转变成具有下式的本发明化合物:

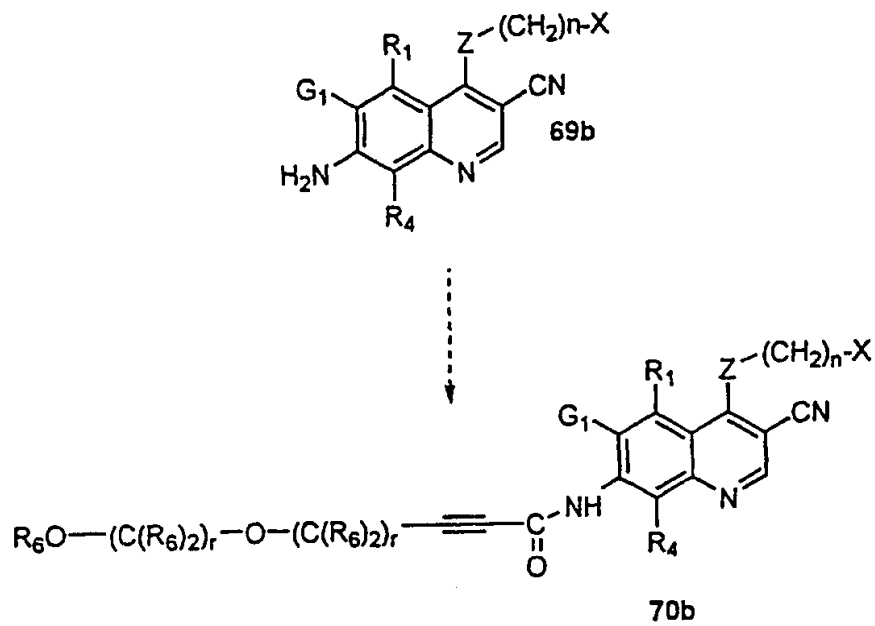


10

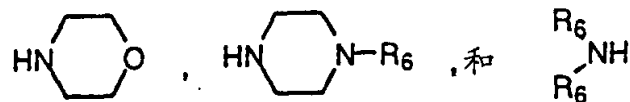
流程图 10



利用与上文类似的方法，69b 可以转变成 70b 表示的本发明化合物。



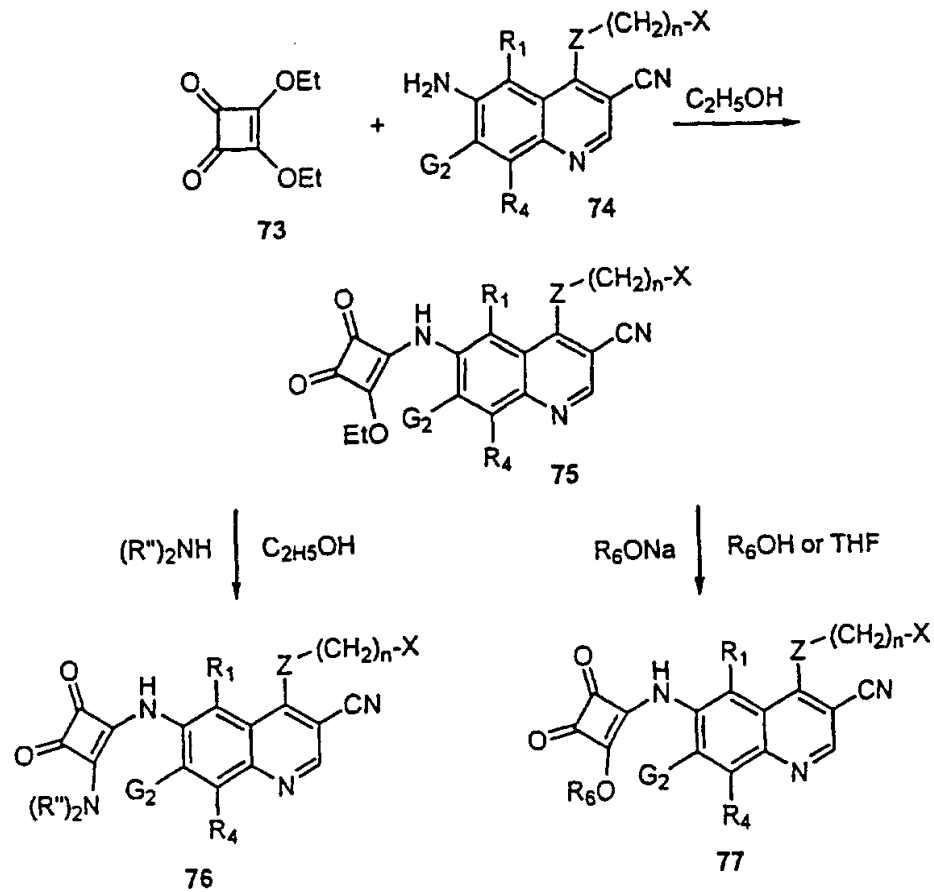
如下文流程图 11 所示，制得式 76 和 77 表示的本发明化合物，其中  $R_1, R_3, R_4, R_6$  和  $n$  如上定义，胺  $\text{HN}(\text{R}'')_2$  选自下列基团：



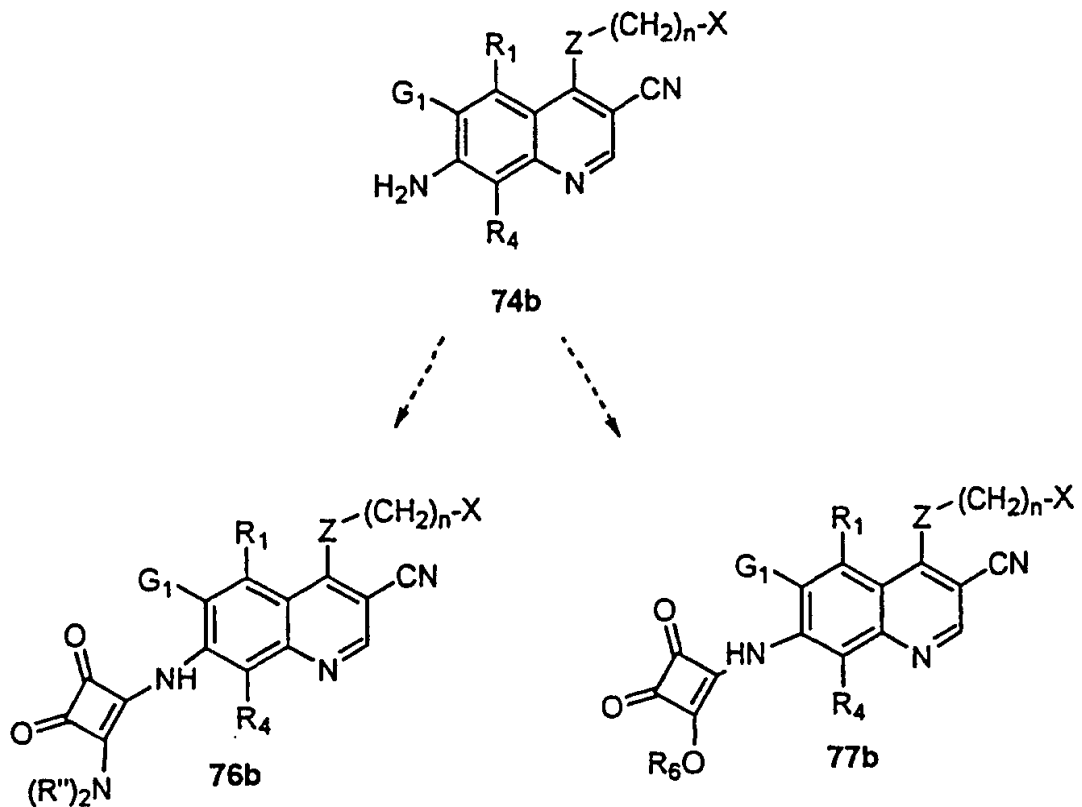
- 5 使 73 和 74 在诸如乙醇等溶剂中回流，得到中间产物 75，使其在回流乙醇中与胺反应，得到式 76 表示的本发明化合物。用过量的惰性溶剂中的醇钠或产生醇盐的溶剂处理 75，得到式 77 表示的本发明化合物。

流程图 11





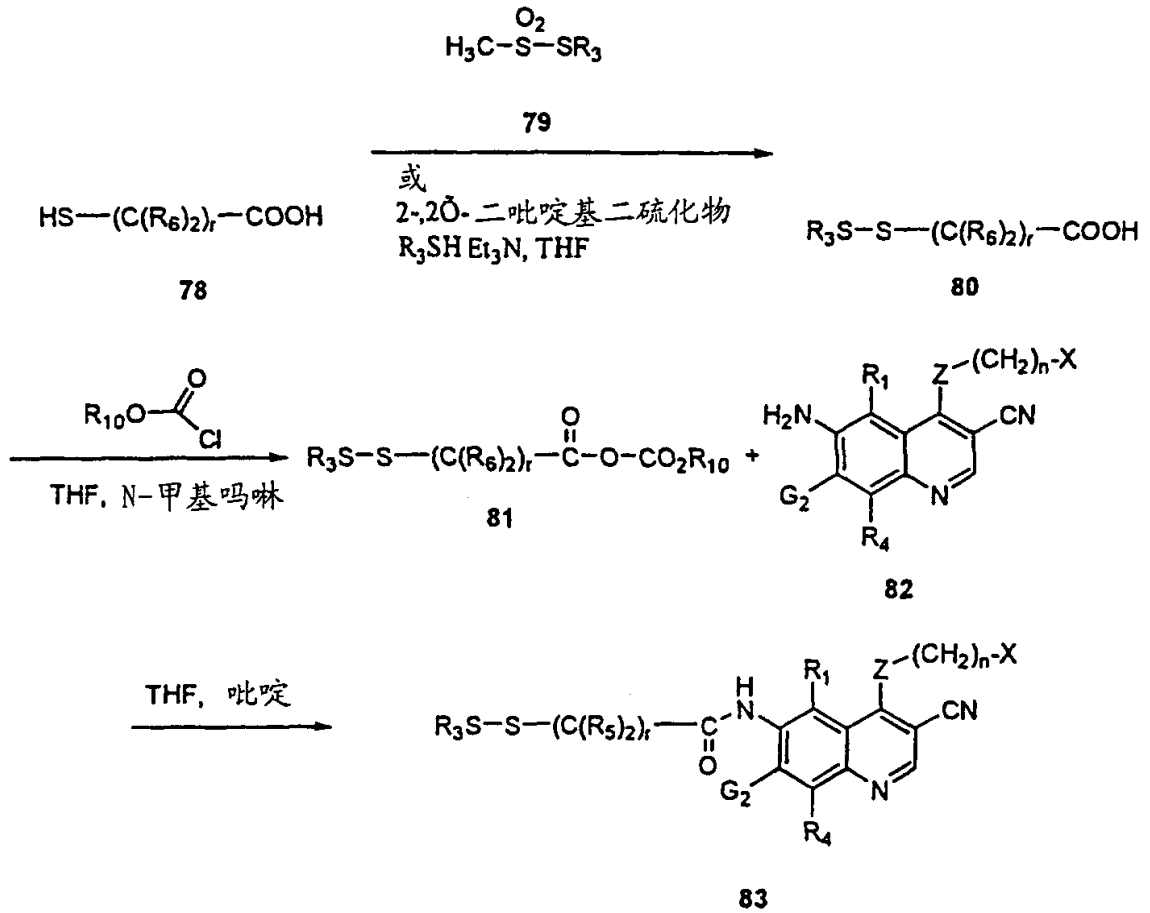
以上文类似的方法，可将 74b 转变成 76b 或 77b。



如下文流程图 12 所示，可以制得式 83 代表的本发明化合物，其中 R<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>10</sub>, X, Z, n 和 r 如上定义。巯基羧酸 78 与试剂 79 反应，得到式 80 代表的化合物。

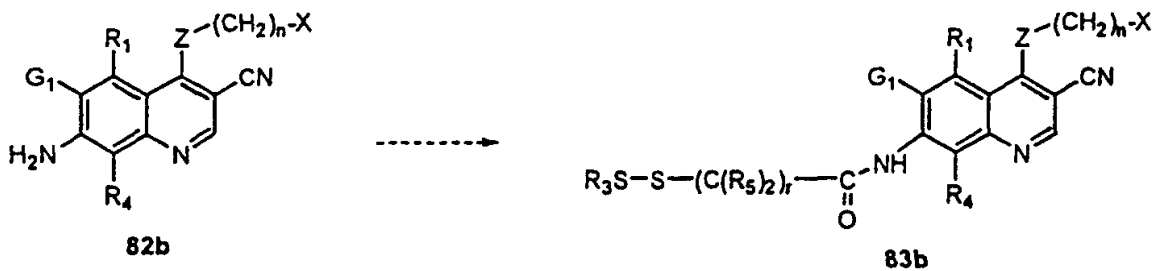
或者，可用巯基酸 78、三乙胺和 2,2'-二吡啶基二硫化物从硫醇 R<sub>3</sub>SH 制得 80。形成混合酸酐，得到 81，然后与 6-氨基-3-氰基喹啉 82 缩合，得到本发明化合物。

流程图 12



5

采用上述类似方法，可将 82b 转变成 83b。

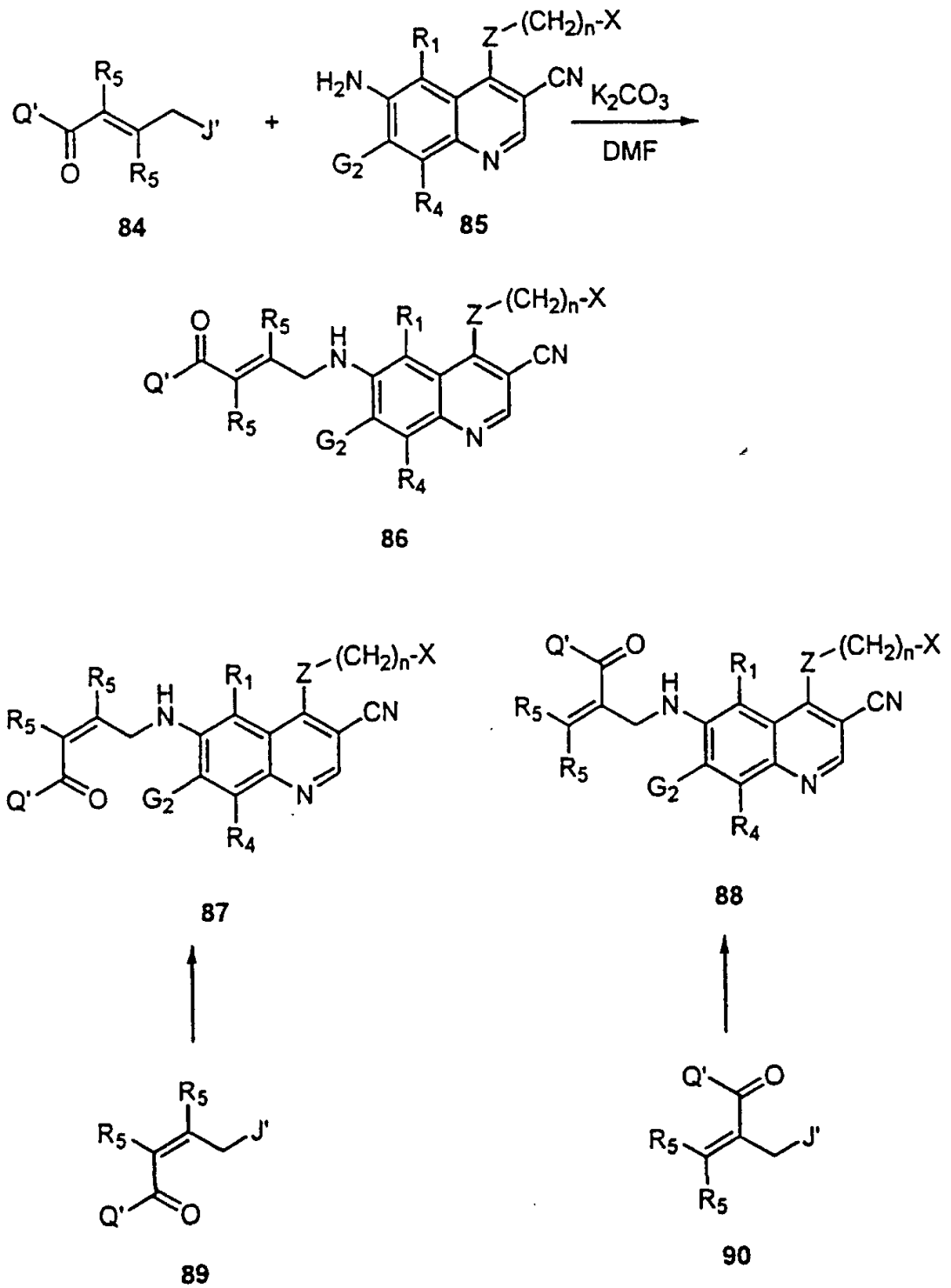


如流程图 13 所示，可以制得式 86-88 表示的本发明化合物，其中 R<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, J', X, Z 和 n 如上定义。Q' 是 1-6 个碳原子的烷基，1-6 个氢原子的烷氧基、羟基或氢。

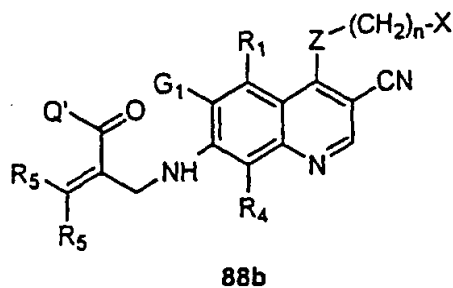
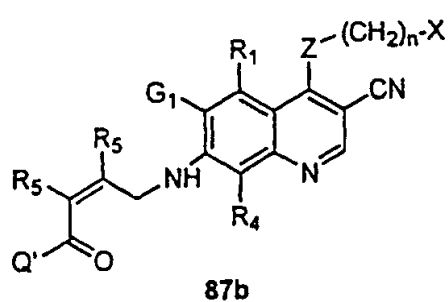
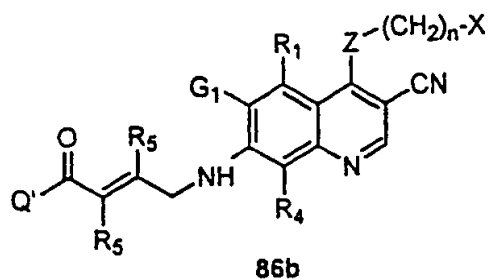
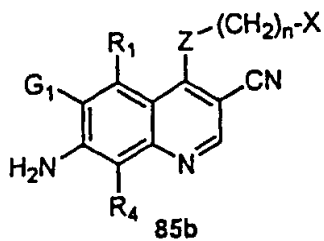
10 通过在惰性溶剂(如 N,N-二甲基甲酰胺)中加热，用碱(如碳酸钾)使 84 与 6-氨基-3-氰基喹啉 85 烷基化，得到式 86 代表的本发明化合物。当 Q' 是烷氧基时，可用甲醇中的碱(如氢氧化钠)将酯基团水解成酸。类似的，利用中间产物 89 和 90，可以分别制得

式 87 和 88 表示的本发明化合物。

流程图 13



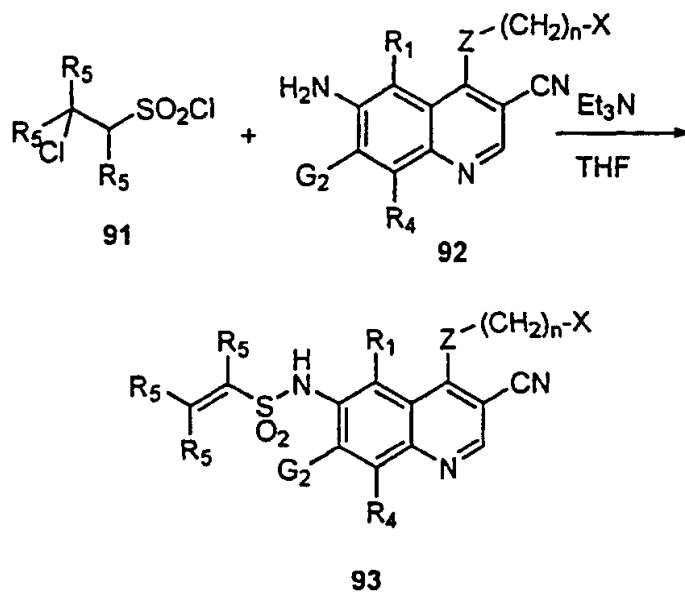
利用上述类似方法，可将 85b 转变成 86b-88b。



如下文流程图 14 所示,可制得式 93 表示的本发明化合物,其中  $R_1$ ,  $G_2$ ,  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $X$ ,  $Z$  和  $n$  如上定义。用过量的有机碱(如三乙胺)和惰性溶剂(如四氢呋喃),使试剂 91 与 6-氨基-3-氰基喹啉 92 反应,得到式 93 表示的本发明化合物。

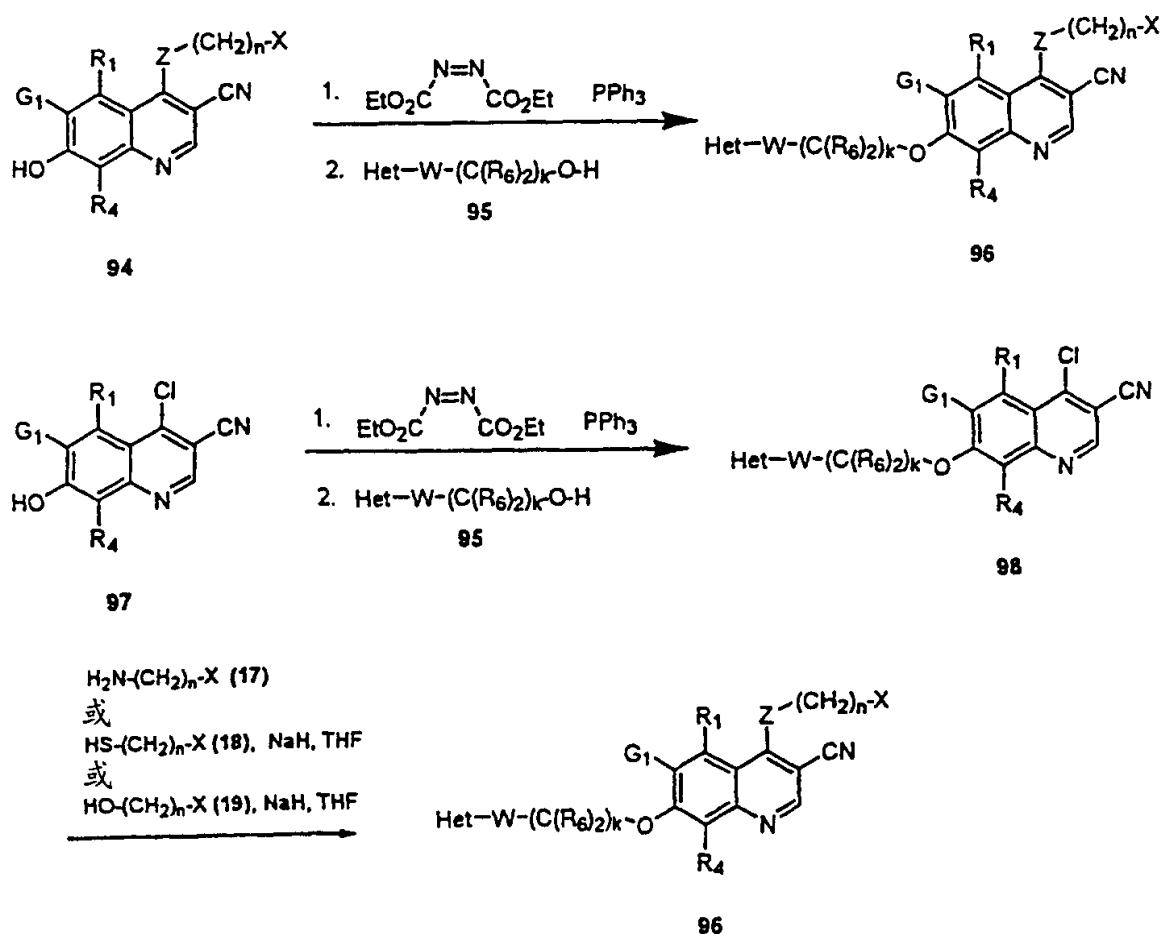
5

流程图 14



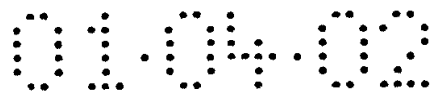
如流程图 15 所示, 通过苯酚 94 和醇 95 在惰性溶剂中发生 Mitsunobu 反应, 可制得式 96 表示的本发明化合物, 其中  $R_1, G_1, R_1, R_4, R_5, R_6, W, Het, X, Z, k$  和  $n$  如上定义。或者, Mitsunobu 反应可应用于化合物 97, 得到 98。如上文流程图 4 所述, 将该化合物转变成 96。用相应的化合物(其中  $G_1$  是羟基,  $G_2$  位于 7 位), 可在 6 位导入杂环

流程图 15



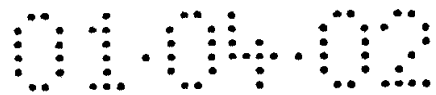
有某些官能团操作可用于制备本发明化合物, 它们适用于各种中间产物 3-氰基喹啉以及本发明的最终化合物。这些操作指上述流程图中位于 3-氰基喹啉上的取代基  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$ 。下面描述了这些官能团操作中的一些:

当  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$  中的一个或多个是硝基时, 它可通过还原剂(如乙酸中的铁)还原或催化加氢转变成相应的氨基。当  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$  中的一个或多个是氨基时, 它可通过在惰性溶剂中加热并与至少两个 1-6 个碳原子烷基卤的等价物烷基化, 或用 1-6 个碳原子的醛以及还原剂(如氰基硼氢化钠)进行还原性烷基化, 转变成 2-12 个碳原子的相应的二烷基氨基。当  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$  中的一个或多个是甲氧基时, 它可通过与惰



性溶剂中的去甲基化试剂(如三溴化硼)反应, 或在有或没有溶剂时与氯化吡啶鎓加热来转变成相应的羟基。当  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$  中的一个或多个是氨基时, 它可在惰性溶剂中利用碱性催化剂(如三乙胺或吡啶), 通过和烷基磺酰氯、链烯基磺酰氯或炔基磺酰氯分别反应, 转变成相应的有 2-6 个碳原子的烷基亚磺酰氨基、链烯基亚磺酰氨基或炔基亚磺酰氨基。当  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$  中的一个或多个是氨基时, 它可通过在惰性溶剂中加热, 与一个 1-6 个碳原子的烷基卤等价物烷基化, 或是用 1-6 个碳原子的醛以及还原剂(如氰基硼氢化钠)在质子溶剂(如水或醇或其混合物)中进行还原性烷基化, 转变成 1-6 个碳原子的相应的烷基氨基。当  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$  中的一个或多个是羟基时, 它可通过在惰性溶剂中用吡啶或三烷基胺作为催化剂与合适的羧酰氯、酸酐或混合酸酐反应来转变成 1-6 个碳原子的相应的烷酰氧基。当  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$  中的一个或多个是羟基时, 它可通过在惰性溶剂中用吡啶或三烷基胺作为催化剂, 与合适的羧酰氯、酸酐或混合酸酐反应来转变成 1-6 个碳原子的相应的链烯酰氧基。当  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$  中的一个或多个是羟基时, 它可通过在惰性溶剂中用吡啶或三烷基胺作为催化剂, 与合适的羧酰氯、酸酐或混合酸酐反应来转变成 1-6 个碳原子的相应的炔酰氧基。当  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$  中的一个或多个是 2-7 个碳原子的羧基或烷氧羰基时, 它可通过与惰性溶剂中合适的还原剂(如硼烷、氢硼化锂或氢化铝锂)反应, 转变成相应的羟甲基; 该羟甲基通过在惰性溶剂中与卤化剂(如提供溴甲基的三溴化磷或提供氯甲基的五氯化磷)反应, 转变成相应的卤甲基。羟甲基可在惰性溶剂中以吡啶或三烷基胺作为催化剂用合适的酰基氯、酸酐或混合酸酐酰基化, 得到有相应的 2-7 个碳原子的烷酰氧甲基、2-7 个碳原子的链烯酰氧甲基或 2-7 个碳原子的炔酰氧甲基的本发明化合物。当  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$  中的一个或多个是卤甲基时, 它可通过用惰性溶剂中的醇钠置换卤原子, 来转变成 2-7 个碳原子的烷氧基甲基。当  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$  中的一个或多个是卤甲基时, 它可通过在惰性溶剂中分别用氨、伯胺或仲胺置换卤原子来转变成氨甲基、2-7 个碳原子的 N-烷基氨甲基或 3-14 个碳原子的 N,N-二烷基氨甲基。

除了本文上述方法外, 有许多专利申请描述的方法均可用于制备本发明化合物。尽管这些方法描述了某些喹啉的制备, 但它们也适用于制备相应取代的 3-氰基喹啉。申请 WO-9633981 中描述的化学步骤可用来制备用于本发明的、其中  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$  是烷氧基烷基氨基的 3-氰基喹啉中间产物。申请 WO-9633980 中描述的化学程序可用来制备用于本发明的、其中  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$  是氨基烷基烷氧基的 3-氰基喹啉中间产物。申请 WO-9633979 中描述的化学程序可用来制备用于本发明的、其中  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$  是烷氧基烷基氨基的 3-氰基喹啉中间产物。申请 WO-9633978 中描述的化学程序可用来制备用于本发明的、其中  $R_1, G_1, G_2$  或  $R_4$  是氨基烷基氨基的 3-氰基喹啉中



间产物。申请 WO-9633977 中描述的化学程序可用来制备用于本发明的、其中 R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> 或 R<sub>4</sub> 是氨基烷基烷氧基的 3-氰基喹啉中间产物。尽管上述专利申请描述的化合物是将指定官能团导入喹啉的 6 位,但可用相同的化学机理将相同的基团导入本发明化合物 R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> 或 R<sub>4</sub> 取代基占据的位置上。

5

在显示本发明化合物明显具有作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂的活性并且是抗增殖剂的几个标准药理试验中,评价本发明的代表性化合物。根据标准药理试验步骤所示的活性,本发明化合物因此可用作抗肿瘤药。所用的测试步骤和所得结果如下所述。

### 10 用重组酶抑制表皮生长因子受体激酶(EGF-R)

评价代表性测试化合物抑制表皮生长因子受体激酶催化的肽底物酪氨酸残基磷酸化的能力。肽底物(RR-SRC)的序列为 arg-arg-leu-ile-glu-asp-ala-glu-tyr-ala-ala-arg-gly。用于该试验的酶是 His-加尾的 EGFR 细胞质结构域。构建重组杆状病毒(vHcEGFR52),它含有编码前面有 Met-Ala-(His)<sub>6</sub>的氨基酸 645-1186 的 EGFR cDNA。  
15 以 10pfu(噬斑形成单位)/细胞的感染复数(moi)感染 100 毫米平板中的 Sf9 细胞,感染后 48 小时收获细胞。用 1% Triton X-100 制备细胞质抽提物,并上样于 Ni-NTA 柱。用 20mM 咪唑洗柱后,用 250mM 咪唑(在 50mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH8.0, 300mM NaCl 中)洗脱 HcEGFR。用 10mM HEPES(pH 7.0), 50mM NaCl, 10%甘油, 1 微克/毫升抗蛋白酶(抗痛素)和亮抑酶肽和 0.1mM Pefabloc SC 对收集的级分透析。将蛋白质冷冻于干  
20 冰/甲醇中并且于-70°C 保藏。

在 100%二甲基亚砜(DMSO)中将测试化合物制成 10 毫克/毫升贮备液。试验前,用 100%DMSO 将贮备液稀释至 500μM,然后用 HEPES 缓冲液(30mM HEPES, pH7.4)连续稀释至所需的浓度。

对于酶反应,将 10 微升各抑制剂(在不同浓度下)加入 96 孔板的每个孔内。在孔  
25 内加入 3 微升酶(在 10mM HEPES, pH7.4 中 1: 10 稀释,最终浓度为 1: 120)。使其在冰上静置 10 分钟,然后加入 5 微升肽(80μM 最终浓度)、10 微升 4X 缓冲液(表 A)、0.25 微升 <sup>33</sup>P-ATP 和 12 微升水。使反应在室温下进行 90 分钟,然后将全部体积点样到预先切割的 P81 滤纸上。用 0.5%磷酸洗涤滤纸圆片两次,用液体闪烁计数器测定放射活性。

30

表 A

试剂	最终	100Rxns
1 M HEPES (pH 7.4)	12.5 mM	50 uL
10mM Na <sub>3</sub> VO <sub>4</sub>	50 uM	20 uL
1M MnCl <sub>2</sub>	10 mM	40 uL
1mM ATP	20 uM	80 uL
<sup>33</sup> P-ATP	2.5uCi	25 uL

本发明代表性化合物的抑制数据显示在下表 1 中。IC<sub>50</sub> 是将磷酸化底物总量减少 50% 所需的测试化合物浓度。测定测试化合物在至少三个不同浓度时的抑制百分数，  
5 从剂量反应曲线评价 IC<sub>50</sub>。用下式评价抑制%：

$$\text{抑制}\% = 100 - [\text{CPM}(\text{药物}) / \text{CPM}(\text{对照})] \times 100$$

其中 CPM(药物) 是每分钟的计数单位，该数值表示酶在室温下 90 分钟后在测试化合物存在下将放射性标记的 ATP(g-<sup>33</sup>P) 插入 RR-SRC 肽底物上的数量(通过液体闪烁计数测得)。CPM(对照) 是每分钟的计数单位，该数值表示酶在室温下 90 分钟后在测试  
10 化合物不存在下将放射性标记的 ATP(g-<sup>33</sup>P) 掺入 RR-SRC 肽底物上的数量(通过液体闪烁计数测得)。用不存在酶反应时 ATP 产生的背景计数校正该 CPM 数值。表 1 中的 IC<sub>50</sub> 数值是各次测定的平均值。

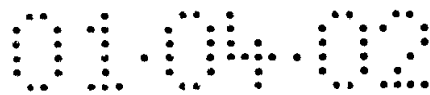


表 1: (重组酶)  
表皮生长因子受体激酶的抑制

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	测试数
72	0.006	1
74	0.01	1
75	0.0004	2
76	0.01	2
77	0.006	1
79	0.00036	3
82	0.05	1
93	1.0	1
95	0.005	1
96	0.1	1
108	0.026	2
106	0.013	2
107	0.5	1
109	0.007	2
89	0.01	1
115	0.005	1
91	0.015	1
119	0.00005	1
103	0.008	2

上皮细胞激酶(ECK)的抑制

5 在该标准药理试验程序中，首先将生物素化的肽底物固定在中性亲和素(neutravidin)包被的微量滴定板上。然后将测试药物、上皮细胞激酶(ECK)、Mg<sup>++</sup>、钒酸钠(蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂)和维持 pH7.2 的合适缓冲液加入含有固定底物的微量滴定孔中。然后加入 ATP 开始磷酸化。保温后，用合适的缓冲液洗涤试验平板，留下磷酸化肽，使其接触辣根过氧化物酶(HRP)偶联的抗磷酸酪氨酸单克隆抗体。再次  
10 洗涤经抗体处理的平板，将单个孔内的 HRP 活性定量作为底物磷酸化程度的反映。用此非放射活性形式鉴定 ECK 酪氨酸激酶活性的抑制剂，其中 IC<sub>50</sub> 是药物抑制 50% 底物磷酸化的浓度。本发明代表性化合物所得的结果显示在表 2 中。对于一给定化合



物的多个数值表示它经过多次测试。

### 含有激酶插入结构域的受体(KDR:VEGF 受体的催化性结构域)的抑制

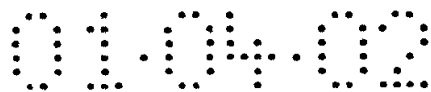
5 在该标准药理试验程序中，在抑制剂化合物存在或不存在下，使 KDR 蛋白与待磷酸化的底物肽(谷氨酸和酪氨酸的共聚物，E:Y::4:1)和其它辅因子(如  $Mg^{2+}$ )和钒酸钠(蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂)在维持 pH7.2 的合适缓冲液中混合。然后加入 ATP 和放射活性示踪物( $P^{32}$ -或  $P^{33}$ -标记的 ATP)以启动磷酸化。培育后，作为底物磷酸化的反映定量测定与供试混合物的酸不溶性级分相关的放射活性磷酸。用该放射活性形式来鉴定 KDR 酪氨酸激酶活性的抑制剂，其中  $IC_{50}$  是抑制 50%底物磷酸化的药物浓度。本  
10 发明代表性化合物所得结果显示在表 2 中。给定化合物的多个数值表示它经过多次测试。

### 促分裂原激活的蛋白激酶(MAPK)试验

15 为了评价 MAP(促分裂原激活蛋白)激酶抑制剂，采用两个组分偶联的标准药理试验程序，该程序是在推定的抑制剂存在和不存在下测定底物中合适序列的丝氨酸/苏氨酸残基的磷酸化。首先，用重组人 MEK1(MAPKK)激活重组人 ERK2(MAPK)，使激活的 MAPK(ERK)在 ATP、 $Mg^{2+}$ 、和放射性标记的  $^{33}P$  ATP 存在下和底物(MBP 肽或 MYC 肽)培育。将磷酸化肽捕获在 P81 磷酸纤维素滤膜(滤纸或包埋在微量滴定板中)，洗涤并用闪烁法计数。

20 用于该试验的肽底物是 MBP、肽底物(APRTPGGRR)或合成的 Myc 底物(KKFELLPTPPLSPSR·5 TFA)。所用的重组酶以人 ERK2 和人 MEK1 的 GST 融合蛋白形式制得。抑制剂样品制成 10% DMSO 中 10X 贮备液的形式，用合适的等份来提供 10 微克/毫升(对于单点筛选剂量而言)或 100、10、1 和  $0.1\mu M$  的最终浓度(对于剂量反应曲线而言)。最终的 DMSO 浓度小于或等于 1%。

25 如下在 50mM Tris 激酶缓冲液(pH 7.4)中在 50 微升的反应条件下进行反应。在试管中加入合适体积的激酶缓冲液和抑制剂样品。提供合适的酶稀释液，每管 2-5 微克重组 MAPK(Erk)。抑制剂用 MAPK(Erk)  $0^{\circ}C$  培育 30 分钟。加入重组 Mek(MAPKK)(0.5-2.5 微克)或完全激活的 Mek(0.05-0.1 单位)，以激活 Erk，并  $30^{\circ}C$  培育 30 分钟。然后，加入底物和  $\gamma$   $^{33}P$  ATP，使 MBPP 最终浓度为 0.5-1mM 或 Myc 最终  
30 浓度为 250-500 $\mu M$ ；每管有 0.2-0.5 $\mu Ci$   $\gamma$   $P^{33}$  ATP，ATP 最终浓度为 50 $\mu M$ 。 $30^{\circ}C$  培育样品 30 分钟，加入 25 微升冰冷的 10% TCA 终止反应。在冰上冷却样品 30 分钟，将 20 微升样品转移到 P81 磷酸纤维素滤纸或具有包埋的 P81 滤纸的合适 MTP 中。用大



量 1%乙酸洗涤滤纸或 MTP 两次, 然后用水洗两次。在加入闪烁剂前, 简单地用空气干燥滤纸或 MTP, 然后在设定用来读  $^{33}\text{P}$  同位素的合适闪烁计数器上对样品计数。样品包括阳性对照(激活的酶加底物); 没有酶的对照; 没有底物的对照; 具有不同浓度的推定抑制剂的样品; 具有参照抑制剂(其它活性化合物或非特异性抑制剂如星形孢菌素或 K252 B)的样品。

原始数据以 cpm 的形式捕获。对样品重复数据取平均值, 并校正背景计数。将 cpm 平均值按类制表, 根据(校正的 cpm 对照-校正的 cpm 样品/对照) $\times 100$ =抑制百分数, 计算测试化合物的抑制%。如果测试抑制剂用几个浓度, 则从抑制百分数剂量反应曲线图中或用合适的计算机程序确定  $\text{IC}_{50}$  值(提供 50%抑制的浓度)。本发明代表性化合物获得的结果列在表 2 中, 其中相同化合物可能有分开的项目; 这表明该化合物经过多次评价。

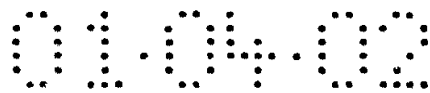
表 2

对含有激酶插入结构域的受体(KDR)、上皮细胞激酶(Eck)和促分裂原激活的蛋白激酶(Mek-Erk)的抑制

实施例	VEGF $\mu\text{M}$	Eck $\mu\text{M}$	Mek 和 Erk $\mu\text{M}$	erbB2 抑制% 2 $\mu\text{g/mL}$
72		> 41.724	> 100	96
74		> 42.982	> 100	95
75		> 37.284	100	
76		> 40.617	> 100	96
77		42.162	> 100	105
78		> 21.269	40	53
79		> 38.610	80	
82	> 1.8315	> 1.832	30	
85		> 21.584	10	87
			4	
			1.8	
			1.8	

### 通过细胞数测得的癌细胞生长的抑制

将人肿瘤细胞系接种到 96 孔板(250 微升/孔,  $1-6 \times 10^4$  细胞/毫升)中含有 5%FBS(胎牛血清)的 RPMI1640 培养基中。接种 24 小时后, 在对数浓度为 5 时加入测试化合物(0.01-100 毫克/毫升), 对于更强效的化合物在较低浓度下加入。接触测试化合物 48 小时后, 用三氯乙酸固定细胞, 用硫代若丹明(sulforhodamine)B 染色。用三氯乙酸洗涤后, 结合的染料溶解在 10mM Tris 基础液中, 并用平板读数仪测定光密度。在试验条件下, 光密度与孔内细胞数成比例。从生长抑制曲线测得  $\text{IC}_{50}$ (引起 50%



细胞生长抑制的浓度)。测试程序在 Philip Skehan 等人, J. Nat. Canc. Inst., 82, 1107-1112(1990)中有所描述。这些数据显示在下表 3 中。关于用于这些测试程序的一些细胞系的信息可从《美国典型组织保藏中心: 细胞系和杂交瘤》, 1994 Reference Guide, 第 8 版获得。

5

表 3

通过细胞数测得的对癌细胞生长的抑制(IC<sub>50</sub> 微克/毫升)

实施例	<u>MDAMB435</u>	<u>SW620</u>	<u>A431</u>	<u>SKBR3</u>	<u>3T3</u>	<u>Her2/3T3</u>
85	27.6	17.98	4.91	1.74		
75	0.2	0.5	0.1	0.04		
74	3.9	0.6	0.9	1.0		
72	3.5	0.4	0.9	0.8		
77	0.1	0.1	0.03	0.02		
79	0.3	0.1	0.04	0.01		
76	0.284	0.239	0.050	0.031		
78	3.194	>5	0.369	1.495		
91	1.83	1.73	0.232	0.181	2.87	0.375
89	2.07	1.53	0.245	0.107	2.04	0.192
90	1.74	1.24	0.234	0.148	2.1	0.329
92	3.32	2.51	0.283	0.188	2.79	0.35

10 人表皮样瘤(A431)生长的体内抑制

在该体内标准药理试验程序中, 采用 BALB/c nu/nu 雌小鼠(Charles River, Wilmington, MA)。如上所述, 使人表皮样癌瘤细胞 A-431(美国典型培养物保藏中心, Rockville, Maryland # CRL-155)在体外生长。将 5×10<sup>6</sup> 个细胞皮下注射入小鼠。当肿瘤重量在 100-150 毫克之间时, 将小鼠随机分成处理组(第 0 天)。在第 1、5、和 9 天或开始后的 1-10 天, 用在 0.2% Klucel 中的待评价化合物以 80、40 或 20 或 10 毫克/15 千克/剂量的化合物腹腔内或经口处理小鼠, 每日一次。对照动物不接受药物。在开始后的 28 天内, 每隔 7 天测定肿瘤重量[(长度×宽度<sup>2</sup>)/2]。测定每一处理组的相对肿瘤生长(第 7、14、21 和 28 日的平均肿瘤重量除以第 0 天的平均肿瘤重量)。用处理组的相对肿瘤生长除以安慰剂组的相对肿瘤生长再乘以 100, 确定 %T/C(肿瘤/对照)。  
20 如果发现 %T/C 明显小于 100%, 则认为该化合物有活性。

下表 4 列出了实施例 92 的化合物抑制人表皮样瘤(A431)体内生长的能力。

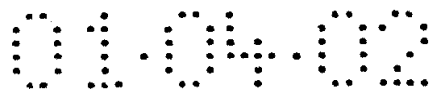


表 4

实施例 92 的化合物体内抑制小鼠人表皮样瘤(A431)的生长

a	b	c,d	b	c,d	b	c,d	b	c,d	e
药物治疗 毫克/千克/剂	第 7 天	% T/C	第 14 天	% T/C	第 20 天	% T/C	第 28 天	% T/C	S/T
0.5% Methocel 0.4% 吐温 80	5.51		10.43		12.36		14.18		10/10
实施例 92(40 PO)	1.49	27*	1.58	15*	2.60	21*	6.22	44	5/5
实施例 92(10 PO)	3.94	72	10.41	100	14.76	119	22.51	159	5/5

a)1-10 天经口给予化合物

5 b)相对肿瘤生长=第 7、14、21、28 天的平均肿瘤重量/第 0 天的平均肿瘤重量

c)T/C%=(处理组的相对肿瘤生长/安慰剂组的相对肿瘤生长)×100

d)对数相对肿瘤生长的统计学分析(司徒登特 t 试验)。\*p<0.01 表明与安慰剂对照相比，处理组的相对肿瘤生长有统计学意义的减少。

e)S/T=肿瘤长成后第 28 天时的存活数/处理数。

10 如表 4 的结果所示，在以 40 毫克/千克口服后，实施例 92 的化合物是体内肿瘤生长的有效抑制剂。

下表 5 表明了实施例 89 的化合物抑制人表皮样瘤(A431)体内生长的能力。

表 5

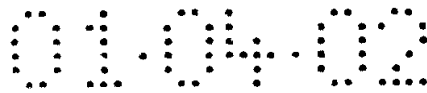
实施例 89 的化合物体内抑制小鼠中人表皮样瘤(A431)的生长

a	b	c,d	b	c,d	b	c,d	b	c,d	e
药物治疗 毫克/千克/剂	第 7 天	%T/C	第 14 天	%T/C	第 20 天	%T/C	第 28 天	%T/C	S/T
0.5% Methocel 0.4% 吐温 80	4.18		10.44		15.08		28.23		9/10
实施例 89(40 PO)	0.49	11*	0.58	6*	3.11	21*	7.20	26*	5/5
实施例 89(10 PO)	2.09	50*	3.37	32*	5.76	38*	7.24	26*	4/5

a)1-10 天经口给予化合物

b)相对肿瘤生长=第 7、14、21、28 天的平均肿瘤重量/第 0 天的平均肿瘤重量

c)%T/C=(处理组的相对肿瘤生长/安慰剂组的相对肿瘤生长)×100



d)对数相对肿瘤生长的统计学分析(司徒登特 t 试验)。\* $p < 0.01$  表明与安慰剂对照相比, 处理组的相对肿瘤生长有统计学意义的减少。

e)S/T=肿瘤长成后第 28 天时的存活数/处理数。

5 根据表 5 所示的结果, 在口服给予 40 毫克/千克和 10 毫克/千克后, 实施例 89 的化合物是体内肿瘤生长的有效抑制剂。

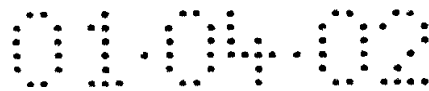
10 根据本发明代表性化合物获得的结果, 本发明化合物是可用于治疗肿瘤、抑制肿瘤生长或根除肿瘤的抗肿瘤药。具体地说, 本发明化合物可用来治疗表达 EGFR 的肿瘤(如乳房、肾、膀胱、口、喉、食管、胃、结肠、卵巢或肺中的那些肿瘤)、抑制其生长或根除该肿瘤。另外, 本发明化合物可用来治疗表达 erbB2(Her2)癌基因产生的受体蛋白的乳房肿瘤, 抑制该肿瘤生长或根除该肿瘤。根据所得结果, 本发明化合物还可用于治疗多囊肾疾病。

15 本发明化合物可单独配制, 或与一种或多种药学上可接受的载体组合, 便于给药。例如, 溶剂、稀释剂等, 并可以下列剂型口服: 片剂、胶囊剂、可分散的粉末、颗粒、例如含有大约 0.05-5%悬浮剂的悬浮液、例如含有 10-50%糖的糖浆以及例如含有 20-50%乙醇的酞剂等, 或是以等渗介质中无菌可注射溶液或含大约 0.05-5%悬浮剂的悬浮液形式肠胃外给予。这些药物制剂可含有, 例如, 大约 0.05-90%的活性组分与载体的组合, 更通常在 5%-60%(重量)之间。

20 所用活性组分的有效剂量可能取决于所用的具体化合物、给药方式和待治疗的状况的严重性。然而, 当本发明化合物以每日大约 0.5-1000 毫克/千克体重的剂量给药时, 任选地以每日分两到四次剂量给药时, 或以缓释形式给药时, 获得令人满意的结果。计划每日总剂量约为 1-1000 毫克, 较佳的为大约 2-500 毫克。适用于内用的剂型包括大约 0.5-1000 毫克活性化合物与药学上可接受的固体或液体载体充分掺混。可调节该给药方案以提供最优的治疗反应。例如, 每日可分几次给予剂量, 或可根据治疗状况的紧急程度按比例减少剂量。

25 本发明化合物可口服, 或通过静脉内、肌内或皮下途径给药。固体载体包括淀粉、乳糖、磷酸二钙、微晶纤维素、蔗糖和高岭土, 而液体载体包括无菌水、聚乙二醇、非离子性表面活性剂和食用油如玉米油、花生油和芝麻油, 它们适合活性组分特征及所需的具体给药形式。制备药物组合物时常用的佐剂宜包括例如调味剂、着色剂、防腐剂 and 抗氧化剂, 如维生素 E、抗坏血酸、BHT 和 BHA。

30 从容易制备和给药角度出发, 较佳的药物组合物是固体组合物, 特别是片剂和填充固体或液体的胶囊。口服给予化合物是较佳的。



在一些情况下，可能希望直接将化合物以气溶胶形式给予气道。

本发明化合物还可以肠胃外或腹膜内的方式给予。作为游离碱的这些活性化合物或其药学上可接受的盐的溶液或悬浮液可以制备在水中与诸如羟丙基纤维素等表面活性剂混合。分散液还可制备在甘油、聚乙二醇液体中及制成其在油中的混合物。在通常的保藏和使用条件下，这些制剂含有防腐剂，用来防止微生物生长。

适用于注射用途的药物剂型包括无菌水溶液或分散液，以及用来当场制备无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情况下，剂型都必须是无菌的，并且是便于注射的流体。它必须在生产和保藏条件下稳定，必须能抵抗诸如细菌和真菌等微生物污染作用。载体可以是例如含有水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇和聚乙二醇液体)的溶剂或分散介质，其合适的混合物以及植物油。

为了治疗癌症，本发明化合物的给药可以和其它抗肿瘤物质或放疗合用。其它这些物质或放射治疗可在给予本发明化合物的同时或不同时间给予。这些组合治疗可能会产生增效作用，并改善效果。例如，本发明化合物可与有丝分裂抑制剂(如紫衫醇或长春花碱)、烷基化剂(如顺式铂氨或环磷酰胺)、抗代谢物(如 5-氟尿嘧啶或羟基脲)、DNA 嵌入剂(如阿霉素或博来霉素)、拓扑异构酶抑制剂(如鬼臼亚乙苷或喜树碱)、抗血管生成剂(如制管张素)和抗雌激素药(如他莫西芬)组合使用。

下面描述本发明代表性化合物例子的制备。

### 实施例 1

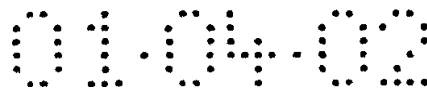
#### 1,4-二氢-7-甲氧基-4-氧代-喹啉-3-腈

在溶剂不存在下，将 30.2 克(245.2 毫摩尔)的 3-甲氧基苯胺与 41.5 克(245.2 毫摩尔)的(乙氧基亚甲基)氰基乙酸乙酯的混合物加热至 140°C，加热 30 分钟。在所得油中加入 1200 毫升道氏热载体。使溶液在氮气下回流搅拌 22 小时。将混合物冷却至室温，收集固体并用己烷洗涤。从乙酸中重结晶出固体，得到 17 克 1,4-二氢-7-甲氧基-4-氧代-喹啉-3-腈：质谱(电喷雾，m/e)：M+H 200.9。

### 实施例 2

#### 1,4-二氢-7-甲氧基-6-硝基-4-氧代-喹啉-3-腈

在 10 克(49.6 毫摩尔)1,4-二氢-7-甲氧基-4-氧代-喹啉 3-腈在 160 毫升三氟乙酸酐的悬浮液中，在 3 小时内加入 6 克(74.9 毫摩尔)硝酸铵。再搅拌混合物 2 小时。45°C 减压除去过量酸酐。用 500 毫升水搅拌残余物。收集固体并水洗。将固体溶解在 1000 毫升沸腾的乙酸中，用脱色炭处理溶液。过滤混合物并浓缩至体积为 300 毫升。收集



冷却得到的固体，得到 5.4 克 1,4-二氢-7-甲氧基-6-硝基-4-氧代-喹啉-3-腈棕色固体：  
质谱(电喷雾，m/e)：M+H 246。

### 实施例 3

#### 4-氯-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈

在 165℃ 下加热处理 5.3 克(21.6 毫摩尔)1,4-二氢-7-甲氧基-6-硝基-4-氧代-喹啉-3-腈和 9 克(43.2 毫摩尔)五氯化磷的混合物 2 小时。用己烷稀释混合物，并收集固体。将固体溶解在 700 毫升乙酸乙酯中，用冷的稀释的氢氧化钠溶液洗涤。用硫酸镁干燥溶液，并过滤通过硅胶垫，得到 5.2 克 4-氯-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈棕褐色固体。

10

### 实施例 4

#### 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈

使含 5.2 克(19.7 毫摩尔)4-氯-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈和 3.7 克(21.7 毫摩尔)3-溴苯胺的 130 毫升甲氧基乙醇溶液在氮气下回流 4 小时。将反应混合物倒入稀释的碳酸氢钠溶液中。收集固体，用水洗涤并空气干燥。对该固体进行硅胶色谱分离，用氯仿-乙酸乙酯 9:1 洗脱。从产物级分中除去溶剂，得到 1.2 克 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈黄色固体：质谱(电喷雾，m/e)：M+H 399.0, 402.0。

15

### 实施例 5

#### 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-甲氧基-喹啉-3-腈

使含 2.05 克(5.1 毫摩尔)4-[(3-溴苯基)氨基]-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈、1.37 克(25.7 毫摩尔)氯化铵和 0.86 克(15.4 毫摩尔)铁粉的混合物在 26 毫升水和 26 毫升甲醇中搅拌回流 2 小时。用乙酸乙酯稀释混合物，过滤热的混合物。从滤液中分离有机层，用硫酸镁干燥。除去溶剂，对残余物进行硅胶色谱分离，用氯仿和乙酸乙酯的混合物洗脱。合并产物级分得到 1.3 克 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-甲氧基-喹啉-3-腈黄色固体：质谱(电喷雾，m/e)：M+H 369.1, 371.1。

20

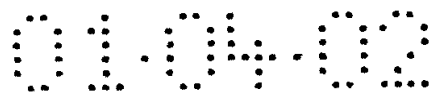
### 实施例 6

#### 2-氰基-3-(4-硝基苯基氨基)丙烯酸乙酯

在烧瓶中机械混合 4-硝基苯胺(60.0 克, 0.435 摩尔)和(乙氧基亚甲基)氰基乙酸乙酯(73.5 克, 0.435 摩尔)。在其熔化并重新固化后，于 100℃ 加热该混合物 0.5 小时。从二甲基甲酰胺重结晶 114 克粗品部分，得到 44.2 克黄色晶体；熔点 227-228.5℃。

30





### 实施例 7

#### 1,4-二氢喹啉-6-硝基-4-氧代-3-腈

5 在 260°C、N<sub>2</sub> 下加热含 25.0 克(95.8 毫摩尔)2-氰基-3-(4-硝基苯基氨基)丙烯酸乙酯的 1.0 升道氏热载体 A 料浆 12.5 小时。将冷却的反应物倒入 1.5 升己烷中。收集产物，用己烷和热乙醇清洗，并真空干燥。获得 18.7 克棕色固体。从二甲基甲酰胺/乙醇重结晶获得分析样品：质谱(电喷雾, m/e):M+H 216。

### 实施例 8

#### 4-氯-6-硝基-喹啉-3-腈

10 使 31.3 克(0.147 摩尔)6-硝基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-腈和 160 毫升磷酰氯的混合物回流 5.5 小时。真空除去磷酰氯，将残余物倒在冰上，用碳酸氢钠中和。收集产物，水洗并真空干燥(50°C)。获得 33.5 克棕褐色固体；固体：质谱(电喷雾, m/e):M+H 234。

### 实施例 9

#### 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈

15 使含有 17.0 克(73.1 毫摩尔)4-氯-6-硝基-喹啉-3-腈和 15.1 克(87.7 毫摩尔)3-溴苯胺的 425 毫升乙醇的混合物回流 5 小时。加入饱和碳酸氢钠，然后真空除去所有挥发性物质。用己烷使残余物成浆，收集产物并用己烷洗涤。水洗粗品，真空干燥(60°C)。20 获得 22.5 克黄色固体。从乙酸乙酯重结晶得到分析样品；熔点 258-259°C。

### 实施例 10

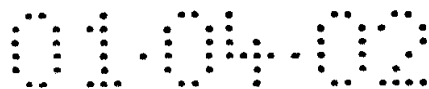
#### 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-喹啉-3-腈

25 使含 4.00 克(10.8 毫摩尔) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈和 12.2 克(54.2 毫摩尔)SnCl<sub>2</sub> 二水合物的 160 毫升乙醇混合物在氮气下回流 1.3 小时。冷却至 25°C 后，加入冰水和碳酸氢钠，搅拌混合物 2 小时。用氯仿萃取，用 Darco(活性炭)处理，干燥(硫酸镁)，除去溶剂，得到 3.9 克棕色晶体：质谱(电喷雾, m/e):M+H 339。

### 实施例 11

#### 4-[(3,4-二溴苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈

30 使 6.20 克(26.6 毫摩尔)4-氯-6-硝基-喹啉-3-腈和 8.00 克(31.9 毫摩尔)3,4-二溴苯胺在 160 毫升乙醇中的混合物在氮气下回流 5 小时。加入饱和碳酸氢钠，除去挥发性物



质。用己烷使残余物成浆，收集，用己烷和水洗涤并干燥。用沸腾的乙酸乙酯反复萃取不溶性物质，然后使溶液过滤通过硅胶。除去溶剂，得到 3.80 克绿色固体：质谱（电喷雾，m/e）:M+H 449。

5

#### 实施例 12

##### 6-氨基-4-[(3,4-二溴苯基)氨基]-喹啉-3-腈

使 4.90 克(10.9 毫摩尔) 4-[(3,4-二溴苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈和 12.4 克(54.7 毫摩尔)SnCl<sub>2</sub> 二水合物在 200 毫升乙醇中的混合物在氮气下回流 1.5 小时。冷却至 25 °C 后，用冰水稀释反应物，用碳酸氢钠中和并搅拌 2 小时。然后用氯仿萃取该溶液，用 Darco 处理，干燥(硫酸镁)并蒸发。真空干燥(40°C)后，获得 1.25 克棕色固体：质谱（电喷雾，m/e）:M+H 417, 419, 421。

10

#### 实施例 13

##### 6-硝基-4-[(3-三氟甲基苯基)氨基]-喹啉-3-腈

使 10.6 克(45.7 毫摩尔)4-氯-6-硝基-喹啉-3-腈和 8.82 克(54.8 毫摩尔)3-(三氟甲基)苯胺在 270 毫升乙醇中的混合物在氮气下回流 5 小时。用乙醇稀释反应物，用饱和碳酸氢钠中和并蒸发。用己烷使残余物成浆，收集，用己烷和水洗涤，并真空干燥(60 °C)，得到 10.9 克黄色固体。从乙醇重结晶 2.00 克样品，得到 1.20 克淡黄色固体；熔点 260-261°C。

15

#### 实施例 14

##### 6-氨基-4-[(3-三氟甲基苯基)氨基]-喹啉-3-腈

使 6.00 克(16.8 毫摩尔)6-硝基-4-[(3-三氟甲基苯基)氨基]-喹啉-3-腈和 18.9 克(83.3 毫摩尔)SnCl<sub>2</sub> 二水合物在 240 毫升乙醇中的料浆在氮气下回流 1 小时。冷却至 25°C 后，用冰水稀释反应物，用碳酸氢钠中和并搅拌 2 小时。用氯仿萃取产物，用 Darco 处理，干燥(硫酸镁)并蒸发。使残余物过滤通过硅胶(10% 甲醇在氯仿中)，蒸发并真空干燥(40 °C)，得到 4.87 克棕色固体：质谱（电喷雾，m/e）:M+H 329。

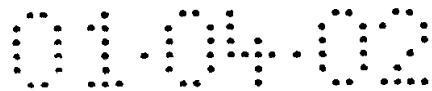
20

#### 实施例 15

##### 4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-溴-苯基氨基)-3-氰基-喹啉-6-基]-酰胺

用 1.74 毫升(0.02 摩尔)草酰氯和 1 滴 N,N-二甲基甲酰胺处理含 1.65 克(0.01 摩尔)4-溴丁烯酸(Giza Braun, J. Am. Chem. Soc. 52, 3617 1930)的 15 毫升二氯甲烷溶液。

30



1 小时后，在旋转式蒸发器上除去溶剂。用 25 毫升四氢呋喃吸收 4-溴-丁烯酰氯，滴加入含 3.39 克 6-氨基-4-(3-溴-苯基氨基)-喹啉-3-腈的 25 毫升四氢呋喃。然后滴加入 1.92 毫升(0.011 摩尔)二异丙基乙胺。加入 25 毫升水和 50 毫升乙酸乙酯后，分层。用无水硫酸钠干燥有机层，真空下变成固体。用回流的乙酸乙酯消化该固体 1 小时，然后在其仍然热的时候滤除乙酸乙酯。这样获得 3.31 克(68%)4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-溴-苯基氨基)-3-氰基-喹啉-6-基]-酰胺。

### 实施例 16

#### 2-氰基-3-(2-甲基-4-硝基苯基)丙烯酸乙酯

10 使 2-甲基-4-硝基苯胺(38.0 克, 250 毫摩尔)、(乙氧基亚甲基)氰基乙酸乙酯(50.8 克, 300 毫摩尔)和 200 毫升甲苯的混合物回流 24 小时，冷却，用 1: 1 的乙醚: 己烷稀释，然后过滤。用己烷-乙醚洗涤所得白色固体，干燥，得到 63.9 克，熔点为 180-210°C。

### 实施例 17

#### 1,4-二氢喹啉-8-甲基-6-硝基-3-腈

15 260°C 加热 64 克(230 毫摩尔)2-氰基-3-(2-甲基-4-硝基苯基)丙烯酸乙酯和 1.5 升道氏热载体 A 的搅拌混合物 12 小时，冷却，用己烷稀释，然后过滤。用己烷洗涤获得的灰色固体，干燥得到 51.5 克，熔点为 295-305°C。

### 实施例 18

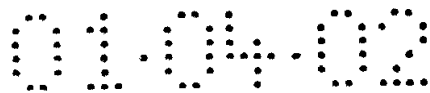
#### 4-氯-8-甲基-6-硝基-喹啉-3-腈

20 使 1,4-二氢喹啉-8-甲基-6-硝基-3-腈(47 克, 200 毫摩尔)与 200 毫升磷酰氯的搅拌混合物回流 4 小时。真空除去磷酰氯，0°C 下用二氯甲烷搅拌残余物，用冰和碳酸钠的浆液处理。分离有机层并水洗。干燥溶液，并浓缩至体积为 700 毫升。加入己烷并冷却至 0°C，使产物沉淀。过滤出白色固体，得到 41.6 克，熔点为 210-212°C。

### 实施例 19

#### 4-[(3-溴苯基)氨基]-8-甲基-6-硝基-喹啉-3-腈

30 使 4-氯-8-甲基-6-硝基-喹啉-3-腈(14.8 克, 60 毫摩尔)、3-溴苯胺(12.4 克, 72 毫摩尔)、盐酸吡啶(6.93 克, 60 毫摩尔)和 180 毫升乙氧基乙醇的搅拌混合物回流 1.5 小时，冷却，倒在水和一定量碳酸钠的搅拌混合物中，得到 pH 8-9。过滤所得黄色固体，



用水洗涤，干燥，用沸腾乙醚消化，过滤，干燥得到 22.6 克，熔点 263-267°C。

#### 实施例 20

##### 4-[(3-溴苯基)-N-乙酰氨基]-8-甲基-6-硝基-喹啉-3-腈

5 使 4-[(3-溴苯基)氨基]-8-甲基-6-硝基-喹啉-3-腈(15.3 克, 40 毫摩尔)、0.37 克(3 毫摩尔)二甲基氨基吡啶、40 毫升乙酸酐和 80 毫升吡啶的搅拌混合物回流 3 小时，真空下于 50°C 浓缩。用二氯甲烷和 0.1N HCl 搅拌残余物。在过滤通过硅藻土后，用水洗涤有机层，干燥并浓缩。用含 1% 乙酸的二氯甲烷对残余物进行硅胶色谱分离，得到 11.2 克琥珀色玻璃状物质，NMR(CDCl<sub>3</sub>) d 2.29(N-乙酰基)。

10

#### 实施例 21

##### 8-溴甲基-4-[(3-溴苯基)-N-乙酰氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈

使 4-[(3-溴苯基)-N-乙酰氨基]-8-甲基-6-硝基-喹啉-3-腈(10.6 克, 25 毫摩尔)、N-溴琥珀酰亚胺(6.68 克, 37.5 毫摩尔)、0.30 克过氧化二苯甲酰和 200 毫升四氯化碳的  
15 搅拌混合物回流 2 小时，用另外 0.30 克过氧化二苯甲酰处理，再回流 2.5 小时，冷却，用二氯甲烷稀释，与亚硫酸氢钠水溶液搅拌。分离有机层，依次用水、碳酸氢钠溶液和水洗涤。干燥溶液，蒸发得到 15 克白色泡沫，NMR(CDCl<sub>3</sub>) d 5.19(dd, CH<sub>2</sub>Br)。

#### 实施例 22

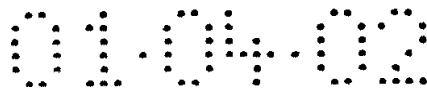
##### 4-[(3-溴苯基)氨基]-8-二甲基氨基甲基-6-硝基-喹啉-3-腈

20 在 0°C 含二甲基胺的 THF(2.0M; 115 毫升; 230 毫摩尔)的搅拌溶液中，在 15 分钟内加入含 8-溴甲基-4-[(3-溴苯基)-N-乙酰氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈(11.6 克, 23 毫摩尔)的 115 毫升 THF。温热至 25°C 后，搅拌混合物 2 小时。蒸发除去 THF，使残余物在 230 毫升甲醇中和 12.7 克(92 毫摩尔)碳酸钾回流 1 小时。冷却混合物，用二氧化碳饱和  
25 和并浓缩。使残余物在二氯甲烷和水中分配。用水洗涤有机层，干燥并浓缩。用二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇-三乙胺对残余物进行硅胶色谱分离，得到 6.0 克黄色固体，熔点 223-226°C。

#### 实施例 23

##### 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-8-二甲基氨基甲基-喹啉-3-腈

30 使 4-[(3-溴苯基)氨基]-8-二甲基氨基甲基-6-硝基-喹啉-3-腈(5.98 克, 14.1 毫摩尔)、铁粉(2.76 克, 49 毫克原子)、乙酸(5.67 毫升, 99 毫摩尔)和 70 毫升甲醇的搅拌混合



物回流 2 小时，然后蒸发除去甲醇。用水搅拌残余物 10 分钟，滤出橙色固体，用 2 %乙酸洗涤。用 5N 氢氧化钠使整个滤液碱化至 pH 为 10。用二氯甲烷萃取得到的沉淀。萃取液用水洗涤，干燥并浓缩。用乙酸乙酯-甲醇-三乙胺对残余物进行硅胶色谱分离，得到 3.34 克琥珀色固体；质谱（电喷雾，m/e）:M+H 396.2, 398.1。

5

#### 实施例 24

##### 6-氨基-4-[(3-碘苯基)氨基]-喹啉-3-腈

使 6.70 克(16.1 毫摩尔) 4-[(3-碘苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈、300 毫升乙醇和 18.2 克(80.5 毫摩尔)SnCl<sub>2</sub> 二水合物的混合物在氮气下加热至回流。2 小时时移去热源，加入冰水。加碳酸氢钠直至 pH 呈碱性，形成稠的黄色混合物。搅拌 2.5 小时。用氯仿萃取，用 Darco 搅拌有机部分，过滤通过硫酸镁。除去溶剂并真空干燥，得到 3.48 克棕黄色固体；质谱（电喷雾，m/e）:M+H=387.0。

10

#### 实施例 25

##### 4-[(3-碘苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈

使 3.10 毫升(25.7 毫摩尔)3-碘苯胺、200 毫升乙醇和 5.00 克(21.4 毫摩尔)4-氯-6-硝基-喹啉-3-腈的混合物在氮气下加热至回流 3.5 小时。冷却，用饱和碳酸氢钠使成碱性。除去溶剂，共沸除乙醇。用己烷使残余物成浆并收集。空气干燥，用水洗涤固体并真空干燥。将固体溶解在 400 毫升乙酸乙酯中，和 Darco 一起搅拌，过滤并除去溶剂。真空干燥固体，得到 7.38 克黄色固体；质谱（电喷雾，m/e）:M+H=417.0。

20

#### 实施例 26

##### 6-氨基-4-[(3-甲基苯基)氨基]-喹啉-3-腈

在氮气下在圆底烧瓶中加入 253 毫克 10%碳载钯，用 140 毫升乙醇覆盖催化剂。在其中加入 2.49 克(8.18 毫摩尔)6-硝基-4-[(3-甲基苯基)氨基]-喹啉-3-腈和 640 微升(20.4 毫摩尔)无水肼。使该混合物加热回流 2 小时 15 分钟，并趁热过滤通过硅藻土。除去溶剂真空干燥，得到 2.455 克黄色固体；质谱（电喷雾，m/e）:M+H=275.2。

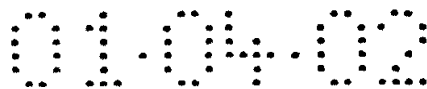
25

#### 实施例 27

##### 6-硝基-4-[(3-甲基苯基)氨基]-喹啉-3-腈

使 5.00 克(21.5 毫摩尔)4-氯-6-硝基-喹啉-3-腈、200 毫升乙醇和 2.75 毫升(25.7 毫摩尔)3-甲苯胺的混合物加热回流 4.5 小时。冷却并加入饱和碳酸氢钠直至 pH 呈碱性。

30



除去溶剂，共沸除乙醇。用己烷成浆，收集并空气干燥。用水洗涤并真空干燥。用乙酸乙酯煮沸，和 Darco 一起搅拌并过滤。除去溶剂，真空干燥得到 4.82 克黄-橙色固体：质谱（电喷雾，m/e）：M+H=305.2。

5

#### 实施例 28

##### 6-氨基-4-[(3-氯苯基)氨基]-喹啉-3-腈

使 6.30 克(19.4 毫摩尔)4-[(3-氯苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈、300 毫升乙醇和 21.9 克(97 毫摩尔)SnCl<sub>2</sub> 二水合物的混合物在氮气下加热回流。2.5 小时后除去热源，加入冰水并用碳酸氢钠使溶液成碱性。搅拌 2 小时，用氯仿萃取。用硫酸钠干燥有机层，  
10 过滤，除去溶剂并真空干燥残余物，得到 5.74 克棕黄色固体：质谱（电喷雾，m/e）：M+H =295.1, 297.1。

#### 实施例 29

##### 4-[(3-氯苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈

15 使 10.0 毫升(42.9 毫摩尔)4-氯-6-硝基-喹啉-3-腈、260 毫升乙醇和 5.40 毫升 3-氯苯胺的混合物在氮气下加热回流。4 小时后除去热源，冷却至 25℃，加入饱和碳酸氢钠直至 pH 呈碱性。除去溶剂，共沸除乙醇。用己烷使残余物成浆，收集固体并空气干燥。用水洗涤固体并真空干燥。将固体溶解在沸腾的乙酸乙酯中，和 Darco 一起搅拌，过滤。除去溶剂，真空干燥残余物，得到 6.5 克黄色固体：质谱（电喷雾，m/e）：M+H  
20 =325.0, 327.0。

#### 实施例 30

##### 6-氨基-4-[(3-甲氧基苯基)氨基]-喹啉-3-腈

25 在氮气下圆底烧瓶中加入 325 毫克 10%碳载钯，用 165 毫升乙醇覆盖。加入 3.29 克(10.3 毫摩尔) 4-[(3-甲氧基苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈和 800 微升无水肼，加热该混合物至回流。1.5 小时后，趁热过滤通过硅藻土，除去溶剂，真空干燥，得到 2.876 克黄色固体：质谱（电喷雾，m/e）：M+H=291.2。

#### 实施例 31

30

##### 4-[(3-甲氧基苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈

使 5.00 克(21.5 毫摩尔)4-氯-6-硝基-喹啉-3-腈、200 毫升乙醇和 3.0 毫升(26.0 毫摩尔)间甲氧基苯胺的混合物在氮气下加热回流。4.5 小时后除去热源，用饱和碳酸氢



钠使溶液呈碱性。除去溶剂，共沸除乙醇。用己烷成浆，收集晶体。用水洗涤，真空干燥。用 320 毫升沸腾的乙酸乙酯溶解 5.94 克粗品，和 Darco 一起搅拌，过滤，除去溶剂，真空干燥，得到大约 5 克橙黄色固体：质谱（电喷雾，m/e）： $M+H=291.1$ 。

5

### 实施例 32

#### 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-喹啉-3-腈

使 5.360 克(15.6 毫摩尔)4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈、250 毫升乙醇和 17.67 克(78.2 毫摩尔) $\text{SnCl}_2$  二水合物的混合物在氮气下加热回流。1.5 小时时除去热源并加入冰水。用碳酸氢钠使溶液呈碱性。搅拌 2 小时，用氯仿萃取。在分液漏斗  
10 中加入盐水以帮助分层。使有机层和 Darco 一起搅拌，用硫酸钠干燥。过滤，除去溶剂并真空干燥，得到 4.460 克棕黄色固体：质谱（电喷雾，m/e）： $M+H=312.9, 315.0$ 。

### 实施例 33

#### 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈

使 5.00 克(21.5 毫摩尔)4-氯-6-硝基-喹啉-3-腈、200 毫升乙醇、3.75 克(25.8 毫摩尔)3-氯-4-氟苯胺的混合物在氮气下加热回流。3.5 小时后除去热源，加入饱和碳酸氢钠溶液直至混合物成碱性。除去溶剂，共沸除乙醇。用己烷成浆，收集晶体。用水洗  
15 涤，真空干燥。将固体溶解在 250 毫升沸腾的乙酸乙酯中，和 Darco 一起搅拌并过滤。除去溶剂并真空干燥，得到 6.036 克黄色固体：质谱（电喷雾，m/e）： $M+H=343.1, 345.1$ 。  
20

### 实施例 34

#### 6-氨基-4-[(4-溴苯基)氨基]-喹啉-3-腈

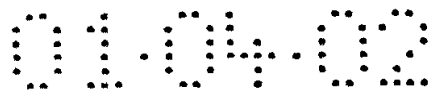
使 3.10 克(8.40 毫摩尔)4-[(4-溴苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈、155 毫升乙醇和 9.47  
25 克(42.0 毫摩尔) $\text{SnCl}_2$  二水合物的混合物在氮气下加热回流。4 小时后移去热源，加入冰水。用碳酸氢钠使混合物成碱性并搅拌 2 小时。在混合物仍然为碱性的时候，用氯仿萃取，使有机层和 Darco 一起搅拌，并用硫酸钠干燥。过滤，除去溶剂，真空干燥。得到大约 2.265 克棕黄色固体：质谱（电喷雾，m/e）： $M+H=339.0, 341.0$ 。

30

### 实施例 35

#### 4-[(4-溴苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈

使 5.00 克(21.5 毫摩尔)4-氯-6-硝基-喹啉-3-腈、200 毫升乙醇和 4.42 克(25.8 毫摩



尔)对溴苯胺的混合物在氮气下加热回流 3 小时。除去热源, 加入饱和碳酸氢钠直至碱性。除去溶剂并共沸除乙醇。用己烷使残余物成浆, 收集固体, 并空气干燥。用水洗涤并真空干燥。在 1.4 升乙酸乙酯中沸腾, 所有固体并不完全溶解, 和 Darco 一起搅拌并过滤。除去溶剂并真空干燥, 得到 3.524 克黄色固体: 质谱(电喷雾, m/e):M+H =369, 370.9。

### 实施例 36

#### 6-氨基-4-[(3,4-二氟苯基)氨基]-喹啉-3-腈

使 4.53 克(13.9 毫摩尔)4-[(3,4-二氟苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈、200 毫升乙醇和 15.72 克(69.4 毫摩尔)SnCl<sub>2</sub> 二水合物的混合物在氮气下加热回流。1.5 小时后移去热源, 加入冰水, 用碳酸氢钠使混合物成碱性。搅拌 2 小时, 用氯仿萃取。使有机层和 Darco 一起搅拌, 并用硫酸钠干燥, 过滤。除去溶剂, 真空干燥。得到 3.660 克黄绿色固体: 质谱(电喷雾, m/e):M+H=297.1。

### 实施例 37

#### 4-[(3,4-二氟苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈

使 5.00 克(21.5 毫摩尔)4-氯-6-硝基-喹啉-3-腈、250 毫升乙醇和 2.55 毫升(25.8 毫摩尔)3,4-二氟苯胺的混合物在氮气下加热回流。3.5 小时后除去热源, 用饱和碳酸氢钠使其成碱性。除去溶剂并共沸除乙醇。用己烷使残余物成浆, 收集固体, 并空气干燥。用水洗涤并真空干燥。用乙酸乙酯溶解, 和 Darco 一起搅拌并过滤。除去溶剂并真空干燥, 得到 5.02 克黄色固体: 质谱(电喷雾, m/e):M+H=327.1。

### 实施例 38

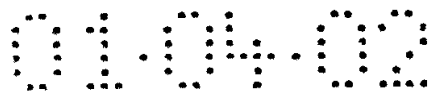
#### 6-氨基-4-[(3-氯-4-硫代苯氧基苯基)氨基]-喹啉-3-腈

使 6.753 克(15.6 毫摩尔)4-[(3-氯-4-硫代苯氧基苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈、250 毫升乙醇和 17.66 克(78.0 毫摩尔)SnCl<sub>2</sub> 二水合物的混合物在氮气下加热回流。2 小时后移去热源, 加入大量冰水, 用碳酸氢钠使混合物成碱性。搅拌 2 小时, 在混合物仍为碱性时, 用氯仿萃取。使有机层和 Darco 一起搅拌, 并用硫酸钠干燥, 过滤。除去溶剂, 真空干燥。得到 5.996 克棕黄色固体: 质谱(电喷雾, m/e):M+H=403.1, 405.1。

### 实施例 39

#### 4-[(3-氯-4-硫代苯氧基苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈





使 5.00 克(21.5 毫摩尔)4-氯-6-硝基-喹啉-3-腈、250 毫升乙醇和 6.07 克(25.6 毫摩尔)3-氯-4-硫代苯氧基苯胺的混合物在氮气下加热回流。大约 8 小时后除去热源，用饱和碳酸氢钠使其成碱性。除去溶剂并共沸除乙醇。用己烷使残余物成浆，收集固体。用水洗涤并真空干燥。在 400 毫升乙酸乙酯中几乎完全溶解，和 Darco 一起搅拌并过滤。除去溶剂并在己烷中沸腾，以除去最后的过量苯胺。真空干燥，得到 6.90 克红色固体：质谱（电喷雾，m/e）：M+H=433.1，435.1。

#### 实施例 40

##### 6-氨基-4-[(3-氰基苯基)氨基]-喹啉-3-腈

10 氮气下在圆底烧瓶中加入 100 毫克 10%碳载钯，用 50 毫升乙醇覆盖。加入 1.00 克(3.17 毫摩尔)4-[(3-氰基苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈、250 微升(7.39 毫摩尔)无水肼并加热回流。2 小时后移去热源，趁热过滤通过硅藻土。除去溶剂，真空干燥，得到 887 毫克黄色固体：质谱（电喷雾，m/e）：M+H=286.2。

#### 实施例 41

##### 4-[(3-氰基苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈

15 使 5.00 克(21.5 毫摩尔)4-氯-6-硝基-喹啉-3-腈、200 毫升乙醇和 3.04 克(25.8 毫摩尔)3-氨基苯基腈的混合物加热回流。3.5 小时后除去热源，用饱和碳酸氢钠使其成碱性。除去溶剂，空气干燥。用己烷使残余物成浆，收集固体。用水洗涤并真空干燥。在大量乙酸乙酯中沸腾，收集固体并真空干燥。得到 5.15 克棕黄色固体：质谱（电喷雾，m/e）：M+H=316.0。

#### 实施例 42

##### 6-氨基-4-[(3-乙炔基苯基)氨基]-喹啉-3-腈

25 使 2.00 克(6.36 毫摩尔)4-[(3-乙炔基苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈、100 毫升乙醇和 7.19 克(31.8 毫摩尔)SnCl<sub>2</sub> 二水合物的混合物在氮气下加热回流。3.5 小时后移去热源，加入冰水。用碳酸氢钠使混合物成碱性，搅拌 2 小时。用氯仿萃取，使有机层和 Darco 一起搅拌，并用硫酸钠干燥，过滤，除去溶剂，真空干燥。得到 1.737 克棕黄色固体：质谱（电喷雾，m/e）：M+H=285.2。

30

#### 实施例 43

##### 4-[(3-乙炔基苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈

使 5.00 克(21.5 毫摩尔)4-氯-6-硝基-喹啉-3-腈、200 毫升乙醇和 3.82 克(32.6 毫摩尔)3-乙炔基苯胺的混合物在氮气下加热回流。3.5 小时后除去热源，加入饱和碳酸氢钠溶液至碱性。除去溶剂并共沸除乙醇。用己烷使残余物成浆，收集固体。用水洗涤并真空干燥。在乙酸乙酯中溶解，和 Darco 一起搅拌并过滤。除去溶剂并真空干燥，  
5 得到 4.544 克黄色固体：质谱（电喷雾，m/e）:M+H=315.1。

#### 实施例 44

##### 4-[(3-溴-4-氟苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈

使 3.8 克(16.33 毫摩尔)4-氯-6-硝基-喹啉-3-腈和 3.7 克(20 毫摩尔)3-溴-4-氟苯胺  
10 在 200 毫升乙醇中的混合物回流 3 小时。除去溶剂后，将残余物溶解在乙酸乙酯中，用碳酸氢钠洗涤。收集得到 6.5 克浅黄色固体产物(71%)；ESMS m/z 387.3, 389.2, 熔点 269-270°C(分解)。

#### 实施例 45

##### 6-氨基-4-[(3-溴-4-氟苯基)氨基]-喹啉-3-腈

使 8 克(20.67 毫摩尔)4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-硝基-喹啉-3-腈、4 克(72.35 毫摩尔)铁粉和 8.9 克(165.36 毫摩尔)氯化铵在 240 毫升甲醇和水(2: 1)中的混合物回流 4 小时。趁热过滤混合物，用甲醇和水洗涤。冷却后，产物从滤液中沉淀。收集固体，真空干燥，得到 5.8 克(79%)棕黄色固体；ESMS m/z 356.8, 358.8, 熔点 210-212°C。  
20

#### 实施例 46

##### 4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈

使 4.4 克(16.7 毫摩尔)4-氯-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈和 2.67 克(18.3 毫摩尔)3-氯-4-氟苯胺在 110 毫升甲氧基乙醇中的混合物在氮气下回流 4 小时。用乙酸乙酯稀释  
25 反应混合物，用碳酸氢钠溶液和氯化钠溶液洗涤。用硫酸钠干燥有机层，然后真空除去溶剂。对残余物进行硅胶色谱分离，用乙酸乙酯和甲醇的混合物洗脱，得到 3 克黄色固体：质谱（电喷雾，m/e）:372.9。

#### 实施例 47

##### 6-氨基-4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-喹啉-3-腈

使 4.88 克(13 毫摩尔)4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈、5.2 克(97.5 毫摩尔)氯化铵、和 3.3 克(58.5 毫摩尔)铁的混合物在 60 毫升水和 60 毫升甲醇

中搅拌回流 4.5 小时。用 500 毫升热的乙酸乙酯稀释混合物，过滤该热的混合物。用饱和氯化钠溶液洗涤滤液，然后用硫酸钠干燥有机层。除去溶剂，对残余物进行硅胶色谱分离，用乙酸乙酯和甲醇的混合物洗脱，得到 3.38 克黄色固体：质谱（电喷雾， $m/e$ ）： $M+H$  343.4。

5

#### 实施例 48

##### 4-(3-溴-4-氯-苯基氨基)-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈

使 3.52 克(9.7 毫摩尔)4-氯-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈和 2.0 克(10.7 毫摩尔)3-溴-4-氟苯胺的混合物在 150 毫升甲氧基乙醇中于氮气下回流 5.5 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物，用碳酸氢钠溶液和氯化钠溶液洗涤。用硫酸钠干燥有机层，然后真空除去溶剂。对残余物进行硅胶色谱分离，用乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱，得到标题化合物。

10

#### 实施例 49

##### 6-氨基-4-(3-溴-4-氯-苯基氨基)-7-甲氧基-喹啉-3-腈

使 2.9 克(6.95 毫摩尔)4-[(3-溴-4-氟-苯基)氨基]-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈、6.5 克(121.6 毫摩尔)氯化铵、和 4.05 克(73 毫摩尔)铁的混合物在 50 毫升水和 50 毫升甲醇中回流 6 小时。用热的乙酸乙酯稀释混合物，混合物趁热过滤。用饱和氯化钠溶液洗涤滤液，然后用硫酸钠干燥有机层。除去溶剂，对残余物进行硅胶色谱分离，用乙酸乙酯和甲醇的混合物洗脱，得到 2.11 克亮黄色固体：质谱（电喷雾， $m/e$ ）： $M+H$  386.7 和 388.8。

15

20

#### 实施例 50

##### 7-乙氧基-4-羟基-喹啉-3-腈

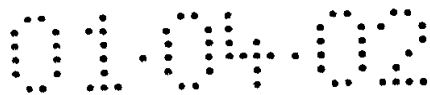
在 140°C 下将 90 毫升道氏热载体中的 10 克(73 毫摩尔)3-乙氧基苯胺和 12.3 克(73 毫摩尔)(乙氧基亚甲基)氰基乙酸乙酯的混合物加热 7 小时。在该混合物中加入 250 毫升道氏热载体。搅拌该溶液并在氮气下回流 12 小时，定期蒸馏出消除的醇。将混合物冷却至室温，收集固体并用己烷洗涤。用沸腾的乙醇处理固体粗品，然后过滤得到 9.86 克棕色固体：质谱(电喷雾， $m/e$ ): $M+H$  214.7。

25

30

#### 实施例 51

##### 7-乙氧基-4-羟基-6-硝基-喹啉-3-腈



室温下在 6 小时内将 5.5 克(69 毫摩尔)硝酸铵加入含 5 克(23 毫摩尔)7-乙氧基-4-羟基-喹啉-3-腈在 75 毫升三氟乙酸酐中的悬浮液中。45℃减压除去过量酸酐。用 300 毫升水搅拌残余物。收集固体并用沸腾的乙醇处理, 得到 3.68 克棕褐色固体: 质谱(电喷雾, m/e):M+H 259.8。

5

#### 实施例 52

##### 4-氯-7-乙氧基-6-硝基-喹啉-3-腈

使 3.45 克(13 毫摩尔)7-乙氧基-4-羟基-6-硝基-喹啉-3-腈、5.55 克(26 毫摩尔)五氯化磷和 10 毫升磷酰氯的混合物回流 3 小时。用己烷稀释混合物, 收集固体。将固体溶解在 500 毫升乙酸乙酯中, 用冷的稀释的氢氧化钠溶液洗涤。用硫酸镁干燥溶液, 并过滤通过硅胶垫。除去溶剂, 得到 2.1 克米色固体: 质谱(电喷雾, m/e):M+H 277.7。

10

#### 实施例 53

##### 4-(3-溴-苯基氨基)-7-乙氧基-6-硝基-喹啉-3-腈

使 2.1 克(7.6 毫摩尔)4-氯-7-乙氧基-6-硝基-喹啉-3-腈和 0.91 毫升(8.3 毫摩尔)3-溴苯胺的混合物在 100 毫升乙醇中氮气下回流 4.5 小时。将反应混合物倒入稀释的碳酸氢钠溶液中。真空除去乙醇。用乙酸乙酯稀释混合物, 分离有机层, 用硫酸钠干燥。浓缩溶液, 收集固体, 然后用己烷洗涤。干燥后, 获得 2.6 克黄色固体: 质谱(电喷雾, m/e):M+H 412.8 和 414.9。

15

#### 实施例 54

##### 6-氨基-4-(3-溴-苯基氨基)-7-乙氧基-喹啉-3-腈

使 2.5 克(6 毫摩尔)4-[(3-溴苯基)氨基]-7-乙氧基-6-硝基-喹啉-3-腈、2.4 克(45 毫摩尔)氯化铵和 1.5 克(27 毫摩尔)铁的混合物在 40 毫升水和 40 毫升甲醇中搅拌回流 4 小时。用 500 毫升热的乙酸乙酯稀释该混合物, 趁热过滤混合物。用饱和氯化钠溶液洗涤滤液, 然后用硫酸钠干燥有机层。浓缩溶液, 收集得到 1.5 克米色固体: 质谱(电喷雾, m/e):M+H 382.8 和 384.8。

20

#### 实施例 55

##### 8-甲氧基-4-羟基-6-硝基-喹啉-3-腈

使 12.6 克(75 毫摩尔)2-甲氧基-4-硝基苯胺和 12.7 克(75 毫摩尔)(乙氧基亚甲基)氨基乙酸乙酯的混合物在 100 毫升道氏热载体中 120℃下加热过夜, 然后在 180℃下

30



加热 20 小时。在该混合物中加入 300 毫升道氏热载体。搅拌溶液并在氮气下回流 12 小时，并定期蒸馏出消除的乙醇。将混合物冷却至室温，收集固体并用己烷洗涤。用沸腾的乙醇处理固体粗品，然后过滤得到 12 克棕色固体：质谱(电喷雾, m/e):M+H 245.8。

5

#### 实施例 56

##### 4-氯-8-乙氧基-6-硝基-喹啉-3-腈

使 4 克(16 毫摩尔)8-乙氧基-4-羟基-6-硝基-喹啉-3-腈、6.66 克(32 毫摩尔)五氯化磷和 15 毫升磷酰氯的混合物回流 2.5 小时。用己烷稀释混合物，收集固体。将固体溶解在 500 毫升乙酸乙酯中，用冷的稀释的氢氧化钠溶液洗涤。用硫酸镁干燥溶液，并过滤通过硅胶垫。除去溶剂，得到 2.05 克棕褐色固体：质谱(电喷雾, m/e):M+H 263.7。

10

#### 实施例 57

##### 6-硝基-4-(3-溴-苯基氨基)-8-甲氧基-喹啉-3-腈

使 1.9 克(7.6 毫摩尔)-4-氯-8-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈和 0.86 毫升(8.3 毫摩尔)3-溴苯胺的混合物在 95 毫升乙醇中氮气下回流 5 小时。将反应混合物倒入稀释的碳酸氢钠溶液中。真空除去乙醇。用乙酸乙酯稀释该混合物，分离有机层并用氯化钠干燥。浓缩溶液，收集固体，然后用己烷洗涤。干燥后，获得 2.3 克黄色固体：质谱(电喷雾, m/e):M+H 398.8 和 400.8。

15

#### 实施例 58

##### 6-氨基-4-(3-溴-苯基氨基)-8-甲氧基-喹啉-3-腈

使 2.15 克(5 毫摩尔)4-[(3-溴苯基)氨基]-8-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈、1.95 克(37.5 毫摩尔)氯化铵和 1.26 克(22.5 毫摩尔)铁的混合物在 40 毫升水和 40 毫升甲醇中搅拌回流 3 小时。用 500 毫升热的乙酸乙酯稀释混合物，过滤该热的混合物。用饱和氯化钠溶液洗涤滤液，然后用硫酸钠干燥有机层。浓缩溶液，收集得到 0.43 克深黄色固体：质谱(电喷雾, m/e):M+H 368.9 和 370.9。

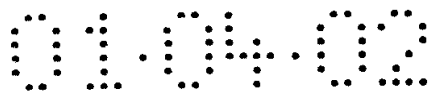
20

#### 实施例 59

##### 4-氯-丁-2-炔酸

在氮气下将炔丙基氯(2 毫升, 26.84 毫摩尔)溶解在 40 毫升四氢呋喃中，并冷却至 -78°C。在加入正丁基锂(5.4 毫升, 13.42 毫摩尔, 2.5M, 在正己烷中)并搅拌 15 分

25



钟后，在-78℃下使干二氧化碳气流通过 2 小时。过滤反应溶液并用 3.5 毫升 10%硫酸中和。在蒸发溶液后，用乙醚萃取残余物。用饱和盐溶液洗涤醚溶液，并用硫酸钠干燥。蒸发干醚溶液后，获得 0.957 克(60%)油产物：ESMS m/z 116.6 (M-H<sup>+</sup>)。

5

### 实施例 60

#### 4-二甲氨基-丁-2-炔酸

将己烷中的正丁基锂(96 毫升，2.5M 在正己烷中)在氮气下缓慢加入含 1-二甲基氨基-2-丙炔(20 克，240 毫摩尔)的 100 毫升四氢呋喃中。-78℃搅拌混合物 1 小时，然后使干二氧化碳通过过夜。将得到的溶液倒入水中，用乙酸乙酯洗涤。减压蒸发水层，  
10 得到酸粗品。将干的酸溶解在甲醇中，过滤除去不溶性盐。收集滤液并真空干燥，得到 15.6 克 4-二甲基氨基-丁-2-炔酸：质谱(m/e)：M-H 126。

### 实施例 61

#### 双(2-甲氧基-乙基)-丙-2 炔基-胺

15 将炔丙基溴(17.8 克，150 毫摩尔)滴加入双(2-甲氧基-乙基)胺(20 克，150 毫摩尔)和碳酸铯(49 克，150 毫摩尔)在 350 毫升丙酮中的混合物中。室温下氮气下搅拌混合物过夜。然后过滤除去无机盐，并除去溶剂。将残余物溶解在饱和碳酸氢钠溶液中，并用乙酸乙酯萃取。然后将有机萃取物蒸发，得到 20 克双-(2-甲氧基-乙基)-丙-2-炔基-胺：质谱(m/e):M+H 172。

20

### 实施例 62

#### 4-[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-丁-2-炔酸

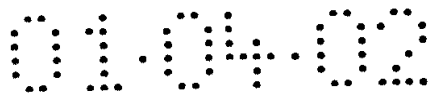
将己烷中的正丁基锂(42 毫升，2.5M 在正己烷中)在氮气下缓慢加入 80 毫升四氢呋喃中的双-(2-甲氧基-乙基)-丙-2-炔基-胺(18 克，15 毫摩尔)中。-78℃搅拌混合物  
25 1 小时，然后使干二氧化碳通过过夜。将得到的溶液倒入水中，并用乙酸乙酯洗涤。减压蒸发水层，得到酸粗品。将干的酸溶解在甲醇中，过滤除去不可溶的盐。收集滤液并真空干燥，得到 18 克 4-[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-丁-2-炔酸：质谱(m/e)：M-H 214。

### 实施例 63

#### 1-甲基-4-丙-2-炔基-哌嗪

30

将炔丙基溴(23.8 克，200 毫摩尔)滴加入 350 毫升丙酮中的 1-甲基-哌嗪(20 克，200 毫摩尔)和碳酸铯(65 克，200 毫摩尔)的混合物中。室温下氮气下搅拌混合物过夜。



然后过滤除去无机盐，并除去溶剂。将残余物溶解在饱和碳酸氢钠溶液中，并用乙酸乙酯萃取。然后将有机萃取物蒸发，得到 7.5 克 1-甲基-4-丙-2-炔基-哌嗪：质谱(m/e):M+H 139。

5

#### 实施例 64

##### 4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁-2-炔酸

将己烷中的正丁基锂(17.2 毫升, 2.5M 在正己烷中)在氮气下缓慢加入 40 毫升四氢呋喃中的 1-甲基-4-丙-2-炔基-哌嗪(6.0 克, 43.5 毫摩尔)中。-78°C 搅拌混合物 1 小时, 然后使干二氧化碳通过过夜。将得到的溶液倒入水中, 并用乙酸乙酯洗涤。减压蒸发水层, 得到酸粗品。将干的酸溶解在甲醇中, 过滤除去不可溶的盐。收集滤液并真空干燥, 得到 7 克 4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁-2-炔酸: 质谱(m/e): M-H 181。

10

#### 实施例 65

##### (2-甲氧基-乙基)-甲基-丙-2-炔基-胺

将炔丙基溴(26.8 克, 225 毫摩尔)滴加入 N-(2-甲氧基乙基)甲基胺(20 克, 225 毫摩尔)和碳酸铯(73 克, 225 毫摩尔)在 350 毫升丙酮中的混合物中。室温下氮气下搅拌混合物过夜。然后过滤除去无机盐, 并除去溶剂。将残余物溶解在饱和碳酸氢钠溶液中, 并用乙酸乙酯萃取。然后将有机萃取物蒸发, 得到 14 克(2-甲氧基-乙基)-甲基-丙-2-炔基-胺: 质谱(m/e):M+H 127。

15

#### 实施例 66

##### 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-丁-2-炔酸

将己烷中的正丁基锂(37.8 毫升, 2.5M 在正己烷中)在氮气下缓慢加入 90 毫升四氢呋喃中的(2-甲氧基-乙基)-甲基-丙-2-炔基-胺(12.0 克, 94.5 毫摩尔)中。-78°C 搅拌混合物 1 小时, 然后使干二氧化碳通过过夜。将得到的溶液倒入水中, 并用乙酸乙酯洗涤。减压蒸发水层, 得到酸粗品。将干的酸溶解在甲醇中, 过滤除去不可溶的盐。收集滤液并真空干燥, 得到 15 克 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-丁-2-炔酸: 质谱(m/e): M-H 170。

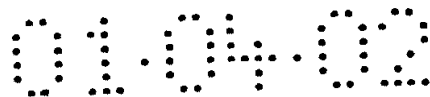
20

25

#### 实施例 67

##### 烯丙基-甲基-丙-2-炔基-胺

将炔丙基溴(33.4 克, 281 毫摩尔)滴加入异丙基-甲基-胺(20 克, 281 毫摩尔)和碳



酸铯(90 克, 281 毫摩尔)在 350 毫升丙酮中的混合物中。室温下氮气下搅拌混合物过夜。然后过滤除去无机盐, 并除去溶剂。将残余物溶解在饱和碳酸氢钠溶液中, 并用乙酸乙酯萃取。然后将有机萃取物蒸发, 得到 4.6 克烯丙基-甲基-丙-2-炔基-胺: 质谱(m/e):M+H 110。

5

#### 实施例 68

##### 4-(烯丙基-甲基-氨基)-丁-2 炔酸

将己烷中的正丁基锂(16.4 毫升, 2.5M 在正己烷中)在氮气下缓慢加入 50 毫升四氢呋喃中的烯丙基-甲基-丙-2-炔基-胺(4.5 克, 46 毫摩尔)中。-78°C 搅拌混合物 1 小时, 然后使干二氧化碳通过过夜。将得到的溶液倒入水中, 并用乙酸乙酯洗涤。减压蒸发水层, 得到酸粗品。将干的酸溶解在甲醇中, 过滤除去不可溶的盐。收集滤液并真空干燥, 得到 4.1 克 4-(烯丙基-甲基-氨基)-丁-2 炔酸: 质谱(m/e): M-H 152。

10

#### 实施例 69

##### 4-甲氧基甲氧基-丁-2-炔酸

15

在 0°C、氮气下, 向 8.2 克含 60%氢化钠的矿物在 271 毫升四氢呋喃中油的悬浮液中, 在 15 分钟内搅拌滴加入 10 克炔丙醇。再搅拌混合物 30 分钟。在 0°C 下该搅拌混合物中加入 15.8 克氯甲基甲基醚。室温下继续搅拌过夜。过滤混合物, 除去滤液中的溶剂。蒸馏残余物(35-38°C, 4 毫米), 得到 8.5 克液体。将馏出物溶解在 200 毫升醚中。氮气下搅拌溶液, 并冷却至-78°C, 在 15 分钟内加入 34.1 毫升含 2.5M 正丁基锂的己烷。继续搅拌 1.5 小时。使干二氧化碳通过搅拌的反应混合物表面, 同时使其从-78°C 升至室温。在二氧化碳气氛下搅拌该混合物过夜。将该混合物倒入 14 毫升盐酸和 24 毫升水的混合物中。分离有机层, 用硫酸镁干燥。除去溶剂, 使残余物于 100°C、4mm 下保温 1 小时, 得到 10.4 克 4-甲氧基甲氧基-丁-2-炔酸。

25

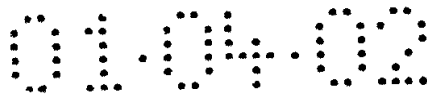
#### 实施例 70

##### 4-溴巴豆酸

按照 Braun [Giza Braun, J. Am. Chem. Soc. 52, 3167(1930)]的方法, 将 32 毫升乙醇和 93 毫升水中的 11.76 毫升(17.9 克, 0.1 摩尔)4-溴巴豆酸甲酯冷却至-11°C。剧烈搅拌反应物, 在大约 1 小时内分批加入 15.77 克(0.05 摩尔)氢氧化钡细粉末。继续冷却和剧烈搅拌大约 16 小时。然后用 100 毫升乙醚萃取反应混合物。用 2.67 毫升(4.91 克; 0.05 摩尔)浓硫酸处理水层。用 100 毫升乙醚 3 份萃取所得混合物。用 50 毫升盐

30





水洗滌合并的醚萃取物，然后用硫酸钠干燥。将溶液真空下制成油。用大约 400 毫升沸腾的庚烷吸收该油，留下胶状物。分离庚烷溶液并沸腾至大约 50 毫升。冷却得到 3.46 克产物。

5

### 实施例 71

#### 4-(2-甲氧基-乙氧基)-丁-2-炔酸

在 0°C 下，在 200 毫升四氢呋喃中的 6.04 克(151 毫摩尔)60%氢化钠的悬浮液中，在 15 分钟内滴加入 10 克(131.4 毫摩尔)2-甲氧基乙醇。1 小时后，滴加入 19.54 克(131.4 毫摩尔)80%炔丙基溴。室温下搅拌 17 小时后，过滤混合物，除去溶剂。蒸馏残余物  
10 (48-51°C, 4mm)，得到 11.4 克无色液体。将它溶解在 250 毫升乙醚中，在氮气下搅拌冷却至-78°C。在该溶液中加入 15 分钟内滴加入 39.95 毫升(99.9 毫摩尔)在己烷中的 2.5M 正丁基锂溶液。1.5 小时后，鼓入干二氧化碳，同时将混合物缓慢温热至室温。使混合物在二氧化碳气氛下维持过夜。在混合物中加入 100 毫升 3N 盐酸和氯化钠固体。分离有机层并用硫酸镁干燥。除去溶剂，维持残余物在真空下，得到 11.4 克标  
15 题化合物：质谱(电喷雾，m/e，负模式):M-H 156.8。

### 实施例 72

#### 4-(2-甲氧基-乙氧基)-丁-2-炔酸[4-(3-溴-苯基氨基)-3-氰基喹啉-6-基]-酰胺

在 0°C 的 12 毫升四氢呋喃中含 0.56 克(3.54 毫摩尔)4-(2-甲氧基-乙氧基)-丁-2-炔  
20 酸和 0.46 克(3.4 毫摩尔)氯甲酸异丁酯的溶液中搅拌加入 0.36 克(3.54 毫摩尔)N-甲基吗啉。15 分钟后，加入 1.0 克(2.95 毫摩尔)6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-喹啉-3-腈。0°C 下搅拌 3 小时、室温下搅拌 17 小时后，将混合物倒入碳酸氢钠饱和溶液中。用乙酸乙酯萃取混合物，用硫酸镁干燥有机层。除去溶剂，用硅胶色谱纯化残余物，用氯仿-乙酸乙酯混合物洗脱，得到 0.53 克 4-(2-甲氧基-乙氧基)-丁-2-炔酸[4-(3-溴-苯基氨  
25 基)-3-氰基喹啉-6-基]-酰胺黄色粉末：质谱(电喷雾，m/e):M+H 480.9。

### 实施例 73

#### 4-(甲氧基甲氧基)-丁-2-炔酸

在 271 毫升四氢呋喃中含 8.2 克(205 毫摩尔)60%氢化钠的悬浮液中，0°C 下搅拌  
30 滴加入 10.0 克(178.4 毫摩尔)炔丙醇。30 分钟后，加入 15.8 克(196.2 毫摩尔)氯甲基甲基醚。室温下继续搅拌过周末。过滤混合物，除去溶剂。蒸馏残余物(35-38°C, 4 毫米)，得到 8.54 克无色液体。将馏出物溶解在 200 毫升乙醚中，氮气下搅拌溶液并冷

却至-78℃。在 15 分钟内在该溶液中加入 34.1 毫升(85.3 毫摩尔)含 2.5M 正丁基锂的己烷。1.5 小时后，鼓入干二氧化碳，同时将混合物缓慢温热至室温。使混合物在二氧化碳气氛下维持过夜。在混合物中加入在 24 毫升水中的 14 毫升盐酸。分离有机层并用硫酸镁干燥。除去溶剂，在真空下维持残余物，得到 10.4 克液体形式的标题化合物。

#### 实施例 74

4-甲氧基甲氧基-丁-2-炔酸[4-(3-溴-苯基氨基)-3-氰基-喹啉-6-基]-酰胺

在 12 毫升四氢呋喃中含 0.51 克(3.54 毫摩尔)4-(甲氧基甲氧基)-丁-2 炔酸和 0.46 克(3.4 毫摩尔)氯甲酸异丁酯的溶液中，0℃下搅拌加入 0.36 克(3.54 毫摩尔)N-甲基吗啉。15 分钟后，加入 1.0 克(2.95 毫摩尔)6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-喹啉-3-腈。室温下搅拌 3 小时后，将混合物倒入碳酸氢钠饱和溶液中。用乙酸乙酯萃取混合物，用硫酸镁干燥有机层。除去溶剂，用硅胶色谱纯化残余物，用氯仿-乙酸乙酯混合物洗脱，得到 0.66 克 4-(甲氧基甲氧基)-丁-2-炔酸[4-(3-溴-苯基氨基)-3-氰基喹啉-6-基]-酰胺黄色粉末：质谱（电喷雾，m/e）:M+H 465.1, 467.0。

#### 实施例 75

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-(双-(2-甲氧基乙基)氨基)-2-丁炔酰胺

在 50 毫升四氢呋喃中含 4-(双-甲氧基乙基氨基)-2-丁炔酸(1.9 克，8.85 毫摩尔)和 N-甲基吗啉(0.9386 克，9.28 毫摩尔)的冰冷溶液中，氮气下滴加入氯甲酸异丁酯(0.785 克，5.75 毫摩尔)。搅拌 30 分钟后，滴加入含 1.5 克(4.42 毫摩尔)6-氨基-4-[(3-溴苯基)-氨基]-喹啉-3-腈的 10 毫升吡啶溶液，0℃搅拌该混合物 2 小时。用冰水淬灭反应物，倒入饱和碳酸氢钠和盐水中，用乙酸乙酯萃取。浓缩乙酸乙酯层，用快速柱色谱纯化。收集产物级分，真空干燥，得到 0.82 克(35%)淡棕色固体；ESMS m/z 536.1, 538.1 (M+H<sup>+</sup>);熔点 98-101℃。

#### 实施例 76

N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-(N-甲氧基乙基-N-甲基氨基)-2-丁炔酰胺

在 60 毫升四氢呋喃中含 4-(N-甲氧基乙基-N-甲基氨基)-2-丁炔酸(1.5 克，8.84 毫摩尔)和 N-甲基吗啉(1.36 克，13.3 毫摩尔)的冰冷溶液中，氮气下滴加入氯甲酸异丁酯(0.785 克，5.75 毫摩尔)。搅拌 30 分钟后，滴加入含 1.5 克(4.42 毫摩尔)6-氨基-4-[(3-

溴苯基)氨基]-喹啉-3-腈的 15 毫升吡啶溶液, 0°C 搅拌该混合物 2 小时。用冰水淬灭反应物, 倒入饱和碳酸氢钠和盐水中, 用乙酸乙酯萃取。浓缩乙酸乙酯层, 用快速柱色谱纯化。收集产物级分, 真空干燥, 得到 0.32 克(15%)红棕色固体; ESMS m/z 492.0, 494.0 (M+H<sup>+</sup>); 熔点 95°C(分解)。

5

### 实施例 77

#### N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-喹啉基]-4-(N-烯丙基-N-甲基氨基)-2-丁炔酰胺

在 80 毫升四氢呋喃中 4-(N-烯丙基-N-甲基氨基)-2-丁炔酸(1.4 克, 8.84 毫摩尔)和 N-甲基吗啉(0.94 克, 9.3 毫摩尔)的冰冷溶液中, 氮气下滴加入氯甲酸异丁酯(0.785 克, 5.75 毫摩尔)。搅拌 30 分钟后, 滴加入含 1.5 克(4.42 毫摩尔)6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-喹啉-3-腈的 15 毫升吡啶溶液, 0°C 搅拌该混合物 2 小时。用冰水淬灭反应物, 倒入饱和碳酸氢钠和盐水中, 用乙酸乙酯萃取。浓缩乙酸乙酯层, 用快速柱色谱纯化。收集产物级分, 真空干燥, 得到 0.60 克(29%)棕色固体; ESMS m/z 474.4, 476.4 (M+H<sup>+</sup>); 熔点 133-135°C。

15

### 实施例 78

#### 1-甲基-1,2,5,6-四氢-吡啶-3-甲酸[4-(3-溴-苯基氨基)-3-氰基-喹啉-6-基]-酰胺

在含 1 克(2.95 毫摩尔)6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-喹啉-3-腈和 1.9 克(14.7 毫摩尔)二异丙基乙胺的 19 毫升四氢呋喃溶液中, 0°C 搅拌下分批加入 N-甲基-1,2,5,6-四氢烟酰氯盐酸盐固体。0°C 下搅拌 1 小时、室温下搅拌 2 小时后, 将混合物倒入饱和碳酸氢钠中, 用乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥溶液。除去溶剂, 从甲醇-乙酸乙酯重结晶残余物, 得到 0.92 克黄色粉末: 质谱(电喷雾, m/e): M+H 462.4, 464.4。

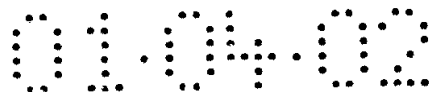
25

### 实施例 79

#### 4-((2S)-2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基)丁-2-炔酸[4-(3-溴苯基氨基)-3-氰基喹啉-6-基]酰胺

在 85 毫升 THF 中含 1.46 克(7.40 毫摩尔)4-((2S)-2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基)丁-2-炔酸的冰冷溶液中, 在氮气下加入 0.897 克(8.88 毫摩尔)N-甲基吗啉和 0.811 克(5.92 毫摩尔)氯甲酸异丁酯。冷却搅拌 30 分钟后, 滴加入含 1.00 克(2.96 毫摩尔)6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-喹啉-3-腈的 8 毫升吡啶的溶液。使反应物在 3 小时内缓慢温热至 25°C。

30



将反应物倒入冰水中，加入饱和碳酸氢钠，用乙酸乙酯萃取产物。干燥并蒸发溶剂后，对残余物进行硅胶色谱(10%甲醇，在乙酸乙酯中)分离。得到 0.560 克 4-((2S)-2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基)丁-2-炔酸[4-(3-溴苯基氨基)-3-氰基喹啉-6-基]酰胺棕色泡沫：质谱(电喷雾，m/e) :M+H 518.0, 520.0。

5

#### 实施例 80

##### 4-((2S)-2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基)丁炔酸

在-78℃、氮气下，在 10 分钟内将己烷中的正丁基锂溶液(35.9 毫摩尔)加入含 5.49 克(35.9 毫摩尔)(2S)-2-甲氧基甲基-1-丙-2-炔基吡咯烷的 100 毫升 THF 中。冷却搅拌 1 小时后，在溶液中鼓入二氧化碳，同时使其缓慢温热至 25℃。搅拌过夜后，加入 100 毫升水，用乙酸乙酯萃取反应物，弃去萃取物。用 20%硫酸调节反应物 pH 为 7，除去溶剂。用甲醇使残余物成浆并过滤。蒸发滤液，真空干燥，得到 7.06 克棕色泡沫形式的 4-((2S)-2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基)丁炔酸：质谱(电喷雾，m/e):M+H 198.0。

15

#### 实施例 81

##### (2S)-2-甲氧基甲基-1-丙-2-炔基吡咯烷

使 4.82 克(41.9 毫摩尔)S-2-(甲氧基甲基)吡咯烷、13.7 克(41.9 毫摩尔)碳酸铯和 5.00 克(41.9 毫摩尔)炔丙基溴在 80 毫升丙酮中的混合物于 25℃搅拌过夜。过滤反应物，从滤液中除去溶剂。用少量水和饱和碳酸氢钠稀释残余物并用乙醚萃取。用 Darco 处理萃取物，干燥并蒸发得到 5.93 克(2S)-2-甲氧基甲基-1-丙-2-炔基吡咯烷橙黄色油：质谱(电喷雾，m/e):153.8。

20

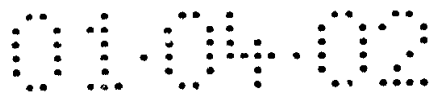
#### 实施例 82

##### 4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)丁-2-炔酸[4-(3-溴苯基氨基)-3-氰基喹啉-6-基]酰胺

25

在 100 毫升 THF 中含 1.75 克(7.78 毫摩尔)4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)丁-2-炔酸的冰冷溶液中，在氮气下加入 0.942(9.33 毫摩尔)N-甲基吗啉，然后加入 0.852 克(6.22 毫摩尔)氯甲酸异丁酯。冷却搅拌 30 分钟后，滴加入含 1.05 克(3.11 毫摩尔)6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-喹啉-3-腈的 8 毫升吡啶溶液。冷却搅拌 5 小时后，将反应物倒入冰水中，加入饱和碳酸氢钠。用乙酸乙酯萃取混合物，干燥萃取物并蒸发。对残余物进行硅胶色谱(20%甲醇，在乙酸乙酯中)分离，得到 0.590 克 4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)丁-2-炔酸[4-(3-溴苯基氨基)-3-氰基喹啉-6-基]酰胺棕色泡沫：质谱

30



(电喷雾, m/e) :M+H 546.0, 548.1。

### 实施例 83

#### 4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)丁-2-炔酸

5 在-78℃氮气下, 将己烷中的正丁基锂(55.8 毫摩尔)滴加入含 10.1 克(55.8 毫摩尔)3-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)丁-2-炔的 185 毫升 THF 中。-78℃搅拌 1 小时后, 在溶液中鼓入二氧化碳, 同时使其缓慢温热至 25℃。搅拌过夜后, 用 150 毫升水稀释反应物, 用乙酸乙酯萃取, 弃去萃取物。用 2M 硫酸调节溶液 pH 为 6 并蒸发。用甲醇使残余物成为淤浆并过滤。蒸发滤液, 真空干燥, 得到 4.5 克 4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)丁-2-炔酸棕色无定形固体: 质谱(电喷雾, m/e):M+H 225.8。

### 实施例 84

#### 3-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)丁-2-炔

15 25℃下搅拌 10.0 克(69.9 毫摩尔)1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷、22.8 克(69.9 毫摩尔)碳酸铯和 8.32 克(69.9 毫摩尔)炔丙基溴在 165 毫升丙酮中的混合物过夜。过滤反应物, 将滤液蒸干。将少量水和饱和碳酸氢钠加入残余物, 并用乙醚萃取。用 Darco 处理醚萃取物, 干燥并蒸发得到 10.8 克 3-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)丁-2-炔橙黄色油: 质谱(电喷雾, m/e):181.8。

### 实施例 85

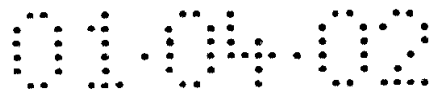
#### 4-(3-溴-苯基氨基)-6-(2-乙氧基-3,4-二氧代-环丁-1-烯基氨基)-喹啉-3-腈

20 使 1.00 克(2.95 毫摩尔)6-氨基-4-(3-氯-苯基氨基)-喹啉-3-腈、20 毫升乙醇和 0.873 毫升(5.90 毫摩尔)3,4-二乙氧基-3-环丁烯-1,2-二酮的混合物在氮气下加热回流。4 小时后除去热源, 冷却至 25℃, 搅拌过夜。倾析溶液, 除去溶剂。加入乙醚进行结晶, 收集固体并干燥。在乙酸乙酯中沸腾, 除去环丁烯原料。真空干燥, 得到 249 毫克黄色固体: 质谱(电喷雾, m/e) :M+H=463.2。

### 实施例 86

#### 4-(4-氯-2-氟-苯基氨基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-腈

30 将 2.0 克 4-氯-6,7-二甲氧基-喹啉-3-腈、1.46 克 4-氯-2-氟苯胺、0.925 克盐酸吡啶和 125 毫升乙氧基乙醇的混合物在氮气下回流温度下搅拌 1 小时。冷却混合物, 加入



1000 毫升水中。在该混合物中加入碳酸钠至 pH9。收集产物，用水洗涤，干燥，得到 2.61 克 4-(4-氯-2-氟-苯基氨基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-腈固体，熔点 139-141℃；质谱（电喷雾，m/e）:M+H 357.9。

5

### 实施例 87

#### 4-(4-氯-2-氟-苯基氨基)-6,7-二羟基-喹啉-3-腈

在氮气下、210-220℃下，搅拌 0.358 克 4-(4-氯-2-氟-苯基氨基)-6,7-二甲氧基-喹啉-3-腈和 3 克盐酸吡啶的混合物 20 分钟。冷却混合物，加至 50 毫升 3%氢氧化铵溶液。收集产物，用水洗涤，然后干燥得到 0.302 克 4-(4-氯-2-氟-苯基氨基)-6,7-二羟基-喹啉-3-腈固体，熔点 270-272℃；质谱(EI, m/e): M329.0363。

10

### 实施例 88

#### 4-(4-氯-2-氟-苯基氨基)-6-甲氧基-7-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-喹啉-3-腈

15 在含 0.655 克三苯膦的 20 毫升四氢呋喃溶液中滴加入 0.348 毫克偶氮二甲酸二乙酯。搅拌溶液 1 分钟，加至 100 毫升四氢呋喃中的 0.330 克 4-(4-氯-2-氟-苯基氨基)-6,7-二羟基-喹啉-3-腈和 0.500 克 2-(4-吡啶基)乙醇的混合物。室温下搅拌该混合物 4 小时，加入 10 毫升甲醇。

20

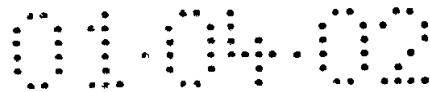
在含 0.655 克三苯膦的 20 毫升四氢呋喃溶液中滴加入 0.348 毫克偶氮二甲酸二乙酯。搅拌该溶液 1 分钟，加至上述混合物中。搅拌该混合物过夜，真空浓缩。对残余物进行硅胶色谱分离，用含 5%甲醇的二氯甲烷洗脱。除去产物级分中的溶剂，得到 0.034 克 4-(4-氯-2-氟-苯基氨基)-6-甲氧基-7-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-喹啉-3-腈白色蜡；质谱(EI, m/e):M448.1104。通过 NMR 分析明确指定区域化学(Proton, DQF-COSY, NOESY, {<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C}-HMQC, {<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C}-HMBC, {<sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N}-HMBC。

25

### 实施例 89

#### 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺二盐酸盐

30 在含 1.2 克(3.5 毫摩尔)6-氨基-4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-喹啉-3-腈和 0.52 克(4.0 毫摩尔)二异丙基乙胺的 40 毫升四氢呋喃搅拌的溶液中，0℃下加入含 4-溴丁烯酰氯的 10 毫升四氢呋喃溶液。45 分钟后，加入 1.87(21 毫摩尔)2-甲氧基乙基甲胺。室温下 1 小时后，将混合物倒入碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥有



机溶液。除去溶剂，用硅胶色谱纯化残余物。产物用乙酸乙酯-甲醇-三乙胺(40: 8: 1)洗脱，得到 0.87 克游离碱。将它溶解在 20 毫升乙酸乙酯中，加入 10 毫升氯化氢的乙醚溶液。收集固体，得到 1.02 克黄色粉末状标题化合物：质谱（电喷雾，m/e）:M+H 498.0, (M+2H)<sup>+2</sup> 248.5。

5

#### 实施例 90

(S)-4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺二盐酸盐

10 利用实施例 89 的方法，将 1.2 克(3.5 毫摩尔)6-氨基-4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-喹啉-3-腈和 2.4 克(21 毫摩尔)(S)-(+)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷转变成 1.5 克标题化合物，获得黄色粉末：质谱（电喷雾，m/e）:M+H 524.0, (M+2H)<sup>+2</sup> 262.4。该反应也可用(R)-(-)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷或外消旋的 2-(甲氧基甲基)吡咯烷来进行，分别得到 R-对映异构体或外消旋体。

15

#### 实施例 91

4-(3-羟基甲基-哌啶-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐

20 利用实施例 89 的方法，将 1.1 克(3.2 毫摩尔)6-氨基-4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-喹啉-3-腈和 2.2 克(19.2 毫摩尔)3-羟基甲基-哌啶转变成 0.76 克标题化合物，获得黄色粉末：质谱（电喷雾，m/e）:M+H 524.0, (M+2H)<sup>+2</sup> 262.3。

#### 实施例 92

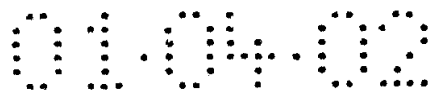
4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

25 利用实施例 89 的方法，将 1.05 克(3.06 毫摩尔)6-氨基-4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-喹啉-3-腈和 2.6 克(18.4 毫摩尔)1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷转变成 0.62 克标题化合物。获得黄色泡沫形式的游离碱：质谱（电喷雾，m/e）:M+H 552.0, (M+2H)<sup>+2</sup> 270.5。

30

#### 实施例 93

4-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺



利用实施例 89 的方法, 将 1.05 克(3.06 毫摩尔)6-氨基-4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-喹啉-3-腈和 2.1 克(18.4 毫摩尔)2-羟甲基-哌啶转变成 0.67 克标题化合物。获得灰白色粉末形式的游离碱: 质谱(电喷雾, m/e): M+H 524.3, (M+2H)<sup>+2</sup> 267.7。

5

#### 实施例 94

4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基  
-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

利用实施例 15 的方法, 将 4-溴丁烯酰氯和 6-氨基-4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-喹啉-3-腈转变成标题化合物, 该化合物以固体形式获得, 可用沸腾的甲醇纯化。

10

#### 实施例 95

3-{3-[4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉  
-6-基氨基甲酰基]-烯丙基}-5-甲基-噻唑-3-鎓溴化物

15 使 0.5 克(1 毫摩尔)4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺和 0.6 克(6.1 毫摩尔)5-甲基噻唑的溶液回流 4 小时。用乙酸乙酯稀释混合物并冷却。收集固体, 从甲醇-丙酮-乙酸乙酯重结晶固体, 得到 0.2 克黄色粉末形式的标题化合物: 质谱(电喷雾, m/e): M<sup>+</sup> 508.0, 509.9, (M+N)<sup>+2</sup> 254.4, 255.1。

#### 实施例 96

20

3-{3-[4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉  
-6-基氨基甲酰基]-烯丙基}-4-甲基-噻唑-3-鎓溴化物

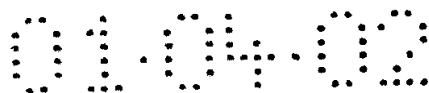
25 使 0.7 克(1.4 毫摩尔)4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺和 0.85 克(8.6 毫摩尔)4-甲基噻唑的溶液回流 17 小时。用乙酸乙酯稀释混合物并冷却。收集固体, 从甲醇-丙酮-乙酸乙酯重结晶固体, 得到 0.3 克黄色粉末形式的标题化合物: 质谱(电喷雾, m/e): M<sup>+</sup> 507.9, 509.8, (M+N)<sup>+2</sup> 254.4, 255.1。

#### 实施例 97

4-苄氧基-2-(二甲基氨基亚甲基氨基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯

30 100 °C 加热 70.0 克(244 毫摩尔)2-氨基-4-苄氧基-5-甲氧基苯甲酸甲酯 (Phytochemistry 1976, 15, 1095)和 52 毫升二甲基甲酰胺二甲基缩醛的搅拌混合物 1.5 小时, 冷却, 高真空下直接蒸发, 得到 81.3 克灰白色固体, 熔点 134-140 °C: NMR(CDC<sub>3</sub>)<sub>d</sub> 3.01 (s, Me<sub>2</sub>N)。





### 实施例 98

#### 7-苄氧基-4-羟基-6-甲氧基-喹啉-3-腈

在 10 分钟内, 在-78℃含 26.9 毫升正丁基锂(2.5M 在己烷中)的 50 毫升 THF 的  
5 搅拌溶液中加入在 20 毫升 THF 中的 3.51 毫升乙腈。-78℃搅拌 30 分钟后, 用含 10  
克 4-苄氧基-2-(二甲基氨基亚甲基氨基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯的 20 毫升 THF 于 5 分钟  
内处理混合物。-78℃下 15 分钟后, 使搅拌的混合物温热至 0℃并继续保温 30 分钟。  
然后用 5 毫升乙酸处理, 温热至 25℃, 搅拌 30 分钟。将混合物蒸干, 用碳酸氢钠水  
10 溶液稀释。过滤所得灰白色固体, 用水、乙酸乙酯和乙醚洗涤。干燥后, 获得 4.5 克  
7-苄氧基-4-羟基-6-甲氧基-喹啉-3-腈灰白色固体, 分解点大于 255℃; 质谱(电喷雾,  
m/e):M+H 307。

### 实施例 99

#### 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基-喹啉-3-腈

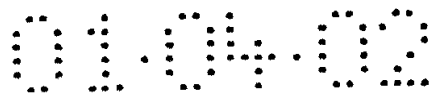
15 在含 1 克 7-苄氧基-4-羟基-6-甲氧基-喹啉-3-腈的 10 毫升二氯甲烷搅拌悬浮液中  
加入 5 毫升草酰氯(2M 在二氯甲烷中)和 2 滴 N,N-二甲基甲酰胺。使混合物回流 20  
分钟, 在其中缓慢加入碳酸氢钠水溶液直至沸腾停止。分层后, 将有机层蒸发至很小  
的体积, 然后通过酸式硅酸镁垫。用 50 毫升二氯甲烷洗脱, 然后蒸发, 得到 0.6 克  
7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基-喹啉-3-腈浅黄色固体, 熔点 282-284℃; 质谱(电喷雾,  
20 m/e)M+H 325。

### 实施例 100

#### 4-氯-7-羟基-6-甲氧基-喹啉-3-腈

将含有 0.54 克 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基-喹啉-3-腈的 10 毫升二氯甲烷搅拌的悬浮  
25 液冷却至 0℃。在其中加入 10 毫升三氯化硼(1M 在二氯甲烷中)。混合物在温热至室  
温时变暗, 有固体沉淀。搅拌 1 小时后, 没有发现有进一步反应。滤出固体(未反应  
的原料), 将其余溶液冷却至 0℃, 滴加甲醇淬灭。蒸发溶剂后, 将残余物溶解在二氯  
甲烷/甲醇/丙酮中。用硅胶色谱纯化该残余物, 用 1-5%甲醇/二氯甲烷的溶剂梯度洗  
脱, 得到 0.075 克 4-氯-7-羟基-6-甲氧基-喹啉-3-腈黄色固体, 分解点大于 245℃; 质  
30 谱(电喷雾, m/e)M+H 235.2。

### 实施例 101



#### 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吡啶-4-基-丙氧基)-喹啉-3-腈

氮气下将含 0.070 克 4-氯-7-羟基-6-甲氧基-喹啉-3-腈、0.062 克 3-(4-吡啶基)-1-丙醇和 0.235 克三苯膦的 3 毫升二氯甲烷混合物冷却至 0℃。在其中滴加入 0.14 毫升偶氮二甲酸二乙酯。30 分钟后，将反应混合物温热至室温并进一步搅拌 2 小时。将混合物浓缩至 1 毫升并用硅胶色谱纯化，用 1-2% 甲醇/二氯甲烷的溶剂梯度洗脱，得到 0.090 克 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吡啶-4-基-丙氧基)-喹啉-3-腈灰白色胶状物。

#### 实施例 102

##### 4-(3-羟基-4-甲基-苯基氨基)-6-甲氧基-7-(3-吡啶-4-基-丙氧基)-喹啉-3-腈

使 0.090 克 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吡啶-4-基-丙氧基)-喹啉-3-腈、0.050 克 3-羟基-4-甲基苯胺、0.039 克盐酸吡啶和 3 毫升乙氧基乙醇的混合物在氮气下回流温度下搅拌 20 分钟。冷却混合物并过滤。用饱和碳酸氢钠、水洗涤产物，然后干燥得到 0.080 克 4-(3-羟基-4-甲基-苯基氨基)-6-甲氧基-7-(3-吡啶-4-基-丙氧基)-喹啉-3-腈盐酸盐固体，分解点大于 153℃；质谱（电喷雾，m/e）：M+H 440.9。

15

#### 实施例 103

##### 4-二烯丙基氨基-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

使含 0.24 克(0.5 毫摩尔)4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺的 1 毫升 N,N-二甲基甲酰胺和 4 毫升四氢呋喃的溶液与 0.49 毫升(4 毫摩尔)二烯丙基胺一起搅拌 3 小时。用 10 毫升饱和碳酸氢钠和 10 毫升乙酸乙酯淬灭反应。收集不溶性沉淀，用水洗涤，得到 23.7 毫克标题化合物(游离碱)；质谱（电喷雾，m/e）：M+H 506.0。用水洗涤乙酸乙酯层，除去溶剂后，用制备性 HPLC(C18 柱，梯度为从含有 2% 乙腈的 0.05% 三氟乙酸到含有 100% 乙腈的 0.05% 三氟乙酸)纯化产物粗品，得到 97.9 毫克双三氟乙酸盐形式的产物；质谱(电喷雾，m/e)：M+H 506.0。

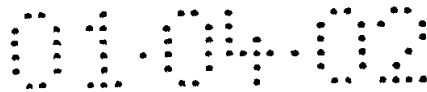
25

#### 实施例 104

##### 4-[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

用实施例 103 的方法，将 4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺和双-(2-甲氧基乙基)-胺转变成 52.3 毫克双三氟乙酸盐形式的标题化合物；质谱（电喷雾，m/e）：M+H 542.0。

30



### 实施例 105

#### 4-([1,3]二氧戊环-2-基甲基-甲基-氨基)-丁-2-烯酸 3- 氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

5 用实施例 103 的方法，将 4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺和[1,3]二氧戊环-2-基-甲基-甲基-胺转变成 116.2 毫克双三氟乙酸盐形式的标题化合物：质谱（电喷雾，m/e）:M+H 526.0。

### 实施例 106

#### 10 4-[双-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)- -3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

用实施例 103 的方法，将 4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺和双-(2-羟基-乙基)胺转变成 22.2 毫克标题化合物(游离碱)，质谱（电喷雾，m/e）:M+H 514.0，和 60.7 毫克双三氟乙酸盐形式的标题化合物：质谱（电  
15 喷雾，m/e）:M+H 514.0。

### 实施例 107

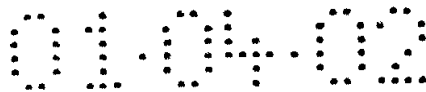
#### 4-硫代吗啉-4-基-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)- -3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

20 用实施例 103 的方法，将 4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺和硫代吗啉转变成 48.1 毫克标题化合物(游离碱)，质谱（电喷雾，m/e）:M+H 512.0，和 33.2 毫克双三氟乙酸盐形式的标题化合物：质谱（电喷雾，m/e）:M+H 512.0。

### 实施例 108

#### 25 4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)- -3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

用实施例 103 的方法，将 4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺和 4-(2-羟基-乙基)哌嗪转变成 32.3 毫克标题化合物(游离碱)，质谱  
30 （电喷雾，m/e）:M+H 539.1，和 42.2 毫克双三氟乙酸盐形式的标题化合物：质谱（电喷雾，m/e）:M+H 539.1。



### 实施例 109

4-(1,4,7-三氧杂-10-氮杂-环十二烷-10-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

用实施例 103 的方法，将 4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺和 1,4,7-三氧杂-10-氮杂-环十二烷转变成 37.5 毫克标题化合物(游离碱)，质谱(电喷雾，m/e):M+H 584.1，和 17.1 毫克双三氟乙酸盐形式的标题化合物：质谱(电喷雾，m/e):M+H 584.1。

### 实施例 110

4-(甲氧基-甲基-氨基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

使 DMF(10 毫升)中 1 克 4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺(2.04 毫摩尔，1 当量)、1.2 克 N,O-二甲基羟胺盐酸盐(12.25 毫摩尔，9 当量)和 1.5 克碳酸氢钠(18.38 毫摩尔，9 当量)的混合物在室温下搅拌 24 小时。在反应混合物中加入乙酸乙酯，过滤该粗品产物。快速色谱(乙酸乙酯:甲醇:三乙胺 40:4:1)分离后，分离得到 0.486 克标题化合物(50.7%得率)；熔点 210-217°C。

### 实施例 111

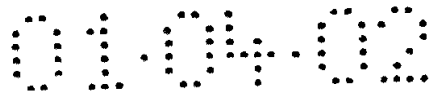
4-(4-羟基-哌啶-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

在室温下搅拌 2.25 毫升二甲基甲酰胺中的 250 毫克(0.51 毫摩尔)4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺和 103.2 毫克(1.02 毫摩尔)4-羟基哌啶的混合物 3 小时。加入饱和碳酸氢钠，过滤出沉淀，用己烷洗涤，得到第一批产物。用乙酸乙酯萃取滤液，用制备性 TLC 纯化有机层，得到第二批。将两批合并，得到 105.8 毫克(41%)棕褐色固体：熔点大于 215°C。

### 实施例 112

4-[1,4']联哌啶-1'-基-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

使 5.0 毫升二甲基甲酰胺中 250 毫克(0.51 毫摩尔)4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺和 172 毫克(1.02 毫摩尔)4-哌啶子基哌啶的混合物在室温下搅拌 4 小时，然后 60°C 下搅拌 1 小时。冷却混合物后，用饱和碳酸



氢钠溶液稀释悬浮液，用乙酸乙酯萃取。将萃取物蒸发成油，用制备性 TLC 纯化，得到 100 毫克(40%)黄色固体：熔点 140-144℃。

#### 实施例 113

5                   4-噻唑烷-3-基-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)  
                          -3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

使 2.25 毫升二甲基甲酰胺中的 250 毫克(0.51 毫摩尔)4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺和 80 微升(1.02 毫摩尔)噻唑烷的混合物在室温下搅拌 19.5 小时。冷却混合物后，用饱和碳酸氢钠溶液稀释悬浮液，用乙酸乙酯萃取。将萃取物蒸发成油，用制备性 TLC 纯化，得到 95.6 毫克(38%)黄色固体：熔点 135-138℃。

#### 实施例 114

15                   4-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)  
                          -3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

使 2.25 毫升二甲基甲酰胺中的 250 毫克(0.51 毫摩尔)4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺和 137 微升(1.02 毫摩尔)顺式-2,6-二甲基哌啶的混合物在室温下搅拌 3 小时。用饱和碳酸氢钠溶液稀释反应混合物，用乙酸乙酯萃取。将萃取物蒸发成油，用己烷洗涤，减压干燥，得到 170.4 毫克(64%)褐色固体：熔点 120-122℃。

#### 实施例 115

25                   4-[双-(2-羟基-丙基)-氨基]-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)  
                          -3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

使 2.25 毫升二甲基甲酰胺中的 250 毫克(0.51 毫摩尔)4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺和 136 微升(1.02 毫摩尔)1,1'-亚氨基二-2-丙醇的混合物在室温下搅拌 3 小时，然后在 60℃下搅拌 2 小时。冷却混合物后，加入饱和碳酸氢钠溶液，随后用乙酸乙酯萃取该溶液。将萃取物蒸发成油，用己烷洗涤并减压干燥，得到 240.1 毫克(87%)褐色固体：熔点 122-125℃。

30

#### 实施例 116

4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)



### -3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

使 5.0 毫升二甲基甲酰胺中的 250 毫克(0.51 毫摩尔)4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺和 85 微升(1.02 毫摩尔)R-(+)-3-吡咯烷醇的混合物在室温下搅拌 4 小时，然后在 60°C 下搅拌 1 小时。冷却混合物后，加入饱和碳酸氢钠溶液，随后用乙酸乙酯萃取该溶液。将萃取物蒸发成油，用制备性 TLC 纯化。得到 84.2 毫克(33%)黄色固体：熔点 215-220°C。

### 实施例 117

4-[(2-羟基-乙基-甲基)-甲基-氨基]-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

使 9 毫升无水二甲基甲酰胺中的 250 毫克(0.51 毫摩尔)4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺和 97 毫克(1.02 毫摩尔)2-(甲基氨基)-乙醇的混合物在氮气下搅拌。48 小时后，使混合物在饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯之间分配。分离有机相，用硫酸镁干燥，过滤，蒸发得到胶状物。对其进行硅胶色谱分离，用 40/4/1(乙酸乙酯/甲醇/三乙胺)洗脱，得到 183 毫克(78%)黄色固体状纯化产物：熔点 210-214°C。

### 实施例 118

4-(2,5-二甲基-吡咯烷-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

用与实施例 117 相同的方法，使 4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺(0.51 毫摩尔)与 2,5-二甲基吡咯烷(1.02 毫摩尔，101 毫克)在二甲基甲酰胺中反应。粗品也如实施例 117 所述用色谱来纯化，得到 214 毫克(82%)黄色固体：熔点 110-113°C。

### 实施例 119

4-(4,4-二羟基-哌啶-1-基)-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺

按照实施例 117 的程序，使 4-溴-丁-2-烯酸[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-3-氰基-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺(0.51 毫摩尔)与 4-哌啶酮单水合物盐酸盐(470 毫克，3.06 毫摩尔)以及碳酸氢钠(386 毫克，4.59 毫摩尔)在二甲基甲酰胺中搅拌 24 小时。用与实施例 117 相同的方法纯化粗品，产生 192 毫克(72%)黄色固体形式的产物：熔点 225-30°C。



### 实施例 120

#### 6-(4-氯丁基氨基)-4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-3-喹啉脒

在 0°C 含 1.12 克 4-氯丁醛和 5.3 毫升 3M 硫酸的 11 毫升四氢呋喃溶液中，加入  
5 含 2.0 克 6-氨基-4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-3-喹啉脒的 40 毫升二甲基甲酰胺溶  
液。在其中分批加入 0.4 克硼氢化钠。1 小时后，加入另外 1.0 克醛、10 毫升二甲基  
甲酰胺和 5 毫升 3M 硫酸，然后分批加入 0.8 克硼氢化钠。2 小时后，将混合物倒入  
水中，调节 pH 为 9。用乙酸乙酯萃取混合物数次。用硫酸镁干燥有机溶液，除去溶  
剂，得到油状标题化合物，它可直接使用而无需进一步纯化。

10

### 实施例 121

#### 4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(4-吗啉-4-基-丁基氨基)-喹啉-3-脒

### 实施例 122

#### 4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-吡咯烷-1-基-喹啉-3-脒

15

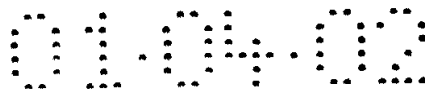
使 30 毫升二甲基甲酰胺中 2.5 克 6-(4-氯丁基氨基)-4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧  
基-3-喹啉脒、7.54 克吗啉和 0.17 克碘化钠的混合物在 75°C 下搅拌 7 小时。将混合物  
倒入稀释的碳酸氢钠中，收集固体。将该物质溶解在乙酸乙酯中。用硫酸镁干燥溶液。  
除去溶剂，用乙酸乙酯-甲醇-三乙胺混合物对残余物进行硅胶色谱分离。极性较高的  
20 组分(0.54 克)为 4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-6-(4-吗啉-4-基-丁基氨基)-喹啉-3-  
脒；极性较低的组分(0.28 克)是本发明混合物，即 4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-  
吡咯烷-1-基-喹啉-3-脒，以黄色固体形式获得：质谱（电喷雾，m/e）:M+H 397.4。

### 实施例 123

#### 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(1H-吡咯-1-基)-3-喹啉脒

25

使含有 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-3-喹啉脒(0.2 克, 0.5839 毫摩尔)、  
2,5-二甲氧基四氢呋喃(0.1 毫升, 0.77 毫摩尔)和氯化 4-氯吡啶鎓(0.05 克, 0.333 毫摩  
尔)的二甲基甲酰胺(4.5 毫升)悬浮液于 108°C 下加热过夜。使反应溶液与饱和碳酸氢  
钠溶液、盐水和乙酸乙酯混合。分离乙酸乙酯层，通过硅胶过滤，干燥，得到 119 毫  
30 克 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(1H-吡咯-1-基)-3-喹啉脒乳白色固体，熔点为  
192.5-193.5°C：高分辨质谱（电喷雾，m/e）:M+H 393.0913。



### 实施例 124

#### 6-[(2-氯乙基)氨基]-4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-3-喹啉腈

在 0°C 含 1 克 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-3-喹啉腈(2.92 毫摩尔)的 20 毫升二甲基甲酰胺的溶液中, 加入含 50% 氯甲醛水溶液(0.75 毫升, 5.84 毫摩尔)、3M 硫酸(2.92 毫升, 8.76 毫摩尔)的 5.3 毫升四氢呋喃溶液, 然后分批加入 1.1 克硼氢化钠粉末(29.68 毫摩尔)。室温下搅拌反应混合物过夜后, 收集沉淀的产物, 并在乙酸乙酯和 10N 氢氧化钠溶液之间分配产物。用盐水洗涤有机层, 并用硫酸镁干燥。除去溶剂, 得到 0.7684 克黄色固体。从乙腈中重结晶后, 获得 0.5831 克明亮的针状晶体; 其熔点为 207.2-207.8°C; 高分辨质谱(EI, m/e): 404.060。用 10N 氢氧化钠和乙酸乙酯处理滤液, 然后如上所述进行制备, 得到额外的 0.38 克粗品。

### 实施例 125

#### 6-(1-吡丙啶基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-3-喹啉腈

在含 0.202 克(0.5 毫摩尔)6-[(2-氯乙基)氨基]-4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-3-喹啉腈的 4 毫升二甲基甲酰胺溶液中加入 0.075 克碘化钠(0.5 毫摩尔)和 0.069 克碳酸钾(0.5 毫摩尔)。75°C 加热该反应溶液过夜后, 将它倾析到冷的饱和碳酸氢钠溶液中。分离有机层, 用硫酸钠干燥。除去溶剂, 得到 0.19 克浅棕色固体。用己烷洗涤粗品, 得到 0.1 克黄色固体, 其熔点为 197-199°C; 高分辨质谱(EI, m/e): M 368.0888。

### 实施例 126

#### 1-(二甲基氨基亚甲基氨基)-3-氯苯

100°C 下加热 3-氯苯胺(63.8 克, 0.50 摩尔)和二甲基甲酰胺二甲基缩醛(106 毫升, 0.75 摩尔)的混合物 2 小时, 于 60°C、0.5mmHg 下蒸发, 得到 91.8 克琥珀色油; 质谱为 183.0(M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 127

#### 1-(二甲基氨基亚甲基氨基)-3-氯-4-硝基苯

在 10°C 冷却下, 在 15 分钟内将 70% 硝酸(70 毫升, 1.11 摩尔)加入含 1-(二甲基氨基亚甲基氨基)-3-氯苯(67.5 克, 0.37 摩尔)的 148 毫升冰醋酸搅拌的溶液中。在 30 分钟内所得溶液中加入 Ac<sub>2</sub>O(222 毫升, 2.58 摩尔), 同时冷却维持在 15-20°C。20 分钟内将溶液加热至 65°C。用冷水使放热反应缓和, 保持 65-68°C 反应 45 分钟, 然后于 65°C 加热反应物 90 分钟。将反应混合物冷却至 10°C, 和 DCM 一起搅拌, 用冰





和 10N NaOH(850 毫升)淬灭。分离有机层，用水充分洗涤，干燥，过滤通过酸式硅  
酸镁，浓缩得到 62.2 克红色胶状固体。用 20: 4: 1 的 DCM-乙酸乙酯-甲醇对残余物  
经快速硅胶色谱分离，得到琥珀色固体，其熔点为 78-90°C；质谱为 228.1 (M+H)<sup>+</sup>。

5

#### 实施例 128

##### (E/Z)-2-氰基-3-(3-氯-4-硝基苯基氨基)丙烯酸乙酯

在 25°C 的含 1-(二甲基氨基亚甲基氨基)-3-氯-4-硝基苯(7.9 克, 35 毫摩尔)和 17.4  
毫升乙酸的搅拌混合物中加入氰基乙酸乙酯(5.2 克, 46 毫摩尔)。使所得混合物回流  
1.5 小时，冷却，在水中搅拌 45 分钟。滤出所得琥珀色固体，用水洗涤，然后用 5:  
10 1 己烷-乙酸乙酯洗涤，干燥；熔点为 195-205°C；质谱 294.1(M-H)。

#### 实施例 129

##### 1,4-二氢喹啉-7-氯-6-硝基-4-氧代-3-腈

260°C 加热(E/Z)-2-氰基-3-(3-氯-4-硝基苯基氨基)丙烯酸乙酯(2.36 克, 8.0 毫摩尔)  
15 和 240 毫升道氏热载体 A 的搅拌混合物 2 小时，冷却，用己烷稀释，然后过滤。用  
沸腾的乙酸乙酯消化所得棕褐色固体，过滤，干燥得到 1.47 克，其熔点为 320-330°C  
(分解)；质谱为 248.1(M-H)。

#### 实施例 130

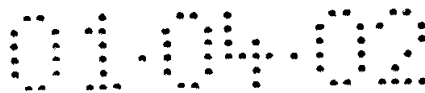
##### 4,7-二氯-6-硝基-3-喹啉腈

使 1,4-二氢喹啉-7-氯-6-硝基-4-氧代-3-腈(14.7 克, 58.9 毫摩尔)和 59 毫升磷酰氯  
的搅拌混合物回流 3 小时。真空除去磷酰氯，使残余物和二氯甲烷于 0°C 搅拌，并用  
冰和碳酸钾的淤浆处理。使混合物过滤通过硅藻土，分离滤液的有机层，用水洗涤，  
干燥并浓缩，得到 10.7 克棕褐色固体。从己烷-DCM 重结晶后，熔点为 143-153°C；  
25 质谱为 266.7(M-H)。

#### 实施例 131

##### 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-氯-6-硝基-3-喹啉腈

将 4,7-二氯-6-硝基-3-喹啉腈(10.7 克, 40 毫摩尔)、3-氯-4-氟苯胺(7.0 克, 48 毫  
30 摩尔)、盐酸吡啶(4.6 克, 40 毫摩尔)和 200 毫升 2-丙醇的搅拌混合物加热至回流温度，  
并保温 1 小时。蒸发除去 2-丙醇，使残余物在水中和碳酸氢钾一起搅拌(pH 约为 8)。  
过滤所得固体，用水以及 5: 1 的己烷-DCM 洗涤，并干燥。从乙醇重结晶，得到 11.3



克黄色固体，其熔点为 259-263°C；质谱为 377.1(M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 132

#### 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(4-甲基-哌嗪基)-6-硝基-3-喹啉腈

5 使 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-氯-6-硝基-3-喹啉腈(1.88 克, 5.0 毫摩尔)、N-甲基哌嗪(5 毫升, 45 毫摩尔)和 10 毫升甲苯的搅拌混合物回流 45 分钟, 蒸发除去挥发性物质, 在水中和碳酸钾(2.75 克)一起搅拌。过滤所得固体, 水洗, 干燥得到 2.26 克。使丙酮溶液通过硅胶垫; 用 50: 2: 1 的丙酮-甲醇-TEA 洗脱, 蒸发得到红色固体, 其熔点为 240-246°C; ms 为 441.2(M+H)<sup>+</sup>, 221.2 (M+2H)<sup>+2</sup>。

10

### 实施例 133

#### 6-氨基-4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-3-喹啉腈

用实施例 23 的方法, 用铁粉和甲醇中的乙酸还原 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-6-硝基-3-喹啉腈, 得到无定形固体形式的标题化合物; ms 411.2 (M+H)<sup>+</sup>,  
15 206.2 (M+2H)<sup>+2</sup>。

### 实施例 134

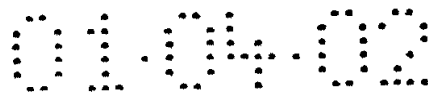
#### N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氰基-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-6-喹啉基]-2-丁炔酰胺

在 0°C、含 2-丁炔酸(0.25 克, 3.0 毫摩尔)的 1.5 毫升 DCM 搅拌溶液中加入  
20 DCC(0.21 克, 1.0 毫摩尔)。15 分钟后将混合物温热至 25°C, 重新冷却至 0°C, 用 6-氨基-4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-3-喹啉腈(0.21 克, 0.50 毫摩尔)处理, 然后用 0.5 毫升 DCM 洗涤。25°C 下搅拌所得混合物 18 小时, 过滤除去二环己基脲。使滤液在含有碳酸钾(0.4 克, 3 毫摩尔)的水中分配。用水洗涤有机层, 干燥并浓缩。使残余物以 DCM 中的溶液形式通过硅胶垫。用 50: 2: 1 丙酮-甲醇-TEA 洗脱产物,  
25 浓缩得到 0.165 克无定形固体; 质谱为 477.2 (M+H)<sup>+</sup>, 239.1 (M+2H)<sup>+2</sup>。

### 实施例 135

#### 3-氯-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氰基-7-(4-吗啉基)-6-喹啉基]丙酰胺

在 0°C 含 3-氯丙酸(0.65 克, 6.0 毫摩尔)的 3 毫升 DCM 搅拌溶液中加入 DCC(0.41  
30 克, 2.0 毫摩尔)。15 分钟后, 将混合物温热至 25°C, 重新冷却到 0°C, 用 6-氨基-4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(4-吗啉基)-3-喹啉腈(0.40 克, 1.0 毫摩尔)处理, 然后用 1 毫升 DCM 洗涤。25°C 下搅拌所得混合物 20 小时, 用 DCM 稀释, 并用碳酸氢钠水溶液搅拌。



过滤该混合物，以除去二环己基脲。用水洗涤滤液的有机层，干燥并浓缩。使残余物以 DCM 中的溶液形式通过硅胶垫。用 25: 25: 2: 1 DCM-乙酸乙酯-甲醇-TEA 洗脱产物，浓缩得到 0.38 克无定形固体；质谱为 488.1 (M+H)<sup>+</sup>。

5

### 实施例 136

N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氰基-7-(4-吗啉基)-6-喹啉基]丙酰胺

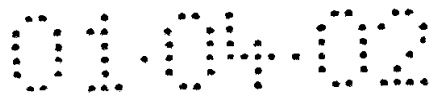
在 0°C、含 3-氯-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氰基-7-(4-吗啉基)-6-喹啉基]丙酰胺 (0.30 克, 0.61 毫摩尔) 的 1.2 毫升 THF 的搅拌溶液中, 在 1 分钟内滴加入 1.2 毫升 1.0M KOtBu/BuOH。2 小时后, 0°C 下用固体二氧化碳淬灭反应, 用 DCM-水分配。用水洗  
10 涤有机层, 干燥并蒸发, 得到 0.28 克白色无定形固体形式的标题化合物; 质谱为 452.2(M+H)<sup>+</sup>。

利用上述实施例 1-136 所述的方法, 以及专利申请 WO-9843960 和 WO-9909016 中描述的方法, 制备表 6 中列出的本发明化合物。

15

表 6

实施例	化合物	熔点(°C)	质谱
137	4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-丁-2-烯酸[4-(3-溴-苯基氨基)-3-氰基-7-乙氧基-喹啉-6-基]-酰胺	无定形	538.0(M+H)
138	4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-[3-(4-羟基-哌啶-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-腈	122-125	531.0(M+H)
139	4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-{3-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丙氧基}-6-甲氧基-喹啉-3-腈	133-137	560.1(M+H)
140	4-(2-溴-4-氯-苯基氨基)-7-{2-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-乙氧基}-6-甲氧基-喹啉-3-腈	186-188	597.0(M+H) 254.2(M+2H) <sup>+2</sup>
141	4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-{3-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-丙氧基}-6-甲氧基-喹啉-3-腈	129-131	533.0(M+H)
142	4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-6-甲氧基-7-(3-硫代吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-3-腈	116-118	505.2(M+H)
143	4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-6-甲氧基-7-[3-(2-甲氧基-乙基氨基)-丙氧基]-喹啉-3-腈	98-102	529.2(M+H)



144	4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-6-甲氧基-7-[3-(4-甲 基-哌啶-1-基)-丙氧基]-喹啉-3-腈	114-117	587.2(M+H)
145	4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-[3-(2,6-二甲基-吗 啉-4-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-腈	155-157	545.3(M+H)
146	4-(2-溴-4-氯-苯基氨基)-7-{2-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪- 1-基]-乙氧基}-6-甲氧基-喹啉-3-腈	156-158	562.1(M+H) 281.7(M+2H) <sup>+2</sup>
147	4-(2-溴-4-氯-苯基氨基)-7-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙氧 基]-6-甲氧基-喹啉-3-腈	165-167	533.1(M+H) 267.1(M+2H) <sup>+2</sup>
148	4-(2-溴-4-氯-苯基氨基)-6-甲氧基-7-(2-硫代吗啉-4-基 -乙氧基)-喹啉-3-腈	164-166	533.0(M+H) 268.1(M+2H) <sup>+2</sup>
149	4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-[3-(2,5-二甲基-吡 咯烷-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-腈	115-120	529.2(M+H)
150	4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-[3-(3-羟基-丙基氨 基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-腈	142-147	505.2(M+H)
151	1-{3-[3-氰基-4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-6-甲氧 基-喹啉-7-基氧]-丙基}-哌啶-4-甲酸乙酯	95-101	587.2(M+H)
152	7-[3-(4-乙酰基-1-哌嗪基)丙氧基]-4-[(2,4-二氯-5-甲 氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-喹啉腈	115-118	558.2(M+H)
153	4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(4-吗啉基)-3-喹啉腈		413.2(M+H)
154	7-[3-(4-苄基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-4-(2,4-二氯-5-甲氧 基-苯基氨基)-6-甲氧基-喹啉-3-腈	140-142	606.2(M+H)
155	4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-[3-(2-羟基-乙基氨 基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-腈	161-164	491.1(M+H)
156	4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-7-{3-[乙基-(2-羟基- 乙基)-氨基]-丙氧基}-6-甲氧基-喹啉-3-腈	162-165	519.2(M+H)
157	7-{3-[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-丙氧基}-4-(2,4-二氯- 5-甲氧基-苯基氨基)-6-甲氧基-喹啉-3-腈	112-113	563.1(M+H)
158	7-{3-[双-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙氧基}-4-(2,4-二氯-5- 甲氧基-苯基氨基)-6-甲氧基-喹啉-3-腈	156-159	535.1(M+H)
159	4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(4-吗啉基)-6-硝基-3-喹啉腈	235-239	428.1(M+H)
160	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氰基-7-(4-吗啉基)-6-喹啉 基]-2-丁炔酰胺	260-266d	464.1(M+H)
161	6-氨基-4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(4-吗啉基)-3-喹啉腈	无定形	398.2(M+H)

162	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-{[2-(4-吗啉基)乙基]氨基}丙氧基)-3-喹啉脒	75-80	560.2(M+H)
163	7-{3-[(2-苯胺基乙基)氨基]丙氧基}-4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-3-喹啉脒	90-94	566.2(M+H)
164	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氰基-7-(4-吗啉基)-6-喹啉基]丙烯酰胺	无定形	
165	4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-{4-[2-(二甲基氨基)乙基]-1-哌嗪基}-6-硝基-3-喹啉脒		467.2(M+H)
166	6-氨基-4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-{4-[2-(二甲基氨基)乙基]-1-哌嗪基}-3-喹啉脒		468.2(M+H) 234.7(M+2H) <sup>+2</sup>
167	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-3-氰基-7-{4-[2-(二甲基氨基)乙基]-1-哌嗪基}-6-喹啉基]丙烯酰胺		522.2(M+H) 261.7(M+2H) <sup>+2</sup>
168	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-({2-[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌嗪基]乙基}氨基)-3-喹啉脒	53-55	559.3(M+H) 280.2(M+2H) <sup>+2</sup>
169	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙氧基]-3-喹啉脒	190-191	499.4(M+H)
170	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙氧基]-3-喹啉脒	188-190	499.4(M+H)
171	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-(3-噻吩基)-3-喹啉脒	215-218	456.3(M+H)
172	4-[(E)-2-(2-喹啉基)乙烯基]苯胺	53-54	572.5(M+H) 486.9(M+2H) <sup>+2</sup>
173	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-{{2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙基}氨基}-3-喹啉脒	210-211	484.1(M+H)
174	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-{{2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基}氨基}-3-喹啉脒	225-228	484.1(M+H)
175	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-7-(3-噻吩基)-3-喹啉脒	211-212	426.0(M+H)
176	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙氧基]-3-喹啉脒	206-208	499.1(M+H)
177	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-7-[3-(1H-咪唑-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉脒	155-170	498.1(M+H) 249.6(M+2H) <sup>+2</sup>
178	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[3-(1H-吡唑-1-基)丙氧基]-3-喹啉脒	187-188	498.1(M+H)

179	N-[3-氰基-4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-喹啉基]-N-[4-(4-乙基-1-哌嗪基)丁基]乙酰胺	57	599.2(M+H) 300.3(M+2H) <sup>+2</sup>
180	N-[3-氰基-4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-喹啉基]-N-(3-(3-乙基-1-哌嗪基)丙基)乙酰胺	58.5-59	585.1(M+H) 293.2(M+2H) <sup>+2</sup>
181	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-{3-[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌嗪基]丙氧基}-3-喹啉脒	118-120	574.1(M+H)
182	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-(1H-吡咯-1-基)-3-喹啉脒	229-230	439.1(M+H)
183	4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基]-3-喹啉脒	180-182	483.0(M+H)
184	4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙氧基]-3-喹啉脒	93-103	483.0(M+H)
185	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[3-(1H-四唑-1-基)丙氧基]-3-喹啉脒	210-214	500.1(M+H)
186	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-[3-(2H-四唑-2-基)丙氧基]-3-喹啉脒	228-230	500.0(M+H)
187	4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基]-3-喹啉脒	180-184	483.0(M+H)
188	4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙氧基]-3-喹啉脒	95-103	483.0(M+H)
189	4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-7-{3-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基-3-喹啉脒	85-90	532.1(M+H) 266.7(M+2H) <sup>+2</sup>