



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1882569 B

(45) 授权公告日 2010.09.29

(21) 申请号 200480033901.5

A61P 35/00(2006.01)

(22) 申请日 2004.09.15

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

03292309.6 2003.09.19 EP

04291248.5 2004.05.14 EP

WO 02/41882 A2, 2002.05.30, 说明书第1页第1段至第25页第2段.

EP 0566226 B1, 1995.11.08, 说明书第1页第3行至56页第51行.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.05.17

CN 1343201 A, 2002.04.03, 说明书第1页第4行至第64页第14行.

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2004/003937 2004.09.15

Laurent F. Hennequin, et al. Novel 4-Anilinoquinazolines with C-7 Basic

Side Chains: Design and Structure

Activity Relationship of a Series

of Potent, Orally Active, VEGF Receptor

Tyrosine Kinase Inhibitors. J. Med. Chem 45

6, 2002, 45(6), 1300-1312.

(87) PCT申请的公布数据

W02005/028469 EN 2005.03.31

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

审查员 王明哲

(72) 发明人 R·H·布拉德伯里

L·F·A·亨内奎恩 B·C·巴拉姆

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

72001

代理人 谭明胜 梁谋

(51) Int. Cl.

C07D 401/12(2006.01)

A61K 31/517(2006.01)

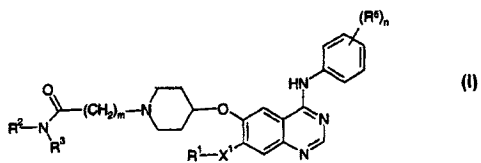
权利要求书 6 页 说明书 44 页

(54) 发明名称

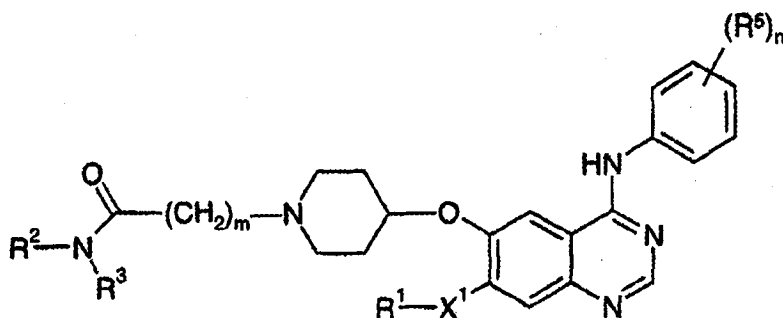
喹唑啉衍生物

(57) 摘要

本发明涉及式(I)的喹唑啉衍生物:其中各R¹、X¹、R²、R³、R⁵、n和m如说明书定义;它们的制备方法,包含它们的药物组合物以及它们在制备用作抗增殖剂预防或治疗对于抑制EGF和erbB受体酪氨酸激酶敏感的肿瘤的药物中的用途。



1. 式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐：



I

其中 n 是 2 或 3,

各 R⁵ 独立选自卤素；

X¹ 是 O；

R¹ 是 (1-6C) 烷基；

m 是 0、1 或 2；

R² 是氢；以及

R³ 是 (1-6C) 烷基, 其任选在碳原子处被下列取代: (1-6C) 烷氧基、二-(1-6C) 烷基氨基或包含 NR⁸ 的饱和 5 元杂环, 其中 R⁸ 是氢或 (1-6C) 烷基；

或 R² 和 R³ 与它们连接的氮原子一起形成饱和的 6 元杂环, 其任选包含选自氧和 NR⁸ 的其它杂原子, 其中 R⁸ 是氢或 (1-6C) 烷基；

条件是, 该喹唑啉衍生物不是：

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(哌啶-1-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(4-甲基-哌啶-1-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-乙氧基-喹唑啉；

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(乙基氨基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(异丙基氨基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(甲基氨基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(甲基氨基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

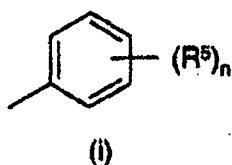
4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[1-[(2-甲氧基乙基)氨基]羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[1-[(3-甲氧基丙基)氨基]羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;

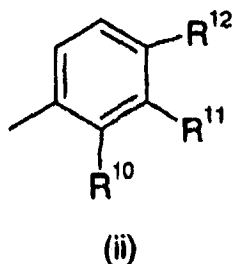
4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[1-[(N-甲基-N-3-甲氧基丙基)氨基]羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉;或

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[1-[(吗啉-4-基)羰基乙基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉。

2. 根据权利要求1的喹唑啉衍生物,其中n是2。
3. 根据权利要求1的喹唑啉衍生物,其中n是3。
4. 根据权利要求1-3任一项的喹唑啉衍生物,其中各R⁵基团选自氯和氟。
5. 根据权利要求1的喹唑啉衍生物,其中R⁵基团位于其所连接的苯环邻-位处。
6. 根据权利要求5的喹唑啉衍生物,其中位于邻-位处的R⁵基团是氟。
7. 根据权利要求1的喹唑啉衍生物,其中式I中的亚式(i)基团:

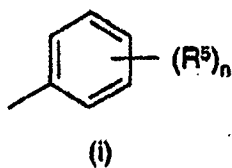


是亚式(ii)基团:

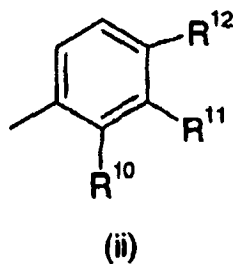


其中R¹⁰或R¹²之一是氢且另一个是卤素,以及R¹¹是卤素。

8. 根据权利要求1的喹唑啉衍生物,其中式I中的亚式(i)基团:

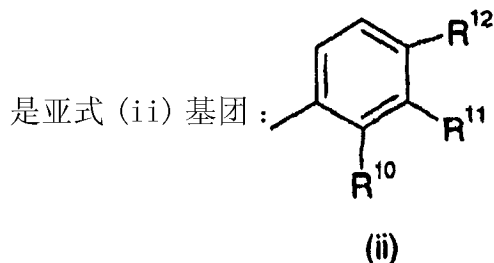
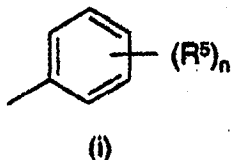


是亚式(ii)基团:



其中R¹⁰是卤素,R¹¹是卤素,以及R¹²是氢或卤素。

9. 根据权利要求 1 的喹啉衍生物,其中式 I 中的亚式 (i) 基团:



其中 R^{10} 是氟, R^{11} 是氯, 以及 R^{12} 选自氢或氟。

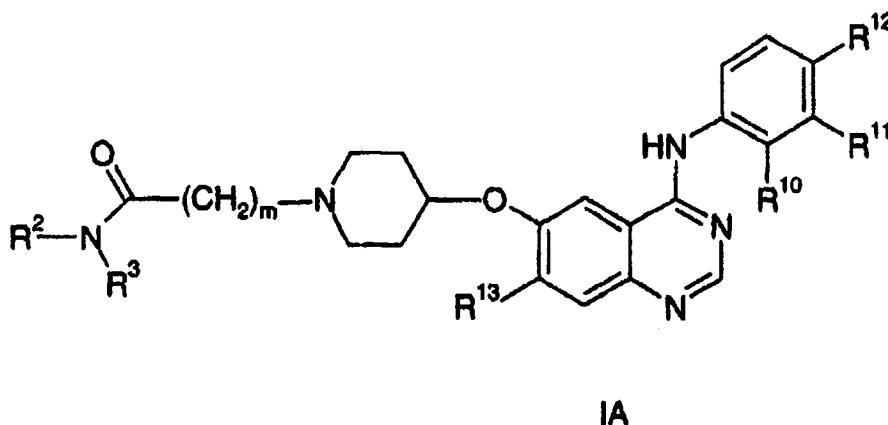
10. 根据权利要求 7 的喹啉衍生物, 其中 R^{10} 或 R^{12} 之一是氢且另一个是氟, 以及 R^{11} 是氯。

11. 根据权利要求 7 的喹啉衍生物, 其中 R^{10} 是氟, R^{11} 是氯, 以及 R^{12} 是氢。

12. 根据权利要求 8 的喹啉衍生物, 其中 R^{10} 是氟, R^{11} 是氯, 以及 R^{12} 是氟。

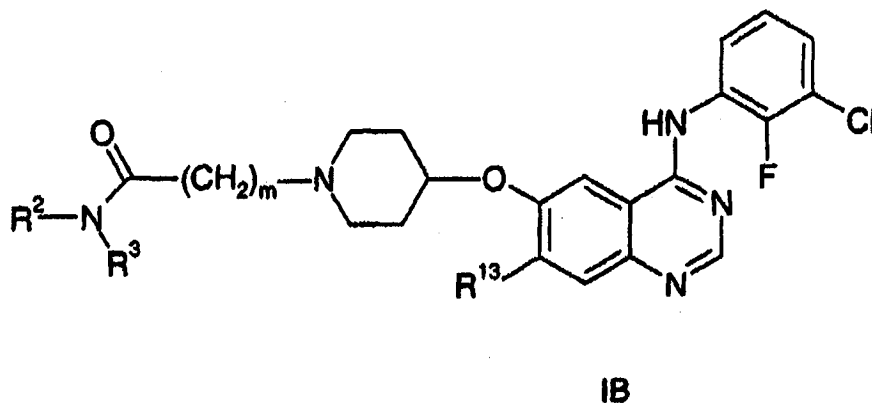
13. 根据权利要求 1 的喹啉衍生物, 其中 R^1-X^1- 是甲氧基。

14. 根据权利要求 1 的喹啉衍生物, 其具有下式 IA 的结构:



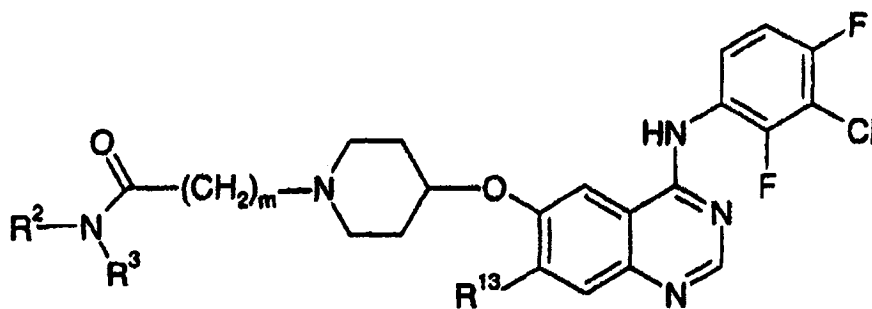
其中 R^2 、 R^3 和 m 如权利要求 1 定义, R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 如权利要求 7-12 任一项定义, 以及 R^{13} 是甲氧基。

15. 根据权利要求 1 的喹啉衍生物, 其具有下式 IB 的结构:



其中 R^2 、 R^3 和 m 如权利要求 1 定义, 以及 R^{13} 是甲氧基。

16. 根据权利要求 1 的喹唑啉衍生物, 其具有下式 IC 的结构:



IC

其中 R^2 、 R^3 和 m 如权利要求 1 定义, 以及 R^{13} 是甲氧基。

17. 根据权利要求 1 的喹唑啉衍生物, 其中 m 是 0 或 1。

18. 根据权利要求 1 的喹唑啉衍生物, 其中 m 是 1。

19. 根据权利要求 1 的喹唑啉衍生物, 其中 R^3 是 (1-6C) 烷基。

20. 根据权利要求 1 的喹唑啉衍生物, 其中 R^3 是 (1-3C) 烷基。

21. 根据权利要求 1 的喹唑啉衍生物, 其中 R^3 是甲基。

22. 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 所述喹唑啉衍生物选自:

4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]-氧基]喹唑啉;

4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉;

4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(吗啉-4-基羰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉;

4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-[2-吡咯烷-1-基乙基]氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉;

4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉;

4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-[[1-(N-乙基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基喹唑啉;

4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉;

4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉;

4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-[[1-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基喹唑啉;

4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-((1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啶-4-基]氧基)喹唑啉;

4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-((1-[2-(哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌

啉-4-基}氧基)喹啉;以及

4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-({1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啉-4-基}氧基)喹啉。

23. 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-[甲基氨基甲酰基甲基]哌啉-4-基]氧基)喹啉或其药学上可接受的盐。

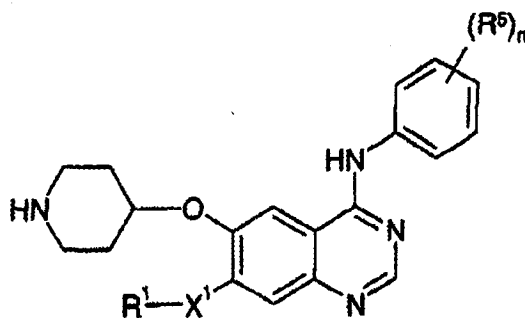
24. 4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啉-4-基]氧基}喹啉或其药学上可接受的盐。

25. 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基甲酰基)哌啉-4-基]氧基}喹啉或其药学上可接受的盐。

26. 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-({1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啉-4-基}氧基)喹啉或其药学上可接受的盐。

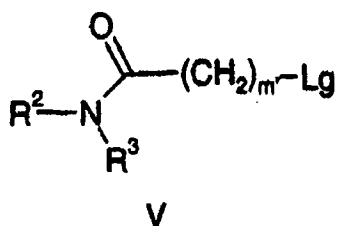
27. 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-({1-[2-(哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啉-4-基}氧基)喹啉或其药学上可接受的盐。

28. 根据权利要求1的式I喹啉衍生物的制备方法,其包括,
方法(c)式IV化合物:

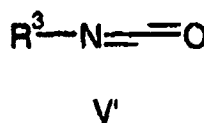


IV

其中 R^1 、 X^1 、 R^5 和 n 如式 I 的相关定义,除了需要时保护任何功能基团,与式 V 或 V' 化合物反应:



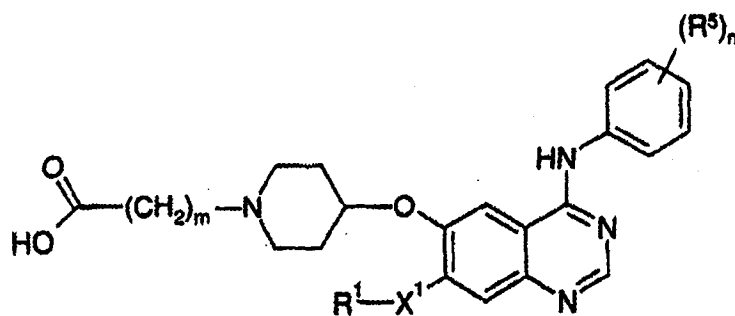
V



V'

其中 R^2 和 R^3 具有如权利要求1定义且 m' 是 0、1 或 2,条件是当 R^2 是氢时其不是 0,以及 Lg 是可替换基团;且式 IV 化合物与式 V' 化合物反应用于制备其中 R^2 是氢,且 m 是 0 的化合物;

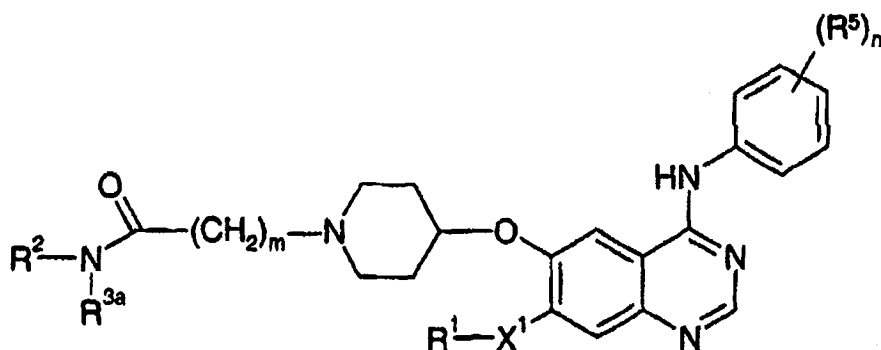
或方法(k)为了制备其中 m 是 1 或 2 的那些式 I 化合物,使式 X 化合物:



X

其中 m 是 1 或 2, 且 R^1 、 X^1 、 R^5 和 n 如权利要求 1 定义, 除了需要时保护任何官能团, 与式 R^2NHR^3 的伯胺或仲胺偶合, 其中 R^2 和 R^3 如权利要求 1 定义;

或方法 (m) 对于其中 R^3 是在碳原子上被二-(1-6C) 烷基氨基取代的 (2-6C) 烷基的式 I 化合物, 通过式 XX 化合物:



XX

其中 R^{3a} 是 Lg-(2-6C) 烷基, 其中 Lg 是可替换基团, 选自卤素、甲磺酰基氧基、4-硝基苯磺酰基氧基或甲苯-4-磺酰基氧基, 且其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 R^5 、 m 和 n 具有权利要求 1 定义的含义, 除了需要时保护任何官能团;

与适当的仲胺反应,

以及在任何所述方法之后, 除去存在的任何保护基团。

29. 一种药物组合物, 其含有与药学上可接受的稀释剂或载体组合的如权利要求 1 定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

30. 权利要求 1 定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物体内产生抗增殖作用的药物中的用途。

31. 权利要求 1 定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备治疗癌症的药物中的用途。

32. 权利要求 1 定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备治疗肿瘤的药物中的用途。

33. 如权利要求 28 中定义的式 X 或 XX 化合物。

喹唑啉衍生物

[0001] 本发明涉及某些新颖喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐,其具有抗肿瘤活性并因此适用于人或动物体的治疗方法。本发明还涉及所述喹唑啉衍生物的制备方法、包含它们的药物组合物以及它们在治疗中的应用,例如在制备用于预防或治疗温血动物如人体内实体瘤疾病的药物中的应用。

[0002] 目前许多治疗由细胞增殖调控异常引起的疾病如牛皮癣和癌症的方案利用了抑制 DNA 合成和细胞增殖的化合物。迄今,用于该治疗的化合物通常具有细胞毒性,但是它们对于快速分化细胞如癌细胞具有较强作用,该作用是有利的。目前已开发了可替换这些细胞毒抗肿瘤药的方法,例如细胞信号途径的选择性抑制剂。这些类型的抑制剂可显示增强选择性作用于抗肿瘤细胞的潜力,并因此可降低治疗所具有的不良副作用的几率。

[0003] 真核细胞不断地对许多不同的细胞外信号反应,这样使得生物体内的细胞之间可以进行通讯。这些信号调节细胞内的许多物理应答,包括增殖、分化、凋亡以及运动。细胞外信号表现为各种不同的水溶性因子形式,包括生长因子以及旁分泌和内分泌因子。通过结合特异性跨膜受体,这些配体将细胞外信号结合到细胞内信号转导途径,因此,将信号转导穿过质膜并且允许细胞个体对其细胞外信号应答。许多信号转导过程利用蛋白磷酸化作用的逆向过程,所述蛋白参与促进以上的各种细胞应答。靶蛋白的磷酸化状态通过特异性激酶和磷酸酯酶调节,这些酶对哺乳动物基因组编码的所有蛋白的约 1/3 进行调节。由于磷酸化作用是信号转导过程中的非常重要的调节机制,因此不难理解这些细胞内途径失常将导致细胞生长和分化异常,并且因此促进细胞的转化(综述参见 Cohen et al., Curr Opin Chem Biol, 1999, 3, 459-465)。

[0004] 众所周知许多酪氨酸激酶突变为组成型活性形式和/或在被过度表达后导致各种人类细胞转化。激酶的这些突变或过度表达形式在占很大比例的人类肿瘤中都存在(综述参见 Kolibaba et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248)。由于酪氨酸激酶在各种组织的增殖和分化中具有的重要作用,有很多开发新型抗癌疗法的研究都集中在这些酶上。该家族酶分为两组:受体酪氨酸激酶和非受体酪氨酸激酶,分别为例如 EGF 受体和 SRC 家族。从大量研究(包括人类基因组计划)的结果来看,在人类基因组中已经识别出约 90 种酪氨酸激酶,其中 58 种为受体型,而 32 种为非受体型。它们可以划分为 20 种受体酪氨酸激酶和 10 种非受体酪氨酸激酶亚家族(Robinson et al., Oncogene, 2000, 19, 5548-5557)。

[0005] 受体酪氨酸激酶对引起细胞复制的致有丝分裂信号转导特别重要。这些跨越细胞质膜的大糖蛋白具有针对其特异性配体(例如 EGF 受体的表皮生长因子(EGF))的细胞外结合结构域。结合配体导致激活受体的激酶的酶活性,激酶活性由受体的细胞内部分编码。这种活性磷酸化靶蛋白中的关键酪氨酸氨基酸,使得增殖信号转导穿过细胞质膜。

[0006] 已知受体酪氨酸激酶的 erbB 家族(包括 EGFR、erbB2、erbB3 和 erbB4)常常参与促进肿瘤细胞的增殖和存活(综述参见 Olayioye et al., EMBO J., 2000, 19, 3159)。可以完成此作用的一种机制是过度表达受体蛋白,过度表达通常是基因扩增的结果。这已经在很多常见人类癌症中观测到(综述参见 Klapper et al., Adv. Cancer Res., 2000, 77, 25),

例如乳腺癌 (Sainsbury *et al.*, *Brit. J. Cancer*, 1988, 58, 458; Guerin *et al.*, *Oncogene Res.*, 1988, 3, 21; Slamon *et al.*, *Science*, 1989, 244, 707; Kliin *et al.*, *Breast Cancer Res. Treat.*, 1994, 29, 73; 综述参见 Salomon *et al.*, *Crit. Rev. Oncol. Hemato.*, 1995, 19, 183); 非小细胞肺癌 (NSCLC), 包括腺癌 Cerny *et al.*, *Brit. J. Cancer*, 1986, 54, 265; Reubi *et al.*, *Int. J. Cancer*, 1990, 45, 269; Rusch *et al.*, *Cancer Research*, 1993, 53, 2379; Brabender *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1850) 以及其它肺癌 (Hendler *et al.*, *Cancer Cells*, 1989, 7, 347; Ohsaki *et al.*, *Oncol. Rep.*, 2000, 7, 603), 膀胱癌 (Neal *et al.*, *Lancet*, 1985, 366; Chow *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1957, Zhou *et al.*, *Mol. Carcinog.*, 3, 254), 食道癌 (Mukaida *et al.*, *Cancer*, 1991, 68, 142), 胃肠癌例如结肠癌、直肠癌或胃癌 (Bolen *et al.*, *Oncogene Res.*, 1987, 1, 149; Kapitanovic *et al.*, *Gastroenterology*, 2000, 112, 1103; Ross *et al.*, *Cancer Invest.*, 2001, 19, 554), 前列腺癌 (Visakorpi *et al.*, *Histochem. J.*, 1992, 24, 481; Kumar *et al.*, 2000, 32, 73; Scher *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92, 1866), 白血病 (Konaka *et al.*, *Cell*, 1984, 37, 1035, Martin-Subero *et al.*, *Cancer Genet. Cytogenet.*, 2001, 127, 174), 卵巢癌 (Hellstrom *et al.*, *Cancer Res.*, 2001, 61, 2420), 头颈癌 (Shiga *et al.*, *Head Neck*, 2000, 22, 599) 或胰腺癌 (Ovotny *et al.*, *Neoplasia*, 2001, 48, 188)。随着对更多的人类肿瘤组织测试其受体酪氨酸激酶的 erbB 家族的表达, 预期未来它们的普遍性和重要性将进一步增强。

[0007] 作为一种或多种上述受体 (特别是 erbB2) 错误调节的结果, 普遍认为许多肿瘤在临床上更富攻击性, 并且因此患者的预后更差 (Brabender *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1850; Ross *et al.*, *Cancer Investigation*, 2001, 19, 554, Yu *et al.*, *Bioessays*, 2000, 22, 7, 673)。除了以上临床发现外, 大量的临床前信息说明受体酪氨酸激酶 erbB 家族参与细胞转化。包括以下观测结果: 许多肿瘤细胞系过度表达一种或多种 erbB 受体; EGFR 或 erbB2 在转染到非肿瘤细胞后, 它们能够转化这些细胞。这种致癌能力已经被进一步证实: 过度表达 erbB2 的转基因小鼠在乳腺自然发展成为肿瘤。除此以外, 大量的临床前研究已经证明通过小分子抑制剂、显性阴性或抑制性抗体敲除一个或多个 erbB 活性, 能够产生抗增殖作用 (综述参见 Mendelsohn *et al.*, *Oncogene*, 2000, 19, 6550)。因此, 已经公认这些受体酪氨酸酶的抑制剂作为哺乳动物癌细胞增殖的选择性抑制剂将具有重要价值 (Yaish *et al.*, *Science*, 1988, 242, 933, Kolibaba *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi *et al.*, 2000, *Oncogene*, 19, 5690-5701; Mendelsohn *et al.*, 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565)。除了这些临床前数据外, 还已经证实使用 EGFR 和 erbB2 的抑制抗体 (分别为 c-225 和曲妥单抗) 有益于所选实体瘤的临床治疗 (综述参见 Mendelsohn *et al.*, 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565)。

[0008] 已经检测了 erbB 型受体酪氨酸激酶的扩增和 / 或活性, 并且因此推断这种扩增和 / 或活性在大量非恶性增殖性疾病中具有一定作用, 例如以下疾病: 牛皮癣 (Ben-Bassat, *Curr. Pharm. Des.*, 2000, 6, 933; Elder *et al.*, *Science*, 1989, 243, 811)、良性前列腺增殖 (BPH) (Kumaret *et al.*, *Int. Urol. Nephrol.*, 2000, 32, 73)、脉粥样硬化和再狭窄 (Bokemeyer *et al.*, *Kidney Int.*, 2000, 58, 549)。因此, 预期 erbB 型受体酪氨酸激酶抑制剂将可用于治疗以上疾病以及过度细胞增殖的其它非恶性疾病。

[0009] 欧洲专利申请 EP 566 226 公开了某些 4- 苯氨基喹唑啉, 其是受体酪氨酸激酶抑制剂。

[0010] 国际专利申请 WO 96/33977、WO 96/33978、WO 96/33979、WO96/33980、WO 96/33981、WO 97/30034 和 WO 97/38994 公开了某些在 4- 位含苯氨基取代基且在 6- 和 / 或 7- 位有取代基的喹唑啉衍生物, 它们具有受体酪氨酸激酶抑制活性。

[0011] 欧洲专利申请 EP 837 063 公开了芳基取代的 4- 氨基喹唑啉衍生物, 其在喹唑啉环的 6- 或 7- 位具有包含芳基或杂芳基的部分。据称这些化合物适用于治疗过度增殖性紊乱。

[0012] 国际专利申请 WO 97/30035 和 WO 98/13354 公开了某些 7- 取代的 4- 苯氨基喹唑啉, 其是血管内皮生长因子受体受体酪氨酸激酶抑制剂。

[0013] WO 00/55141 公开了 6,7- 取代的 4- 苯氨基喹唑啉化合物, 其特征在于 6- 和 / 或 7- 位的取代基具有酯连接部分 (RO-CO)。

[0014] WO 00/56720 公开用于治疗癌症或变应性反应的 6,7- 二烷氧基 -4- 苯氨基喹唑啉化合物。

[0015] WO 02/41882 公开了 6- 和 / 或 7- 位被吡咯烷基 - 烷氧基或哌啶基 - 烷氧基取代的 4- 苯氨基喹唑啉化合物。

[0016] WO 03/082290 公开了某些 6,7- 取代的 4- 苯氨基喹唑啉化合物具有受体酪氨酸激酶抑制活性。该化合物的具体例子是 6- {[1-(N- 甲基氨基甲酰基甲基) 哌啶 -4- 基] 氧基} -4-(3- 氯 -4- 氟苯氨基) -7- 甲氧基 - 喹唑啉。

[0017] 现有技术没有公开 4-(2,3- 二卤素苯氨基) 喹唑啉或 4-(2,3,4- 三卤素苯氨基) 喹唑啉化合物。

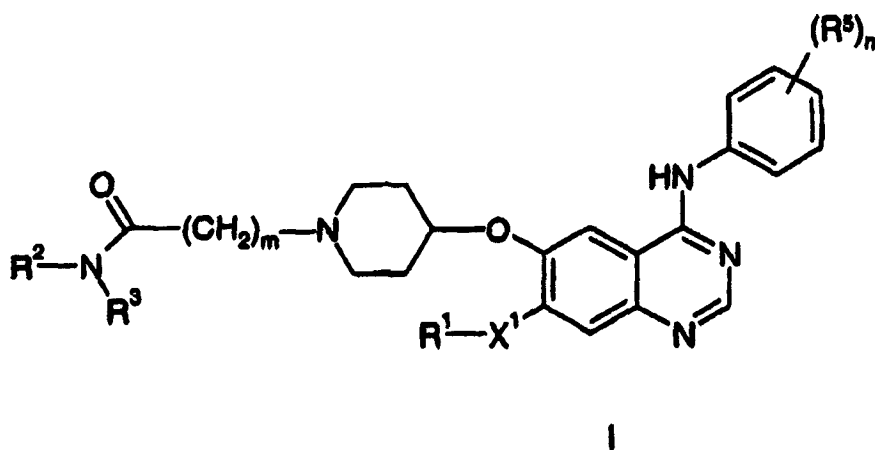
[0018] 共同未决国际专利申请 PCT/GB03/01306 描述了某些 4-(2,3- 二卤素苯氨基) 喹唑啉衍生物具有强效抗肿瘤活性, 特别是选择性抗 EGFR。该化合物的具体例子是 6- {[1-(氨基甲酰基甲基) 哌啶 -4- 基] 甲氧基} -4-(3- 氯 -2- 氟苯氨基) -7- 甲氧基 - 喹唑啉。

[0019] 申请人现已令人惊奇地发现, 向氨基甲酰基增加取代基以及任选地向苯氨基增加其它取代基产生了具有增强活性的所选化合物组, 其中化合物具有双重活性, 特别影响了作为 erbB2 激酶抑制剂的活性, 但同时保留了 EGF 抑制作用, 使得它们特别适于临床施用于治疗涉及这两种激酶的肿瘤。

[0020] 无意暗示本发明公开的化合物仅因为对一种生物学过程作用而具有药学活性, 但是相信本发明化合物通过抑制一种或多种受体酪氨酸激酶 erbB 家族提供抗肿瘤作用, 所述受体酪氨酸激酶 erbB 家族参与导致肿瘤细胞增殖的信号转导步骤。特别地, 认为本发明化合物通过抑制 EGFR 和 / 或 erbB2 受体酪氨酸激酶提供抗肿瘤作用。

[0021] 本发明第一方面提供下式 I 喹唑啉衍生物:

[0022]



[0023] 其中 n 是 0、1、2 或 3，

[0024] 各 R^5 独立选自卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨磺酰基、三氟甲基、(1-6C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 链炔基、(1-6C) 烷氧基、(2-6C) 链烯基氧基、(2-6C) 链炔基氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、 N -(1-6C) 烷基氨磺酰基和 N, N -二-[(1-6C) 烷基] 氨磺酰基、 $C(O)NR^6R^7$ ，其中 R^6 和 R^7 独立选自氢、任选取代的 (1-6C) 烷基、任选取代的 (3-8C) 环烷基或任选取代的芳基，或 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮一起形成可包含其它杂原子的任选取代杂环；

[0025] X^1 是直接的键或 O；

[0026] R^1 选自氢和 (1-6C) 烷基，其中 (1-6C) 烷基任选被一个或多个取代基取代，其可以相同或不同，选自羟基和卤素，和 / 或选自氨基、硝基、羧基、氰基、卤素、(1-6C) 烷氧基、羟基 (1-6C) 烷氧基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 链炔基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、氨基甲酰基、 N -(1-6C) 烷基氨基甲酰基、 N, N -二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰基氧基、(2-6C) 烷酰基氨基、 N -(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、氨磺酰基、 N -(1-6C) 烷基氨磺酰基、 N, N -二-[(1-6C) 烷基] 氨磺酰基、(1-6C) 烷磺酰基氨基和 N -(1-6C) 烷基-(1-6C) 烷磺酰基氨基的取代基；

[0027] m 是 0、1、2 或 3；

[0028] R^2 是氢或 (1-6C) 烷基；以及

[0029] R^3 是 (1-6C) 烷基、(2-6C) 链烯基、(2-6C) 链炔基或 (1-6C) 烷氧基，任何上述基团可任选在碳原子处被下列取代：(1-6C) 烷氧基、氨基、(1-6C) 烷基氨基、二-(1-6C) 烷基氨基或其中 s 是 0、1 或 2 的基团 $S(O)_s(1-6C)$ 烷基，或任选包含选自氧、硫或 NR^8 的其它杂原子的饱和 5 或 6 元杂环，其中 R^8 是氢、(1-6C) 烷基、(2-6C) 链烯基、(2-6C) 链炔基、(1-6C) 烷基磺酰基或 (1-6C) 烷基羰基；

[0030] 或 R^2 和 R^3 与它们连接的氮原子一起形成饱和的 5 和 6 元杂环，其任选包含其它选自氧、S、SO 或 $S(O)_2$ 或 NR^8 的杂原子，其中 R^8 如上定义；

[0031] 条件是，该喹唑啉衍生物不是：

[0032] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[1-[(二甲基氨基)羰基]-哌啶-4-基-氧基]-7-甲氧基-喹唑啉；

[0033] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[1-[(吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基-氧

基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0034] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-喹唑啉；

[0035] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(二甲基氨基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-喹唑啉；

[0036] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(二乙基氨基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0037] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(哌啶-1-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0038] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吡咯烷-1-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0039] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(4-甲基-哌嗪-1-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0040] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-乙氧基-喹唑啉；

[0041] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉；

[0042] 4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0043] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(乙基氨基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0044] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(异丙基氨基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0045] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(二甲基氨基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-喹唑啉；

[0046] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-喹唑啉；

[0047] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(二甲基氨基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0048] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0049] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(甲基氨基)羰基]甲基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0050] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(二甲基氨基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0051] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吡咯烷-1-基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0052] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0053] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(甲基氨基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹啉；

[0054] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(2-甲氧基乙基)氨基]羰基}-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹啉；

[0055] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(N-甲基-N-2-甲氧基乙基)氨基]羰基}-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹啉；

[0056] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(3-甲氧基丙基)氨基]羰基}-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹啉；

[0057] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(N-甲基-N-3-甲氧基丙基)氨基]羰基}-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹啉；

[0058] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基乙基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹啉；或

[0059] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基丙基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹啉；

[0060] 或其药学上可接受的盐。

[0061] 在本说明书中，一般性术语“烷基”包括直链和支链烷基例如丙基、异丙基和叔丁基以及(3-7C)环烷基(例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基)。但是提到诸如“丙基”的具体烷基时仅指直链型基团，提到诸如“异丙基”的具体支链烷基时仅指支链型基团，提到的具体环烷基时，例如“环戊基”仅指5-元环，类似的约定应用于其它一般性术语，例如(1-6C)烷氧基包括甲氧基、乙氧基、环丙氧基和环戊氧基，(1-6C)烷基氨基包括甲基氨基、乙基氨基、环丁基氨基和环己基氨基，二[(1-6C)烷基]氨基包括二甲基氨基、二乙基氨基、N-环丁基-N-甲基氨基和N-环己基-N-乙基氨基。

[0062] 术语“芳基”是指芳香烃比如苯基和萘基。术语“杂环的”和“杂环”包括可以是单-和双环且包含3-15个原子的环结构，其中至少一个原子且适当地1-4个原子是氧、硫和氮杂原子。环可以是芳香的、非芳香的和部分芳香的，即稠合环系的一个环可以是芳香的而另一个是非芳香的。这样环系的具体例子包括咪唑基、苯并咪唑基、四氢咪唑基、苯并二氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、哌啶基、喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、吡嗪基、哌嗪基、哒嗪基、喹喔啉基、喹啉基、噌啉基、吡咯基、吡咯烷基、吡啶基、二氢吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吡唑基、噁唑基、苯并噁唑基、异噁唑基、吗啉基、4H-1,4-氧氮杂萘基、4H-1,4-苯并噻嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、furazanyl、噁二唑基、四唑基、二苯并咪唑基、二苯并噻吩基环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢吡喃基、氧杂庚环基、oxazepanyl、四氢-1,4-噻嗪基、1,1-二氧化四氢1,4-噻嗪基、高哌啶基、高哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢硫代吡喃基和硫代吗啉基。

[0063] 杂环基的具体例子包括四氢吡喃基、四氢咪唑基或N-(1-6C)烷基吡咯烷或N-烷基(1-6C)哌啶。

[0064] 当环包括氮原子时，其可具有氢原子或取代基比如如果需要时为(1-6C)烷基以

满足氮的价键需要或它们可通过氮原子与其它结构相连。杂环基团内的氮原子可被氧化为 N 氧化物。

[0065] 通常,该化合物显示合意的物理性质比如高溶解性同时保持高抗增殖活性。此外,本发明的许多化合物在 hERG 测定中没有活性或仅有弱活性。

[0066] 应当理解的是在某些以上定义的式 I 化合物范围内可能存在一个或多个不对称碳原子的旋光性或外消旋形式,本发明包括在其定义内的具有上述活性的任何这样的旋光性或外消旋形式。可以通过有机化学领域众所周知标准技术合成旋光性形式,例如利用旋光性初始原料或通过拆分外消旋形式而制备。类似地,上述活性可以采用下文中的标准实验室技术评价。

[0067] 还应当理解的是本发明包括在其定义内的具有抗增殖活性的所有式 I 化合物的互变异构体形式。

[0068] 还应当理解的是某些式 I 化合物可能存在溶剂化物形式以及非溶剂化物形式,例如水合物形式,本发明包括所有这样的具有抗增殖活性的溶剂化物形式。

[0069] 还应当理解的是某些式 I 化合物可能存在多晶型,本发明包括所有这样的具有抗增殖活性的形式。

[0070] 以上涉及一般性基团的合适值包括下述的那些值。

[0071] 本说明书中此前或此后所定义的任一 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^5 基团的适当值包括:

[0072] 对于卤素: 氟、氯、溴和碘;

[0073] 对于 (1-6C) 烷基: 甲基、乙基、丙基、异丙基、叔

[0074] 丁基、戊基和己基;

[0075] 对于 (1-4C) 烷基: 甲基、乙基、丙基、异丙基和叔

[0076] 丁基;

[0077] 对于 (1-6C) 烷氧基: 甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙

[0078] 氧基和丁氧基;

[0079] 对于 (2-8C) 链烯基: 乙烯基、异丙烯基、烯丙基和丁

[0080] 烯基;

[0081] 对于 (2-8C) 链炔基: 乙炔基、2-丙炔基和丁-2-炔基;

[0082] 对于 (2-6C) 链烯基氧: 乙烯氧基和烯丙氧基;

[0083] 对于 (2-6C) 链炔基氧: 乙炔氧基和 2-丙炔氧基;

[0084] 对于 (1-6C) 烷硫基: 甲硫基、乙硫基和丙硫基;

[0085] 对于 (1-6C) 烷基亚磺酰基: 甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰

[0086] 基;

[0087] 对于 (1-6C) 烷基磺酰基: 甲基磺酰基和乙基磺酰基;

[0088] 对于 (1-6C) 烷基氨基: 甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙

[0089] 氨基和丁氨基;

[0090] 对于二-[(1-6C) 烷基]氨基: 二甲氨基、二乙氨基、N-乙基-

[0091] N-甲基氨基和二异丙氨基;

[0092] 对于 (1-6C) 烷氧基羰基: 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧

[0093] 基羰基和叔-丁氧基羰基;

- [0094] 对于 \underline{N} -(1-6C) 烷基氨基甲酰基： \underline{N} - 甲基氨基甲酰基、 \underline{N} - 乙基氨基甲酰基、 \underline{N} - 丙基氨基甲酰基和 \underline{N} - 异丙基氨基甲酰基；
- [0095] 基甲酰基、 \underline{N} - 丙基氨基甲酰基和 \underline{N} - 异丙基氨基甲酰基；
- [0096] 和 \underline{N} - 异丙基氨基甲酰基；
- [0097] 对于 \underline{N} , \underline{N} - 二 -[(1-6C) 烷基] 氨基 \underline{N} , \underline{N} - 二甲基氨基甲酰基、 \underline{N} - 乙基甲酰基；
- [0098] 甲酰基： \underline{N} - 甲基氨基甲酰基和 \underline{N} , \underline{N} - 二乙基氨基甲酰基；
- [0099] 基氨基甲酰基；
- [0100] 对于 (2-6C) 烷酰基： 乙酰基、丙酰基和异丁酰基；
- [0101] 对于 (2-6C) 烷酰基氧： 乙酰氧基和丙酰氧基；
- [0102] 对于 (2-6C) 烷酰基氨基： 乙酰氨基和丙酰氨基；
- [0103] 对于 \underline{N} -(1-6C) 烷基 -(2-6C) 烷 \underline{N} - 甲基乙酰氨基和 \underline{N} - 甲基丙酰
- [0104] 酰基氨基： 氨基；
- [0105] 对于 \underline{N} -(1-6C) 烷基氨磺酰基： \underline{N} - 甲基氨磺酰基、 \underline{N} - 乙基氨磺
- [0106] 酰基和 \underline{N} - 异丙基氨磺酰基；
- [0107] 对于 \underline{N} , \underline{N} - 二 -[(1-6C) 烷基] 氨磺 \underline{N} , \underline{N} - 二甲基氨磺酰基和 \underline{N} - 甲基
- [0108] 酰基： \underline{N} - 乙基氨磺酰基；
- [0109] 对于 (1-6C) 烷磺酰基氨基： 甲磺酰基氨基和乙磺酰基氨
- [0110] 基；
- [0111] 对于 \underline{N} -(1-6C) 烷基 -(1-6C) 烷 \underline{N} - 甲基甲磺酰基氨基和 \underline{N} - 甲基
- [0112] 磺酰基氨基： 乙磺酰基氨基；
- [0113] 对于羟基 -(1-6C) 烷氧基： 羟基甲氧基、2- 羟基乙氧基、1-
- [0114] 羟基乙氧基和 3- 羟基丙氧基。
- [0115] 应理解为，当 R^1 是被例如氨基取代的 (1-6C) 烷基例如是 2- 氨基乙基时，是 (1-6C) 烷基与基团 X^1 相连（或者当 X^1 是直接键时与喹唑啉环相连）。
- [0116] 在本说明书中使用 (1-4C) 烷基时，应该理解为这样的基团是指包含最多 4 个碳原子的烷基。熟练技术人员能够理解这样的基团的代表性例子是上述 (1-6C) 烷基中包含最多 4 个碳原子的例子，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。类似地，(1-3C) 烷基是指包含最多 3 个碳原子的烷基比如甲基、乙基、丙基和异丙基。类似的约定适用于上述其它基团，例如 (1-4C) 烷氧基、(2-4C) 链烯基、(2-4C) 链炔基和 (2-4C) 烷酰基。
- [0117] 在式 I 化合物中，氢原子存在于喹唑啉环的 2、5 和 8 位。
- [0118] 式 I 化合物的合适的药学上可接受的盐为例如式 I 化合物的酸加成盐，例如与无机或有机酸比如盐酸、氢溴酸、硫酸、三氟乙酸、柠檬酸或马来酸的酸加成盐；或者例如有足够酸性的式 I 化合物的盐，例如碱金属或碱土金属盐比如钙盐或镁盐、铵盐或与有机碱比如甲胺、二甲胺、三甲胺、吡啶、吗啉或三-(2- 羟基乙基) 胺的盐。
- [0119] n 的具体例子是 1、2 或 3，合适地是 2 或 3。
- [0120] 合适地，各 R^5 独立选自卤素、三氟甲基、(1-6C) 烷基，(2-8C) 链烯基，(2-8C) 链炔基或 $C(O)NR^6R^7$ 基，其中 R^6 和 R^7 如上定义。
- [0121] 特别地，各 R^5 独立选自卤素比如氯或氟。
- [0122] 当 R^6 和 R^7 不是氢时，其具体的取代基包括卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、三氟甲基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 链炔基、(1-6C) 烷氧基、(2-6C) 链

烯基氧基、(2-6C) 链炔基氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基]氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C) 烷基]氨基甲酰基、N-(1-6C) 烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C) 烷基]氨磺酰基、(3-8C) 环烷基、芳基和杂环基。

[0123] R^6 和 R^7 的芳基取代基的具体例子包括苯基或萘基，特别是苯基。

[0124] R^6 和 R^7 的杂环取代基的具体例子包括 5 或 6 元杂环比如咪唑基、四氢咪唑基、噻吩基、吡啶基、哌啶基、吡嗪基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吗啉基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、furazanyl、噻二唑基或四唑基。

[0125] 当 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环时，其例如是 5 或 6 元环，其是饱和的或不饱和的。具体的例子包括哌啶基、吡咯烷基、吗啉基或硫代吗啉基。可供选择的， R^6 和 R^7 一起形成 (3-6C) 链烯基。

[0126] R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成的杂环可被上述与 R^6 和 R^7 相关的任一基团取代。此外，这些环可被一个或多个 (1-6C) 烷基取代，其自身可任选被一个或多个选自下面的基团取代：卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、三氟甲基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 链炔基、(1-6C) 烷氧基、(2-6C) 链烯基氧基、(2-6C) 链炔基氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基]氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C) 烷基]氨基甲酰基、N-(1-6C) 烷基氨磺酰基或 N,N-二-[(1-6C) 烷基]氨磺酰基。

[0127] 当 R^6 或 R^7 不是氢时，其例示性取代基是氰基、羟基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 链炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基氨基、芳基比如苯基或杂环基比如咪唑基，此外，当 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成环时，(1-6C) 烷基比如甲基。

[0128] 当 n 是 1、2 或 3 时，一个 R^5 基团适当地在苯环邻-(2-) 位。

[0129] 当 n 是 1、2 或 3 时，一个 R^5 基团适当地在苯环间-(3-) 位。

[0130] 因此，当 n 是 1 时， R^5 基团适当地在苯环邻-(2-) 位或间-(3-) 位。

[0131] 在本发明另一方面，当 n 是 2 时，第一个 R^5 基团适当地在苯环间-位，第二个 R^5 基团适当地在苯环邻-位或对-位，由此该环在苯环的 2- 和 3- 或者 3- 和 4- 位具有取代基。

[0132] 在本发明另一方面，当 n 是 2 或 3 时，第一个 R^5 基团适当地在苯环邻-位，第二个 R^5 基团适当地在间-位，以及任选地（当 n 是 3 时），第三个 R^5 基团适当地在苯环对-位。由此，当 n 是 2 时，该环适当地在苯环的 2- 和 3- 位具有取代基，当 n 是 3 时，该环适当地在苯环的 2-、3- 和 4- 位具有取代基。

[0133] 申请人已惊奇地发现在苯环的 2- 和 3- 位或 2-、3- 和 4- 位具有取代基（例如卤素取代基）的喹唑啉衍生物较苯环的 3- 和 4- 位具有取代基的喹唑啉衍生物赋予了化合物增强的活性，这些化合物在细胞测定中对抗 erbB2 和 / 或 EGFR（特别是 erbB2）的效力提高了。据信在苯环的 2- 和 3- 位或 2-、3- 和 4- 位具有取代基（例如卤素取代基）的喹唑啉衍生物在体内对抗 erbB2 和 / 或 EGFR（特别是 erbB2）的效力也将提高。

[0134] 适当地，当 n 是 2 或 3 时，各 R^5 基团是相同或不同的卤原子比如氯或氟。适当地，至少一个 R^5 基团是氟，至少一个氟适当地位于苯环的邻-(2-) 位。

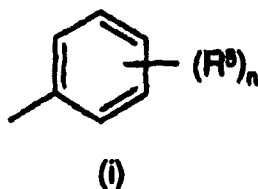
[0135] 适当地，当 n 是 2 时，各 R^5 基团是相同或不同的卤原子。特别地，一个 R^5 基团是氯，

且优选位于其所相连苯环的间-(3-)位,另一个 R^5 基团是氟,其优选位于苯环的邻-(2-)位或对-(4-)位(优选邻-(2-)位)。

[0136] 适当地,当 n 是3时,各 R^5 基团是相同或不同的卤原子。特别地,一个 R^5 基团是氯,且优选位于其所相连苯环的间-(3-)位,其它两个 R^5 基团各自是氟,其优选分别位于苯环的邻-(2-)位和对-(4-)位。

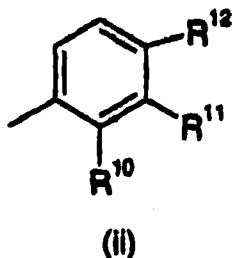
[0137] 由此式 I 中亚式 (i) 基团:

[0138]



[0139] 的具体例子为亚式 (ii) 基团:

[0140]



[0141] 其中,(a)一个 R^{10} 或 R^{12} 是氢且另一个是卤素比如氯或氟,特别是氟,以及 R^{11} 是卤素比如氯或氟,特别是氯,或者(b) R^{10} 是卤素比如氯或氟,特别是氟, R^{11} 是卤素比如氯或氟,特别是氯,以及 R^{12} 是氢或卤素如氯或氟,特别是氟,或者(c) R^{10} 是氟, R^{11} 是氯,以及 R^{12} 是氢或氟。特别地, R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 如(b)和/或(c)中定义。

[0142] 在一种实施方案中,当 n 是2时,各 R^5 基团是相同或不同的卤原子(比如氟和/或氯)且第一个 R^5 基团位于苯环邻-位且第二个 R^5 位于间-位,此时(i)当 m 是0、1、2或3时, R^3 不是(1-6C)烷基且(ii)当 m 是0时, R^2 和 R^3 不与它们所连接的氮原子一起形成任选包含其它选自氧、S、SO或 $S(O)_2$ 或 NR^8 的饱和的5或6元杂环,其中 R^8 是氢、(1-4C)烷基或(1-4C)烷基磺酰基。

[0143] 适当地, X^1 是氧。

[0144] 特别地, R^1 选自氢、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基(1-6C)烷基,其中 R^1 中任一(1-6C)烷基任选含有一个或多个(适当为1或2)羟基或卤素取代基。更特别地, R^1 选自(1-6C)烷基,优选(1-4C)烷基且更优选(1-2C)烷基。例如, R^1 可以是甲基。

[0145] 例如, R^1-X^1 -选自甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、环丙基甲氧基、2-羟基乙氧基、2-氟乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基或3-羟基-3-甲基丁氧基。

[0146] 特别地, R^1-X -选自氢、(1-4C)烷氧基和(1-4C)烷氧基(1-4C)烷氧基。例如, R^1-X -选自氢、甲氧基、乙氧基和2-甲氧基乙氧基。

[0147] 适当地, m 是1、2或3。优选地, m 是0或1(更优选1)。

[0148] 当 R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选包含其它杂原子的饱和杂环时,该杂环特别是6元环。

[0149] 当 R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选包含其它杂原子的饱和 5 或 6 (优选 6) 元杂环时,其适当地包含选自 O 和 NR^8 的其它杂原子,其中 R^8 如式 I 的相关定义。

[0150] 当 R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选包含其它杂原子的饱和 5 或 6 元杂环时,其适当地含有吡啶环、吗啉环、哌啶环或哌嗪环,任选在可能的氮原子处被如式 I 相关定义的 R^8 取代。

[0151] R^8 基团的具体例子包括 (1-3C) 烷基比如甲基 ;(1-3C) 烷基磺酰基比如甲基磺酰基 ;(1-3C) 烷基羰基比如乙酰基 ;(2-4C) 链烯基比如烯丙基 ;或 (2-4C) 链炔基比如丙炔基。特别地, R^8 是 (1-3C) 烷基比如甲基。

[0152] 由此,当 R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选包含其它杂原子的饱和 5 或 6 元杂环时,其适当地含有吗啉环。其它例子包括吡咯烷、哌啶、哌嗪或 N - 甲基哌嗪,特别是哌嗪或 N - 甲基哌嗪。

[0153] 优选地, R^2 是氢或 (1-3C) 烷基。

[0154] 特别地, R^2 是氢或甲基 (优选氢)。

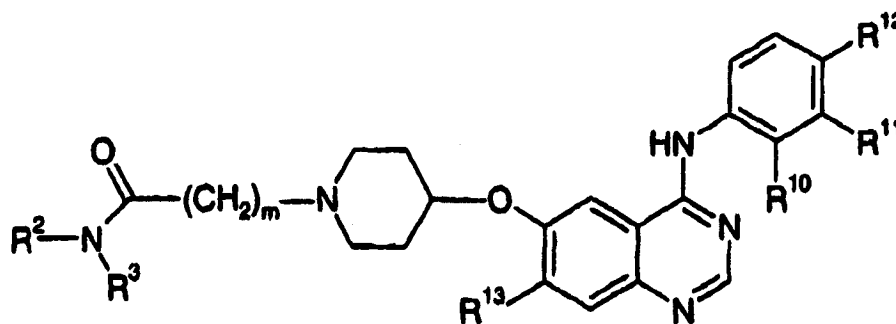
[0155] R^3 的适当取代基包括 (1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基氨基、二 - (1-6C) 烷基氨基或任选包含其它选自氧、硫或 NR^8 杂原子的饱和 5 或 6 元杂环,其中 R^8 如上定义。

[0156] 特别地, R^3 的适当取代基包括 (1-3C) 烷氧基比如甲氧基、氨基、(1-3C) 烷基氨基、二 - (1-3C) 烷基氨基比如二甲基氨基、(1-3C) 烷基磺酰基、吡咯烷环或哌嗪环,其在可能的氮原子上可包含 (1-3C) 烷基比如甲基、(2-4C) 链烯基比如乙烯基、(2-4C) 链炔基比如丙炔基、(1-5C) 烷基磺酰基比如甲磺酰基或 (1-6C) 烷基羰基比如乙酰基。

[0157] 适当地, R^3 是 (1-6C) 烷基,特别是 (1-3C) 烷基,比如甲基或乙基。适当地, R^2 是氢且 R^3 是 (1-6C) 烷基,特别是 (1-3C) 烷基比如甲基或乙基。

[0158] 式 I 化合物的具体例子是式 IA 化合物 :

[0159]



IA

[0160] 其中 R^2 、 R^3 和 m 如上定义, R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 如上亚式 (ii) 的相关定义,以及 R^{13} 选自氢、甲氧基、乙氧基和 2- 甲氧基乙氧基,特别是甲氧基。

[0161] 为了避免任何疑虑,当式 I 化合物被定义为式 IA 化合物时,该喹唑啉衍生物不是 :

[0162] 4-[(3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基]-6-{1-[(二甲基氨基) 羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉 ;

[0163] 4-[(3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基) 羰基]-哌啶-4-基-氧

基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0164] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-喹唑啉；

[0165] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(二甲基氨基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-喹唑啉；

[0166] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(二乙基氨基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0167] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(哌啶-1-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0168] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吡咯烷-1-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0169] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(4-甲基-哌嗪-1-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0170] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-乙氧基-喹唑啉；

[0171] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉；

[0172] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(乙基氨基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0173] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(异丙基氨基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0174] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(二甲基氨基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-喹唑啉；

[0175] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-喹唑啉；

[0176] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(二甲基氨基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0177] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0178] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(甲基氨基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0179] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(二甲基氨基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0180] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吡咯烷-1-基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0181] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基甲基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0182] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(甲基氨基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0183] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(2-甲氧基乙基)氨基]羰基}-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹啉；

[0184] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(N-甲基-N-2-甲氧基乙基)氨基]羰基}-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹啉；

[0185] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(3-甲氧基丙基)氨基]羰基}-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹啉；

[0186] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(N-(甲基-N-3-甲氧基丙基)氨基)羰基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹啉；

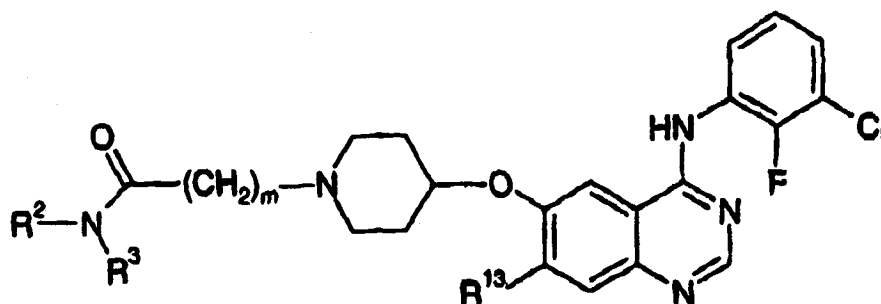
[0187] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基乙基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹啉；或

[0188] 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基丙基]-哌啶-4-基-氧基}-7-甲氧基-喹啉；

[0189] 或其药学上可接受的盐。

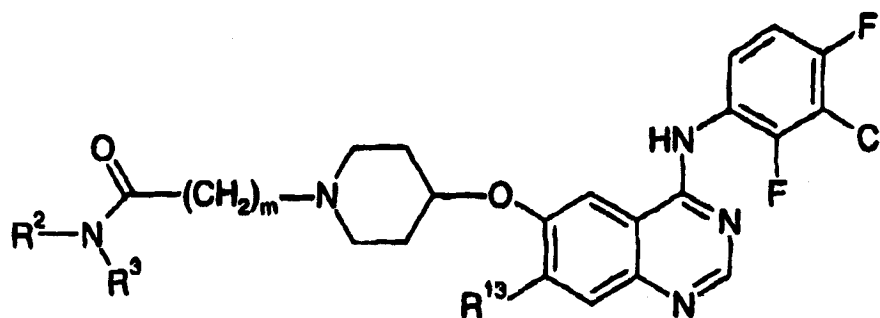
[0190] 式 I 化合物的其它特别例子是式 IB 和 IC 化合物：

[0191]



IB

[0192]

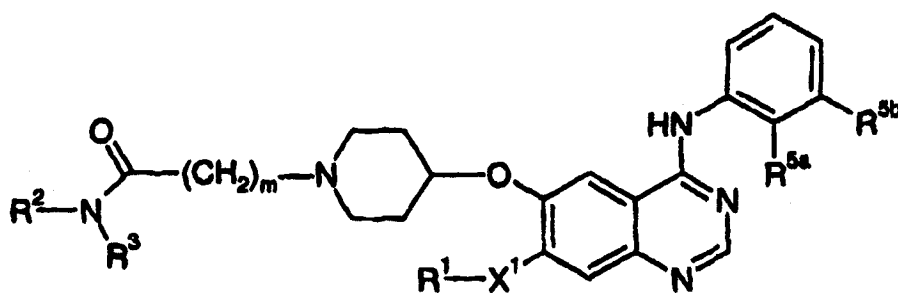


IC

[0193] 其中 R^2 、 R^3 和 m 如上定义且 R^{13} 选自氢、甲氧基、乙氧基和 2-甲氧基乙氧基，特别是甲氧基。

[0194] 式 I 化合物的其它特别例子是式 ID 化合物：

[0195]



ID

[0196] 其中：

[0197] R^{5a} 和 R^{5b} 独立选自卤素（例如氟和 / 或氯）；

[0198] X^1 是直接的键或 O；

[0199] R^1 选自氢和 (1-6C) 烷基，其中 (1-6C) 烷基任选被一个或多个取代基取代，其可以相同或不同，选自羟基和卤素，和 / 或选自下列的取代基：氨基、硝基、羧基、氰基、卤素、(1-6C) 烷氧基、羟基 (1-6C) 烷氧基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 链炔基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二 - [(1-6C) 烷基] 氨基、氨基甲酰基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、NN 二 - [(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰基氧基、(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基 - (2-6C) 烷酰基氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、氨基磺酰基、N-(1-6C) 烷基氨基磺酰基、N,N 二 - [(1-6C) 烷基] 氨基磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰氨基和 N-(1-6C) 烷基 - (1-6C) 烷基磺酰氨基；

[0200] m 是 0、1、2 或 3；

[0201] R^2 是氢或 (1-6C) 烷基；

[0202] R^3 是 (1-6C) 烷基，其中 (1-6C) 烷基任选在碳原子上被下列取代：(1-6C) 烷基、氨基、(1-6C) 烷基氨基、二 - (1-6C) 烷基氨基或其中 s 是 0、1 或 2 的基团 $S(O)_s$ (1-6C) 烷基，或任选包含选自氧、硫或 NR^8 的其它杂原子的饱和 5 或 6 元杂环，其中 R^8 是氢、(1-6C) 烷基、(2-6C) 链烯基、(2-6C) 链炔基、(1-6C) 烷基磺酰基或 (1-6C) 烷基羰基；或当 m 是 0 时， R^2 和 R^3 一起与它们所连接的氮原子形成饱和的 5 和 6 元杂环，其任选包含其它选自氧、S、SO 或 $S(O)_2$ 或 NR^8 的杂原子，其中 R^8 是氢、(1-4C) 烷基或 (1-4C) 烷基磺酰基。

[0203] 或其药学上可接受的盐。

[0204] 在式 ID 化合物的一种实施方案中， R^3 基团是 (1-6C) 烷基、特别是未取代的 (1-6C) 烷基。例如 R^3 基团是甲基或乙基，特别是甲基。

[0205] 在式 ID 化合物的另一种实施方案中， m 是 0 且 R^2 和 R^3 一起与它们所连接的氮原子形成饱和的 5 和 6 元杂环，其任选包含其它选自氧、S、SO 或 $S(O)_2$ 或 NR^8 的杂原子，其中 R^8 是氢、(1-4C) 烷基或 (1-4C) 烷基磺酰基。例如 R^2 和 R^3 一起与它们所连接的氮原子形成吗啉环。其它的例子包括吡咯烷、哌啶、哌嗪或 N- 甲基哌嗪，特别是哌嗪或 N- 甲基哌嗪。

[0206] 对于本领域技术人员而言显然本发明特别新颖的化合物包括式 I 化合物（包括 IA、IB、IC 和 ID），除非另有说明，其中各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^3 、 X^1 、 m 和 n 具有前述任一含义。

[0207] 式 I 喹唑啉衍生物例如包括一个或多个：

[0208] 4-(3- 氯 -2- 氟苯氨基)-7- 甲氧基 -6- {[1-(N- 甲基氨基甲酰基甲基) 哌啶 -4- 基]- 氧基} 喹唑啉；

- [0209] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-[[1-(N,N-二甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基喹唑啉；
- [0210] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(吗啉-4-基羰基甲基)哌啶-4-基]氧基]-喹唑啉；
- [0211] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(吡咯烷-1-基羰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉；
- [0212] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉；
- [0213] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-[[1-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基喹唑啉；
- [0214] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-[[1-(N,N-二甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基-喹唑啉；
- [0215] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(吗啉-4-基羰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉；
- [0216] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-[2-吡咯烷-1-基乙基]氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉；
- [0217] 4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉；
- [0218] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-[[1-(N-乙基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基喹唑啉；
- [0219] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉；
- [0220] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉；
- [0221] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-[[1-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基喹唑啉；
- [0222] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-({1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉；
- [0223] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-({1-[2-(哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉；以及
- [0224] 4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-({1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉；
- [0225] 或其药学上可接受的盐。
- [0226] 式 I 喹唑啉衍生物的特别例子包括一个或多个：
- [0227] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]-氧基]喹唑啉；
- [0228] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉；
- [0229] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(吗啉-4-基羰基)哌啶-4-基]氧

基} 喹唑啉；

[0230] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-[2-吡咯烷-1-基]乙基)氨基甲酰基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉；

[0231] 4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉；

[0232] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-{{1-(N-乙基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基}-7-甲氧基喹唑啉；

[0233] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉；

[0234] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉；

[0235] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-{{1-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基}-7-甲氧基喹唑啉；

[0236] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-({1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啶-4-基}氧基) 喹唑啉；

[0237] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-({1-[2-(哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啶-4-基}氧基) 喹唑啉；以及

[0238] 4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-({1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啶-4-基}氧基) 喹唑啉；

[0239] 或其药学上可接受的盐。

[0240] 式 I 喹唑啉衍生物的特别例子包括一个或多个：

[0241] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉；以及

[0242] 4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉；

[0243] 或其药学上可接受的盐。

[0244] 式 IB 喹唑啉衍生物的特别例子包括一个或多个：

[0245] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}-氧基} 喹唑啉；

[0246] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-{{1-(N,N-二甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基}-7-甲氧基喹唑啉；

[0247] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(吗啉-4-基)羰基甲基)哌啶-4-基}氧基}-喹唑啉；

[0248] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(吡咯烷-1-基)羰基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉；

[0249] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉；

[0250] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-{{1-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基甲酰基)哌啶-4-基}氧基}-7-甲氧基喹唑啉；

[0251] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-[[1-(N,N-二甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基-喹唑啉；

[0252] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(吗啉-4-基羰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉；

[0253] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-[2-吡咯烷-1-基乙基]氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉；

[0254] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-[[1-(N-乙基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基喹唑啉；

[0255] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉；

[0256] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉；

[0257] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-[[1-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基喹唑啉；

[0258] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-((1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啶-4-基]氧基)喹唑啉；以及

[0259] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-((1-[2-(哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啶-4-基]氧基)喹唑啉；

[0260] 或其药学上可接受的盐。

[0261] 式 IC 喹唑啉衍生物的特别例子包括一个或多个：

[0262] 4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉；以及

[0263] 4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-((1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啶-4-基]氧基)喹唑啉；

[0264] 或其药学上可接受的盐。

[0265] 式 ID 喹唑啉衍生物的特别例子包括一个或多个：

[0266] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]-氧基]喹唑啉；

[0267] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-[[1-(N,N-二甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基喹唑啉；

[0268] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(吡咯烷-1-基羰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉；

[0269] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉；

[0270] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-[[1-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基喹唑啉；

[0271] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-[[1-(N,N-二甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基-喹唑啉；

[0272] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(吗啉-4-基羰基)哌啶-4-基]氧

基} 喹唑啉；

[0273] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-[2-吡咯烷-1-基]乙基)氨基甲酰基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉；

[0274] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-{{1-(N-乙基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基}-7-甲氧基喹唑啉；

[0275] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉；

[0276] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉；以及

[0277] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-{{1-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基}-7-甲氧基喹唑啉；

[0278] 或其药学上可接受的盐。

[0279] 式 I 喹唑啉衍生物的特别例子包括一个或多个：

[0280] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}-氧基} 喹唑啉；

[0281] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-{{1-(N,N-二甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基}-7-甲氧基喹唑啉；

[0282] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(吡咯烷-1-基羰基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉；

[0283] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉；

[0284] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-{{1-(N,N-二甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基}氧基}-7-甲氧基-喹唑啉；

[0285] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(吗啉-4-基羰基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉；以及

[0286] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-{{1-(N-乙基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基}-7-甲氧基喹唑啉；

[0287] 或其药学上可接受的盐。

[0288] 特别优选的式 I 化合物例如是 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉，或其药学上可接受的盐。

[0289] 另一个特别优选的式 I 化合物例如是 4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉，或其药学上可接受的盐。

[0290] 另一个特别优选的式 I 化合物例如是 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-{{1-(N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基}氧基} 喹唑啉，或其药学上可接受的盐。

[0291] 另一个特别优选的式 I 化合物例如是 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-({1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啶-4-基}氧基) 喹唑啉，或其药学上可接受的盐。

[0292] 另一个特别优选的式 I 化合物例如是 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-({1-[2-(哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉,或其药学上可接受的盐。

[0293] 式 I 喹唑啉衍生物的合成

[0294] 本发明另一方面提供了式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受盐的制备方法。将理解为在某些如下方法中某些取代基可能需要保护以方法它们进行不需的反应。熟练的化学家将理解何时需要该保护、如何将这样的保护基置于合适位置以及随和如何脱去。

[0295] 有关保护基的实例可参见许多有关该内容的普通教材,例如 Theodora Green 所著的 'Protective Groups in Organic Synthesis' (JohnWiley&Sons 出版)。保护基的除去可通过文献中所述的任何常规方法或技术熟练化学家所知的适合除去所讨论的保护基的方法进行,所选择的此类方法应能除去保护基,同时对分子的其它基团的干扰减至最小。

[0296] 因此,如果反应物包括例如氨基、羧基或羟基等基团,在以上所提及的某些反应中可能需要保护所述基团。

[0297] 对氨基或烷基氨基的适合的保护基团为例如酰基,例如烷酰基(如乙酰基、烷氧基羰基(如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基、芳基甲氧基羰基(如苄氧基羰基或芳酰基(例如苄酰基)。上述保护基的脱保护条件必须随所选择的保护基而变化。因此,诸如烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基的酰基例如可通过用适当的碱如碱金属氢氧化物(如氢氧化锂或钠)水解除去。或者,诸如叔-丁氧基羰基的酰基例如可通过用适当的酸(如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸)处理除去,诸如苄氧基羰基的芳甲氧基羰基例如可通过经催化剂(如被钨碳)氢化或通过用路易斯酸(如三(三氟乙酸)硼)处理除去。伯氨基的其它适合的保护基为例如邻苯二甲酰基,其可通过用烷基胺(如二甲氨基丙胺)处理或者用肼处理除去。

[0298] 羟基的合适保护基团为例如酰基,例如烷酰比如乙酰基、芳酰基(例如苄酰基)或芳基甲基(如苄基)。上述保护基的脱保护条件必须随所选择的保护基而变化。因此,诸如烷酰基或芳酰基的酰基例如可通过用适当的碱如碱金属氢氧化物(如氢氧化锂或钠)或氨水解除去。或者,诸如苄基的芳甲基例如可通过经催化剂(如被钨碳)氢化除去。

[0299] 羧基的合适保护基团为例如成酯的基团,例如甲基或乙基,其可通过用碱如氢氧化钠水解除去,或者例如叔丁基,其可通过用酸如有机酸(如三氟乙酸)处理除去,或者例如苄基,其可通过经催化剂(如被钨碳)氢化除去。

[0300] 还可用树脂作为保护基。

[0301] 可采用化学领域熟知的常规技术,在所述合成的任何方便的步骤中除去保护基。

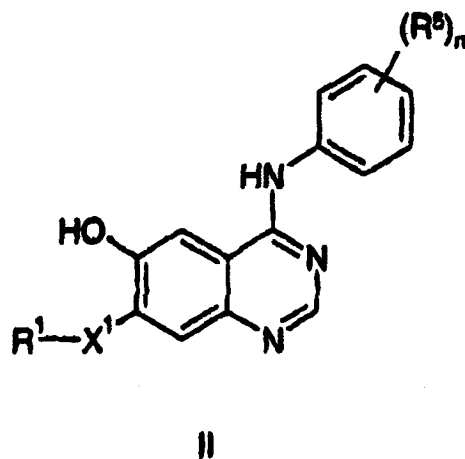
[0302] 可通过适用于制备化学相关化合物的已知的任何方法制备式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。用于制备式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐的这些方法提供了本发明的另一特征,这些方法通过下列代表性实施例予以说明。必要的原料可通过有机化学标准方法获得(参见,例如 Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March)。在附随的非限制性实施例中描述这些原料的制备。另外,可通过与那些说明的类似方法获得必要的原料,这些方法在有机化学家的普通技术能力之内。有关制备必需原料或相关化合物(可采用其形成必需原料)的信息还可在下列专利和申请中发现,其相关方法部分的内容在此通过引入结合到本发明中:W094/27965、W0 95/03283、

WO 96/33977、WO 96/33978、WO 96/33979、WO 96/33980、WO 96/33981、WO 97/30034、WO 97/38994、W001/66099、US 5,252,586、EP 520 722、EP 566 226、EP 602 851 和 EP635 507。

[0303] 本发明还提供了通过如下方法 (a) 至 (m) 制备式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受盐 (其中除非另有说明,各变量定义如上):

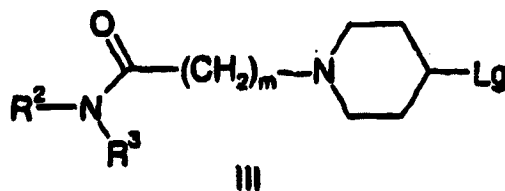
[0304] 步骤 (a) 通过式 II 化合物:

[0305]



[0306] 其中 R¹、X¹、R⁵ 和 n 具有如上定义的任何含义除了需要时保护任何功能基团,与式 III 化合物反应:

[0307]



[0308] 其中 R²、R³ 和 m 具有如上定义的任何含义除了需要时保护任何功能基团,且 Lg 是可替换基团,其中该反应在适当碱存在下方便地进行,且此后通过常规方法除去所存在的保护基。

[0309] 易于替换的基团 Lg 例如是卤素、烷磺酰基氧基或芳磺酰基氧基团,例如氯、溴、甲磺酰基氧基、4-硝基苯磺酰基氧基或甲苯-4-磺酰基氧基 (适当的是甲磺酰基氧基、4-硝基苯磺酰基氧基或甲苯-4-磺酰基氧基)。

[0310] 该反应在碱存在下进行具有优势。适当的碱例如是有机胺碱如二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉或二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯,或例如碱金属或碱土金属碳酸盐或氢氧化物,例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化钾。可供选择地,该碱例如是碱金属氢化物如氢化钠,碱金属或碱土金属酰胺,例如酰胺钠或二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠或足够碱性的碱金属卤化物如氟化铯和碘化钠。该反应在惰性溶剂或稀释剂存在下适当地进行,溶剂或稀释剂例如醇或酯如甲醇、乙醇、2-丙醇或乙酸乙酯,卤代溶剂如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳,醚如四氢呋喃或 1,4-二氧六环,芳香烃溶剂如甲苯,或适当的偶极非质子溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砜。该反应在某一温度范围内如

10-150°C (或溶剂沸点) 方便地进行, 适当地在 20-90°C。

[0311] 特别适当的碱是氟化铯。该反应在惰性偶极非质子溶剂如 *N,N*-二甲基乙酰胺或 *N,N*-二甲基甲酰胺中适当地进行。

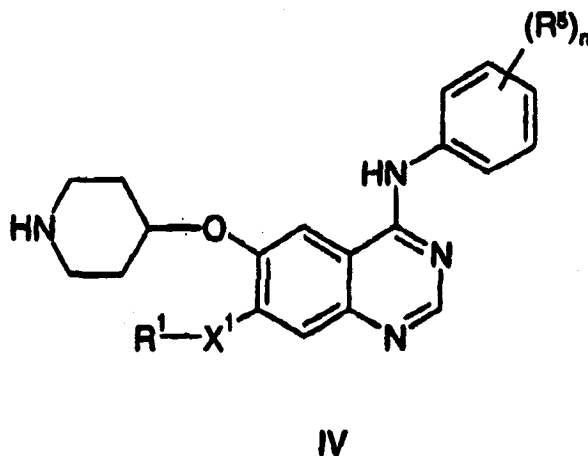
[0312] 该反应适当地在 25-85°C 温度下进行。

[0313] 方法 (b) 通过修饰式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受盐的取代基或引入取代基, 化合物如前定义除了需要时保护任何官能团, 并在此后通过常规方法除去任何保护基。

[0314] 本领域已知将取代基转化为其它取代基的方法。例如烷基可被氧化为烷基亚磺酰基或烷基磺酰基, 氰基还原为氨基, 硝基还原为氨基, 羟基经烷基化为甲氧基, 溴基转化为烷基, 氨基可经酰化生成烷基氨基 (例如与适当酰氯或酸酐反应) 或烷基氨基可水解为羟基 (例如乙酰氧基乙酰基可转化为羟基乙酰基)。方便地, 作为制备式 I 化合物的最后步骤可将一个 R^1 基团转化为另一个 R^1 基团。

[0315] 方法 (c) 通过式 IV 化合物:

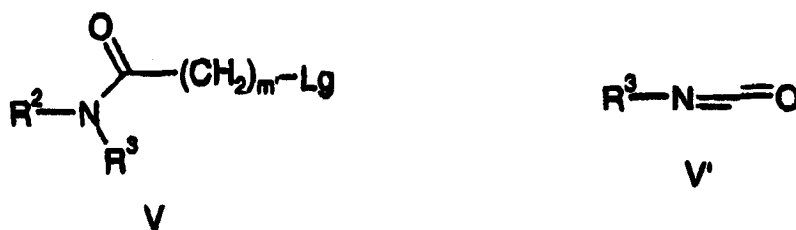
[0316]



[0317] 其中 R^1 、 X^1 、 R^5 和 n 如式 I 的相关定义除了需要时保护任何功能基团,

[0318] 与式 V 或 V' 化合物反应:

[0319]



[0320] 其中 R^2 和 R^3 如上定义除了需要时保护任何功能基团, 且 m' 是 0、1、2 或 3, 条件是当 R^2 是氢时其不是 0, Lg 是可替换基团 (例如卤素如氯或溴)。

[0321] 上述反应在适当碱 (比如方法 (a) 中描述的那些, 例如碳酸钾、三乙胺、4-二甲氨基吡啶或二-异丙基乙胺) 存在下和方便地在惰性溶剂或稀释剂 (例如方法 (a) 中描述的惰性溶剂和稀释剂如 *N*-甲基吡咯烷-2-酮、乙腈、*N,N*-二甲基乙酰胺、甲醇、乙醇或二氯甲烷) 存在下方便地进行。

[0322] 当 m , 是 1、2、或 3 时, 该反应在碘源如碘化钠或碘化钾存在下、在例如 10-150°C (或溶剂沸点) 适当地在 10-90°C 温度范围内适当地进行。例如, 当 m 是 1 时, 该

反应可使用三乙胺作为适当碱、碘化钾作为适当碘源以及 N,N -二甲基乙酰胺作为适当溶剂或稀释剂在约 80°C 温度下进行。

[0323] 当 m 是 0 时,不需要碘源且该反应的通常为 0°C 至室温。

[0324] 式 IV 化合物与式 V' 化合物的反应适用于制备其中 R^2 式氢且 m 是 0 的化合物。

[0325] 方法 (d) 通过除去式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受盐的保护基。

[0326] 公知除去保护基的适当方法并在本文中进行了讨论。例如为了生成其中 R^1 包含伯胺或仲胺的式 I 化合物,裂解其中 R^1 包含被保护的伯胺或仲胺基团的相应式 I 化合物。

[0327] 适当的氨基保护基例如是此前公开的任一氨基保护基。此前公开了裂解这些氨基保护基的适当方法。特别地,适当的保护基是较低级烷氧羰基比如叔丁氧羰基,其可在常规反应条件比如酸催化水解下裂解,例如在三氟乙酸存在下。

[0328] 方法 (e) 通过上述定义的式 II 化合物与上述定义的式 III 化合物在 Mitsunobu 条件下反应,除了 Lg 是 OH ,此后通过常规方法除去任何存在的保护基。

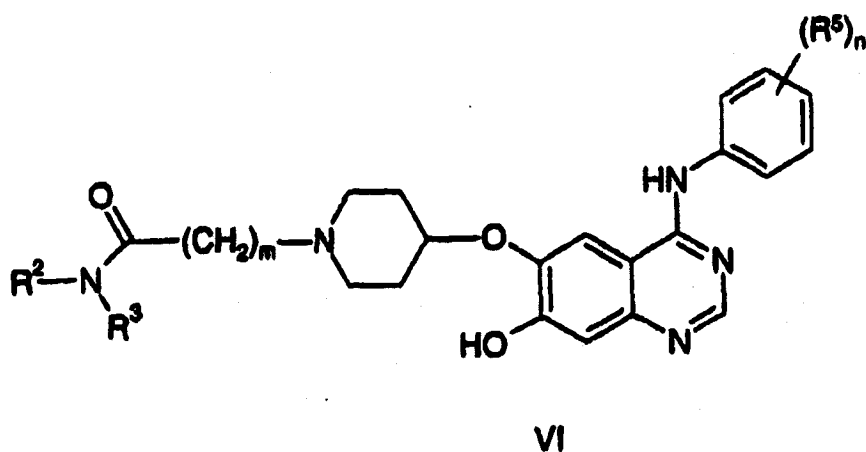
[0329] 适当的 Mitsunobu 条件包括,例如,在适当三级膦和二-烷基偶氮二羧酸酯存在下、在有机溶剂如 THF、或适当的二氯甲烷和 0°C - 60°C 温度范围内适当地在环境温度下反应。适当的三级膦例如包括三-正-丁基膦或适当地为三-苯基膦。适当的二-烷基偶氮二羧酸酯例如包括偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD) 或适当地为偶氮二羧酸二-叔丁酯。Mitsunobu 反应的细节包含在 Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D. L. Hughes, Organic Reactions, 1992, Vol. 42, 335-656 and Progress in the Mitsunobu Reaction, D. L. Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol. 28, 127-164 中。

[0330] 方法 (f) 通过裂解其中 R^1-X^1 是 (1-6C) 烷氧基的式 I 喹唑啉衍生物制备其中 R^1-X^1 是羟基的式 I 化合物。

[0331] 该裂解反应可通过已知实现该转化的许多方法之一而完成。其中 R^1 是 (1-6C) 烷基的式 I 化合物的裂解反应例如通过使用碱金属 (1-6C) 烷基硫化物如乙硫醇钠处理或使用碱金属二芳基磷化物如二苯基磷锂处理可完成。可供选择地,该裂解反应例如通过使用硼或铝三卤化物如三溴化硼处理喹唑啉衍生物或通过与无机酸如三氟乙酸反应而完成。这些反应在上述适当惰性溶剂或稀释剂存在下适当地进行。优选的裂解反应是使用吡啶盐酸盐处理式 I 的喹唑啉衍生物。该裂解反应在例如 $10-150^{\circ}\text{C}$ 例如 $25-80^{\circ}\text{C}$ 温度范围内适当地完成。

[0332] 方法 (g) 为了制备其中 X^1 是 0 且 R^1 不是氢的那些化合物,使式 VI 化合物:

[0333]



[0334] 其中 R^2 、 R^3 、 R^5 、 m 和 n 具有如上定义的任何含义除了需要时保护任何官能团，与式 R^1 -Lg 化合物反应，其中 R^1 具有如上定义的任何含义除了需要时保护任何官能团，Lg 式可替换基团，其中该反应在适当碱存在下方便地进行；

[0335] 随后通过任何常规方法除去存在的任何保护基。

[0336] 适当的可替换基团，Lg，如前方法 (a) 中定义，例如是氯或溴。该反应在适当碱存在下适当地进行。适当溶剂、稀释剂或碱例如包括前述方法 (a) 相关的那些。可供选择地，Lg 是羟基，该反应可在 Mitsunobu 条件下进行，如前方法 (e) 相关描述。

[0337] 方法 (h) 为了制备其中 R^1 包含 (1-6C) 烷氧基或取代的 (1-6C) 烷氧基或 (1-6C) 烷基氨基或取代的 (1-6C) 烷基氨基的式 I 化合物，适当时，在如前方法 (a) 所述的适当碱存在下烷基化其中 R^1 包含羟基或伯胺或仲胺基团的式 I 咪唑啉衍生物。

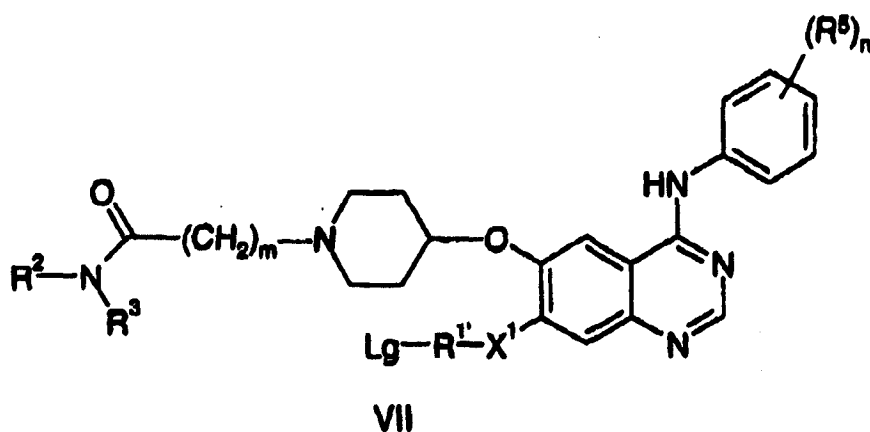
[0338] 适当的烷基化试剂例如本领域已知的烷基化羟基形成烷氧基或取代的烷氧基、或烷基化氨基形成烷基氨基或取代的烷基氨基的任何试剂，例如烷基或取代烷基的卤化物，例如 (1-6C) 烷基氯化物、溴化物、碘化物，方便地在如上定义的适当碱存在下、在如上定义的适当惰性溶剂或稀释剂且在例如 10-140°C 温度范围内方便地在环境温度或接近环境温度下。可使用类似方法将任选取代的 (2-6C) 烷酰基氧基、(2-6C) 烷酰基氨基和 (1-6C) 烷磺酰基氨基引入 R^1 。

[0339] 为了方便地制备其中 R^1 包含 (1-6C) 烷基氨基或取代的 (1-6C) 烷基氨基的式 I 化合物，可使用甲醛或 (2-6C) 烷基醛（例如乙醛或丙醛）实施还原胺化。例如，为了制备其中 R^1 包含 N -甲基的那些式 I 化合物，包含 N -H 基团的相应化合物可以与甲醛在适当还原剂存在下反应。适当的还原剂例如为氢化物还原剂例如甲酸、氢化铝碱金属化合物如氢化铝锂或适当地为碱金属硼氢化物如硼氢化钠、三甲氧基硼氢化钠和三乙酰氧基硼氢化钠。该反应在适当惰性溶剂或稀释剂例如用于较强还原剂如氢化铝锂的四氢呋喃和乙醚或用于较弱还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠和氰基硼氢化钠的二氯甲烷或质子性溶剂如甲醇或乙醇中方便地进行。当还原剂是甲酸时，该反应方便地使用甲酸水溶液进行。该反应在 10-100°C 比如 70-90°C 温度范围内或在接近环境温度下进行。方便地，当还原剂是甲酸时， NH 基团上防止烷基化的保护基比如叔丁氧基羰基（例如从合成起始原料时就已存在）可在反应过程中就地除去。

[0340] 方法 (i) 为了制备其中 R^1 被基团 T 取代的式 I 化合物，其中 T 选自 (1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(2-6C) 烷酰基氨基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基

和 (1-6C) 烷基磺酰基, 使得式 VII 化合物:

[0341]



[0342] 其中 R^2 、 R^3 、 R^5 、 X^1 、 n 和 m 具有如前定义的含义除了需要时保护任何官能团, R^1 是如本文定义的 R^1 基团除了任何的 T 基团被 Lg 替换, 且 Lg 是可替换基团 (例如氯或溴, 或甲磺酸酯),

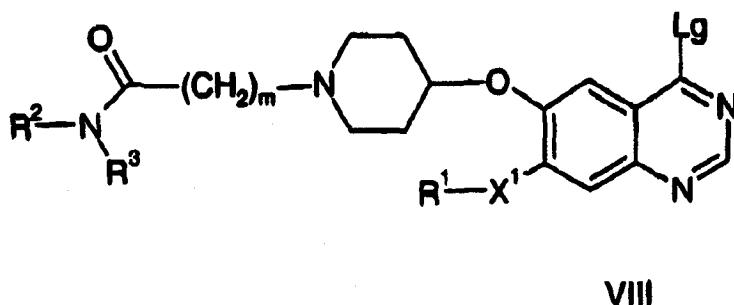
[0343] 与式 TH 化合物反应, 其中 T 如上定义除了需要时保护任何官能团;

[0344] 随后通过常规方法除去存在的任何保护基团。

[0345] 该反应在适当碱存在下方便地进行。该反应在适当的惰性溶剂或稀释剂中可方便地进行。适当碱、溶剂和稀释剂例如是方法 (a) 中所述的。该反应在例如 10-150°C、例如 30-60°C 的温度下适当地进行。

[0346] 方法 (j) 通过式 VIII 化合物:

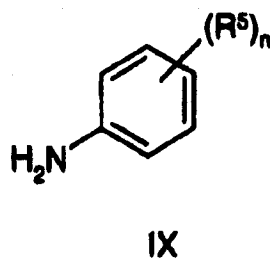
[0347]



[0348] 其中 R^1 、 R^3 、 R^3 、 X^1 和 m 具有如前所述的含义除了需要时保护任何官能团且 Lg 是如前所述可替换基团,

[0349] 与式 IX 的苯胺反应:

[0350]



[0351] 其中 R^5 和 n 具有如前所述的任何含义除了需要时保护任何官能团, 且

[0352] 其中该反应在适当酸存在下方便地进行,随后通过常规方法除去存在的任何保护基团。

[0353] Lg 代表的适当的可替换基团如前所述,特别是卤素如氯。

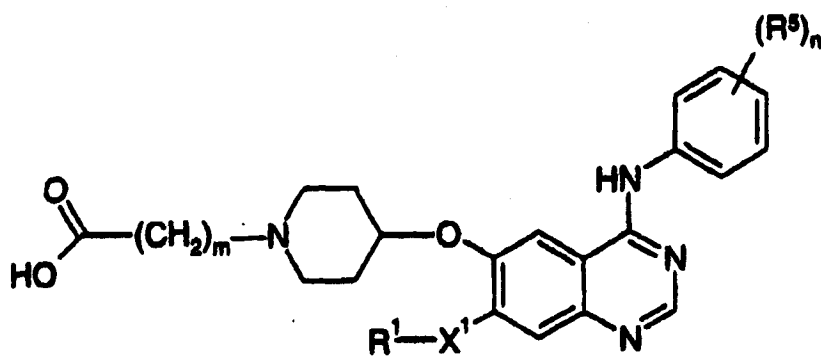
[0354] 该反应在适当的惰性溶剂或稀释剂例如醇或酯如甲醇、乙醇、异丙醇或乙酸乙酯,卤代溶剂如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳,醚如四氢呋喃或 1,4-二噁烷,芳香溶剂如甲苯或偶极非质子溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮乙腈或二甲基亚砷中方便地进行。该反应在例如 10-250°C 方便地在 40-120°C 温度范围内或在溶剂或稀释剂的回流温度下方便地进行。方便地,式 VIII 化合物与式 IX 化合物在极性溶剂如异丙醇、方便地在酸例如催化量酸存在下、在上述条件下反应。适当的酸包括氯化氢气体的乙醚或二噁烷溶液以及氢氯酸,例如 4M 的氯化氢二噁烷溶液。可供选择的,该反应在非极性溶剂如二噁烷或偶极非质子溶剂如 N, N-二甲基乙酰胺或乙腈中在酸例如氯化氢气体的乙醚或二噁烷溶液或氢氯酸存在下可方便地进行。

[0355] Lg 是卤素的式 VIII 化合物,可与式 IX 化合物在酸存在下反应。在该反应中,替换卤素离去基团 Lg 导致就地形成 HLg 酸并自催化该反应。方便地,该反应在适当惰性有机溶剂例如异丙醇、二噁烷或 N, N-二甲基乙酰胺中进行。该反应适当的条件如上所述。

[0356] 可供选择的,式 VIII 化合物可与式 IX 化合物在适当碱存在下反应。适用于该反应的碱如前方法 (a) 中所述。例如,适当的碱是碱土金属酰胺如二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠。该反应在惰性溶剂或稀释剂例如上述与方法 (j) 有关的那些中方便地进行;

[0357] 方法 (k) 为了制备其中 m 是 1、2 或 3 的那些式 I 化合物,使式 X 化合物:

[0358]



X

[0359] 其中 m 是 1、2 或 3 且 R¹、X¹、R⁵ 和 n 如前定义除了需要时保护任何官能团,

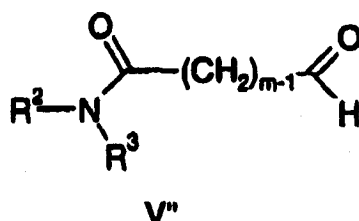
[0360] 与式 R²NHR³ 的伯胺或仲胺偶合,其中 R² 和 R³ 如前定义;随后通过常规方法除去存在的任何保护基团。

[0361] 该偶合反应在适当的偶合试剂如碳二亚胺(例如 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺)或适当的肽偶合试剂例如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N', N'-四甲基脒阳离子六氟-磷酸盐(HATU)存在下方便地进行。该反应还可在 1-羟基苯并三唑联合适当的偶合试剂如碳二亚胺存在下进行。该偶合反应在惰性溶剂如卤代溶剂如二氯甲烷或偶极非质子溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺或 N-甲基吡咯

烷-2-酮中进行。适当地,该偶合反应在适当碱如有机胺例如二-异丙基乙基胺或4-二甲氨基吡啶存在下进行。该偶合反应在-25°C -150°C下方便地在环境温度下适当地进行。

[0362] 方法(I)通过如上定义的除了需要时保护任何官能团的式IV化合物与式V"化合物反应:

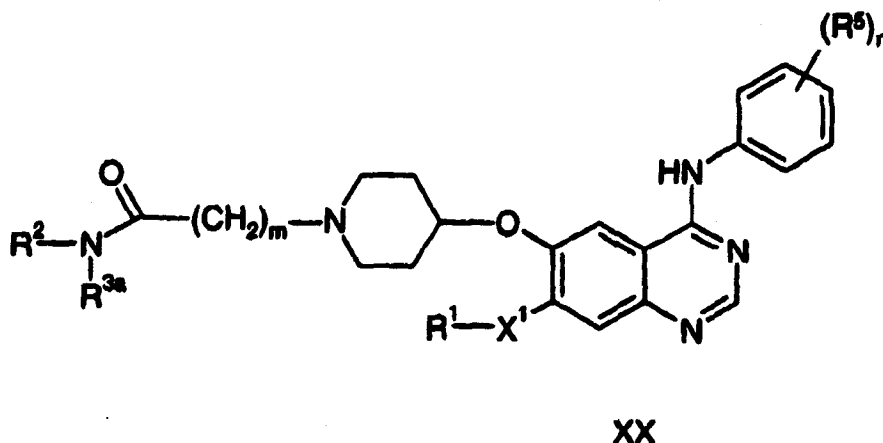
[0363]



[0364] 使用还原胺化方法。本领域技术人员显然将知道或根据文献显然会知道适当的反应条件。

[0365] 方法(m)对于其中R³是在碳原子上被氨基、(1-6C)烷基氨基、二(1-6C)烷基氨基或包含NR⁸的饱和5或6元杂环取代的(2-6C)烷基的式I化合物,其中R⁸如相关的式I定义,通过式XX化合物:

[0366]



[0367] 其中R^{3a}是Lg-(2-6C)烷基,其中Lg是如前所述的可替换基团,且

[0368] 其中R¹、R²、X¹、R⁵、m和n具有如前所述的任何含义除了需要时保护任何官能团;

[0369] 与氨或与适当的伯胺或仲胺如吡咯烷反应,随后通过常规方法除去存在的任何保护基团。

[0370] 方法(m)的反应在惰性溶剂或稀释剂(例如方法(a)和(c)中所述的惰性溶剂和稀释剂,如乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、甲醇、乙醇或二氯甲烷)存在下方便地进行。该反应在碘化物源如碘化钠或碘化钾存在下且在例如10-150°C温度范围内(或溶剂沸点下)适当地在20-90°C范围内适当地进行。

[0371] 将理解为,在上述方法之前或紧随其后通过标准的芳香取代反应可引入或通过常规官能团修饰可生成本发明化合物中某些不同的环取代基,这些方法也包括在本发明的方法方面。这些反应和修饰例如包括通过芳香取代反应引入取代基、还原取代基、烷基化取代基和氧化取代基。这些方法的试剂和反应为化学领域所公知。芳香取代反应的具体离子包括使用浓硝酸引入硝基、例如使用酰卤和路易斯酸(如三氯化铝)在Friedel Crafts条件

下引入酰基；使用卤代烷与路易士酸（如三氯化铝）在 Friedel Crafts 条件下引入烷基；以及引入卤素基团。

[0372] 本领域技术人员将理解，为在其它情况及某些场合以更方便的方式获得本发明化合物，可以不同的次序进行以上所述的各个流程步骤，和 / 或在整个路线中以不同的阶段进行各个反应（即采用与不同于上述具体反应有关的中间体进行各化学转化）。

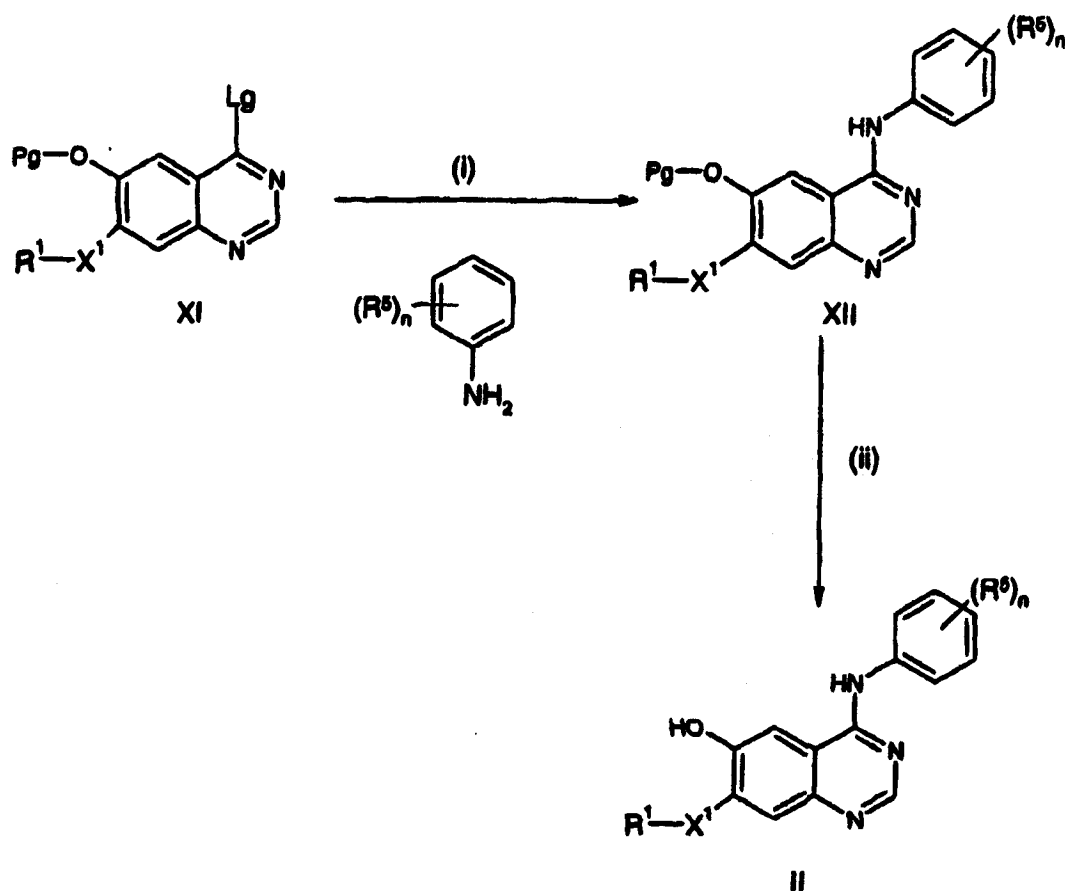
[0373] 当需要式 I 的喹唑啉衍生物的药学上可接受的盐（例如酸加成盐）时，可以采用常规的方法，例如通过使所述喹唑啉衍生物与适当的酸反应获得。为在制备过程中易于分离所述化合物，可制备非药学上可接受的盐的形式的化合物。然后通过常规技术修饰所得到的盐，生成所述化合物的药学上可接受的盐。这些技术包括例如离子交换技术或在药学上可接受的相反离子存在下再沉淀所述化合物的技术。例如，在适合的酸（如 HCl）存在下再沉淀，得到盐酸加成盐。

[0374] 在本部分中，上述措辞“惰性溶剂”是指不会以不利地影响所需产品收率的方式与起始原料、试剂、中间体或产物反应的溶剂。

[0375] 起始原料的制备

[0376] 式 II 化合物为可市售获得的或者可采用常规技术与现有技术中描述的类似的方法制备。尤其是以上所列的那些专利和申请，如 W096/15118、W0 01/66099 和 EP 566226。例如，可根据反应流程 1 制备式 II 化合物：

[0377]



[0378] 反应流程 1

[0379] 其中 R^1 、 X^1 、 R^5 、Lg 和 n 如前定义且 Pg 是羟基保护基。

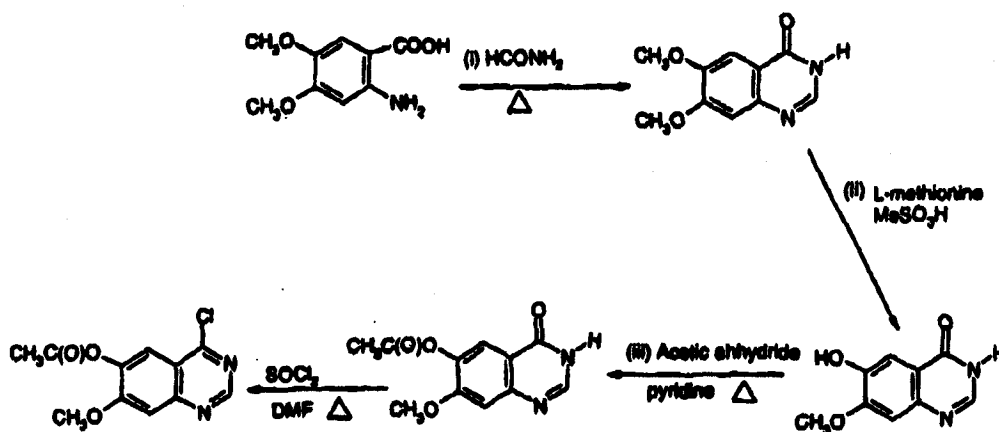
[0380] (i) 反应适于在惰性质子溶剂（如烷醇，例如异丙醇）、非质子溶剂（如二氧六环）或偶极非质子溶剂（如 *N,N*-二甲基乙酰胺）中，在酸（如乙醚或二氧六环中的氯化氢气体或者盐酸）存在下，在上述方法 (j) 中所述的类似条件下进行。

[0381] 或者，所述反应可在上述惰性溶剂之一中，在碱（如碳酸钾）存在下便利地进行。以上反应在范围为例如 0-150°C 内，适当在或接近反应溶剂的回流温度下便利地进行。

[0382] (ii) 在标准条件下裂解这些反应的 Pg。例如，当 Pg 为烷酰基（如乙酰基时，可通过在甲醇制氨溶液存在下加热将其裂解。

[0383] 式 XI 化合物为已知化合物或者可采用制备类似化合物的已知方法制备。如果市售不能提供，式 XI 化合物可通过选自标准化学技术、类似于合成已知结构相似化合物的技术或者类似于在实施例中所描述的步骤的方法进行制备。例如，Houben Weyl 中描述的标准化学技术。例如，采用反应流程 2 中说明的方法可制备式 XI 化合物，其中 R^1 - X^1 为甲氧基，Lg 为氯且 Pg 为乙酰基：

[0384]



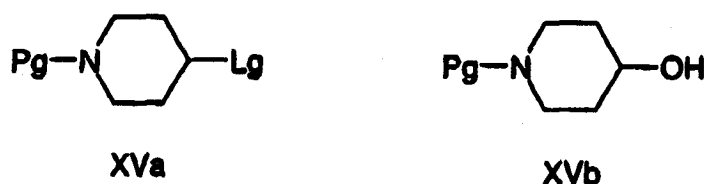
[0385] 反应流程 2

[0386] 技术人员可将反应流程 2 推广应用于未具体说明的本说明书中的化合物（例如在所述喹啉啉环的 7-位上引入非甲氧基的取代基）。

[0387] 式 III 化合物为可市售获得的或者可采用标准技术制备，例如 US5252586 和 WO 94/27965 中说明的技术。

[0388] 式 IV 化合物可通过式 II 化合物与 XVa 或 XVb 化合物反应而制备：

[0389]



[0390] 其中 Lg 是如前定义的可替换基团且 Pg 是适当的保护基团。例如，Lg 可以是烷磺酰基氧比如甲磺酰基氧基且 Pg 可以是羧酸叔丁酯。

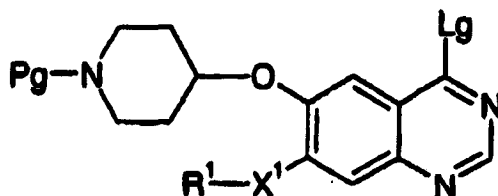
[0391] 式 II 化合物与式 XV 化合物的反应可以经类似于上面方法 (a) 中描述的条件进行，随后在标准条件下除去保护基。例如，该反应可以使用碳酸钾作为适当碱、*N*-甲基吡咯

烷-2-酮作为适当稀释剂并在约 105°C 下进行。

[0392] 式 II 化合物与式 XVb 化合物的反应可在如上述方法 (a) 的 Mitsunobu 条件下进行, 随后在标准条件下除去保护基。

[0393] 式 IV 化合物还可通过式 IX 化合物与式 XVc 化合物:

[0394]



XVc

[0395] 反应制备, 其中 Lg、X¹ 和 R¹ 如前定义且 Pg 是适当保护基。

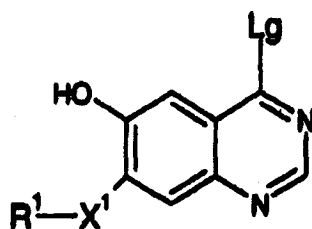
[0396] 式 IX 化合物与式 XVc 化合物的反应可以经类似于上面方法 (j) 中描述的条件进行, 随后在标准条件下除去保护基。

[0397] 式 VI 化合物可以经上面的方法 (a) 或方法 (e) 制备, 使用例如经反应流程 1 制备的化合物作为起始原料。

[0398] 式 VII 化合物可以经例如方法 (a) 或方法 (d) 方法 (e) 制备, 其中 R¹ 所代表的基团适当地被适宜的可替换基团 Lg 如氯或溴官能团化。

[0399] 式 VIII 化合物可以经本领域公知的常规方法制备。例如除去上述反应流程 1 式 XI 化合物中的羟基保护基, Pg, 以生成式 XIII 化合物:

[0400]



XIII

[0401] Pg 保护基可以经常规技术从式 XI 化合物中除去。

[0402] 然后, 式 XIII 化合物可以与前述式 III 化合物偶合, 使用类似于方法 (a) 或方法 (e) 中描述的条件。

[0403] 式 XX 化合物可以经例如上面的方法 (a) 或方法 (c) 方法 (k) 制备。

[0404] 式 V、V' 和 IX 化合物可购得或可经标准技术制备。式 V'' 化合物可以经标准技术制备, 例如 Synthesis, 1993, 12, 1233 和 Tetrahedron, 1992, 48, 5557 中举例说明。

[0405] 其中 m 是 1、2 或 3 的式 X 化合物例如可以由式 IV 化合物与 R¹O₂C(CH₂)ₘ-Lg 烷基化制备, 其中 Lg 和 R¹ 如上定义, 在碱存在下并使用类似于上面方法 (c) 中描述的条件, 随后将酯转化为羧酸 (例如经皂化反应或酸脱保护)。

[0406] 可供选择地, 其中 m 是 1、2 或 3 的式 X 化合物可由式 IV 化合物与 R¹O₂C(CH₂)ₘ-OH 经 Mitsunobu 反应用类似于上面方法 (e) 中描述的条件制备, 随后将酯转化为羧酸 (例如经皂化反应或酸脱保护)。

[0407] 上面方法中所用的某些新颖中间体与它们的制备方法一起被提供为本发明的进一步特征。

[0408] 根据本发明的进一步特征,提供了如上述的式 VI、VII、VIII、X 和 XX 化合物或其盐,(包括其药学上可接受的盐)。这些化合物例如是 6-([1-(N-(2-氯乙基)氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基)-4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉、[4-({4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]乙酸和 [4-({4-(3-氯-2,4-二-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]乙酸。

[0409] 生物测定

[0410] 在不是基于细胞的蛋白酪氨酸激酶测定以及在基于细胞的增殖测定中测定了化合物的抑制活性,之后在异种移植移植研究中评价了它们的体内活性。

[0411] a) 蛋白酪氨酸激酶磷酸化测定

[0412] 本试验测定试验化合物通过 EGFR 或 ErbB2 酪氨酸激酶抑制含有酪氨酸的多肽底物磷酸化的能力。

[0413] 将重组细胞内碎片 EGFR、erbB2 和 erbB4(目录号分别为 X00588、X03363 和 L07868) 克隆并表达在杆状病毒 /Sf21 系统中。通过将 these 细胞用冰冷却的溶胞缓冲液 (20mM N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸 (HEPES) pH7.5, 150mM NaCl, 10% 甘油, 1% TritonX-100, 1.5mM MgCl₂, 1mM 乙二醇-二(β-氨基乙醚)N',N',N',N'-四乙酸 (EGTA)) 加上蛋白酶抑制剂处理,然后通过离心澄清制备溶胞产物。

[0414] 通过其使一种合成肽(由比率为 6:3:1 的谷氨酸、丙氨酸和酪氨酸的随机共聚物组成)发生磷酸化的能力测定所述重组蛋白的构成激酶活性。具体地讲,将 Maxisorb™96 孔免疫测定板用合成肽涂布 (0.2 μg 肽在 100Ld 磷酸缓冲盐水 (PBS) 中并在 4°C 孵育过夜)。室温下,将各板用 PBS-T(带有 0.5% 吐温 20 的磷酸缓冲盐水)然后用 50mM HEPES pH7.4 洗涤以除去任何过量的未结合的合成肽。通过在 22°C 下,在 100mM HEPES pH7.4、用于各酶的 Km 浓度下的腺苷三磷酸 (ATP)、10mM MnCl₂、0.1mM Na₃VO₄、0.2mM DL-硫苏糖醇 (DTT)、0.1% TritonX-100 中,将肽包被的测定板与试验化合物的 DMSO 溶液(终浓度 2.5%)一起孵育 20 分钟,测定 EGFR、ErbB2 或 ErbB4 的酪氨酸激酶活性。通过除去测定液中的液体组分,然后用 PBS-T 洗涤各板终止反应。

[0415] 通过免疫学方法测定所述反应的固定化的磷酸-肽(phospho-peptide)产物。首先,在室温下,将各板与在小鼠中培养的抗磷酸酪氨酸初级抗体(来源于 Upstate Biotechnology 的 4G10)一起孵育 90 分钟。充分洗涤后,室温下,将各板用结合羊抗小鼠次级抗体(来源于 Amersham 的 NXA931 的辣根过氧化物酶 (HRP) 处理 60 分钟。进一步洗涤后,采用作为底物的 2,2'-连氨基-双-[3-乙基苯并噻唑啉磺酸(6)]二铵盐晶体 (ABTS1™, 购自 Roche) 经比色测定板内每孔的 HRP 活性。

[0416] 通过用 Molecular Devices ThermoMax 微板该数器在 405nm 下测定吸光度,对显色定量,由此测定酶活性。给定化合物的激酶抑制作用以 IC₅₀ 值表示。通过计算在该测定中给出磷酸化的 50% 抑制作用所需的化合物浓度测定 IC₅₀ 值。从阳性(介质加 ATP)和阴性(介质减 ATP)对照值中计算磷酸化范围。

[0417] b) EGFR 驱动的 KB 细胞增殖试验

[0418] 本试验测定试验化合物抑制 KB 细胞(人鼻咽癌细胞,由 American Type Culture

Collection(ATCC) 获得) 增殖的能力。

[0419] 在 7.5% CO₂ 空气培养箱中, 于 37°C 下, 在含有 10% 胎牛血清、2mM 谷氨酰胺和非必需氨基酸的 Dulbecco 氏改良 Eagle 氏培养基 (DMEM) 中培养 KB 细胞 (人鼻咽癌细胞, 由 ATCC 提供)。采用胰蛋白酶 / 乙二胺四乙酸 (EDTA), 从储备瓶中收获细胞。采用血细胞计数器测定细胞密度, 然后以每孔 1.25×10^3 个细胞的密度, 接种于 7.5% CO₂、37°C 下的 96 孔板内的含 2.5% 活性炭脱色血浆 (stripped serum)、1mM 谷氨酰胺和非必需氨基酸的 DMEM 中, 固定 4 小时, 然后采用锥虫蓝溶液计算活力。

[0420] 细胞粘附于板上后, 将细胞用 (或不用) EGF (终浓度 1ng/ml) 和用 (或不用) 一定浓度范围内的化合物的二甲亚砜 (DMSO) (终浓度 0.1%) 处理, 然后孵育 4 日。孵育结束后, 通过加入 50 μ l 的溴化 3-(4,5-二-甲基噻唑-2-基-2,5-二苯基四唑鎓 (储备液 5mg/ml), 测定细胞数 2 小时。然后将 MTT 溶液倾出, 将培养板轻敲干燥, 然后加入 100 μ l DMSO 溶解所述细胞。

[0421] 通过采用 Molecular Devices ThermoMax 微板该数器, 在 540nm 下测出溶解的细胞的吸光度。将增殖的抑制作用用 IC₅₀ 值表示。通过计算对产生增殖的 50% 抑制作用所需的化合物浓度测定 IC₅₀ 值。从阳性 (介质加 EGF) 和阴性 (介质减 EGF) 对照值中计算增殖范围。

[0422] c) 体内异种移植测定

[0423] (i) LOVO

[0424] 该试验检测试验化合物在雌性 Swiss 无胸腺小鼠 (Alderley Park, nu/nu 基因型) 中抑制 LoVo 肿瘤 (直肠癌, 源自 ATCC) 生长的能力。

[0425] 饲养雌性 Swiss 无胸腺裸鼠 (nu/nu 基因型), 然后保持在负压 Isolator (隔离器) (PFI Systems Ltd.) 中的 Alderley Park 中。将小鼠关养在带有 12 小时光 / 暗循环的隔栅装置中, 自由提供无菌食物和水。所有步骤均采用至少 8 周龄的小鼠进行。通过给每只小鼠皮下注射在 100 μ l 无血清培养基中的新鲜培养的 1×10^7 个细胞, 在供体小鼠的后侧腹部建立 LoVo 肿瘤细胞 (直肠结肠腺癌, 源自 ATCC) 的异种移植。在移植后第 5 日, 将小鼠随机分成 7 组, 然后以 0.1ml/10g 体重的量每日 1 次给予化合物或对照介质进行处理。每周 2 次通过双面游标卡尺测量肿瘤体积, 采用以下公式计算: (长度 \times 宽度) \times $\sqrt{(\text{长度} \times \text{宽度}) \times (\pi/6)}$, 其中长度是通过该肿瘤的最长直径, 宽度是对应的垂直直径。通过比较对照组和治疗组的肿瘤体积的平均变化计算从研究起始的生长抑制, 采用 Students t 检验评估两组之间的统计学意义。

[0426] (ii) 体内 BT-474 异种移植测定

[0427] 该试验检测试验化合物在雌性 Swiss 无胸腺小鼠 (Alderley Park, nu/nu 基因型) 中抑制 BT-474 肿瘤细胞异种移植 (人乳房癌, 源自 DrVaselga, Laboratorio Recerca Oncologica, Paseo Vall D' Hebron 119-129, Barcelona 08035, Spain) 生长的能力 (Baselga, J. et al. (1998) Cancer Research, 58, 2825-2831)。

[0428] 饲养雌性 Swiss 无胸腺裸鼠 (nu/nu 基因型), 然后保持在负压 Isolator (隔离器) (PFI Systems Ltd.) 中的 Alderley Park 中。将小鼠关养在带有 12 小时光 / 暗循环的隔栅装置中, 自由提供无菌食物和水。所有步骤均采用至少 8 周龄的小鼠进行。通过给每只小鼠皮下注射在含有 50% 基质胶的 100 μ l 无血清培养基中的新鲜培养的 1×10^7 个细胞,

在供体小鼠的后侧腹部建立 BT-474 肿瘤细胞的异种移植。在移植后第 14 日,将小鼠随机分成 10 组,然后以 0.1ml/10g 体重的量每日 1 次给予化合物或对照介质进行处理。每周 2 次通过双面游标卡尺测量肿瘤体积,采用以下公式计算:(长度×宽度)×√(长度×宽度)×(π/6),其中长度是通过该肿瘤的最长直径,宽度是对应的垂直直径。通过比较对照组和治疗组的肿瘤体积的平均变化计算从研究起始的生长抑制,采用 Students t 检验评估两组之间的统计学意义。

[0429] d)hERG- 编码的钾通道抑制试验

[0430] 该试验测定试验化合物通过人乙醚 -a-go-go- 相关基因 (hERG)- 编码的钾通道抑制尾电流流动的能力。

[0431] 使表达 hERG-- 编码通道的人胚肾 (HEK) 细胞生长于添加 10% 胎牛血清 (Labtech International ; 产品号 4-101-500)、10% M1 无血清补充液 (Egg Technologies ; 产品号 70916) 和 0.4mg/ml 遗传霉素 G418 (Sigma-Aldrich ; 目录号 G7034) 的 Eagle 极限必需培养基 (EMEM ; Sigma-Aldrich ; 目录号 M2279) 中。在每次试验开始前 1 或 2 日,采用标准组织培养方法,用 Accutase (TCS Biologicals) 从组织培养瓶中分离细胞。然后将它们置于 12 孔培养板各孔内的玻璃盖玻片上,用 2ml 生长培养基覆盖。

[0432] 为记录每孔细胞,将装有细胞的玻璃盖玻片置于室温 (-20°C) 下的含有溶液 (见下文) 的 Perspex 室底部。将该室固定于一倒置相差显微镜的平台上。将盖玻片置于该室中,立即以约 2ml/min 的速率从一重力供给库 (gravity-fed reservoir) 的中向所述室中灌注溶液 2 分钟。然后停止灌注。

[0433] 将用 P-97 微量吸液管拔器 (Sutter Instrument Co.) 从硼硅酸盐玻璃管 (GC120F, Harvard Apparatus) 制得的膜状吸液管用吸管溶液 (见下文) 充满。通过银/氯化银线,将所述吸液管连接于膜片钳扩增器 (Axopatch 200B, Axon Instruments) 的顶端。将该顶端底部连接地极。其由插入在由 0.85% 氯化钠组成的 3% 琼脂中的侧氯化银线组成。

[0434] 以膜片钳技术的全细胞构型记录细胞。在维持电位 -80mV (由扩增器设置) 进行“闯入 (break-in)”并进行系列电阻和电容控制的适当调试后,采用电生理软件 (Clampex, Axon Instruments) 设置维持电位 (80mV),然后传递一协议电压 (voltage protocol)。该协议每 15 秒应用一次,由 1 秒至 +40mV 步骤和随后 1s 至 -50mV 步骤组成。在 1kHz 下,通过扩增器低通过过滤响应各应用协议电压的电流。然后通过用类似的数字转换器将扩增器内类似的信号数字化,在线获得过滤的信号。之后在运行 Clampex 软件 (Axon Instruments) 的计算机上捕获数字化的信号。在维持电压和至 +40mV 步骤过程中,在 1kHz 下抽样检查电流。然后将其余的电压协议的抽样率设为 5kHz。

[0435] 下表中列出所述组合物、pH 和所述溶液和吸管溶液的渗透度。

[0436]

盐	吸管 (mM)	溶液 (mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1.8
HEPES	10	10
葡萄糖	-	10

盐	吸管 (mM)	溶液 (mM)
Na ₂ ATP	5	-
EGTA	5	-

[0437]

参数	吸管	溶液
pH	7.18-7.22	7.40
pH 调节剂	1M KOH	1M NaOH
渗透度 (mOsm)	275-285	285-295

[0438] 通过 Clampex 软件 (AxonInstruments) 在线记录电压从 +40mV 至 -50mV 步骤后 hERG- 编码的钾通道尾电流的振幅。该尾电流的振幅稳定后,向细胞中加入含有受试物质的介质的溶液。加入介质对尾电流的振幅无明显影响,然后建立对化合物的累计浓度作用曲线。

[0439] 通过在试验化合物的给定浓度 (在介质中存在的百分浓度) 下表达尾电流的振幅,对试验化合物的各浓度的作用定量。

[0440] 通过采用标准数据拟合软件包,将由浓度 - 作用构成的百分抑制作用值拟合为四元参数的方程来测定试验化合物的效能 (IC₅₀)。如果在最高试验浓度下所见的抑制水平不超过 50%,即不产生效能值并引用该浓度下的百分抑制率。

[0441] e) 克隆 24 磷酸 -erbB2 (phospho-erbB2) 测定

[0442] 该免疫荧光终点测定测量了试验化合物在来源 MCF7 (乳腺癌) 的细胞系中抑制 erbB2 磷酸化的能力,其中的细胞系通过使用全长 erbB2 基因经标准方法转染 MCF7 细胞以产生的过表达全场野生型 erbB2 蛋白的细胞系 (此后称为“克隆 24”细胞)。

[0443] 在 37°C 下于 7.5% CO₂ 空气培养箱中将克隆 24 细胞培养于生长培养基 (不含酚红的 Dulbecco' s 改进的 Eagle' s 培养基 (DMEM), 包含 10% 胎牛血清、2mM 谷氨酸和 1.2mg/ml G418) 中。通过在 PVS (磷酸缓冲盐水, pH7.4, Gibco No. 10010-015) 中洗涤一次并使用 2ml 胰蛋白酶 (1.25mg/ml) / 乙二胺四乙酸 (EDTA) (0.8mg/ml) 溶液收获,从而从 T75 储备瓶中收获细胞。将细胞再次悬浮于生长培养基中。进一步在生长培养基中稀释之前,使用血球计测量细胞密度并使用锥虫蓝溶液计算生活力,将细胞以 1×10^4 个细胞每孔 (100 μ l 中) 的密度接种于澄清有底的 96 孔板中 (Packard, No. 6005182)。

[0444] 3 天后,从各孔中除去生长培养基并替换以 100 μ l 测定培养基 (不含酚红的 DMEM, 2mM 谷氨酸、1.2mg/ml G418), 含有或不含 erbB 抑制剂化合物。将该板送回培养箱中放置 4 小时然后向各孔中加入 20 μ l 20% 甲醛的 PBS 溶液并将各板置于室温 30 分钟。使用多道移液器除去该固定剂溶液,向各孔中加入 100 μ l PBS 然后使用多道移液器除去,然后再向各孔加入 50 μ l PBS。密封各板并于 4°C 储存长达 2 周。

[0445] 室温下进行免疫染色。经洗板器使用 200 μ l PBS/ 吐温 20 (向 1L 双蒸水中加入 1 包 PBS/ 吐 - 温干粉 (Sigma, No. P3563) 而制备) 洗涤各孔然后加入 200 μ l 阻滞液 (Blocking Solution) (5% Marvel 干燥的脱脂乳 (Nestle) 的 PBS/ 吐温 20 溶液) 并孵育 10 分钟。使用洗板器除去阻滞液,加入 200 μ l 0.5% Triton X-100/PBS 渗透细胞。10 分钟后,使用 200 μ l PBS/ 吐温 20 洗涤该板并再次加入 200 μ l 阻滞液孵育 15 分钟。使用洗板器除去阻滞液后,向各孔中加入经 1 : 250 阻滞液稀释的 30 μ l 兔多克隆抗 - 磷酸 ErbB2 IgG 抗体 (抗原表位磷酸 -Tyr 1248, SantaCruz, No. SC-12352-R) 并孵育 2 小时。然后使用洗板器从各孔中除去该初级抗体溶液,随后经洗板器使用 200 μ l PBS/ 吐温 20 洗涤两

次。然后向各孔加入经 1 : 750 阻滞液稀释的 30 μ l Alexa-Fluor 488 羊抗兔 IgG 二级抗体 (Molecular Probes, No. A-11008)。今后,只要可能,避光保存板,此时通过用黑色带基密封。孵育这些板 45 分钟然后从各孔中除去二级抗体溶液,随后经洗板器使用 200 μ l PBS/吐温 20 洗涤两次。然后向各孔中加入 100 μ l PBS 孵育 10 分钟后经洗板器除去。然后再向各板中加入 100 μ l PBS,无需长期孵育,经洗板器除去。然后向各孔中加入 50 μ l PBS,再次用黑色带基密封这些板并在分析之前于 4°C 储存长达 2 天。

[0446] 使用 Acumen Explorer Instrument (Acumen Bioscience Ltd.) 测量各孔的荧光信号,该仪器是可用于快速定量激光扫描图像特征的平板计数器。设定该仪器测量高于预定阈值的荧光物数目从而提供了对于 erbB2 蛋白磷酸化状态的测量。将各化合物获得的荧光剂量响应数据施用于适当的软件包 (比如 Origin) 以进行曲线匹配分析。erbB2 磷酸化的抑制被表达为 IC₅₀ 值。其通过计算抑制 50% 的 erbB2 磷酸化信号所需的化合物浓度而确定。

[0447] 尽管式 I 化合物的药理性质如预计的随结构变化而变化,但是通常来讲,在一种或更多种以上试验中,于以下浓度或剂量下,可证实式 I 化合物具有活性:

[0448] 试验 (a) : -IC₅₀ 在例如 0.001-10 μ M 范围内;

[0449] 试验 (b) : -IC₅₀ 在例如 0.001-10 μ M 范围内;

[0450] 试验 (e) : -IC₅₀ 在例如 0.001-10 μ M 范围内;

[0451] 试验 (c) : - 在例如 1-200mg/kg/ 天的剂量范围内具有活性;

[0452] 通过实施例的方式,表 A 举例说明了本发明代表性化合物的活性。表 A 第 2 栏表明试验 (a) 抑制 EGFR 酪氨酸激酶蛋白磷酸化的 IC₅₀ 值;第 3 栏表明试验 (a) 抑制 erbB2 酪氨酸激酶蛋白磷酸化的 IC₅₀ 值;第 4 栏表明上述试验 (b) 中抑制 KB 细胞增殖的 IC₅₀ 值;第 5 栏表明上述试验 (e) 中抑制来源于 MCF7 的细胞系中 erbB2 酪氨酸激酶蛋白磷酸化的 IC₅₀ 值:

[0453] 表 A

[0454]

实施例号	IC ₅₀ (μ M) 试验 (a) : 抑制 EGFR 酪氨酸激酶蛋白磷酸化	IC ₅₀ (μ M) 试验 (a) : 抑制 erbB2 酪氨酸激酶蛋白磷酸化	IC ₅₀ (μ M) 试验 (b) : 抑制 KB 细胞增殖	IC ₅₀ (μ M) 试验 (e) : 抑制 erbB2 酪氨酸激酶蛋白磷酸化
5	0.004	0.047	0.009	0.006
7	0.003	0.013	0.017	0.014
10	0.004	0.010	-	0.013

[0455] 发明的另一方面提供一种药用组合物,该药用组合物包含如上文定义的式 I 的喹啉衍生物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0456] 本发明的组合物可以为适用于口服使用的形式 (例如片剂、锭剂、硬或软胶囊剂、水性或油性悬浮液、乳剂、可分散粉剂或颗粒剂、糖浆剂或酞剂),适用于局部使用的形式 (如霜剂、膏剂、胶凝剂、水性或油性溶液或悬浮液),适用于吸入给药的形式 (如细分散粉末或液体气雾剂),适用于吹入给药的形式 (如细分散粉末剂) 或者为适用于非肠道给药的形式 (例如无菌水性或油性溶液,可以用于静脉、皮下、肌肉给药,或者为用于直肠给药的栓剂)。

[0457] 可以采用本领域熟知的各种常规药用赋形剂,通过常规方法来制备本发明的组合物。因此,打算用于口服给药的组合物可以含有如一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

[0458] 一种或多种赋形剂相结合以得到单一剂型的活性组分的量必须根据所治疗的

宿主以及具体的给药途径而变化。例如,打算用于人口服给药的制剂通常适合含有如 0.5mg-0.5g 活性药物(更适合为 0.5-100mg,如为 1-30mg),并且该制剂中还含有适量的赋形剂,赋形剂的量可以为组合物总重量的约 5% -98%。

[0459] 当然,根据医学领域公知的原则,当式 I 化合物用于治疗或预防目的时,其剂量大小应该根据动物或患者的疾病性质和严重程度、年龄和性别以及给药途径而变化。

[0460] 在将式 I 化合物用于治疗或预防目的时,一般是以例如日剂量为 0.1mg/kg-75mg/kg 体重的范围给药,必要时可以以数个分剂量给药。通常来讲,当采用胃肠外途径给药时,应该给予较低的剂量。因此,例如当静脉给药时,通常采用的剂量范围为如 0.1mg/kg-30mg/kg 体重。类似地,当吸入给药时,通常采用的剂量范围例如 0.05mg/kg-25mg/kg 体重。但是,优选口服给药,特别是以片剂的形式口服给药。一般而言,单位剂型中含有约 0.5mg-0.5g 本发明的化合物。

[0461] 我们发现本发明化合物具有抗增殖性质比如抗癌性质,该性质被认为是由其 erbB 家族受体酪氨酸激酶抑制活性特别是混合的 erbB2/EGF 性质引起的。

[0462] 因此,期望本发明化合物可用于治疗由 erbB 受体酪氨酸激酶单独或部分介导的痰病或病症,即所述化合物可用于在需要此种治疗的温血动物中产生 erbB 受体酪氨酸激酶抑制作用。因此,本发明化合物提供一种治疗恶性细胞的方法,该方法特征在于抑制受体酪氨酸激酶的一或多种 erbB 家族。具体地讲,本发明化合物可用于产生通过抑制 erbB 受体酪氨酸激酶单独或部分介导的抗增殖和 / 或前细胞凋亡和 / 或抗侵蚀作用。尤其是期望本发明化合物可用于预防或治疗对抑制一或多种 erbB 受体酪氨酸激酶敏感的那些肿瘤,这些受体酪氨酸激酶与驱动这些肿瘤细胞增殖和生存的信号传导步骤有关。因此,期望本发明化合物通过提供抗增殖作用,可用于治疗牛皮癣、良性前列腺 (BPH)、动脉粥样硬化和再狭窄和 / 或癌症,尤其是用于治疗 erbB 受体酪氨酸激酶敏感的癌症。这些良性或恶性肿瘤可影响任何组织,包括非固体肿瘤,如白血病、多发性骨髓瘤或淋巴瘤,以及固体肿瘤,如胆管、骨、膀胱、脑 / CNS、乳房、结肠直肠、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、神经元、食管、卵巢、胰腺、前列腺、肾、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫和女阴癌。

[0463] 本发明一方面提供用作药物的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0464] 本发明的再一个方面提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐在温血动物比如人中产生抗增殖作用的用途。

[0465] 因此,本发明的一个方面提供如前定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物比如人中产生抗增殖作用的药物中的用途。

[0466] 根据本发明的该方面的另一个特征,本发明提供在需要此类治疗的温血动物比如人中产生抗增殖作用的方法,该方法包括给予所述动物有效量的前述定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

[0467] 本发明的再一个方面提供前述定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗对抑制 erbB 受体酪氨酸激酶比如 EGFR 和 erbB2 的联合敏感的那些肿瘤的药物中的用途,所述受体酪氨酸激酶与导致肿瘤细胞增殖的信号传导步骤有关。

[0468] 本发明这一方面的再一个特征提供对抑制一或多种受体酪氨酸激酶的 erbB 家族比如 EGFR 和 erbB2 的联合敏感的那些肿瘤的一种预防或治疗方法,所述受体酪氨酸激酶与导致肿瘤细胞增殖和 / 或生存的信号传导步骤有关,该方法包括给予所述动物有效量的前

述定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

[0469] 根据发明的该方面的另一个特征,本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐在预防或治疗对抑制 erbB 受体酪氨酸激酶比如 EGFR 和 erbB2 的联合敏感的那些肿瘤中的用途,所述受体酪氨酸激酶与导致肿瘤细胞增殖的信号传导步骤有关。

[0470] 据本发明的另一个方面,本发明提供前述定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于提供联合的 EGFR 和 erbB2 酪氨酸激酶抑制作用的药物中的用途。

[0471] 根据本发明的该方面的另一个特征,本发明提供一种提供联合的 EGFR 和 erbB2 酪氨酸激酶抑制作用的方法,该方法包括给予所述动物有效量的前述定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

[0472] 根据本发明的该方面的另一个特征,本发明提供用于提供联合的 EGFR 和 erbB2 酪氨酸激酶抑制作用的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0473] 据本发明的该方面的另一个特征,本发明提供前述定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症(例如选自下列的癌症:白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、胆管、骨、膀胱、脑/CNS、乳房、结肠直肠、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、神经元、食管、卵巢、胰腺、前列腺、肾、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫和女阴癌)的药物中的用途。

[0474] 根据本发明的该方面的另一个特征,本发明提供一种在需要此种治疗的温血动物比如人中治疗癌症(例如选自下列的癌症:白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、胆管、骨、膀胱、脑/CNS、乳房、结肠直肠、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、神经元、食管、卵巢、胰腺、前列腺、肾、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫和女阴癌)的方法,该方法包括给予所述动物有效量的前述定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

[0475] 根据本发明的该方面的另一个特征,本发明提供一种用于治疗癌症(例如选自下列的癌症:白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、胆管、骨、膀胱、脑/CNS、乳房、结肠直肠、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、神经元、食管、卵巢、胰腺、前列腺、肾、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫和女阴癌)的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0476] 如上所述,治疗或预防性治疗一种具体疾病所需要的剂量大小将必须根据其它因素、所治疗的宿主、给药途径和所治疗疾病的严重程度而变化。

[0477] 上述定义的抗增殖治疗可以作为单一治疗方法单独使用,或者除本发明的喹唑啉衍生物外,还可以与常规的手术治疗方法、放射治疗或化学治疗方法相结合使用。此类化学治疗方法可以包括一种或多种下列各类抗肿瘤药:

[0478] (i) 医用肿瘤学中采用的抗增殖/抗肿瘤药,如烷化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝脲);抗代谢剂(如抗叶酸类(antifolates),例如氟代嘧啶类化合物(像 5-氟尿嘧啶和替加氟)、雷替曲塞、甲氨蝶呤、胞嘧啶阿拉伯糖苷和羟基脲);抗肿瘤抗生素(如蒽环霉素类,像阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、去甲氧柔红霉素、丝裂霉素-C、放线菌素和金霉素);抗有丝分裂剂(如长春花生物碱,像长春花新碱,长春碱、长春地辛和长春瑞滨,以及紫杉醇类(taxoids),像紫杉醇和泰索帝);和拓扑异构酶抑制剂(如表鬼臼毒类,像依托泊苷和替尼泊苷,安吡啶、拓扑特肯和喜树碱);

[0479] (ii) 胞抑制剂,如抗雌激素类(如他莫昔芬、托米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和 iodoxyfene),雌激素受体降低调节剂(如氟维司群),抗雄激素类(如比卡鲁胺、氟他

胺、尼鲁米特和乙酸环丙孕酮), LHRT 拮抗剂或 LHRT 激动剂(如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林), 孕激素类(如乙酸甲地孕酮), 芳香化酶抑制剂(如阿那曲唑、来曲唑、氟氨唑(vorazole) 和依西美坦) 以及 5α -还原酶抑制剂, 如非那雄胺;

[0480] (iii) 抑制癌细胞侵入剂(如金属蛋白酶抑制剂(如马立马司他) 和乌激酶纤溶酶原活化剂受体功能抑制剂);

[0481] (iv) 长因子功能抑制剂, 如此类抑制剂包括生长因子抗体、生长因子受体抗体(如抗 erbb2 抗体曲妥单抗 [HerceptinTM] 和抗 erbb1 抗体西妥昔单抗 [C225])、法尼基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸苏氨酸激酶抑制剂, 例如表皮生长因子家族的抑制剂(如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂 N -(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基) 喹唑啉-4-胺 (gefitinib, AZD1839)、 N -(3-乙炔基苯基-6,7-双(2-甲氧基乙氧基) 喹唑啉-4-胺 (erlotinib, OSI-774) 和 6-丙烯酰氨基- N -(3-氯-4-氟苯基-7-(3-吗啉代丙氧基) 喹唑啉-4-胺 (CI1033)), 例如血小板类生长因子家族的抑制剂以及肝细胞生长因子家族的抑制剂;

[0482] (v) 抗血管生成剂, 如那些抑制血管内皮生长因子的化合物, (例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗 [AvastinTM], 在国际专利申请 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 和 WO 98/13354 中公开的化合物) 以及那些通过其他机制起作用的化合物(如利诺胺, 整合蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂和制管张素);

[0483] (vi) 血管破坏剂, 如考布他汀 A4 和国际专利申请 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 和 W002/08213 中公开的化合物;

[0484] (vii) 反义治疗剂, 例如涉及以上所列靶向的药物(如 ISIS 2503, 一种抗-ras 反义药物);

[0485] (viii) 基因治疗途径, 包括如取代异常基因途径, 如异常 p53 或异常 BRCA1 或 BRCA2、GDEPT(涉及基因的酶前体药物的疗法) 途径, 如采用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些途径, 以及增强患者对化疗或放射疗法的耐受性的途径, 如多种药物抗性基因疗法; 和

[0486] (ix) 免疫治疗途径, 包括如增强患者肿瘤细胞的免疫原性的体外和体内途径, 如用细胞因子(如白细胞介素 2、白细胞介素 4 或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子) 转染, 降低 T-细胞无变应性途径, 采用转染免疫细胞(如细胞因子转染的树状细胞) 途径, 采用细胞因子转染的肿瘤细胞系的途径, 以及采用抗特异性抗体的途径。

[0487] 通过同时、顺序或分开给予治疗的各个组分, 可以进行此类联合治疗。此类联合产品可以在前述的剂量范围内使用本发明的化合物, 其它药用活性剂也在其批准的用量范围内使用。

[0488] 根据本发明的一个方面提供一种药用产品, 该产品包括前述定义的式 I 的喹唑啉衍生物以及用于癌症联合治疗的前述定义的其他抗肿瘤药。

[0489] 尽管式 I 化合物主要是用作温血动物(包括人) 的治疗药物, 但是需要时, 它们也可以用于抑制 erbB 受体酪氨酸蛋白激酶的作用。因此, 这些化合物还可以用作新的生物试验开发和新药理药物研究中的药用标准品。

[0490] 现通过以下非限制性实施例对本发明进行进一步说明, 其中, 除另有说明, 否则:

[0491] (i) 度均为摄氏度($^{\circ}\text{C}$); 所有操作均在室温或环境温度, 即在 18 - 25°C 的温度范围

内进行；

[0492] (ii) 有机溶剂经无水硫酸镁干燥；采用旋转蒸发器，在减压（600-4000；4.5-30mmHg）下，在不高于 60℃ 的浴温下进行溶剂的蒸发；

[0493] (iii) 层析指硅胶快速层析；薄层层析（TLC）在硅胶板上进行；

[0494] (iv) 通常反应过程之后进行 TLC 和 / 或分析性 LCMS，给出的反应时间仅供说明之用；

[0495] (v) 终产物均具有令人满意的质子核磁共振（NMR）光谱和 / 或质谱数据；

[0496] (vi) 所给的产率仅供说明之用，并不一定是通过认真研究流程得到的收率；如果需要更多的产物，可进行重复制备；

[0497] (vii) 当给出 NMR 数据时，除另有说明，NMR 数据以主要诊断质子的 δ 值形式给出，以相对于作为内标物的四甲基硅烷（TMS）的百万分之几（ppm）表示，采用全氘代二甲基（DMSO- d_6 ）为溶剂，在 400MHz 下测定；采用下列缩写：s，单峰；d，双峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多峰；b，宽峰；

[0498] (viii) 化学符号具有通常的意义；使用 SI 单位和符号；

[0499] (ix) 给出的溶剂比率为体积：体积（v/v）；和

[0500] (x) 质谱（MS）采用 70 电子伏特电子能量在化学电离（CI）方式下，应用直接暴露探针进行检测，离子化通过电喷雾进行；给出 m/z 值；通常仅报告表示母体质量的质子；除另有说明，质量离子表示为 $(MH)^+$ ；

[0501] (xi) 除另有说明，含有不对称取代的碳和 / 或硫原子的化合物未经拆分；

[0502] (xii) 当描述某一合成与先前实施例中所述类似时，所使用量的毫摩尔比率等同于所述先前实施例中使用的比率；

[0503] (xiii) 采用下列缩写：

[0504] DCM 二氯甲烷；

[0505] DMF N, N-二甲基甲酰胺；

[0506] DMA N, N-二甲基乙酰胺；

[0507] THF 四氢呋喃；

[0508] (xiv) 当描述一合成得到酸加成盐（如 HCl 盐）时，未证实该盐的具体化学计量；

[0509] (xv) 在实施例 1-12 中，除另有说明，报道的所有 NMR 数据均为游离碱物质，其在鉴定前由分离的盐转化为游离的碱的形式。

[0510] 实施例 1

[0511] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹啉的制备

[0512] 将 2-氯-N-甲基乙酰胺 (32mg, 0.3mmol) 逐滴加入 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹啉 (120mg, 0.3mmol)、碘化钾 (16mg, 0.1mmol) 和碳酸钾 (50mg, 0.36mmol) 混合物的乙腈 (5ml) 溶液中。回流下加热该混合物 1 小时。真空下蒸发溶剂后，残留物经二氯甲烷提取中。使用水和盐水洗涤有机溶液、经硫酸镁干燥。真空下蒸发溶剂后，残留物在硅胶上经色谱法纯化（洗脱剂：1% -2% 7N 甲酸铵 (methanolic ammonia) 的二氯甲烷溶液）生成标题化合物，为白色固体 (85mg, 60%)。

[0513] ^1H NMR 波谱：(CDCl_3) 1.98 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.87 (d,

3H), 3.07 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.49 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 8.49 (m, 1H), 8.71 (s, 1H); 质谱: MH^+ 474。

[0514] 用作起始原料的 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉如下制备:

[0515] 步骤 1

[0516] 6-乙酰氧基-4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐

[0517] 将 6-乙酰氧基-4-氯-7-甲氧基喹唑啉 (如 WO 01/66099 实施例 25-5 中制备, 6.00g, 23.8mmol) 和 3-氯-2-氟苯胺 (3.46g, 23.8mmol) 悬浮于异丙醇 (200ml) 中。将该混合物加热至 80°C 回流 3 小时。蒸发溶剂, 残留物从乙腈中结晶, 生成盐酸盐产物, 为浅粉色结晶固体 (8.16g, 92%);

[0518] 1H NMR: 2.37 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.34 (ddd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); 质谱: 362.4, 364.4。

[0519] 步骤 2

[0520] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-羟基-7-甲氧基喹唑啉

[0521] 将来自步骤 1 的 6-乙酰氧基-4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐 (8.72g, 21.9mmol) 溶解于甲醇中 (200ml)。加入浓氨水 (15ml), 搅拌下于 50°C 加热溶液 2 小时, 产生奶油样盐酸固体沉淀。经过滤收集固体, 经乙醚 (3×200ml) 洗涤, 并于 60°C 存在五氧化二磷下真空干燥生成产物, 为灰白色固体 (5.40g, 77%);

[0522] 1H NMR: 3.95 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.67 (br. s, 1H); 质谱: 320.4, 322.4。

[0523] 步骤 3

[0524] 6-[(1-叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基]氧基-4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉

[0525] 将来自步骤 2 的 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-羟基-7-甲氧基喹唑啉 (1870mg, 5.85mmol) 溶解于 DMA (50ml) 中。加入 (4-甲磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (如 Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, 49(7), 822-829 制备; 490mg, 1.76mmol) 和氟化铯 (890mg, 5.85mmol), 搅拌下加热该混合物至 85°C。在 2 小时、4 小时和 6 小时间歇, 向反应混合物中加入上述量的 (4-甲磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯和氟化铯。最后一次加入后再持续于 85°C 加热 6 小时。蒸发溶剂, 残留物在 DCM (150ml) 和 H₂O (150ml) 中分配。水层经 DCM (4×100ml) 萃取, 合并萃取液与 DCM 层。合并的 DCM 部分经 MgSO₄ 干燥并蒸发。残留物经色谱法纯化, 经 0-2.5% (7:1 MeOH/浓 NH₄OH 水溶液) 的 DCM 溶液洗脱。合并适当的部分并蒸发, 生成产物, 为浅褐色泡沫 (2.40g, 58%, 虑及 2.3 当量的残留 DMA);

[0526] 1HNMR : 1.40 (s, 9H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.68 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); 质谱: 503.5, 505.5。

[0527] 步骤 4

[0528] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉

[0529] 将来自步骤 3 的 6-[(1-叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基]氧基-4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉 (350mg, 0.70mmol) 溶解于三氟乙酸 (5ml) 中, 并放置该溶液 2

小时。蒸发过量的三氟乙酸,残留物经 DCM 共沸两次。残留物经色谱法纯化,使用 0-4% (7 : 1 MeOH/ 浓 NH_4OH 水溶液) 的 DCM 溶液洗脱。蒸发适当的部分生成产品,为灰白色固体 (270mg, 96%) ;

[0530] ^1H NMR : 1.53-1.64 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.64-2.72 (m, 2H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.56 (s, 1H) ; 质谱 : 403. 2, 405. 2.

[0531] 实施例 2

[0532] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-基-6-[[1-(N-甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉的制备

[0533] 室温下,将异氰酸甲酯 (20.4 μl , 0.33mmol) 逐滴加入 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉 (120mg, 0.3mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 的混合物中。室温搅拌该混合物 4 小时。真空蒸发溶剂后,残留物在硅胶上经色谱法纯化 (洗脱剂 : 2% 7N 甲酸铵的二氯甲烷溶液) 生成标题化合物,为白色固体 (100mg, 72%) 。

[0534] ^1H NMR 波谱 : (CDCl_3) 1.98 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.83 (d, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.48 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.70 (s, 1H) ; 质谱 : MH^+ 460.

[0535] 实施例 3

[0536] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉

[0537] 于 80 °C 加热 6-[[1-(N-(2-氯乙基)氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]-4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉 (204mg, 0.4mmol)、吡咯烷 (0.14ml, 1.6mmol) 和碘化钾 (134mg, 0.8mmol) 的二甲基乙酰胺 (3ml) 中的混合物 4 小时。冷却后真空蒸发溶剂,残留物在水、二氯甲烷中分配并经二氯甲烷萃取。有机层经水和盐水洗涤,硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂后,残留物在硅胶上经色谱法纯化 (洗脱剂 : 4% 7N 甲酸铵的二氯甲烷溶液) 生成标题化合物,为白色固体 (77mg, 36%) 。

[0538] ^1H NMR 波谱 : (CDCl_3) 1.78 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 3.33 (m, 4H), 3.75 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.36 (br s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.70 (s, 1H) ; 质谱 : MH^+ 543.

[0539] 通过 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉 (160mg, 0.4mmol) 与异氰酸 2-氯乙酯 (34 μl , 0.4mmol) 反应类似于实施例 2 制备用作起始原料的 6-[[1-(N-(2-氯乙基)氨基甲酰基)哌啶-4-基]氧基]-4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉。收率 : 200mg, 100%。 质谱 : MH^+ 508, 510.

[0540] 实施例 3

[0541] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(吗啉-4-基羰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉的制备

[0542] 将 4-吗啉基羰基氯 (3 μl , 0.3mmol) 逐滴加入冰冷的 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉 (120mg, 0.3mmol) 和二异丙基乙胺 (63 μl , 0.36mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 的混合物中,室温搅拌该混合物 18 小时。该混合物经二氯甲烷稀释,水和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂后,残留物在硅胶上经色谱法纯化

(洗脱剂:1-2% 7N 甲酸铵的二氯甲烷溶液)生成标题化合物,为白色固体(100mg,64%)。

[0543] ^1H NMR 波谱:(CDCl_3) 1.93(m, 2H), 2.05(m, 2H), 3.20(m, 2H), 3.29(m, 4H), 3.62(m, 2H), 3.70(m, 4H), 4.01(s, 3H), 4.64(m, 1H), 7.16(m, 2H), 7.20(s, 1H), 7.31(m, 2H), 8.49(m, 1H), 8.71(s, 1H); 质谱: MH^+ 516.

[0544] 实施例 5

[0545] 4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌啶-4-]氧基}喹唑啉

[0546] 将 2-氯-N-甲基乙酰胺(51mg, 0.47mmol)逐滴加入 4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉(200mg, 0.47mmol)、碘化钾(79mg, 0.47mmol)和碳酸钾(79mg, 0.57mmol)在二甲基乙酰胺(5ml)的混合物中。于 70°C 加热该混合物 1 小时。冷却后过滤固体,滤液经制备 HPLC-MS 体系的 HPLC 柱纯化(C18, 5 微米, 19mm 直径, 100mm 长度),使用包含 2g/1 甲酸铵水和乙腈混合物(梯度)洗脱生成标题化合物(55mg, 24%),为白色固体。

[0547] ^1H NMR 波谱:(CDCl_3) 1.98(m, 2H), 2.07(m, 2H), 2.44(m, 2H), 2.86(m, 2H), 2.87(d, 3H), 3.06(s, 2H), 4.01(s, 3H), 4.48(m, 1H), 7.07(m, 1H), 7.15(m, 1H), 7.20(s, 1H), 7.30(m, 2H), 8.32(m, 1H), 8.66(s, 1H); 质谱: MH^+ 492.

[0548] 用作原料的 4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉如下制备:

[0549] 将 3-氯-2,4-二氟苯胺(1.7g, 10.1mmol)和 5N 氯化氢的异丙醇(2ml)溶液加入 4-[(4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(4g, 10.1 mmol, PCT 国际申请 W0 2003082831, AstraZeneca)的异丙醇(50ml)溶液中。于 89°C 搅拌该混合物 3 小时。蒸发溶剂后,残留物在硅胶上经色谱法纯化(洗脱剂:5-10% 7N 甲酸铵的二氯甲烷溶液)生成 4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉(3.63g, 85%),为白色固体。

[0550] ^1H NMR 波谱:($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$): 2.15(m, 2H), 2.30(m, 2H), 3.34(m, 2H), 3.47(m, 2H), 4.01(s, 3H), 4.91(m, 1H), 7.03(m, 1H), 7.58(m, 2H), 7.90(s, 1H), 8.55(s, 1H); 质谱: MH^+ 421.

[0551] 实施例 6-10

[0552] 搅拌[4-({4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基]乙酸二盐酸盐(212mg, 0.4mmol)、1-羟基苯并三唑(66 mg, 0.48mmol)、二异丙基乙胺(0.14ml, 0.8mmol)、适当的胺(0.48mmol)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(92mg, 0.48mmol)的二氯甲烷悬浮液(5ml)2 小时。该混合物经水、10%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。蒸发溶剂后,残留物在硅胶上经色谱法纯化(洗脱剂:2-3% 7N 甲酸铵的二氯甲烷溶液)并在乙腈中研磨生成标题化合物。

[0553] 实施例 6

[0554] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-[[1-(N-乙基氨基甲酰基里基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基喹唑啉

[0555] 所用的胺为乙胺。

[0556] 收率:47mg, 24%; ^1H NMR 波谱:(CDCl_3) 1.17(t, 3H), 1.98(m, 2H), 2.09(m, 2H),

2.45(m, 2H), 2.87(m, 2H), 3.05(s, 2H), 3.33(m, 2H), 4.02(s, 3H), 4.49(m, 1H), 7.16(m, 4H), 7.30(s, 1H), 7.33(s br, 1H), 8.48(m, 1H), 8.71(s, 1H); 质谱: MH⁺488.

[0557] 实施例 7

[0558] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉

[0559] 所用的胺为 1-(2-氨基乙基)吡咯烷。

[0560] 收率: 53mg, 24%; ¹H NMR 波谱: (CDCl₃) 1.80(m, 4H), 1.98(m, 2H), 2.07(m, 2H), 2.45(m, 2H), 2.53(m, 4H), 2.62(t, 2H), 2.87(m, 2H), 3.07(s, 2H), 3.40(m, 2H), 4.02(s, 3H), 4.48(m, 1H), 7.16(m, 3H), 7.31(m, 2H), 7.55(s br, 1H), 8.50(m, 1H), 8.71(s, 1H); 质谱: MH⁺557.

[0561] 实施例 8

[0562] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[[1-(N-(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉

[0563] 所用的胺为 2-甲氧基乙胺。

[0564] 收率: 57mg, 28%; ¹H NMR 波谱: (CDCl₃) 1.98(m, 2H), 2.09(m, 2H), 2.45(m, 2H), 2.87(m, 2H), 3.07(s, 2H), 3.38(s, 3H), 3.48(s, 4H), 4.02(s, 3H), 4.49(m, 1H), 7.16(m, 3H), 7.31(m, 2H), 7.48(s br, 1H), 8.49(m, 1H), 8.71(s, 1H); 质谱: MH⁺518.

[0565] 实施例 9

[0566] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-6-[[-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基甲酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基喹唑啉

[0567] 所用的胺为 N, N-二甲基乙二胺。

[0568] 收率: 79mg, 37%; ¹H NMR 波谱: (CDCl₃) 1.98(m, 2H), 2.10(m, 2H), 2.26(s, 6H), 2.43(m, 4H), 2.88(m, 2H), 3.07(s, 2H), 3.37(m, 2H), 3.48(s br, 1H), 4.03(s, 3H), 4.49(m, 1H), 7.16(m, 3H), 7.31(m, 2H), 7.51(s br, 1H), 8.49(m, 1H), 8.71(s, 1H); 质谱: MH⁺531.

[0569] 实施例 10

[0570] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-([1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啶-4-基]氧基)喹唑啉

[0571] 所用的胺为 N-甲基哌嗪。

[0572] 收率: 64mg, 30%; ¹H NMR 波谱: (CDCl₃) 1.96(m, 2H), 2.11(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.40(m, 6H), 2.87(m, 2H), 3.24(s, 2H), 3.65(m, 4H), 4.02(s, 3H), 4.47(m, 1H), 7.16(m, 3H), 7.30(m, 1H), 7.33(s br, 1H), 8.48(m, 1H), 8.70(s, 1H); 质谱: MH⁺543.

[0573] 实施例 11

[0574] 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-([1-[2-(哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啶-4-基]氧基)喹唑啉

[0575] 使用实施例 6-10 的方法除了将 1-叔丁氧基羰基哌嗪用作胺并在水溶液操作后, 在二氯甲烷-三氟乙酸的 1:1 混合物 (3ml) 中搅拌残留物 90 分钟然后经 HPLC 纯化。

[0576] 收率: (自 0.56mmol 规模得到 150mg, 51%); ¹H NMR 波谱: (CDCl₃) 1.96(m, 2H), 2.11(m, 2H), 2.41(m, 2H), 2.87(m, 6H), 3.23(s, 2H), 3.59(m, 4H), 4.01(s, 3H), 4.46(m, 1H), 7.16(m, 3H), 7.29(s, 1H), 7.41(s br, 1H), 8.45(m, 1H), 8.70(s, 1H); 质谱: MH⁺529.

[0577] 用作起始原料的 [4-({4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基] 乙酸二盐酸盐如下制备:

[0578] 将氯乙酸叔丁酯 (1.43ml, 10mmol) 逐滴加入 4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉 (4.02g, 10mmol)、碘化钾 (1.66g, 10mmol) 和碳酸钾 (1.66g, 12mmol) 在二甲基乙酰胺 (50ml) 的混合物中。于 70°C 加热该混合物一小时。真空蒸发溶剂后, 残留物在水中研磨。过滤所得固体, 经水洗涤并经硅胶色谱法纯化 (洗脱剂: 2% 7N 甲酸铵的二氯甲烷溶液) 生成 [4-({4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基] 乙酸叔丁酯, 为白色固体 (3.0g, 60%)。

[0579] ^1H NMR 波谱: (CDCl_3) 1.48 (s, 9H), 2.01 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.49 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 8.70 (s, 1H); 质谱: MH^+ 517.

[0580] 室温家宝 [4-((4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基] 乙酸叔丁酯 (3.0g, 5.8mmol) 在 4N 氯化氢的二氧六环 (40ml) 中悬浮液 3 小时。高真空蒸发溶剂。残留物在乙醚中研磨, 过滤并经乙醚洗涤生成 [4-({4-(3-氯-2-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基] 乙酸, 为二盐酸盐 (3.1g, 100%)。质谱: MH^+ 461。

[0581] 实施例 12

[0582] 4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-({1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉

[0583] 使用实施例 6-10 的方法, 将 [4-({4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基] 乙酸二盐酸盐和 N-甲基哌嗪转化为标题化合物 (126mg, 56%)

[0584] ^1H NMR 波谱: (CDCl_3) 1.94 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.40 (m, 6H), 2.84 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.36 (s br, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.65 (s, 1H); 质谱: MH^+ 561。

[0585] 使用如实施例 11 中描述的相同方法, 由 4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉制备用作起始原料的 [4-({4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基] 乙酸二盐酸盐:

[0586] [4-({4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基] 乙酸叔丁酯 (2.56 g, 67%); 质谱: MH^+ 535。

[0587] [4-({4-(3-氯-2,4-二氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-基] 乙酸 (二盐酸盐, 2.45 g, 93%); 质谱: MH^+ 479。

[0588] 实施例 13

[0589] 药物组合物

[0590] 下面举例说明了如本文所述的例示性的本发明药物剂型 (活性成分被称为“化合物 X”), 用于人体内的治疗或预防应用:

[0591] (a) 片剂 I mg/片

[0592] 化合物 X 100

[0593] 乳糖 Ph. Eur. 182.75

- | | | |
|--------|-----------------------|-----------|
| [0594] | 交联羧甲基纤维素钠 | 12.0 |
| [0595] | 玉米淀粉糊 (5% w/v 糊) | 2.25 |
| [0596] | 硬脂酸镁 | 3.0 |
| [0597] | (b) 注射剂 I | (50mg/ml) |
| [0598] | 化合物 X | 5.0% w/v |
| [0599] | 1M 氢氧化钠溶液 | 15.0% v/v |
| [0600] | 0.1M 盐酸 (调节 pH 至 7.6) | |
| [0601] | 聚乙二醇 400 | 4.5% w/v |
| [0602] | 注射用水至 100% | |
- [0603] 可通过药学领域公知的常规方法获得上述制剂。例如片剂可通过一起混合各组分并压制混合物成片而制备。