

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03815201.0

C07D215/54

C07D215/22

C07D417/12

C07D409/12

C07D401/12

C07D405/12

[43] 公开日 2005 年 9 月 7 日

[11] 公开号 CN 1665787A

[22] 申请日 2003.4.29 [21] 申请号 03815201.0

[30] 优先权

[32] 2002. 4. 30 [33] US [31] 60/376,456

[86] 国际申请 PCT/US2003/013149 2003.4.29

[87] 国际公布 WO2003/093241 英 2003.11.13

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.27

[71] 申请人 惠氏控股公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 D·H·博舍利 Y·D·王

S·L·约翰逊 D·M·伯格

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 段晓玲

权利要求书 12 页 说明书 61 页

[54] 发明名称 7-取代-3-喹啉和 3-喹诺-4-酮甲腈的制备方法

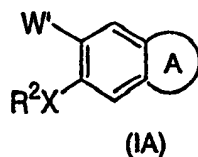
[57] 摘要

本发明提供一种制备 7-取代-3-喹啉甲腈以及用于制备 7-取代-3-喹啉甲腈及其药物学上可接受的盐的中间体的方法。该方法用三个步骤使 7-氟-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈转化为 7-取代-3-喹啉甲腈, 7-取代-3-喹啉甲腈抑制某些蛋白激酶的作用, 因此可用于治疗癌症。



ISSN 1008-4274

1. 一种制备式(I)的 7-取代-3-喹啉或喹诺酮甲腈的方法:



5 其中:  为下式结构环:



并且

X 选自 -O-、-S-、-NH- 和 -NR^{2'}-;

W' 为 H 或 -OR³;

10 q 为 0-5 的整数;

m 为 0-2 的整数;

n 为 2-5 的整数;

R¹ 为 1-6 个碳原子的烷基、3-10 个碳原子的环烷基、或芳基或杂芳基环, 所述芳基或杂芳基环任选与其它芳基或杂芳基环稠合, 所述
 15 任选稠合的芳基或杂芳基环可任选被 1-4 个取代基取代, 所述取代基
 独立选自 -J、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-CN、-N₃、-COOH、-CONH₂、
 -NHC(O)NH₂、-C(O)H、-CF₃、-OCF₃、-R⁴、-OR⁴、-NHR⁴、-NR⁴R⁴、
 -S(O)_mR⁴、-NHSO₂R⁴、-R⁵OH、-R⁵OR⁴、-R⁵NH₂、-R⁵NHR⁴、-R⁵NR⁴R⁴、
 -R⁵SH、-R⁵S(O)_mR⁴、-NHR⁶OH、-N(R⁴)R⁶OH、-N(R⁴)R⁶OR⁴、-NHR⁶NH₂、
 20 -NHR⁶NHR⁴、-NHR⁶NR⁴R⁴、-N(R⁴)R⁶NH₂、-N(R⁴)R⁶NHR⁴、-
 N(R⁴)R⁶NHR⁴R⁴、-OR⁶OH、-OR⁶OR⁴、-OR⁶NH₂、-OR⁶NHR⁴、-
 OR⁶NR⁴R⁴、-OC(O)R⁴、-NHC(O)R⁴、-NHC(O)NHR⁴、-OR⁵C(O)R⁴、-
 NHR⁵C(O)R⁴、-C(O)R⁴、-C(O)OR⁴、-C(O)NHR⁴、-C(O)NR⁴R⁴、-

$R^5C(O)H$ 、 $-R^5C(O)R^4$ 、 $-R^5C(O)OH$ 、 $-R^5C(O)OR^4$ 、 $-R^5C(O)NH_2$ 、 $-R^5C(O)NHR^4$ 、 $-R^5C(O)NR^4R^4$ 、 $-R^5OC(O)R^4$ 、 $-R^5OC(O)NH_2$ 、 $-R^5OC(O)NHR^4$ 和 $-R^5OC(O)NR^4R^4$ 以及 $-YR^7$ 基团，其中 Y 独立选自 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHOSO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、
 5 $-C(OH)H-$ 、 $-Q(C(R^8)_2)_q-$ 、 $-(C(R^8)_2)_q-$ 、 $-(C(R^8)_2)_qQ-$ 、 $-C\equiv C-$ 、顺式-和反式- $CH=CH-$ 以及 3-10 个碳原子的环烷基；

Q 为 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^9-$ ；

J 为选自氟、氯、溴和碘的卤素；

R^2 、 R^2 和 R^3 各自独立选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的
 10 链烯基或 2-6 个碳原子的链炔基，其中各个独立的烷基、链烯基或链炔基任选被 $-NO_2$ 、氰基或 $-QR^4$ 取代，或者 R^2 、 R^2 和 R^3 各自独立选自 $-(C(R^8)_2)_q$ -芳基、 $-(C(R^8)_2)_q$ -杂芳基、 $-(C(R^8)_2)_q$ -杂环基、 $-(C(R^8)_2)_n$ -Q- $(C(R^8)_2)_q$ -芳基、 $-(C(R^8)_2)_n$ -Q- $(C(R^8)_2)_q$ -杂芳基、 $-(C(R^8)_2)_n$ -Q- $(C(R^8)_2)_q$ -杂环基、 $-(C(R^8)_2)_n$ -Q- $(C(R^8)_2)_n$ -Q-芳基、 $-(C(R^8)_2)_n$ -Q- $(C(R^8)_2)_n$ -Q-杂芳
 15 基和 $-(C(R^8)_2)_n$ -Q- $(C(R^8)_2)_n$ -Q-杂环基，其中杂环基可任选在碳或氮上被选自 $-R^4$ 、 $-(C(R^8)_2)_q$ -芳基、 $-(C(R^8)_2)_q$ -杂芳基、 $-(C(R^8)_2)_q$ -杂环基、 $-(C(R^8)_2)_q$ - SO_2R^4 的取代基取代，或者杂环基可任选在碳上被 $-(C(R^8)_2)_q$ - QR^4 取代，或者杂环基可任选在氮上被 $-(C(R^8)_2)_n$ - QR^4 取代，并且其中芳基或杂芳基可任选被选自以下的取代基取代： $-NO_2$ 、氰基、 $-R^4$ 、 $-(C(R^8)_2)_q$ -芳基、 $-(C(R^8)_2)_q$ -杂芳基、 $-(C(R^8)_2)_q$ -杂环基、 $-(C(R^8)_2)_q$ - SO_2R^4
 20 和 $-(C(R^8)_2)_q$ - QR^4 ，并且进一步的前提条件是 R^2 和 R^2 可任选与它们连接的氮一起构成 3-8 元杂环，所述 3-8 元杂环还任选包含一个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述形成的杂环可任选在碳或氮上被基团 $-R^4$ 取代，或者所述杂环可任选在碳上被 $-(C(R^8)_2)_q$ - QR^4 取代，或者所述杂环可任选在氮上被 $-(C(R^8)_2)_n$ - QR^4 取代；
 25

R^4 为独立选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基和 2-6 个碳原子的链炔基的一价基团；

R^5 为独立选自 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链烯基和 2-6

个碳原子的链炔基的二价基团；

R^6 为 2-6 个碳原子的二价烷基；

R^7 为 3-10 个碳原子的环烷基环，其任选被一个或多个 1-6 个碳原子的烷基取代；或者为芳基或杂芳基环，所述芳基或杂芳基环任选与
 5 其它芳基或杂芳基环稠合，其中所述任选稠合的芳基或杂芳基环可任选被 1-4 个取代基取代，所述取代基选自芳基、 $-CH_2$ -芳基、 $-NH$ -芳基、 $-O$ -芳基、 $-S(O)_m$ -芳基、 $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-NHR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-NHSO_2R^4$ 、 $-R^5OH$ 、 $-R^5OR^4$ 、 $-R^5NH_2$ 、 $-R^5NHR^4$ 、
 10 $-R^5NR^4R^4$ 、 $-R^5SH$ 、 $-R^5S(O)_mR^4$ 、 $-NHR^6OH$ 、 $-NHR^6OR^4$ 、 $-N(R^4)R^6OH$ 、 $-N(R^4)R^6OR^4$ 、 $-NHR^6NH_2$ 、 $-NHR^6NHR^4$ 、 $-NHR^6NR^4R^4$ 、 $-N(R^4)R^6NH_2$ 、 $-N(R^4)R^6NHR^4$ 、 $-N(R^4)R^6NHR^4R^4$ 、 $-OR^6OH$ 、 $-OR^6OR^4$ 、 $-OR^6NH_2$ 、 $-OR^6NHR^4$ 、 $-OR^6NR^4R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)NHR^4$ 、 $-OR^5C(O)R^4$ 、 $-NHR^5C(O)R^4$ 、 $C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NHR^4$ 、
 15 $C(O)NR^4R^4$ 、 $-R^5C(O)H$ 、 $-R^5C(O)R^4$ 、 $-R^5C(O)OH$ 、 $-R^5C(O)OR^4$ 、 $-R^5C(O)NH_2$ 、 $-R^5C(O)NHR^4$ 、 $-R^5C(O)NR^4R^4$ 、 $-R^5OC(O)R^4$ 、 $-R^5OC(O)NH_2$ 、 $-R^5OC(O)NHR^4$ 和 $-R^5OC(O)NR^4R^4$ ；

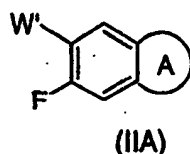
R^8 独立为 $-H$ 或 $-R^4$ ；

R^9 为 1-6 个碳原子的一价烷基；

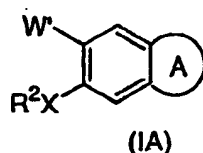
20 其中本文使用的芳基是指 6-12 个碳原子的单环或双环芳族环，
 本文使用的杂芳基是指 5 或 6 元芳族环，其包含 1-4 个选自氮、
 氧和硫的相同或不同杂原子；

杂环基是指包含 3-8 个环原子的饱和或部分不饱和单环基团，所述环原子选自碳、氮、氧和硫，并且具有至少 1 个、优选 1-4 个、更
 25 优选 1-2 个氮、氧或硫环原子；

该方法包括使下式(IIA)相应化合物:

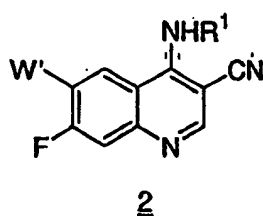


其中: \textcircled{A} 同前定义; 与式 R^2XH 化合物反应, 其中 X 选自 -S-、-O-、-NH-和-NR^{2'}-, 并且其中 R^{2'}和 R²同前定义, 或者 R^{2'}和 R²可任选与各自连接的氮一起构成杂环, 而且当 X 为 -O-或-S-时反应中存在碱, 获得式(IA)的 7-取代-3-喹啉甲腈:



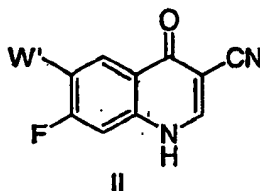
如果需要, 用常规技术将式(IA)化合物转化为相应的药物学上可接受盐; 同样如果需要, 用常规技术将相应的药物学上可接受盐转化为式(IA)化合物。

2. 权利要求 1 的方法, 其中用作原料的式 IIA 化合物为下式 2 的 7-氟-4-(取代氨基)-3-喹啉甲腈:

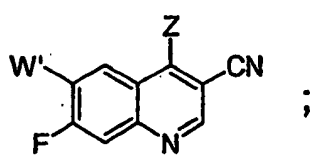


所述式 2 化合物通过一种包括下列步骤的方法制得:

15 a) 使式(II)的 7-氟-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈:

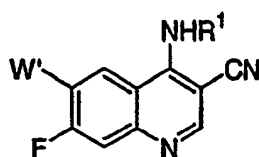


与卤化剂反应, 获得 7-氟-3-喹啉甲腈 1, 其中 Z 为 Cl 或 Br,



1

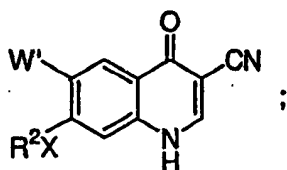
b) 在存在盐酸吡啶情况下，使式 1 产物 7-氟-3-喹啉甲腈与式 R^1NH_2 胺反应，获得权利要求 1 定义的下式 2 的 7-氟-4-(取代氨基)-3-喹啉甲腈：



2

5

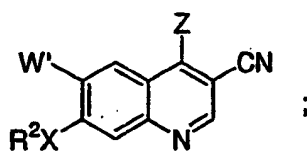
3. 权利要求 1 的方法，其中式 (IA) 产物为下式 3 的 7-取代-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈：



3

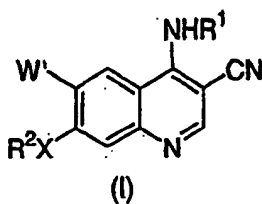
且式 3 化合物通过包括下列步骤的方法转化为式 (I) 化合物：

10 a) 其与卤化剂反应，获得 7-取代-4-卤代-3-喹啉甲腈 4，其中 Z 为 Cl 或 Br，



4

b) 在存在盐酸吡啶的情况下，使步骤 a) 的 7-取代-4-卤代-3-喹啉甲腈与胺 R^1NH_2 反应，获得式 (I) 的 7-取代-3-喹啉甲腈：



如果需要，用常规技术使式(I)化合物转化为相应的药物学上可接受盐；同样如果需要，用常规技术使相应的药物学上可接受盐转化为式(I)化合物。

- 5 4. 权利要求 1-3 任一项的方法，其中卤化剂为磷酰氯或磷酰溴。
5. 权利要求 1-4 任一项的方法，其中 R¹ 为取代的芳基。
6. 权利要求 1-4 任一项的方法，其中 R¹ 选自：
- 2,4-二氯-5-甲氧基苯基；
- 环戊基；
- 10 丁基；
- 3,4,5-三甲氧基苯基；
- 3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基；
- 2,4-二氯苯基；
- 2-氯-5-甲氧基苯基；
- 15 5-甲氧基-2-甲基苯基；
- 2,4-二甲基苯基。
7. 权利要求 1-6 任一项的方法，其中 X 为-O-或-S-，而且其中所述碱选自钾、氯化钾、钠和氯化钠。
8. 权利要求 7 的方法，其中所述碱为钠或氯化钠。
- 20 9. 权利要求 1-8 任一项的方法，其中 R² 选自一个下列基团：
- 2-丁炔基；
- 3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙基；
- 3-(1,1-二氧化-4-硫代吗啉基)丙基；
- 2-[2-(1-哌嗪基)乙氧基]乙基；
- 25 2-噻吩基甲基；

- 苄基; 乙基;
 苯基;
 2-甲氧基乙基;
 吡啶-4-基;
 5 2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基;
 2-(1-甲基-3-哌啶基)甲基;
 2-(1-甲基-4-哌啶基)甲基;
 2-(2-甲氧基)乙基;
 3-(二甲基氨基)丙基;
 10 3-(4-乙基-1-哌嗪基)丙基;
 (1-甲基哌啶-4-基)甲基;
 四氢-2H-吡喃-2-基甲基;
 3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基;
 (3-(二甲基氨基)丙基)甲基;
 15 (1-甲基哌啶-4-基)甲基;
 3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基;
 3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基;
 (1-乙基哌啶-4-基)甲基;
 (1-甲基哌啶-2-基)甲基;
 20 哌啶-4-基甲基;
 3-(二甲基氨基)丙基。

10. 权利要求 1-6 任一项的方法, 其中 X 为 -NH- 或 -NR^{2'}-, 而且其中 R^{2'} 和 R² 可任选与各自连接的氮一起构成杂环。

11. 权利要求 10 的方法, 其中 XR² 选自 4-甲基哌嗪-1-基或(4-吡咯烷-1-基哌啶-1-基)。

12. 权利要求 1-4 任一项的方法, 所述方法用于制备选自以下的化合物:

7-(2-丁炔基氧基)-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-喹

啉甲腈;

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙氧基)-6-甲氧基-3-喹啉甲腈;

5 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[3-(1,1-二氧化-4-硫代吗啉基)丙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈;

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-{2-[2-(1-哌嗪基)乙氧基]乙氧基}-3-喹啉甲腈;

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-噻吩基甲氧基)-3-喹啉甲腈;

10 7-苄氧基-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈;

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-乙基硫基-6-甲氧基-3-喹啉甲腈;

15 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-苯基硫基-3-喹啉甲腈;

4-环戊基氨基-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈;

4-丁基氨基-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈;

7-苄硫基-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈;

20 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(吡啶-4-基氧基)-3-喹啉甲腈;

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基]-3-喹啉甲腈;

25 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[2-甲氧基乙氧基]-3-喹啉甲腈;

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-3-喹啉甲腈;

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基-4-哌啶基)

- 甲氧基]-3-喹啉甲腈;
- 6-甲氧基-7-[2-甲氧基乙氧基]-4-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-3-喹啉甲腈;
- 6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-4-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-3-喹啉甲腈;
- 5 基]-3-喹啉甲腈;
- 4-[(3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-6-甲氧基-7-[2-(2-甲氧基)乙氧基]-3-喹啉甲腈;
- 4-[(3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-7-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈;
- 10 4-[(3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-7-[3-(4-乙基-1-哌嗪基)丙氧基]-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-[2-甲氧基乙氧基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]3-喹啉甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-乙氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)3-喹啉甲腈;
- 15 喹啉甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(四氢-2H-吡喃-2-基甲氧基)3-喹啉甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)3-喹啉甲腈;
- 20 4-[3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)-苯基氨基]-6-甲氧基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-喹啉-3-甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基]氨基]喹啉-3-甲腈;
- 4-[3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)-苯基氨基]-7-[[3-(二甲基氨基)丙基]氨基]-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;
- 25 基丙基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;
- 4-[3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)-苯基氨基]-7-[[3-(二甲基氨基)丙基]-甲基氨基]-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[3-(4-甲基)哌嗪-1-基]丙氧基]-

- 3-喹啉甲腈;
4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-喹啉甲腈;
4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈;
5 腈;
4-[(2,4-二氯苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲腈;
4-[(2,4-二甲基-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲腈;
10 4-[(2-氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲腈;
6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-[(5-甲氧基-2-甲基苯基)氨基]-喹啉-3-甲腈;
4-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲腈;
15 腈;
4-[(2,4-二氯苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈;
4-[(2,4-二甲基-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈;
20 6-甲氧基-4-[(5-甲氧基-2-甲基苯基)氨基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈;
4-[(2-氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈;
4-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈;
25 喹啉-3-甲腈;
4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈;
4-[(2-氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙

- 氧基]喹啉-3-甲腈;
 6-甲氧基-4-[(5-甲氧基-2-甲基苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈;
 4-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈;
 5 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-3-甲腈;
 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[(1-乙基哌啶-4-基)甲氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;
 10 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-2-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈;
 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)喹啉-3-甲腈;
 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[[3-(二甲基氨基)丙基]氨基]-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;
 15 6-甲氧基喹啉-3-甲腈;
 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[[3-(二甲基氨基)丙基](甲基)氨基]-6-甲氧基喹啉-3-甲腈; 和
 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(2-甲氧基乙基)氨基]喹啉-3-甲腈。
 20 13. 权利要求1的方法, 其用于制备选自以下的化合物:
 4-[(2,4-二氯苯基)氨基]-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲腈;
 6-丁氧基-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈;
 6-甲氧基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(4-苯氧基苯基氨基)-喹啉-3-甲腈;
 25 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基]喹啉-3-甲腈;
 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(3-吗啉-4-基丙基)

氨基]喹啉-3-甲腈;

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(2,2-二乙氧基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-4-[[4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]

5 氨基]喹啉-3-甲腈。

14. 权利要求 1 的方法, 其用于制备选自以下的化合物:

6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈;

6-甲氧基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈;

7-(2-甲氧基乙氧基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈。

7-取代-3-喹啉和 3-喹诺-4-酮甲脒的制备方法

5 发明背景

本发明涉及制备 7-取代-3-喹啉甲脒和用于制备 7-取代-3-喹啉甲脒及其药物学上可接受盐的中间体的方法。

10 蛋白激酶从 ATP 催化磷酸基转移到氨基酸残基(例如蛋白质上的酪氨酸、丝氨酸、苏氨酸或组氨酸)。对这些蛋白激酶的调节实质上是对不同细胞事件(包括增殖和转移)的控制。具体的蛋白激酶与不同病症有关,包括癌症[Traxler, P. M., Exp. Opin. Ther. Patents, 8, 1599(1998); Bridges, A. J., Emerging Drugs, 3, 279(1998)]、再狭窄[Mattsson, E., Trends Cardiovas. Med. 5, 200(1995); Shaw, Trends Pharmacol. Sci. 16, 401(1995)]、动脉粥样硬化[Raines, E. W., 15 Bioessays, 18, 271(1996)]、血管发生[Shawver, L. K., Drug Discovery Today, 2, 50(1997); Folkman, J., Nature Medicine, 1, 27(1995)]和骨质疏松症[Boyce, J. Clin. Invest., 90, 1622(1992)]以及中风(Paul, R. et al, Nature Medicine, 7(2), 222(2001))。有效制备作为酪氨酸蛋白激酶抑制剂用于癌症治疗的化合物是极其重要的。

20 WO9843960(US 6,002,008)公开了作为酪氨酸蛋白激酶抑制剂用于癌症治疗的化合物 3-喹啉甲脒衍生物。通过对目标化合物初始制备的有效方法已制备出上述化合物。然而,需要一种新型有效的用于制备 3-喹啉甲脒衍生物的重要中间体替代源。另外还需要一种制备 7-取代-3-喹啉甲脒的替代方法。

25 其它系列新型 3-喹啉甲脒(也是酪氨酸蛋白激酶高效抑制剂并且用于癌症治疗)公开于已经公开的申请 WO 00/18740。该申请介绍了制备 3-喹啉甲脒的合适方法,然而,本领域还需要更合适方法用于制备重要中间体和最终产物,它们用于制备治疗癌症的 3-喹啉甲脒。

因此，制备 7-取代-3-喹啉甲腈及促进其合成的中间体的方法具有重大意义。

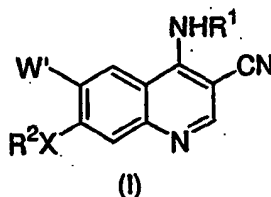
5 本发明目的之一是提供一种制备 7-取代-3-喹啉甲腈和中间体的替代方法，其中中间体用于制备 7-取代-3-喹啉甲腈，前者为癌症治疗的高效蛋白激酶抑制剂。

本发明提供一种制备 7-取代-3-喹啉甲腈的新方法，其通过置换 7-氟-4-(取代氨基)喹啉甲腈的 7-氟基团从而制备目标产物。

10 本发明还提供一种制备 7-取代-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈的新方法，其通过置换 7-氟-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈的 7-氟基团从而制备目标产物。

发明摘要

本发明提供一种制备式(I)的 7-取代-3-喹啉甲腈和其药物学上可接受盐的方法，



15

其中：

X 选自 -O-、-S-、-NH- 和 -NR²'-;

W¹ 为 H 或 -OR³;

q 为 0-5 的整数;

20

m 为 0-2 的整数;

n 为 2-5 的整数;

25

R¹ 为 1-6 个碳原子的烷基、3-10 个碳原子的环烷基或 6-12 个碳原子的芳基或杂芳基环，所述芳基或杂芳基环任选稠合其它芳基或杂芳基环，其中杂芳基为 5 或 6 元芳族环基团，其包含至少 1 个、至多 4 个选自 O、S 和 N 的杂原子；所述任选稠合的芳基或杂芳基环可任选被 1-4 个独立选自以下的取代基取代：-J、-NO₂、-NH₂、-OH、

-SH、-CN、-N₃、-COOH、-CONH₂、-NHC(O)NH₂、-C(O)H、-CF₃、
 -OCF₃、-R⁴、-OR⁴、-NHR⁴、-NR⁴R⁴、-S(O)_mR⁴、-NHSO₂R⁴、-R⁵OH、
 -R⁵OR⁴、-R⁵NH₂、-R⁵NHR⁴、-R⁵NR⁴R⁴、-R⁵SH、-R⁵S(O)_mR⁴、-NHR⁶OH、
 -N(R⁴)R⁶OH、-N(R⁴)R⁶OR⁴、-NHR⁶NH₂、-NHR⁶NHR⁴、-NHR⁶NR⁴R⁴、
 5 -N(R⁴)R⁶NH₂、-N(R⁴)R⁶NHR⁴、-N(R⁴)R⁶NHR⁴R⁴、-OR⁶OH、-OR⁶OR⁴、
 -OR⁶NH₂、-OR⁶NHR⁴、-OR⁶NR⁴R⁴、-OC(O)R⁴、-NHC(O)R⁴、
 NHC(O)NHR⁴、-OR⁵C(O)R⁴、-NHR⁵C(O)R⁴、-C(O)R⁴、-C(O)OR⁴、
 C(O)NHR⁴、-C(O)NR⁴R⁴、-R⁵C(O)H、-R⁵C(O)R⁴、-R⁵C(O)OH、
 -R⁵C(O)OR⁴、-R⁵C(O)NH₂、-R⁵C(O)NHR⁴、-R⁵C(O)NR⁴R⁴、-R⁵OC(O)R⁴、
 10 -R⁵OC(O)NH₂、-R⁵OC(O)NHR⁴ 和 -R⁵OC(O)NR⁴R⁴ 以及 -YR⁷ 基团，其
 中 Y 独立选自 -C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、
 NHSO₂-、-SO₂NH-、-C(OH)H-、-Q(C(R⁸)₂)_q-、-(C(R⁸)₂)_q-、-(C(R⁸)₂)_qQ-、
 -C≡C-、顺式-和反式-CH=CH-以及 3-10 个碳原子的环烷基；

Q 为 -O-、-S(O)_m-、-NH- 或 -NR⁹-；

15 J 为选自氟、氯、溴和碘的卤素；

R²、R^{2'}和 R³各自独立选 1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的链
 烯基或 2-6 个碳原子链炔基，其中每个独立的烷基、链烯基或链炔基
 任选被 -NO₂、氰基或 -QR⁴ 取代，或者 R²、R^{2'}和 R³各自独立选自 -
 (C(R⁸)₂)_q-芳基、-(C(R⁸)₂)_q-杂芳基、-(C(R⁸)₂)_q-杂环基、-(C(R⁸)₂)_n-Q-
 20 (C(R⁸)₂)_q-芳基、-(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_q-杂芳基、-(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_q-
 杂环基、-(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_n-Q-芳基、-(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_n-Q-杂
 芳基和 -(C(R⁸)₂)_n-Q-(C(R⁸)₂)_n-Q-杂环基，其中杂环基可任选在碳或氮
 上被选自 -R⁴、-(C(R⁸)₂)_q-芳基、-(C(R⁸)₂)_q-杂芳基、-(C(R⁸)₂)_q-杂环基、
 -(C(R⁸)₂)_q-SO₂R⁴ 的取代基取代，或者该杂环基可任选在碳上被 -
 25 (C(R⁸)₂)_q-QR⁴ 取代，或者该杂环基可任选在氮上被 -(C(R⁸)₂)_n-QR⁴ 取
 代，而且其中芳基或杂芳基可任选被选自以下的取代基取代：-NO₂、
 氰基、-R⁴、-(C(R⁸)₂)_q-芳基、-(C(R⁸)₂)_q-杂芳基、-(C(R⁸)₂)_q-杂环基、
 -(C(R⁸)₂)_q-SO₂R⁴ 和 -(C(R⁸)₂)_q-QR⁴，而且进一步的前提条件是 R² 和

R^2 可任选与它们所连接的氮一起构成杂环，其任选另外还包含一个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述形成的杂环可任选在碳或氮上被基团- R^4 取代，或者所述杂环可任选在碳上被 $-(C(R^8))_q-QR^4$ 取代，或者所述杂环可任选在氮上被 $-(C(R^8))_n-QR^4$ 取代；

5 R^4 为一价基团，独立选自1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的链烯基和2-6个碳原子链炔基；

R^5 为二价基团，独立选自1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的链烯基和2-6个碳原子的链炔基；

R^6 为2-6个碳原子的二价烷基；

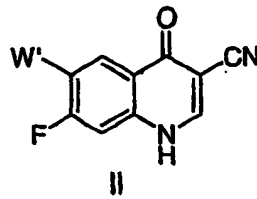
10 R^7 为3-10个碳原子的环烷基环，其任选被一个或多个1-6个碳原子的烷基取代；或者为芳基或杂芳基环，所述芳基或杂芳基环任选与其它芳基或杂芳基环稠合，其中任选稠合的所述芳基或杂芳基环可任选被1-4个选自以下的取代基取代：芳基、 $-CH_2$ -芳基、 $-NH$ -芳基、 $-O$ -芳基、 $-S(O)_m$ -芳基、 $-J$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-NHR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-NHSO_2R^4$ 、 $-R^5OH$ 、 $-R^5OR^4$ 、 $-R^5NH_2$ 、 $-R^5NHR^4$ 、 $-R^5NR^4R^4$ 、 $-R^5SH$ 、 $-R^5S(O)_mR^4$ 、 $-NHR^6OH$ 、 $-NHR^6OR^4$ 、 $-N(R^4)R^6OH$ 、 $-N(R^4)R^6OR^4$ 、 $-NHR^6NH_2$ 、 $-NHR^6NHR^4$ 、 $-NHR^6NR^4R^4$ 、 $-N(R^4)R^6NH_2$ 、 $-N(R^4)R^6NHR^4$ 、 $-N(R^4)R^6NHR^4R^4$ 、 $-OR^6OH$ 、 $-OR^6OR^4$ 、 $-OR^6NH_2$ 、 $-OR^6NHR^4$ 、 $-OR^6NR^4R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)R^4$ 、 $-NHC(O)NHR^4$ 、 $-OR^5C(O)R^4$ 、 $-NHR^5C(O)R^4$ 、 $C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $C(O)NHR^4$ 、 $-C(O)NR^4R^4$ 、 $-R^5C(O)H$ 、 $-R^5C(O)R^4$ 、 $-R^5C(O)OH$ 、 $-R^5C(O)OR^4$ 、 $-R^5C(O)NH_2$ 、 $-R^5C(O)NHR^4$ 、 $-R^5C(O)NR^4R^4$ 、 $-R^5OC(O)R^4$ 、 $-R^5OC(O)NH_2$ 、 $-R^5OC(O)NHR^4$ 和 $-R^5OC(O)NR^4R^4$ ；

25 R^8 独立为 $-H$ 或 $-R^4$ ；

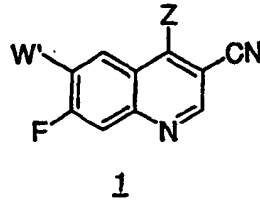
R^9 为1-6个碳原子的一价烷基；

该方法包含下列步骤：

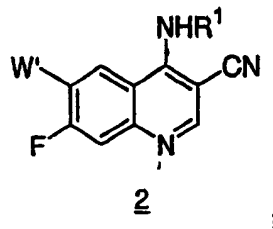
a) 使式(II)的7-氟-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈



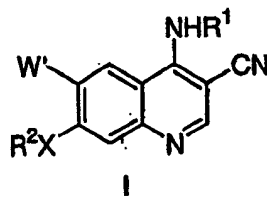
与式 $\text{PO}(\text{Z})_3$ 的卤化剂反应, 获得 7-氟-3-喹啉甲腈 1, 其中 Z 为 Cl 或 Br,



5 b) 使步骤 a) 式 1 的 7-氟-3-喹啉甲腈与式 R^1NH_2 的胺反应, 例如在存在盐酸吡啶情况下, 获得式 2 的 7-氟-4-(取代氨基)-3-喹啉甲腈

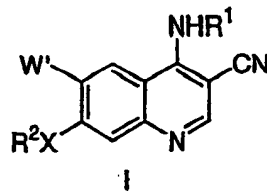


10 c) 使步骤 b) 式 2 的 7-氟-4-(取代氨基)-3-喹啉甲腈与式 R^2XH 化合物(其中 X 选自 -S-、-O-、-NH-和 -NR^{2'}-, R^2 和 R^2 同前定义, 或者 R^2 和 R^2 可任选与各自连接的氮一起构成杂环)反应, 而且当 X 为 -O- 或 -S- 时反应中存在碱, 获得式(I)的 7-取代-3-喹啉甲腈

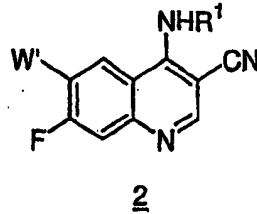


15 如果需要, 用常规方法使式(I)化合物转化为相应的药物学上可接受盐; 同样如果需要, 用常规方法使相应的药物学上可接受盐转化为式(I)化合物。

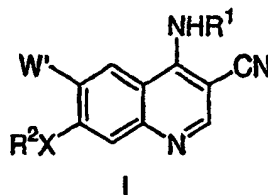
本发明还涉及一种制备式(I)的 7-取代-3-喹啉甲腈的方法,



其中变量同前定义，该方法包含以下步骤：使式 2 的 7-氟-4-(取代氨基)-3-喹啉甲腈

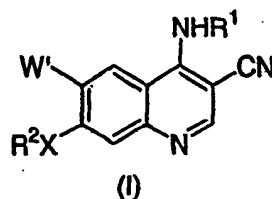


- 5 与式 R^2XH 化合物(其中 X 选自-S-、-O-、-NH-和-NR^{2'}-，且 R²和 R^{2'}同前定义，或者 R²和 R^{2'}可任选与各自连接的氮一起构成杂环)反应，而且当 X 为-O-或-S-时反应中存在碱，获得式(I)的 7-取代-3-喹啉甲腈，



- 10 如果需要，用常规方法使式(I)化合物转化为相应的药物学上可接受盐；同样如果需要，使相应的药物学上可接受盐转化为式(I)化合物。

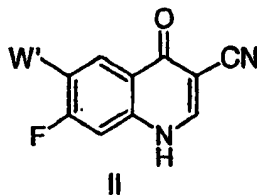
本发明还涉及一种制备式(I)的 7-取代-3-喹啉甲腈的方法，



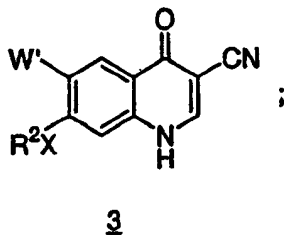
其中变量同前定义，

- 15 该方法包含下列步骤：

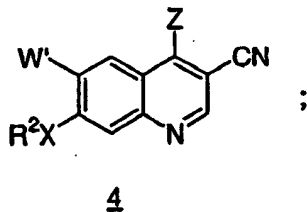
a) 使式(II)的 7-氟-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈



与式 R^2XH 化合物(其中 X 选自 -S-、-O-、-NH-和-NR^{2'}-，而且其中 R^{2'}和 R²同前定义，或者 R²和 R^{2'}任选与各自连接的氮一起构成杂环)反应，而且当 X 为-O-或-S-时反应中存在碱，获得式 3 的 7-取代-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈

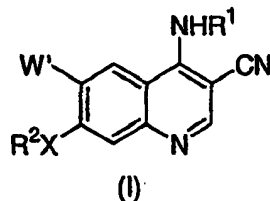


b) 使步骤 a) 的 7-取代-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈与例如式 $PO(Z)_3$ 的卤化剂反应，获得 7-取代-4-卤代-3-喹啉甲腈 4，其中 Z 为 Cl 或 Br



10

c) 使步骤 b) 的 7-取代-4-卤代-3-喹啉甲腈与胺 R^1NH_2 反应，例如存在盐酸吡啶的情况下，获得式(I)的 7-取代-3-喹啉甲腈

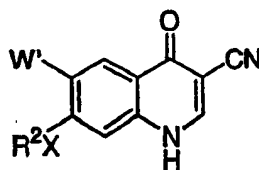


15

如果需要，用常规方法使式(I)化合物转化为相应的药理学上可接受盐；如果需要，用常规方法使相应的药理学上可接受盐转化为式(I)化合物。

本发明还涉及一种制备式 3 的 7-取代-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲

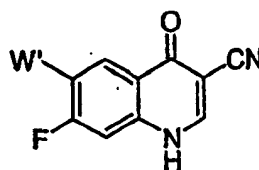
腈的方法，



3

其中变量同前定义，

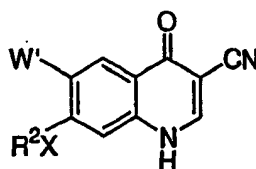
该方法包含以下步骤：使式(II)的 7-氟-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈



II

5

与式 R^2XH 化合物(其中 X 选自 -S-、-O-、-NH-和 -NR^{2'}-，而且其中 R²和 R^{2'}可任选与各自连接的氮一起构成杂环)反应，而且当 X 为 -O-或 -S-时反应中存在碱，获得式 3 的 7-取代-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈



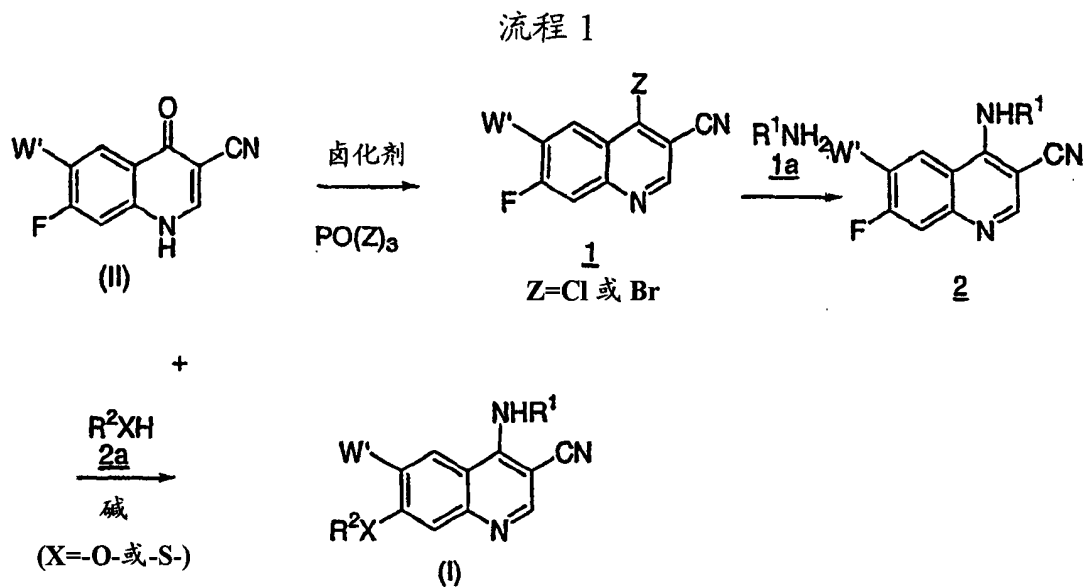
3

10

发明详述

本发明方法用以下反应流程举例说明。下面首先从流程 1 开始，介绍制备式(I)包括的本发明 7-取代-3-喹啉甲腈的路径。使式(II)的 7-氟-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈(其中 W'为 -H 或 -OR³)转化为 7-氟-3-喹啉甲腈 1(其中 Z 为氯或溴基团)，其方法是：用卤化剂处理，卤化剂包括但不限于磷酸氯和磷酸溴，无溶剂或任选存在助溶剂，助溶剂包括但不限于二氯甲烷；可在溶剂例如 2-乙氧基乙醇中、存在催化量或相当量的盐酸吡啶下使 7-氟-3-喹啉甲腈 1 与胺 R¹NH₂1a(其中 R¹

同前定义)进行反应, 形成中间体 7-氟-4-(取代氨基)-3-喹啉甲腈 **2**(其中 W'同前定义)。优选胺 R^1NH_2 **1a** 为取代的苯胺(其中 R^1 为取代的芳基)。用醇盐或硫醇盐阴离子置换 7-氟-4-(取代氨基)-3-喹啉甲腈 **2** 的 7-氟基团, 从而制得式(I)的 7-取代-3-喹啉甲腈。该反应可使用过量的醇 R^2OH 或硫醇 R^2SH 为溶剂进行, 或者可使用任选助溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜或 N-甲基吡咯烷酮。阴离子可用碱从醇或硫醇 **2a**(其中 X 为 O 或 S)产生。合适的碱包括钠、氯化钠、钾和氯化钾。优选碱为钠和氯化钠。如果可以的话, 用醇或硫醇 **2a**(其中 X 为 O 或 S)的钠盐商品。使式 R^2XH_2 **2a** 化合物(其中 X 为 -NH-、-NR^{2'}-, 而且其中 R^2 和 R^2' 可任选与其连接的氮一起构成杂环)反应, 获得式(I)的 7-取代-3-喹啉甲腈。



15 在本发明结构式中, R^1 的实例为 2,4-二氟-5-甲氧基苯基; 环戊基; 丁基; 3,4,5-三甲氧基苯基; 3-氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基; 2,4-二氟苯基; 2-氟-5-甲氧基苯基; 5-甲氧基-2-甲基苯基和 2,4-二甲基苯基。

20 在本发明结构式中, R^2 的实例为: 2-丁炔基; 3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙基; 3-(1,1-二氧化-4-硫代吗啉基)丙基; 2-[2-(1-哌嗪基)乙氧基]乙基; 2-噻吩基甲基; 苄基; 乙基; 苯基; 2-甲氧基乙基; 吡啶-4-

基; 2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基; 2-(1-甲基-3-哌啶基)甲基; 2-(1-甲基-4-哌啶基)甲基; 2-(2-甲氧基)乙基; 3-(二甲基氨基)丙基; 3-(4-乙基-1-哌嗪基)丙基; (1-甲基哌啶-4-基)甲基; 四氢-2H-吡喃-2-基甲基; 3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基; (3-(二甲基氨基)丙基)甲基 3-(4-甲基)哌嗪-1-基)丙基; 1-甲基哌啶-4-基)甲基; 1-甲基哌啶-4-基)甲基; 3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基; 3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基; (1-乙基哌啶-4-基)甲基; (1-甲基哌啶-2-基)甲基; 哌啶-4-基甲基和 3-(二甲基氨基)丙基。

通过本发明该方法制备的优选式(I)化合物选自:

7-(2-丁炔基氧基)-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈;

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙氧基)-6-甲氧基-3-喹啉甲腈;

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[3-(1,1-二氧化-4-硫代吗啉基)丙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈;

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-{2-[2-(1-哌嗪基)乙氧基]乙氧基}-3-喹啉甲腈;

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-噻吩基甲氧基)-3-喹啉甲腈;

7-苄氧基-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈;

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-乙基硫基-6-甲氧基-3-喹啉甲腈;

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-苄基硫基-3-喹啉甲腈;

4-环戊基氨基-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈;

4-丁基氨基-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈;

7-苄硫基-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈;

- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(吡啶-4-基氧基)-3-喹啉甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基]-3-喹啉甲腈;
- 5 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[2-甲氧基乙氧基]-3-喹啉甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-3-喹啉甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基-4-哌啶基)甲氧基]-3-喹啉甲腈;
- 10 6-甲氧基-7-[2-甲氧基乙氧基]-4-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-3-喹啉甲腈;
- 6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-4-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-3-喹啉甲腈;
- 15 4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-6-甲氧基-7-[2-(2-甲氧基)乙氧基]-3-喹啉甲腈;
- 4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-7-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈;
- 4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-7-[3-(4-乙基-1-哌嗪基)丙氧基]-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈;
- 20 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-[2-甲氧基乙氧基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]3-喹啉甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-乙氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)3-喹啉甲腈;
- 25 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(四氢-2H-吡喃-2-基甲氧基)3-喹啉甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)3-喹啉甲腈;

- 4-[3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)-苯基氨基]-6-甲氧基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-喹啉-3-甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-{[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基]氨基}喹啉-3-甲腈;
- 5 4-[3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)-苯基氨基]-7-{[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;
- 4-[3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)-苯基氨基]-7-{[3-(二甲基氨基)丙基]-甲基氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;
- 10 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[3-(4-甲基)哌嗪-1-基)丙氧基]-3-喹啉甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-喹啉甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈;
- 15 4-[(2,4-二氯苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲腈;
- 4-[(2,4-二甲基-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲腈;
- 20 4-[(2-氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲腈;
- 6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-[(5-甲氧基-2-甲基苯基)氨基]-喹啉-3-甲腈;
- 4-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲腈;
- 25 4-[(2,4-二氯苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈;
- 4-[(2,4-二甲基-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈;

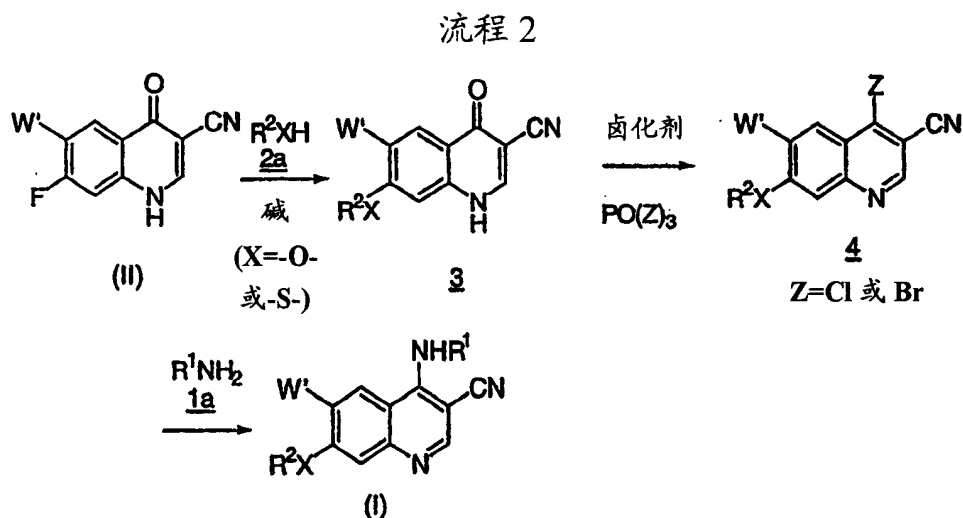
- 6-甲氧基-4-[(5-甲氧基-2-甲基苯基)氨基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈;
- 4-[(2-氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈;
- 5 4-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈;
- 4-[(2-氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈;
- 10 6-甲氧基-4-[(5-甲氧基-2-甲基苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈;
- 4-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈;
- 15 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-3-甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[(1-乙基哌啶-4-基)甲氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-2-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈;
- 20 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)喹啉-3-甲腈;
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-{[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;
- 25 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-{[3-(二甲基氨基)丙基](甲基)氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲腈; 和
- 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(2-甲氧基乙基)氨基]喹啉-3-甲腈。

流程 2 介绍了制备式(I)的 7-取代-3-喹啉甲腈的替代路径。用醇盐或硫醇盐阴离子, 通过 7-氟基团置换使式(II)的 7-氟-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈(其中 W'同前定义)转化为 7-取代-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈 3。该反应可这样进行: 用过量的醇或硫醇作为溶剂或任选助溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜或 N-甲基吡咯烷酮。阴离子用碱分别从醇或硫醇 2a(其中 X 为 O 或 S)产生。合适的碱包括钠、氯化钠、钾和氯化钾。优选碱为钠和氯化钠。常采用商售可得

5 的醇或硫醇 2a(其中 X 为 O 或 S)的钠盐。式(II)的 7-氟-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈与式 R²XH2a(其中 X 为 -NH-、-NR²- , 而且其中 R²和 R²可任选与其连结的氮一起构成杂环)的化合物反应, 获得 7-取代-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈 3。首先用卤化剂 PO(Z)₃(其中 Z 为氯或溴基团), 包括但不限于磷酸氯、磷酸溴, 反应无溶剂下进行或任选存在助溶剂, 包括但不限于二氯甲烷, 处理 7-取代-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈 3, 获得 7-取代-4-卤代-3-喹啉甲腈 4, 然后其进一步与胺 1a(其中 R¹同前定义)在溶剂例如 2-乙氧基乙醇中、存在催化量或相当量的盐酸吡啶下反应, 获得式(I)的 7-取代-3-喹啉甲腈。优选胺 R¹NH₂1a 为取代的苯胺(其中 R¹为取代的芳基)。

10

15



通过本发明该方法制备的优选式(I)化合物为: 4-[(2,4-二氯苯基)氨基]-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲腈;

6-丁氧基-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈;

6-甲氧基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(4-苯氧基苯基氨基)-喹啉-3-甲腈; 和

5 6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-4-{[4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]氨基}喹啉-3-甲腈。

通过本发明方法制备的优选式 3 化合物选自:

6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈;

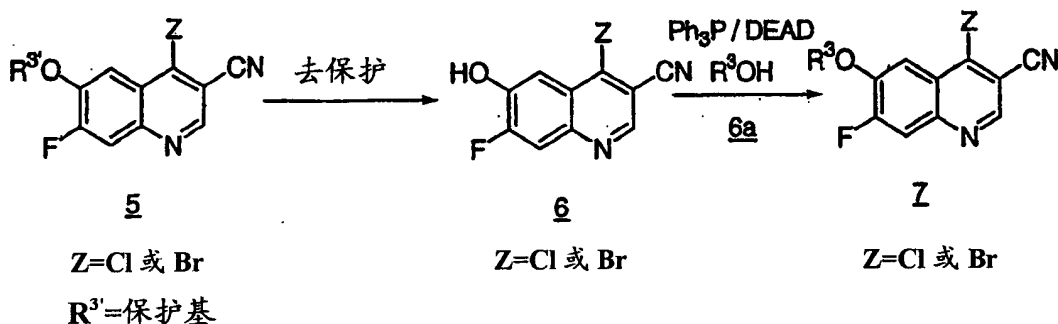
6-甲氧基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈; 和

10 7-(2-甲氧基乙氧基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈。

流程 3 显示了制备式(I)的 7-取代-3-喹啉甲腈的替代方法: 在 3-喹啉甲腈 5 的 C-6 上应用羟基保护基。保护基团为 R^3 , 包括但不限于苄基和异丙基等, 其可除去从而获得 6-羟基衍生物 6。具体来说, 若 R^3 为苄基保护基, 存在茴香硫醚下, 用三氟乙酸处理可获得需要的羟基。此外, 若 R^3 为异丙基保护基, 用三氯化铝处理可获得需要的 6-羟基衍生物 6。在溶剂例如四氢呋喃中、存在三苯基膦(Ph_3P) (其中 Ph 为苯基)和偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)下, 6-羟基衍生物 6 与醇 R^3OH 6a 进一步反应获得 4-卤代-3-喹啉甲腈 7。

20

流程 3

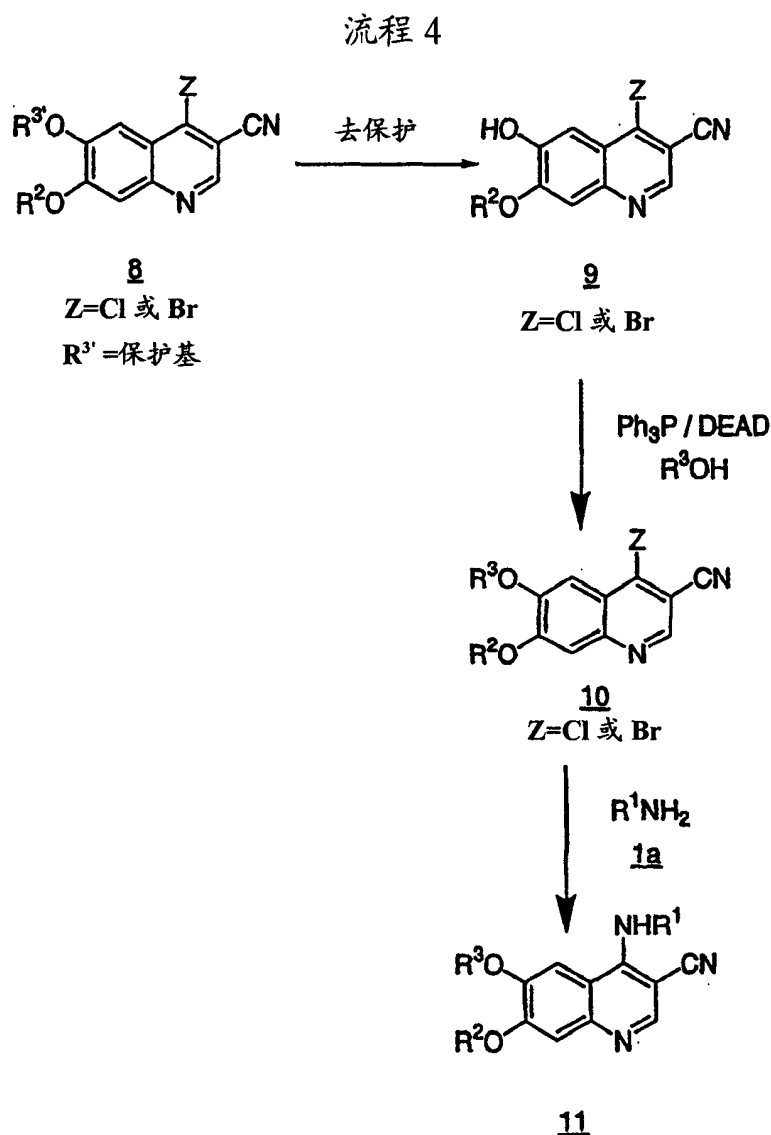


25

流程 4 显示了其它中间体的制备方法: 利用与流程 3 相同的去保护条件, 使 4-卤代-3-喹啉甲腈 8 (其 R^2 和 R^3 同前定义) 去保护获得 6-羟基喹啉 9。在溶剂四氢呋喃中、存在三苯基膦(Ph_3P) (其中 Ph 为

苯基)和偶氮二甲酸二乙酯(DEAD), 6-羟基衍生物 **9** 与醇 R^3OH **6a** 进一步反应获得 4-卤代-3-喹啉甲腈 **10**, 其可与胺 R^1NH_2 **1a** 进一步反应获得 7-取代-3-喹啉甲腈 **11**。优选胺 R^1NH_2 **1a** 为取代的苯胺(其中 R^1 为取代的芳基)。

5



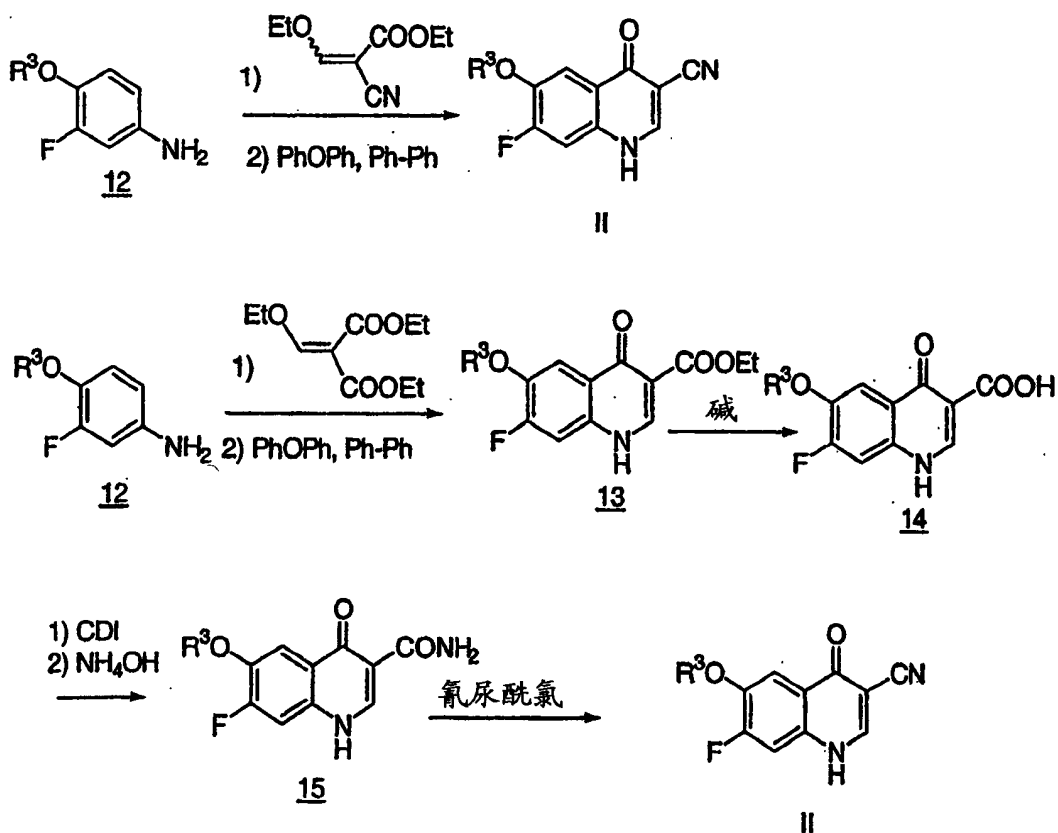
10

7-取代-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈 **3** 和 7-取代-4-卤代-3-喹啉甲腈 **4** 是制备式(I) 的 7-取代-3-喹啉甲腈的关键中间体。流程 5 显示制备其它关键中间体式(II)的 7-氟-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈的两种替代路径。一种是: 首先用(乙氧基亚甲基)氰基乙酸乙酯, 无溶剂或任

选存在助溶剂例如甲苯, 在约 60-120°C 处理苯胺 **12**, 然后热环化,

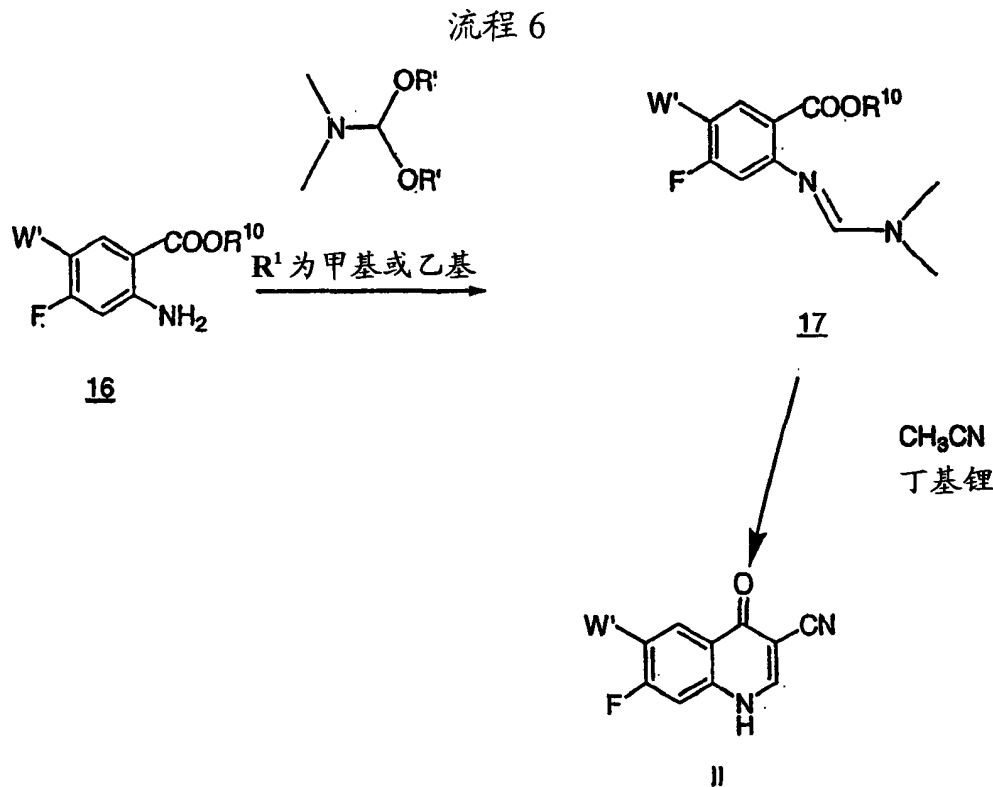
5 优选在低共熔溶剂体系中进行，低共熔溶剂体系包括 3: 1 的二苯醚 (Ph-O-Ph)和联苯(Ph-Ph)的混合物中，反应温度约 240-260°C，获得式 (II)的 7-氟-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈。另一种是：首先苯胺 12与(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯反应，无溶剂进行或任选存在助溶剂甲苯，反应温度约 60-120°C。然后热环化，优选在低共熔溶剂体系中进行，低共熔溶剂体系包括 3: 1 的二苯醚和联苯的混合物，在约 240-260°C 高温下进行反应，获得酯 13。优选在碱性条件例如氢氧化钠、醇类溶剂(例如乙醇)中、回流温度下，水解酯 13 获得羧酸 14。使羧酯 14 转化为伯酰胺 15，转化方法是：首先用活化剂(包括 N,N-羰基二咪唑 (CDI)或草酰氯)处理，然后加入氨气或优选氢氧化铵水溶液。在溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺中，用试剂例如氰尿酸对伯酰胺 15 脱水，获得式(II) 7-氟-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈。

流程 5



流程 6 显示了制备式(II)化合物的替代方法：使相应的邻氨基苯

甲酸或酯 16(其中 R¹⁰ 为 H 或 1-6 个碳原子的烷基)与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛或优选与 N,N-二甲基甲酰胺二乙基乙缩醛反应, 任选存在助溶剂甲苯, 反应温度约 100-130°C, 获得脒 17。优选由正丁基锂与乙腈反应产生的乙腈阴离子在惰性溶剂(例如四氢呋喃)中、
5 约-78°C 下与脒 17 反应获得式(II)化合物。



10 本发明化合物用以下物质制备: (a) 商售可得原料; (b) 可用文献介绍的方法制备的已知原料; 或(c) 本发明流程和实验方法介绍的新中间体。

15 这些反应在适于所用试剂和原料以及适合实现所需转化的溶剂中进行。有机合成领域技术人员应当明白, 分子上的不同官能团必须与化学转化的目的一致。对合成步骤的顺序、保护基(必要的话)以及去保护条件的判断应是必要的。原料上的取代基可能与某些反应条件不相容。这种对反应条件相容性取代基的限制, 对本领域技术人员而言是显而易见的。如果需要的话, 反应在适合的惰性气体下

进行。

药物学上可接受盐为以下有机酸和无机酸衍化形成的盐：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、甲磺酸和相似的已知的可接受酸。

5 本文使用的烷基是指 1-6 个碳原子的支链或直链基团，其任选被取代。

本文使用的链烯基是指 2-6 个碳原子的支链或直链基团，其任选被取代。该链具有至少一个双键。

10 本文使用的链炔基是指 2-6 个碳原子的支链或直链基团，其任选被取代。该链具有至少一个三键。

本文使用的烷氧基是指烷基-O-(其中烷基同前定义)。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和叔丁氧基。

15 本文使用的环烷基是指 3-10 个碳原子的饱和环系。优选 3 个或 7 个碳原子的环烷基。环烷基环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

20 本文使用的芳基是指 6-12 个碳原子的单环或双环芳族环。单环优选 6 元环而双环优选 8、9、10 或 12 元环结构。芳基的实例包括苯基、 α -萘基、 β -萘基、茚等，它们独立被一个或多个取代基取代，更优选被 1-4 个取代基取代。

25 本文使用的杂芳基是指非取代或任选取代的 5 或 6 元单环，其包含 1-4 个杂原子，尤其是 1 或 2 个杂原子，所述杂原子可相同或不同。杂原子优选氮、氧和硫，前提是杂芳基不包含 O-O 键、S-S 键或 S-O 键。具体实例包括噻吩、呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四唑、噻唑、噁唑、异噻唑、异噁唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噻二唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪和 1,3,5-三嗪。当杂原子为氮原子时，杂芳基环可氧化为相应的 N-氧化物，包括吡啶-N-氧化物，或者杂环可在一个碳原子上包含羰基，例如 1,3,4-噁

二唑-2-酮。

本文使用的双环杂芳基是指饱和或部分不饱和的稠合双环，其具有 8-20 个环原子，环原子包含 1-4 个可相同或不同的杂原子，所述杂原子独立选自氮、氧和硫，其任选被 1-3 个独立选定的相同或不同取代基取代，前提是双环杂芳基不包含 O-O 键、S-S 键或 S-O 键。具体实例包括：吡啶、2,3-二氢吡啶、2-吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、四氢喹啉、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并三唑、苯并噻唑、苯并噁唑、苯并异噁唑、1,2-苯并吡喃、噌啉、酞嗪、喹唑啉、1,8-萘啶、吡啶并[3,2-b]吡啶、吡啶并[3,4-b]吡啶、吡啶并[4,3-b]吡啶、吡啶并[2,3-d]嘧啶、嘌呤和蝶啶等。双环系的一个或两个环可部分饱和或全部饱和而且双环可在氮原子上氧化为相应的 N-氧化物，例如喹啉-N-氧化物，或者双环系可在一个碳原子上包含羰基，例如 2-二氢茚酮。

杂环基或杂环是指饱和或部分不饱和单环基团，其包含优选 3-8 个选自碳、氮、氧和硫的环原子，更优选 3-7 环原子并且最优选 5-6 个环原子，其具有至少 1 个氮、氧或硫环原子，优选 1-4 个，更优选 1-2 个。具体实例包括但不限于吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-二氧化物、哌啶、N-烷基哌啶、哌嗪、N-烷基哌嗪、吡咯烷、环乙亚胺、环氧乙烷、四氢噻吩、四氢呋喃、1,2-吡喃、1,4-吡喃、二噁烷、1,3-二氧戊环和四氢吡喃。杂环在三取代的氮原子上可氧化为相应的 N-氧化物，例如 N-乙基哌嗪-N-氧化物，或者杂环可在一个碳原子上包含羰基，例如吡咯烷酮。为了有助于进一步理解本发明，用下面的非限制性实施例说明本发明方法。

25 对比实施例 1

7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸乙酯

将 3-氟-4-甲氧苯胺(3.00 g, 21.26 mmol)和(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯(4.59 g, 21.26 mmol)的混合物于 110°C 加热 1 小时，然后冷

却至室温。加入己烷，过滤收集固体。将该物质悬浮于 45 mL 混合物(3: 1 的二苯醚: 联苯)后回流加热混合物 2 小时获得棕色溶液。冷却反应混合物至室温后加入己烷。过滤收集产生的固体，用己烷冲洗，获得 2.62 g 白色固体 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸乙酯，mp>300°C。

MS 265.9(M+H)⁺

元素分析 C₁₃H₁₂FNO₄

理论值: C, 58.87; H, 4.56; N, 5.28。

实测值: C, 58.66; H, 4.16; N, 5.14。

10

对比实施例 2

7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸

将 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸乙酯(2.2 g, 8.30 mmol)、13.2 mL 的 1N 氢氧化钠和 40 mL 乙醇的混合物回流加热 3 小时，然后冷却至室温。加入水后用乙酸酸化混合物。过滤收集产生的固体后用水冲洗，获得 1.90 g 白色固体 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸，mp 265-267°C。

MS 238.1(M+H)⁺

元素分析 C₁₁H₈FNO₄·1.2 H₂O

理论值: C, 51.04; H, 4.03; N, 5.41。

实测值: C, 50.98; H, 3.95; N, 5.33。

20

对比实施例 3

7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲酰胺

将 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉羧酸(1.0 g, 4.21 mmol)和 N,N'-羰基二咪唑(1.51 g, 9.28 mmol)在 14 mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中的混合物于 65°C 加热 2 小时后冷却至室温，将混合物倒入冰水浴中的 200 mL 氢氧化铵水溶液。于室温搅拌该溶液过夜，然后浓缩缩小体积。加入冰水后用乙酸酸化。过滤收集产生的固体后用水冲

25

洗, 获得 821 mg 白色固体 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲酰胺, mp >300°C。

MS 236.8(M+H)+

元素分析 $C_{11}H_9FN_2O_3 \cdot 0.2 H_2O$

5 理论值: C, 55.09; H, 3.94; N, 11.68。

实测值: C, 55.00; H, 3.63; N, 11.49。

对比实施例 4

7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈

10 将 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲酰胺(700 mg, 3.0 mmol)和氰尿酸氯(341 mg, 1.65 mmol)在 15 mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中的混合物于 65°C 加热 6 小时, 然后冷却至室温, 再加入 206 mg 氰尿酸氯。混合物于 65°C 加热 4 小时, 然后于室温搅拌过夜。将反应混合物倒入冰水中, 用饱和碳酸氢钠中和。过滤收集固体后用水和己烷冲洗, 获得 610 mg 粗产物。经快速柱色谱法提纯、用洗脱梯度 3% 甲醇的二氯甲烷-10% 甲醇的二氯甲烷洗脱, 获得 272 mg 的 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈, mp 147-149°C。

MS 216.8(M-H)-

元素分析 $C_{11}H_7FN_2O_2 \cdot 0.1$ 二氯甲烷

20 理论值: C, 58.80; H, 3.19; N, 12.36。

实测值: C, 59.06; H, 2.96; N, 11.97。

对比实施例 4

7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈的替代制备方法

25 将 3-氟-4-甲氧苯胺(15.31 g, 108 mmol)和(乙氧基亚甲基)氰基乙酸乙酯(18.36 g, 108 mmol)在甲苯中的混合物于 100-110°C 加热 4.5 小时, 然后冷却至室温。加入 1: 1 的己烷和乙酸乙酯的混合物, 将该混合物冰浴冷却。用己烷冲洗收集固体, 获得第一产物 26.10 g 和第二产物 1.24 g。将 2.0 g 该物质加入 18 mL 的混合物(3: 1 的二苯

醚：联苯)并加热至回流。将混合物回流加热 4 小时，然后冷却并倒入己烷中。过滤收集固体后用乙酸乙酯和己烷冲洗，获得 624 mg 棕色固体 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4,-二氢-3-喹啉甲腈。浓缩滤液，将残余物溶于乙酸乙酯后加入己烷。过滤收集产生的固体，获得 1.07 g 黄色固体 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈。

对比实施例 5

4-氟-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

将 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈(1.0 g, 4.59 mmol) 和 14 g 磷酸氯的混合物回流加热 30 分钟，然后真空浓缩。将残余物在碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。有机层用硫酸镁干燥，过滤后浓缩至硅胶上。经快速柱色谱法提纯、用洗脱梯度 1: 5 乙酸乙酯：己烷-1: 1 乙酸乙酯：己烷洗脱，获得 631 mg 的 4-氟-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈，mp 160-162°C。

MS 236.9(M+H)+

元素分析 $C_{11}H_6ClFN_2O$

理论值：C, 55.83; H, 2.56; N, 11.84。

实测值：C, 55.66; H, 2.84; N, 11.91。

对比实施例 6

6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈

将钠(84 mg, 3.67 mmol)加入 3.6 mL 的 2-甲氧基乙醇，混合物回流加热 90 分钟。加入 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4,-二氢-3-喹啉甲腈(200 mg, 0.92 mmol)，反应混合物回流加热 4 小时，然后于室温搅拌过夜。将反应混合物倒入冰水后用乙酸酸化。过滤收集固体，用乙酸乙酯和己烷冲洗，获得 234 mg 的 6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-氧代-1,4,-二氢-3-喹啉甲腈，mp >300°C。

MS 272.9(M-H)-

元素分析 $C_{14}H_{14}N_2O_4-0.15$ 乙酸乙酯

理论值: C, 60.99; H, 5.31; N, 9.75。

实测值: C, 61.12; H, 5.29; N, 9.49。

对比实施例 7

5 4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈

将6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-氧代-1,4,-二氢-3-喹啉甲腈(180 mg, 0.66 mmol)和 2.02 g 磷酸氯的混合物回流加热 40 分钟, 然后真空浓缩。将残余物加入水中, 加入碳酸氢钠水溶液将 pH 值调节为 8。过滤收集固体, 用水和己烷冲洗, 获得 169 mg 的 4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈, mp 178-180°C。

MS 292.9(M+H)+

元素分析 C₁₄H₁₄N₂O₄-0.60 H₂O

理论值: C, 55.39; H, 4.70; N, 9.23。

实测值: C, 55.23; H, 4.30; N, 8.87。

15

对比实施例 8

20 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

将 4-氯-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(4.12 g, 18 mmol)、2,4-二氯-5-甲氧基苯胺(4.56 g, 24 mmol) (Theodoridis, G. ; Pestic. Sci. 1990, 30, 259)和盐酸吡啶(2.31 g, 19.9 mmol)在 45 mL 的 2-乙氧基乙醇中的混合物于 120°C 加热 3 小时, 然后冷却至室温。将反应混合物加入碳酸氢钠水溶液后搅拌 20 分钟。过滤收集固体, 获得 4.89 g 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈, mp >260°C。

HRMS 理论值 392.03634; 实测值 392.03556(M+H)+

25 元素分析 C₁₈H₁₂Cl₂FN₃O₂-2.0 H₂O

理论值: C, 50.48; H, 3.77; N, 9.81。

实测值: C, 50.41; H, 2.82; N, 9.78。

对比实施例 9

4-环戊基氨基-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

将 4-氟-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(400 mg, 1.69 mmol)和环戊胺(307 mg, 3.72 mmol)在 11 mL 的 2-乙氧基乙醇中的混合物于 100°C 加热 1.5 小时, 然后冷却至室温。真空浓缩反应混合物, 向残余物加入碳酸氢钠水溶液。搅拌 20 分钟后, 过滤收集固体。经制备型薄层色谱法提纯、用 5% 甲醇的二氯甲烷洗脱, 然后用二乙醚和己烷研磨, 获得 359 mg 的 4-环戊基氨基-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈, mp 162-164°C。

10 MS 286.13(M+H)+
元素分析 $C_{16}H_{16}FN_3O \cdot 0.25 H_2O$
理论值: C, 66.31; H, 5.74; N, 14.50。
实测值: C, 66.38; H, 5.80; N, 14.45。

15 对比实施例 10

4-丁基氨基-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

将 4-氟-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(300 mg, 1.27 mmol)和丁胺(205 mg, 2.80 mmol)在 10 mL 的 2-乙氧基乙醇中的混合物于 80°C 加热 1.5 小时, 然后冷却至室温。真空浓缩反应混合物后向残余物加入碳酸氢钠水溶液。搅拌 20 分钟后, 过滤收集固体。经制备型薄层色谱法提纯、用 2% 甲醇的二氯甲烷洗脱, 获得 230 mg 的 4-丁基氨基-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈, mp 155-156°C。

20 MS 274.2(M+H)+
元素分析 $C_{15}H_{16}FN_3O \cdot 0.2 H_2O$
理论值: C, 65.06; H, 5.98; N, 15.17。
实测值: C, 65.02; H, 5.91; N, 15.03。

对比实施例 116-苄氧基-7-氟-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈

5 将 4-苄氧基-3-氟苯胺(6.06 g, 27.9 mmol) (US 5,622,967)和(乙氧基亚甲基)氰基乙酸乙酯(5.08 g, 30.0 mmol)的混合物于 120°C 加热 45 分钟, 然后冷却至室温。于 245°C, 将固体逐渐加入 3: 1 的二苯醚: 联苯的混合物。混合物于 245°C 加热 3 小时后冷却, 过滤收集固体, 用己烷和二乙醚冲洗, 获得 2.60 g 的 6-苄氧基-7-氟-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈, mp >250°C。

MS 293.1(M-H)-

10

对比实施例 126-苄氧基-4-氯-7-氟-3-喹啉甲腈

15 将 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈(645 mg, 2.19 mmol) 和 10 mL 磷酸氯的混合物于 115°C 加热 1.5 小时, 然后真空浓缩。用冰冷的氢氧化铵水溶液处理残余物, 过滤收集产生的固体。经快速柱色谱法提纯、用洗脱梯度 1%乙酸乙酯的己烷-6%乙酸乙酯的己烷洗脱, 获得 284 mg 的 6-苄氧基-4-氯-7-氟-3-喹啉甲腈, mp 159-160°C。

MS 313.13(M+H)+

元素分析 C₁₇H₁₀ClFN₂O

20 理论值: C, 65.15; H, 3.06; N, 8.82。

实测值: C, 65.29; H, 3.22; N, 8.96。

对比实施例 134-氯-7-氟-6-羟基-3-喹啉甲腈

25 将 6-苄氧基-4-氯-7-氟-3-喹啉甲腈(733 mg, 2.34 mmol)和 1 mL 茴香硫醚在 12 mL 三氟乙酸中的混合物回流加热 9 小时, 然后真空浓缩。用冰水处理残余物, 然后加入氢氧化铵水溶液碱化至 pH 值 9-10。过滤收集产生的固体, 用二乙醚冲洗。用 10%甲醇的乙酸乙酯萃取滤液。有机层用硫酸钠干燥, 过滤后真空浓缩。将残余物与最

初获得的固体合并，将该物质溶于 5% 甲醇的乙酸乙酯后吸收到硅胶上。经快速柱色谱法提纯、用洗脱梯度己烷-含逐渐增加乙酸乙酯量的己烷-5% 甲醇的乙酸乙酯洗脱，获得 260 mg 的 4-氯-7-氟-6-羟基-3-喹啉甲腈，mp >250°C。

- 5 MS 220.9(M-H)-
元素分析 $C_{10}H_4ClFN_2O$
理论值：C, 53.96; H, 1.81; N, 12.58。
实测值：C, 54.23; H, 2.02; N, 12.06。

10 对比实施例 14

4-氯-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈

- 向 4-氯-7-氟-6-羟基-3-喹啉甲腈(185 mg, 0.83 mmol)、三苯基膦(392 mg, 1.49 mmol)和乙醇(153 mg, 3.32 mmol)在 15 mL 四氢呋喃中的 0°C 混合物加入偶氮二甲酸二乙酯(260 mg, 1.80 mmol)。反应混合物于 0°C 放置 45 分钟，然后于室温搅拌过夜。真空浓缩反应混合物，经快速柱色谱法提纯、用洗脱梯度 1% 乙酸乙酯的己烷-5% 乙酸乙酯的己烷洗脱，获得 4-氯-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈，mp 165-166°C。

- 15 MS 251.0(M+H)+
元素分析 $C_{12}H_8ClFN_2O$
理论值：C, 57.50; H, 3.22; N, 11.18。
实测值：C, 57.24; H, 3.41; N, 11.09。

对比实施例 15

- 25 7-氟-6-甲氧基-4-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-3-喹啉甲腈

将 4-氯-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(500 mg, 2.11 mmol)、3,4,5-三甲氧基苯胺(515 mg, 2.81 mmol)和盐酸吡啶(270 mg, 2.33 mmol)在 20 mL 的 2-乙氧基乙醇中的混合物回流加热 4 小时，然后冷却至室温。将反应混合物倒入碳酸氢钠水溶液后于室温搅拌 15 分钟。经过滤收集

固体，在水和乙酸乙酯之间分配。有机层用硫酸镁干燥，过滤后真空浓缩。残余物用乙酸乙酯和二乙醚研磨，获得 512 mg 的 7-氟-6-甲氧基-4-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-3-喹啉甲腈，mp 215-217°C。

MS 384.10(M+H)+

5 元素分析 $C_{20}H_{18}Cl_2FN_3O_4 \cdot 0.8 H_2O$

理论值：C, 60.39; H, 4.97; N, 10.56。

实测值：C, 60.75; H, 4.86; N, 10.16。

对比实施例 16

10 2-氟-1-(2-甲氧基乙氧基)-4-硝基苯

将 2-氟-5-硝基酚(10.0 g, 63.7 mmol)、2-溴乙基甲醚(15.0 g, 107.9 mmol)和碳酸钾(26.5 g, 192 mmol)在 40 mL 的 N,N'-二甲基甲酰胺中的混合物于 70°C 加热 4 小时，然后冷却至室温并倒于冰上。经过滤收集固体，用水冲洗后干燥，获得 12.0 g 的 2-氟-1-(2-甲氧基乙氧基)-4-硝基苯，mp 62-63°C。

15 MS 216.02(M+H)+

元素分析 $C_9H_{10}FNO_4$

理论值：C, 50.24; H, 4.68; N, 6.51。

实测值：C, 50.24; H, 4.67; N, 6.49。

20

对比实施例 17

3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺

25 将 2-氟-1-(2-甲氧基乙氧基)-4-硝基苯(12.0 g, 55.7 mmol)、铁粉(10.3 g, 180 mmol)和氯化铵(14.5 g, 270 mmol)在 170 mL 乙醇和 50 mL 水中的混合物回流加热 1.5 小时，然后经硅藻土垫热过滤，用乙醇冲洗。冷却滤液至室温，经过滤除去沉淀的固体。浓缩滤液至小体积，在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用硫酸镁干燥，过滤后真空浓缩，获得 9.45 g 棕色液体 3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺。

MS 186.13(M+H)+

元素分析 $C_9H_{12}FNO_2 \cdot 0.2$ 当量 H_2O

理论值: C, 57.25; H, 6.62; N, 7.46。

实测值: C, 57.55; H, 6.27; N, 7.50。

5 对比实施例 18

4-氯-7-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈

按照对比实施例 4 的方法, 从 3-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺(6.39 g, 34.5 mmol)和(乙氧基亚甲基)氰基乙酸乙酯(5.84 g, 34.5 mmol)的混合物获得 7.62 g 棕色固体。按照对比实施例 5 的方法, 将该固体
10 转化为 6.0 g 的 4-氯-7-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈, mp 130-138°C。

MS 281.02, 282.98(M+H)+

元素分析 $C_{13}H_{10}ClFN_2O_2 \cdot 0.1$ 当量 H_2O

理论值: C, 55.27; H, 3.64; N, 9.92。

15 实测值: C, 55.02; H, 3.64; N, 9.64。

对比实施例 19

4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-7-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈

20 将 4-氯-7-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈(2.72 g, 9.7 mmol)、3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]-苯甲酰胺(US4973599) (2.56 g, 10.6 mmol)和盐酸吡啶(1.2 g, 10.4 mmol)在 35 mL 的 2-乙氧基乙醇中的混合物于 110°C 加热 1.5 小时后冷却至室温。经过滤收集固体, 用二乙醚冲洗后悬浮于饱和碳酸氢钠。搅拌 1.5 小时后, 经过滤收集固
25 体, 获得 2.92 g 的 4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-7-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈, mp 265-270°C。

MS 484.05(M+H)+

元素分析 $C_{23}H_{19}ClFN_5O_2S \cdot 1.7 H_2O$

理论值: C, 53.69; H, 4.39; N, 13.61。

实测值: C, 53.47; H, 4.11; N, 13.39。

对比实施例 20

5 4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

按照对比实施例 19 的方法, 从 4-氯-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈 (2.30 g, 9.72 mmol)、3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]-苯甲酰胺 (US4973599) (2.56 g, 10.6 mmol)和盐酸吡啶(1.2 g, 10.4 mmol)的混合物, 获得 3.00 g 的 4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈, mp 290-294°C。

MS 440.20, 442.21, 443.22(M+H)⁺

元素分析 C₂₁H₁₅ClFN₅OS-0.4 H₂O

理论值: C, 56.41; H, 3.56; N, 15.67。

实测值: C, 56.63; H, 3.25; N, 15.28。

15

对比实施例 21

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈

按照对比实施例 8 的方法, 从 4-氯-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈(197 mg, 0.78 mmol)、2,4-二氯-5-甲氧基苯胺(220 mg, 1.14 mmol)和盐酸吡啶(120 mg, 1.04 mmol)的混合物, 在快速柱色谱法提纯、用洗脱梯度二氯甲烷-1%甲醇的二氯甲烷洗脱后, 获得 183 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈, mp 184-186°C。

MS 406.0(M+H)

元素分析 C₁₉H₁₄Cl₂FN₃O₂-0.5 H₂O

25 理论值: C, 54.96; H, 3.64; N, 10.12。

实测值: C, 54.99; H, 3.59; N, 10.05。

对比实施例 22

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈

将 4-氯-7-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈(1.00 g, 3.59 mmol)、
5 2,4-二氯-5-甲氧苯胺(727 mg, 3.77 mmol)和盐酸吡啶(620 mg, 5.34 mmol)在 18 mL 的 2-乙氧基乙醇中的混合物于 100-105°C 加热 2 小时。将反应混合物冷却至室温，然后倒入冰冷的饱和碳酸氢钠溶液。收集固体后用水冲洗，然后用甲醇和二氯甲烷处理。过滤混合物后浓缩滤液。固体残余物用己烷成浆，经过滤收集固体，获得 1.15 g 的
10 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈，mp 170-172°C。

HRMS 理论值 436.06256; 实测值 436.06093(M+H)+

元素分析 C₂₀H₁₆Cl₂FN₃O₃·0.4 H₂O

理论值: C, 54.16; H, 3.81; N, 9.48。

15 实测值: C, 53.90; H, 3.89; N, 9.36。

对比实施例 23

6-苄氧基-4-羟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈

按照对比实施例 6 的方法，6-苄氧基-4-羟基-7-氟-3-喹啉甲腈和
20 2-甲氧基乙醇反应，获得 6-苄氧基-4-羟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈(86%产率)，mp >250°C。

MS 351.2(M+H)+

对比实施例 24

6-苄氧基-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈

按照对比实施例 12 的方法，6-苄氧基-4-羟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈与磷酸氯反应，获得 6-苄氧基-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈(67%产率)，mp 142-145°C。

MS 369.1(M+H)+

元素分析 $C_{20}H_{17}ClN_2O_3$

理论值: C, 65.13; H, 4.65; N, 7.60。

实测值: C, 64.92; H, 4.90; N, 7.48。

5 对比实施例 25

4-氯-6-羟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈

10 将 6-苄氧基-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈(512 mg, 1.39 mmol)和 0.9 mL 茴香硫醚在 7.5 mL 三氟乙酸中的混合物回流加热 3 小时后真空浓缩。残余物用冰水处理, 然后加入氢氧化铵水溶液碱化至 pH 值 9-10。所得悬浮液用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤后真空浓缩。用二乙醚研磨, 获得 302 mg 的 4-氯-6-羟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈, mp 174-175°C。

MS 279.0(M+H)+

元素分析 $C_{13}H_{11}ClN_2O_3 \cdot 0.8 H_2O$

15 理论值: C, 53.27; H, 4.33; N, 9.56。

实测值: C, 53.39; H, 4.36; N, 9.71。

对比实施例 26

6-丁氧基-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈

20 按照对比实施例 14 的方法, 4-氯-6-羟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈与三苯基膦、偶氮二甲酸二乙酯和正丁醇反应, 获得 6-丁氧基-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈(71%产率), mp 128-130°C。

MS 335.1(M+H)+

元素分析 $C_{17}H_{19}ClN_2O_3$

25 理论值: C, 60.99; H, 5.72; N, 8.37。

实测值: C, 61.05; H, 5.82; N, 8.10。

对比实施例 274-氯-7-氟-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)-3-喹啉甲腈

按照制备对比实施例 14 的方法, 4-氯-7-氟-6-羟基-3-喹啉甲腈与三苯基膦、偶氮二甲酸二乙酯和 4-(2-羟基乙基)吗啉反应, 获得 4-氯-7-氟-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)-3-喹啉甲腈(57%产率)。经制备型薄层色谱法、用 1% 甲醇的乙酸乙酯洗脱后获得分析样品, mp 163-164°C。

MS 336.1(M+H)+

元素分析 C₁₆H₁₅ClFN₃O₂-0.13 乙酸乙酯

理论值: C, 57.15; H, 4.66; N, 12.10。

10 实测值: C, 57.03; H, 4.60; N, 11.96。

对比实施例 284-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)-3-喹啉甲腈

15 按照对比实施例 8 的方法, 从 4-氯-7-氟-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)-3-喹啉甲腈(136 mg, 0.41 mmol)、2,4-二氯-5-甲氧基苯胺(90.5 mg, 0.47 mmol)和盐酸吡啶(95 mg, 0.82 mmol)的混合物, 经制备型薄层色谱法、用 7% 甲醇的二氯甲烷洗脱后, 获得 58 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)-3-喹啉甲腈, mp 166-20 168°C。

MS 488.9(M-H)-

元素分析 C₂₃H₂₁Cl₂FN₄O₃

理论值: C, 56.22; H, 4.31; N, 11.40。

实测值: C, 55.91; H, 4.44; N, 11.10。

25

对比实施例 296-甲氧基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈

将 200 mg(0.92 mmol)7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈(对比实施例 24)和 551 mg(5.50 mmol)N-甲基哌嗪在 1 mL 的 1-甲基-2-

吡咯烷酮中的混合物于 90°C 加热 8 小时, 然后于 105°C 再加热 16 小时。真空除去溶剂。向所得油状残余物加入 2 mL 水和 5 mL 甲醇。真空再次除去溶剂。粗产物经硅胶色谱法提纯、用洗脱梯度二氯甲烷/甲醇(9:1-4: 1)洗脱, 获得 152 mg 黄色固体 6-甲氧基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈, dec. >235°C。

$^1\text{HNMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 2.33(s, 3H), 3.13(宽 s, 4H), 3.32(宽 s, 4H), 3.89(s, 3H), 6.98(s, 1H), 7.43(s, 1H), 8.55(s, 1H), 12.43(宽 s, 1H)。

MS (ES, 阴离子模式): m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ 的理论值: 298.1, 实测值: 297.2(M-H)。

对比实施例 30

2-{\[(1E)-(二甲基氨基)亚甲基]氨基}-4-氟苯甲酸乙酯

将 2-氨基-4-氟苯甲酸(10.2 g, 65.8 mmol)和二甲基甲酰胺二乙基乙缩醛(58 mL)的悬浮液回流加热 6 h。冷却溶液至室温后真空浓缩。黑色油通过含水硅酸镁垫、用二氯甲烷洗脱, 获得 17.16 g 红色油状物 2-{\[(1E)-(二甲基氨基)亚甲基]氨基}-4-氟苯甲酸乙酯。

MS 239.1(M+H)+

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0.20 \text{H}_2\text{O}$

理论值: C, 59.59; H, 6.42; N, 11.58。

实测值: C, 59.84; H, 6.25; N, 11.29。

对比实施例 31

7-氟-4-羟基喹啉-3-甲腈

向含 2.5M 正丁基锂的四氢呋喃(53.6 mL, 134 mmol)在 54 mL 四氢呋喃中的溶液于 -78°C 滴加入乙腈(7.1 mL, 136 mmol)溶于 100 mL 四氢呋喃的溶液。于 -78°C 搅拌 10 min 后, 于 1.5 h 内加入 2-{\[(1E)-(二甲基氨基)亚甲基]氨基}-4-氟苯甲酸乙酯(14.5 g, 60.9 mmol)溶于 100 mL 四氢呋喃的溶液。于 -78°C 搅拌 2 h 后, 将反应温度缓慢升至 -10°C。

然后冷却混合物至 -78°C ，滴加入乙酸(18.3 g, 305 mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌 3 天。经过滤收集沉淀物，依次用四氢呋喃、水、二乙醚、乙酸乙酯、二乙醚冲洗，获得 7.95 g 灰白色固体 7-氟-4-羟基喹啉-3-甲腈， $\text{mp} >250^{\circ}\text{C}$ 。

- 5 MS 187.0(M-H)-
元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{FN}_2\text{O}\cdot 0.20 \text{H}_2\text{O}$
理论值: C, 62.63; H, 2.84; N, 14.61。
实测值: C, 62.55; H, 2.71; N, 14.29。

10 对比实施例 32
4-氟-7-氟喹啉-3-甲腈

将 7-氟-4-羟基喹啉-3-甲腈(2.02 g, 10.7 mmol)和几滴 N,N-二甲基甲酰胺在 16.0 mL 亚硫酸氯中的混合物回流加热 1.5 h。真空浓缩反应混合物，加入甲苯(20 mL)后再次真空浓缩混合物，获得 2.18 g 黄色固体 4-氟-7-氟喹啉-3-甲腈， $\text{mp} 163\text{-}165^{\circ}\text{C}$ 。

- 15 MS 207.0(M+H)+

对比实施例 33
4-[(2,4-二氟-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-3-喹啉甲腈

- 20 按照对比实施例 8 的方法，从 4-氟-7-氟-3-喹啉甲腈(2.10 g, 10.2 mmol)、2,4-二氟-5-甲氧基苯胺(2.15 g, 11.2 mmol)和盐酸吡啶(1.18 g, 10.2 mmol)的混合物，获得 1.78 g 的 4-[(2,4-二氟-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-3-喹啉甲腈， $\text{mp} 199\text{-}201^{\circ}\text{C}$ 。

- 25 MS 360.0(M-H)-
元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}\cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$
理论值: C, 55.28; H, 2.95; N, 11.38。
实测值: C, 55.45; H, 2.98; N, 11.13。

对比实施例 34

7-(2-甲氧基乙氧基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈

将氯化钠(500 mg, 12.5 mmol)和 7-氟-4-羟基喹啉-3-甲腈(1.30 g, 6.9 mmol)在 2-甲氧基乙醇(30 mL)中的混合物回流加热过夜。再次加入氯化钠(250 mg, 6.25 mmol), 回流加热反应混合物过夜。再加入氯化钠(250 mg, 6.25 mmol), 回流加热反应混合物 8 小时。冷却反应混合物至室温, 在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠之间分配。碱性层用含水 HCl 酸化, 经过滤收集产生的固体, 获得 1.05 g 白色固体 7-(2-甲氧基乙氧基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈, mp >250°C。

10 MS 243.1(M-H)-

分析 $C_{13}H_{12}N_2O_3 \cdot 0.25 H_2O$

理论值: C, 62.77; H, 5.07; N, 11.26。

实测值: C, 62.53; H, 4.68; N, 11.22。

15 对比实施例 35

4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲腈

按照对比实施例 32 的制备方法, 从 7-(2-甲氧基乙氧基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈(800 mg, 3.28 mmol)、亚硫酸氯和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺, 获得 748 mg 灰白色固体 4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲腈, mp 143-145°C。

20 MS 263.2(M+H)+

对比实施例 36

4-氯-6-甲氧基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-喹啉-3-甲腈

25 将 0.3 g(1.01 mmol)6-甲氧基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲腈在 5 mL 磷酰氯中的反应混合物于 105°C 加热 45 分钟。冷却后, 将混合物真空浓缩至干获得棕色固体。向固体加入 5 mL 甲苯, 再次浓缩溶液至干。向残余物滴加入冰冷却的饱和碳酸钠水溶液。用 5 X 25 mL 的 95: 5 混合物二氯甲烷/甲醇萃取混合物。有机

层用硫酸镁干燥。经过滤除去硫酸镁，真空除去溶剂，获得 0.255 g 黄色固体 4-氟-6-甲氧基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-喹啉-3-甲腈，mp 177-179°C。

MS (ES, 阳离子模式): m/z 理论值 $C_{16}H_{17}ClN_4O$: 316.1, 实测值: 317.0(M+H)⁺。

元素分析 $C_{16}H_{17}ClN_4O \cdot 0.1 H_2O$

理论值: C, 60.32; H, 5.36; N, 17.59。

实测值: C, 60.00; H, 5.35; N, 17.82。

按照类似于对比实施例 8 的制备方法，从相应取代的苯胺制备下面的对比实施例 37-41。

对比实施例 37

4-[(2,4-二氯苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基喹啉-3-甲腈

MP 226-229°C; 质谱 362.0(ES+)

15

对比实施例 38

4-[(2,4-二甲基-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基喹啉-3-甲腈

MP 152-153°C; 质谱 350.0(ES+)

20

对比实施例 39

4-[(2-氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基喹啉-3-甲腈

MP 237°C dec; 质谱 356.0(ES-)

对比实施例 40

25

7-氟-6-甲氧基-4-[(5-甲氧基-2-甲基苯基)氨基]-喹啉-3-甲腈

MP 169-171°C; 质谱 338.0(ES+)

对比实施例 414-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基喹啉-3-甲腈

MP 184-185°C; 质谱 320.1(ES-)

5 对比实施例 424-氟-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈

10 将 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-喹啉甲腈(1.5 g, 6.9 mmol)和(1-甲基哌啶-4-基)-甲醇(1.8 g, 13.7 mmol) (WO 200471212)和 60% 氢氧化钠矿物油分散液(0.8 g, 34.4 mmol)的混合物于 110°C 加热 2 小时。用甲醇猝灭反应混合物, 浓缩后与甲苯共沸, 获得 2.25 g 棕色固体。将该固体和磷酸氯(15 mL, 159 mmol)的混合物回流加热 30 分钟, 然后真空浓缩。残余物在碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷之间分配。有机层用硫酸钠干燥, 过滤后浓缩至硅胶上。经柱色谱法提纯、用洗脱梯度 1: 9 甲醇: 二氯甲烷-0.05: 1: 5 三乙胺: 甲醇: 二氯甲烷

15 洗脱, 获得 1.6 g 的 4-氟-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈, mp 166-168°C。

MS 346(M+H)⁺元素分析 C₁₈H₂₀ClN₃O₂-1 HCl+0.5 H₂O

理论值: C, 54.72; H, 5.54; N 10.50。

20 实测值: C, 54.72; H, 6.07; N 10.05。

实施例 17-(2-丁炔基氧基)-4-[(2,4-二氟-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

25 将 2-丁炔-1-醇(2.02 g, 28.8 mmol)和钠(65 mg, 1.53 mmol)的混合物于 120°C 加热 20 分钟。加入 4-[2,4-二氟-5-甲氧基苯基]氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(150 mg, 0.38 mmol), 反应混合物于 120°C 加热过夜, 然后冷却至室温。将反应混合物加入水中, 用乙酸酸化。过滤收集固体, 经快速柱色谱法提纯、用洗脱梯度 3: 7 乙酸乙酯:

己烷-1: 1 乙酸乙酯: 己烷洗脱, 获得 116 mg 的 7-(2-丁炔基氧基)-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈, mp 193-197°C.

MS 442.1(M+H)+

元素分析 $C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_3$

5 理论值: C, 59.74; H, 3.87; N, 9.50.

实测值: C, 59.65; H, 3.75; N, 9.30.

实施例 2

10 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙氧基)-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

将钠(48 mg, 2.1 mmol)在 2 mL 的 3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙醇中的混合物于 100°C 加热 20 分钟。加入 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(200 mg, 0.51 mmol), 反应混合物于 100°C 加热 7 小时, 然后冷却至室温。反应混合物在饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯之间分配。有机层用水冲洗, 硫酸钠干燥, 过滤后真空浓缩。残余物经快速柱色谱法提纯、用 1: 1 己烷: 乙酸乙酯洗脱, 获得 58 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7(3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙氧基)-6-甲氧基-3-喹啉甲腈, mp 178-180°C.

15 HRMS 理论值 503.16113; 实测值 503.16112(M+H)+

20 元素分析 $C_{25}H_{28}Cl_2N_4O_3 \cdot 1.2 H_2O$

理论值: C, 57.19; H, 5.84; N, 10.67.

实测值: C, 57.27; H, 6.19; N, 10.49.

实施例 3

25 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[3-(1,1-二氧化-4-硫代吗啉基)丙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

将钠(48 mg, 2.1 mmol)在 2 mL 的 3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)-1-丙醇(WO 20047212)中的混合物于 100°C 加热 1 小时。加入 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(200 mg, 0.51

mmol), 反应混合物于 100°C 加热 4 小时, 然后冷却至室温。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠, 经过滤收集固体。残余物经快速柱色谱法提纯、用 5% 甲醇的二氯甲烷洗脱, 获得 88 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[3-(1,1-二氧化-4-硫代吗啉基)丙氧基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈, mp 118-120°C。

HRMS 理论值 565.10735; 实测值 565.10674(M+H)+

元素分析 C₂₅H₂₆Cl₂N₄O₅S-1.1 H₂O

理论值: C, 51.30; H, 4.86; N, 9.57。

实测值: C, 51.11; H, 4.70; N, 9.26。

10

实施例 4

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-{2-[2-(1-哌嗪基)乙氧基]乙氧基}-3-喹啉甲腈

将钠(50 mg, 2.2 mmol)在 1 mL 的 2-[2-(1-哌嗪基)乙氧基]乙醇中的混合物于 120°C 加热 2 小时。加入 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(150 mg, 0.38 mmol), 反应混合物于 140-145°C 加热 2 小时, 然后冷却至室温。反应混合物在饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯之间分配。有机层用硫酸镁干燥, 过滤后真空浓缩。残余物经快速柱色谱法提纯、用洗脱梯度 3% 甲醇的二氯甲烷-1% 氢氧化铵和 30% 甲醇的二氯甲烷洗脱后, 用丙酮和己烷重结晶, 获得 124 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-{2-[2-(1-哌嗪基)-乙氧基]乙氧基}-3-喹啉甲腈, mp 88-90°C。

20

MS 273.4, 274.2

元素分析 C₂₆H₂₉Cl₂N₅O₄-1.5 H₂O-0.2 丙酮

理论值: C, 54.60; H, 5.70; N, 11.97。

实测值: C, 54.68; H, 5.75; N, 11.76。

25

实施例 5

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-噻吩基甲氧基)-3-喹啉甲腈

向氢氧化钠(37 mg, 1.54 mmol)在 3 mL 二甲亚砜中的混合物加入 2-噻吩甲醇(48 mg, 0.42 mmol)。于室温搅拌溶液 45 分钟。加入 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(150 mg, 0.38 mmol)，反应混合物于 100°C 加热过夜，然后冷却至室温。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠，经过滤收集固体。经快速柱色谱法提纯、用 1: 1 己烷: 乙酸乙酯洗脱，获得 61 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-噻吩基甲氧基)-3-喹啉甲腈，mp 194-196°C。

MS 485.9, 488.0(M+H)⁺

元素分析 C₂₃H₁₇Cl₂N₃O₃S

理论值: C, 56.80; H, 3.52; N, 8.64。

15 实测值: C, 56.71; H, 3.74; N, 8.46。

实施例 6

7-苄氧基-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

向氢氧化钠(122 mg, 3.04 mmol)在 6 mL 二甲亚砜中的混合物加入 苄醇(91 mg, 0.84 mmol)。于室温搅拌溶液 40 分钟。加入 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(300 mg, 0.76 mmol)，反应混合物于 100°C 加热 3 小时，然后冷却至室温并搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠，经过滤收集固体。经快速柱色谱法提纯、用 10%乙酸乙酯的二氯甲烷洗脱，获得 267 mg 的 7-苄氧基-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈，mp 198-200°C。

HRMS 理论值 480.08763; 实测值 480.08725(M+H)⁺

元素分析 C₂₅H₁₉Cl₂N₃O₃

理论值: C, 62.51; H, 3.99; N, 8.75。

实测值: C, 62.31; H, 4.20; N, 8.70。

实施例 7

5 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-乙基硫基-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

向氢氧化钠(82 mg, 2.04 mmol)在 6 mL 四氢呋喃中的混合物加入乙硫醇(77 mg, 1.12 mmol)的 6 mL 四氢呋喃。反应混合物于室温搅拌 2 小时。经注射管加入 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(200 mg, 0.51 mmol)溶于 7 mL 四氢呋喃的溶液, 反应混合物于 70°C 加热 5 小时, 然后冷却至室温。经真空浓缩反应物体积缩小, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。水层用乙酸乙酯萃取, 合并的有机层用水冲洗。有机层用硫酸镁干燥, 过滤后真空浓缩。残余物经快速柱色谱法提纯、用洗脱梯度 10%-30%乙酸乙酯的己烷洗脱, 获得 154 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-乙基硫基-6-甲氧基-3-喹啉甲腈, mp 212-214°C。

HRMS 理论值 434.04913; 实测值 434.04989(M+H)+

HRMS 理论值 867.09098; 实测值 867.09317(2M+H)+

元素分析 C₂₅H₁₉Cl₂N₃O₃-0.3 H₂O

20 理论值: C, 54.62; H, 4.03; N, 9.56。

实测值: C, 54.32; H, 4.06; N, 9.50。

实施例 8

25 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-苯基硫基-3-喹啉甲腈

将苯硫酚钠(181 mg, 1.37 mmol)和 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(100 mg, 0.27 mmol)在 3 mL 四氢呋喃中的混合物回流加热过夜。加入 N-甲基吡咯烷酮(2 mL), 将反应混合物于 120°C 加热 1 小时, 然后于 140°C 加热 45 min。再加入 100 mg

苯磺酸钠，将反应混合物于 140°C 加热 3 小时。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用硫酸钠干燥，过滤后真空浓缩。残余物经快速柱色谱法提纯、用 1: 4 乙酸乙酯: 己烷洗脱，获得 36 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-苯基硫基-3-喹啉甲腈，mp 220-222°C。

MS 481.7, 483.7(M+H)+

元素分析 C₂₄H₁₇Cl₂N₃O₂S

理论值: C, 54.62; H, 4.03; N, 9.56。

实测值: C, 54.32; H, 4.06; N, 9.50。

10

实施例 9

4-环戊基氨基-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈

将 4-环戊基氨基-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(150 mg, 0.53 mmol)和氯化钠(53 mg, 2.21 mmol)在 1.6 mL 的 2-甲氧基乙醇中的混合物回流加热 30 分钟，然后冷却至室温。反应混合物在碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。有机相用硫酸钠干燥，过滤后真空浓缩。经制备型薄层色谱法提纯、用 5% 甲醇的二氯甲烷洗脱，然后用甲醇和二乙醚研磨，获得 95 mg 的 4-环戊基氨基-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈，mp 87-90°C。

20

MS 342.23(M+H)+

元素分析 C₁₉H₂₃N₃O₃-0.20 H₂O

理论值: C, 65.12; H, 6.90; N, 11.99。

实测值: C, 64.88; H, 6.88; N, 12.13。

25

实施例 10

4-丁基氨基-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈

将 4-丁基氨基-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(150 mg, 0.55 mmol)和氯化钠(55 mg, 2.29 mmol)在 1.7 mL 的 2-甲氧基乙醇中的混合物回流加热 30 分钟，然后冷却至室温。反应混合物在碳酸氢钠水溶液和

乙酸乙酯之间分配。有机相用硫酸钠干燥，过滤后真空浓缩。经制备型薄层色谱法提纯、用 5% 甲醇的二氯甲烷洗脱，然后用二乙醚研磨，获得 135 mg 的 4-丁基氨基-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈，mp 99-102°C。

5 MS 330.24(M+H)+

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 0.94(t, 3H), 1.42(m, 2H), 1.70(m, 2H), 3.32(s, 3H), 3.33(s, 3H), 3.70-3.78(m, 4H), 4.23(m, 2H), 7.23(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.85(t, 1H), 8.31(s, 1H)。

10 实施例 11

7-苄硫基-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈

将氯化钠(169 mg, 4.2 mmol)、苄硫醇(145 mg, 1.2 mmol)和 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(250 mg, 0.64 mmol)在 1 mL 四氢呋喃中的混合物于 70°C 加热 1 小时，然后于室温搅拌过夜。加入 1 mL 二甲亚砜后形成溶液。向该溶液再加入氯化钠和苄硫醇，反应混合物于 100°C 加热。在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物。有机层用硫酸钠干燥，过滤后真空浓缩。残余物经制备型薄层色谱法提纯、用 1: 2 乙酸乙酯: 己烷洗脱，获得 150 mg 的 7-苄硫基-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-喹啉甲腈，mp 123-125°C。

20

MS 494.03(M-H)-

元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

理论值: C, 59.40; H, 3.99; N, 8.31。

实测值: C, 59.45; H, 3.98; N, 8.12。

25

实施例 12

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(吡啶-4-基氧基)-3-喹啉甲腈

将氯化钠(128 mg, 3.2 mmol)和 4-羟基吡啶(750 mg, 7.89 mmol)

在 5 mL 的 N,N'-二甲基甲酰胺中的混合物于 100°C 加热 1 小时。加入 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(200 mg, 0.51 mmol), 反应混合物于 130°C 加热 2 小时。再加入 21 mg 氢氧化钠, 反应混合物于 130°C 再加热 30 分钟。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用硫酸钠干燥, 过滤后真空浓缩。残余物经加热用甲醇和二氯甲烷提纯, 获得 130 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(吡啶-4-基氧基)-3-喹啉甲腈, mp 267-269°C。

MS 467.11(M+H)⁺

10 元素分析 C₂₃H₁₆Cl₂N₄O₃-0.2 乙酸乙酯

理论值: C, 58.89; H, 3.33; N, 11.55。

实测值: C, 58.84; H, 3.41; N, 11.60。

实施例 13

15 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基]-3-喹啉甲腈

将氢氧化钠(128 mg, 3.2 mmol)和 1-甲基-4-哌啶乙醇(180 mg, 1.25 mmol) [EP 0581538]在 5 mL 的 N,N'-二甲基甲酰胺中的混合物于 110°C 加热 1 小时。加入 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(200 mg, 0.51 mmol), 反应混合物于 135°C 加热 5 小时。随后于 4 小时内、130°C 下向反应混合物再加入 128 mg 氢氧化钠。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用硫酸钠干燥, 过滤后真空浓缩。残余物经制备型薄层色谱法提纯、用 20% 甲醇的二氯甲烷洗脱, 获得 105 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基]-3-喹啉甲腈, mp 190-191°C。

MS 515.19(M+H)⁺

元素分析 C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₃-1.0 H₂O

理论值: C, 58.53; H, 5.67; N, 10.50。

实测值: C, 58.65; H, 5.57; N, 10.34。

实施例 14

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[2-甲氧基乙氧基]-3-喹啉甲腈

将钠(118 mg, 5.11 mmol)和 2-甲氧基乙醇(5 mL)的混合物于
5 120-130°C 加热 3 小时。加入 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-
甲氧基-3-喹啉甲腈(500 mg, 1.28 mmol), 反应混合物于 120-125°C
加热 1 小时。升高反应混合物温度至 140-150°C 并持续 2.5 小时。将
反应混合物冷却至室温, 用含冰冷的碳酸氢钠水溶液稀释。经过滤
收集固体, 用水和己烷冲洗。经快速柱色谱法提纯、用 2%甲醇的二
10 氯甲烷洗脱, 获得 550 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧
基-7-[2-甲氧基乙氧基]-3-喹啉甲腈, mp 210-212°C。

MS 448.2(M+H)⁺

元素分析 C₂₁H₁₉Cl₂N₃O₄

理论值: C, 56.26; H, 4.27; N, 9.37。

15 实测值: C, 56.02; H, 4.16; N, 9.12。

实施例 15

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基-3-哌啶基)甲氧基]-3-喹啉甲腈

20 向 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈
(250 mg, 0.64 mmol)和 1-甲基哌啶-3-甲醇(165 mg, 1.28 mmol)溶于
6 mL 的 N,N'-二甲基甲酰胺的溶液于 135°C 逐渐加入氢氧化钠(92 mg,
3.8 mmol)。1 小时后于 135°C, 向反应混合物再加入 92 mg 氢氧化钠,
30 分钟后将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠。搅拌 15 分钟后, 经过滤
25 收集固体。残余物经快速柱色谱法提纯、用洗脱梯度 5%甲醇的二氯
甲烷-含 1%氢氧化铵的 10%甲醇/二氯甲烷洗脱。再次经快速柱色谱
法提纯、用洗脱梯度 5%甲醇的二氯甲烷-25%甲醇的二氯甲烷洗脱
后, 获得 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基-3-
哌啶基)甲氧基]-3-喹啉甲腈, mp 176-178°C。

MS 499.09(M-H)-

元素分析 $C_{25}H_{26}Cl_2N_4O_3 \cdot 0.3 H_2O$

理论值: C, 59.25; H, 5.29; N, 11.06。

实测值: C, 59.18; H, 5.20; N, 10.91。

5

实施例 16

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基-4-哌啶基)甲氧基]-3-喹啉甲腈

10 向 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈 (600 mg, 1.53 mmol) 和 1-甲基哌啶-4-甲醇 (395 mg, 3.06 mmol) (WO 20047212) 溶于 10 mL 的 N,N'-二甲基甲酰胺的溶液于 135°C 逐渐加入 15 氢氧化钠 (362 mg, 9.06 mmol)。45 分钟后将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠。搅拌 15 分钟后, 经过滤收集固体。残余物经快速柱色谱法提纯、用洗脱梯度 5% 甲醇的二氯甲烷-25% 甲醇的二氯甲烷洗脱。用 15 二乙醚研磨, 获得 396 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[2-(1-甲基-4-哌啶基)甲氧基]-3-喹啉甲腈, mp 200-202°C。

MS 501.3(M+H)+

元素分析 $C_{25}H_{26}Cl_2N_4O_3 \cdot 0.8 H_2O$

理论值: C, 58.21; H, 5.39; N, 10.86。

20

实测值: C, 58.19; H, 5.23; N, 10.67。

实施例 17

6-甲氧基-7-[2-甲氧基乙氧基]-4-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-3-喹啉甲腈

25 将氢氧化钠 (80 mg, 2.0 mmol) 和 6-甲氧基-7-氟-4-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-3-喹啉甲腈 (203 mg, 0.53 mmol) 在 2-甲氧基乙醇 (6 mL) 中的混合物回流加热 2 小时。再加入氢氧化钠 (80 mg, 2.0 mmol) 后, 反应混合物回流加热 4 小时。将反应混合物冷却至室温, 在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠之间分配。有机层用硫酸镁干燥, 过滤后真空浓缩。

残余物用乙酸乙酯和二乙醚研磨，获得 178 mg 的 6-甲氧基-7-[2-甲氧基乙氧基]-4-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-3-喹啉甲腈，mp 188-190°C。

MS 440.22(M+H)⁺

元素分析 C₂₃H₂₅N₃O₆·1.0 H₂O

5 理论值：C, 60.38; H, 5.95; N, 9.19。

实测值：C, 60.44; H, 5.98; N, 9.15。

实施例 18

10 6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-4-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-3-喹啉甲腈

按照实施例 15 的方法，使用 6-甲氧基-7-氟-4-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-3-喹啉甲腈(230 mg, 0.60 mmol)和 1-甲基哌啶-3-甲醇(200 mg, 1.55 mmol)，经快速柱色谱法、用洗脱梯度 3: 1 乙酸乙酯: 甲醇-2%氢氧化铵水溶液的 3: 1 乙酸乙酯: 甲醇洗脱，获得 143 mg 的
15 6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-4-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-3-喹啉甲腈，mp 65°C(软化)。

MS 493.26(M+H)⁺

元素分析 C₂₇H₃₂N₄O₅·2.5 H₂O

理论值：C, 60.32; H, 6.94; N, 10.42。

20 实测值：C, 60.28; H, 6.71; N, 10.35。

实施例 19

25 4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-6-甲氧基-7-[2-(2-甲氧基)乙氧基]-3-喹啉甲腈

将钠(78 mg, 3.4 mmol)在 2 mL 的 2-(2-甲氧基乙氧基)乙醇中的混合物于 100°C 加热 1 小时。加入 4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(300 mg, 0.68 mmol)，反应混合物于 140°C 加热 3.5 小时，然后冷却至室温。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠，经过滤收集固体，用水冲洗。经快速柱色谱法提

纯、用洗脱梯度 2%甲醇的二氯甲烷-3%甲醇的二氯甲烷洗脱，从丙酮和己烷重结晶，获得 262 mg 的 4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-6-甲氧基-7-[2-(2-甲氧基)乙氧基]-3-喹啉甲腈，mp 222-224°C。

- 5 MS 540.35, 542.39(M+H)⁺
 元素分析 C₂₆H₂₆ClN₅O₄S·0.5 H₂O
 理论值: C, 56.87; H, 4.96; N, 12.76。
 实测值: C, 56.75; H, 4.78; N, 12.72。

10 实施例 20

· 4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-7-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈

- 按照实施例 19 的方法，用 4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-7-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈(300 mg, 0.62 mmol)和 2 mL 的 3-二甲基氨基-1-丙醇，获得 115 mg 的 4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-7-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈，mp 194-203°C。

- MS 567.31(M+H)⁺, 284.16(M+2H)²⁺
 元素分析 C₂₈H₃₁ClN₆O₃S·1.4 H₂O
 理论值: C, 56.77; H, 5.75; N, 14.19。
 实测值: C, 56.61; H, 5.35; N, 13.90。

实施例 21

- 25 4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-7-[3-(4-乙基-1-哌嗪基)丙氧基]-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈

按照实施例 15 的方法，用 4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-7-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈(300 mg, 0.62 mmol)和 1-乙基-4-(3-羟基丙基)哌嗪(540 mg, 3.1 mmol)，获得 155 mg 的 4-({3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}氨基)-7-[3-(4-乙基-1-

哌嗪基)丙氧基]-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈, mp 188-190°C。

MS 318.68(M+2H)+2

元素分析 $C_{32}H_{38}ClN_7O_3S \cdot 1.0 H_2O$

理论值: C, 58.74; H, 6.16; N, 14.99。

5 实测值: C, 58.84; H, 5.91; N, 14.73。

实施例 22

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-[2-甲氧基乙氧基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]3-喹啉甲腈

10 按照实施例 15 的方法, 用 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-[2-甲氧基乙氧基]-3-喹啉甲腈(300 mg, 0.69 mmol)和 1-甲基哌啶-4-甲醇(178 mg, 1.38 mmol), 经制备型薄层色谱法、用 20%甲醇的乙酸乙酯洗脱后, 获得 165 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-[2-甲氧基乙氧基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-喹啉甲腈, mp 153-155°C。

MS 545.19(M+H)+

元素分析 $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_4 \cdot 0.7 H_2O$

理论值: C, 58.11; H, 5.67; N, 10.04。

15 实测值: C, 58.04; H, 5.74; N, 9.99。

20

实施例 23

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-乙氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)3-喹啉甲腈

25 按照实施例 17 的方法, 从 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈(138 mg, 0.34 mmol)和 2-甲氧基乙醇, 获得 105 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-乙氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)3-喹啉甲腈, mp 215-217°C。

MS 462.1(M+H)+

元素分析 $C_{22}H_{31}Cl_2N_3O_4 \cdot 0.3 H_2O$

理论值: C, 56.49; H, 4.66; N, 8.99。

实测值: C, 56.59; H, 4.64; N, 8.95。

实施例 24

5 6-丁氧基-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈

将 6-丁氧基-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈(184 mg, 0.55 mmol)、2,4-二氯-5-甲氧基苯胺(127 mg, 0.66 mmol)和盐酸吡啶(76 mg, 0.66 mmol)在 5 mL 的 2-乙氧基乙醇中的混合物于 120°C 加热 7 小时。
10 将反应混合物冷却至室温, 真空浓缩。向残余物加入二乙醚, 收集固体并将固体悬浮于饱和碳酸氢钠水溶液。搅拌 1 小时后, 经过滤收集固体, 用水冲洗。经制备型薄层色谱法提纯、用 7% 甲醇的二氯甲烷洗脱, 获得 93 mg 的 6-丁氧基-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈, mp 166-167°C。

15 MS 488.0(M-H)-

元素分析 $C_{24}H_{25}Cl_2N_3O_4 \cdot 0.5 H_2O$

理论值: C, 57.72; H, 5.25; N, 8.41。

实测值: C, 57.67; H, 4.93; N, 8.49。

20 实施例 25

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(四氢-2H-吡喃-2-基甲氧基)-3-喹啉甲腈

按照实施例 15 的方法, 从 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-乙氧基-7-氟-3-喹啉甲腈(250 mg, 0.64 mmol)和四氢吡喃-2-甲醇, 获得
25 177 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(四氢-2H-吡喃-2-基甲氧基)-3-喹啉甲腈, mp 193-196°C。

MS 485.9(M-H)-

元素分析 $C_{24}H_{23}Cl_2N_3O_4$

理论值: C, 59.03; H, 4.75; N, 8.60。

实测值: C, 59.06; H, 4.84; N, 8.39。

实施例 26

5 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)3-喹啉甲腈

按照实施例 15 的方法, 从 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)-3-喹啉甲腈(102 mg, 0.21 mmol)和 2-甲氧基乙醇, 获得 86 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)3-喹啉甲腈, mp 158-159°C。

10 MS 544.9(M-H)-

元素分析 $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_5 \cdot 1.3 H_2O$

理论值: C, 54.70; H, 5.40; N, 9.81。

实测值: C, 54.57; H, 5.24; N, 9.79。

15 实施例 27

4-[3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)-苯基氨基]-6-甲氧基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-喹啉-3-甲腈

20 将 200 mg(0.455 mmol)的 4-[3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)-苯基氨基]-7-氟-6-甲氧基喹啉-3-甲腈(对比实施例 20)和 273 mg(2.73 mmol)N-甲基哌嗪在 1 mL 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物于 105°C 加热 16 小时。真空除去溶剂。向残余物加入 10 mL 水, 出现黄褐色固体沉淀。滤出该固体后用水冲洗。真空干燥后, 将该固体悬浮于乙酸乙酯, 搅拌 1 小时。滤出固体, 用乙酸乙酯冲洗后真空干燥, 获得 0.175 g 黄色固体 4-[3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)-苯基氨基]-6-甲氧基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-喹啉-3-甲腈, mp 270-272°C。

25 1H NMR(DMSO- d_6): δ 2.24(s, 3H), 3.19(宽 s, 4H), 3.32(宽 s, 4H), 3.60(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.58(d, J=6.3Hz, 1H), 7.10(dd, J=1.5Hz, J=6.6Hz, 1H), 7.15(d, J=0.9Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.37(d, J=1.8Hz), 7.53(d, J=0.6Hz), 7.60(s, 1H), 8.48(s, 1H), 9.52(s, 1H)。

MS (ES, 阴离子模式): m/z 理论值 $C_{26}H_{26}ClN_7OS$: 519.2, 实测值: 518.3(M-H)⁻

元素分析 $C_{26}H_{26}ClN_7OS \cdot 1.0 H_2O$

理论值: C, 58.04; H, 5.25; N, 18.22

5 实测值: C, 58.16; H, 4.94; N, 17.95。

实施例 28

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基]氨基]喹啉-3-甲腈

10 按照实施例 27 的方法, 250 mg(0.64 mmol)4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基喹啉-3-甲腈与 600 mg(3.80 mmol)3-(1-甲基哌啶-4-基)丙胺在 2 mL 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中于 105°C 反应 18 小时, 获得 130 mg 白色固体 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙基]氨基]喹啉-3-甲腈, mp 122-124°C。

15 MS (ES, 阳离子模式): m/z 理论值 $C_{27}H_{31}Cl_2N_5O$: 573.2, 实测值: 528.2(M+H)⁺。

元素分析 $C_{27}H_{31}Cl_2N_5O$

理论值: C, 61.36; H, 5.91; N, 13.25。

实测值: C, 60.96; H, 5.76; N, 12.90。

20

实施例 29

4-[3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)-苯基氨基]-7-[[3-(二甲基氨基)丙基]氨基]-6-甲氧基喹啉-3-甲腈

25 按照实施例 27 的方法, 150 mg(0.34 mmol)4-[3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)-苯基氨基]-7-氟-6-甲氧基喹啉-3-甲腈与 209 mg(2.05 mmol)N,N-二甲基-1,3-丙二胺在 1 mL 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中于 105°C 反应 16 小时, 获得 99 mg 黄褐色固体 4-[3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)-苯基氨基]-7-[[3-(二甲基氨基)丙基]氨基]-6-甲氧基喹啉-3-甲腈, mp 198-200°C。

MS (ES, 阳离子模式): m/z 理论值 $C_{26}H_{28}ClN_7OS$: 521.2, 实测值: 522.4(M+H)⁺。

元素分析 $C_{26}H_{28}ClN_7OS \cdot 0.75 H_2O$

理论值: C, 58.31; H, 5.55; N, 18.31

5 实测值: C, 58.00; H, 5.16; N, 17.93。

实施例 30

4-[3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)-苯基氨基]-7-{[3-(二甲基氨基)丙基]-甲基氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲腈

10 按照实施例 27 的方法, 150 mg(0.34 mmol)的 4-[3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)-苯基氨基]-7-氟-6-甲氧基喹啉-3-甲腈与 238 mg(2.05 mmol)N,N,N'-三甲基-1,3-丙二胺在 1 mL 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中于 105°C 反应 16 小时, 获得 121 mg 黄褐色固体 4-[3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)-苯基氨基]-7-{[3-(二甲基氨基)丙基]-甲基氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲腈, mp 196-201°C。

15 MS (ES, 阳离子模式): m/z 理论值 $C_{27}H_{30}ClN_7OS$: 535.2, 实测值: 536.1(M+H)⁺。

元素分析 $C_{27}H_{30}ClN_7OS \cdot 0.50 H_2O$

理论值: C, 59.49; H, 5.73; N, 17.99

20 实测值: C, 59.61; H, 5.59; N, 17.84。

实施例 31

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[3-(4-甲基)哌嗪-1-基]丙氧基]-3-喹啉甲腈

25 按照实施例 15 的方法, 从 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-3-喹啉甲腈(200 mg, 0.55 mmol)和 3-(4-甲基)哌嗪-1-基)丙醇, 获得 71 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[3-(4-甲基)哌嗪-1-基]丙氧基]-3-喹啉甲腈, mp 154-155°C。

MS 497.9(M-H)-

元素分析 $C_{25}H_{27}Cl_2N_5O_2 \cdot 0.8 H_2O$

理论值: C, 58.32; H, 5.60; N, 13.60。

实测值: C, 58.32; H, 5.30; N, 13.28。

5 实施例 32

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-喹啉甲腈

按照实施例 15 的方法, 从 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-3-喹啉甲腈(200 mg, 0.55 mmol)和 1-甲基-1-哌啶-4-甲醇, 获得 75 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-喹啉甲腈, mp 191-193°C。

MS 468.8(M-H)-

元素分析 $C_{24}H_{24}Cl_2N_4O_2 \cdot 0.6 H_2O$

理论值: C, 59.78; H, 5.27; N, 11.62。

15 实测值: C, 59.87; H, 5.11; N, 11.70。

实施例 33

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈

按照实施例 15 的方法, 从 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-3-喹啉甲腈(300 mg, 0.83 mmol)和 2-(甲氧基)乙醇, 获得 194 mg 的 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(2-甲氧基)乙氧基]-3-喹啉甲腈, mp 182-183°C。

MS 416.1(M-H)-

元素分析 $C_{20}H_{17}Cl_2N_3O_3$

25 理论值: C, 57.43; H, 4.10; N, 10.05。

实测值: C, 57.36; H, 4.09; N, 9.89。

实施例 34

4-[(2,4-二氯苯基)氨基]-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈

将 4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈(262 mg, 1.0 mmol)、2,4-二氯苯胺(195 mg, 1.2 mmol)和盐酸吡啶(140 mg, 1.2 mmol)在 10 mL 的 2-乙氧基乙醇中的混合物回流加热 30 分钟。将反应混合物冷却至室温, 在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠之间分配。有机层用 1: 1 混合物的饱和碳酸氢钠和 5N 氢氧化钠冲洗。用硫酸镁干燥有机层, 过滤后真空浓缩。经柱色谱法提纯、用洗脱梯度 1: 1 乙酸乙酯: 己烷-乙酸乙酯洗脱, 获得 103 mg 的 4-[(2,4-二氯苯基)氨基]-7-(2-甲氧基乙氧基)-3-喹啉甲腈, mp 144-145°C。

MS 388.0(M-H)-

元素分析 $C_{19}H_{15}Cl_2N_3O_2$

理论值: C, 58.78; H, 3.89; N, 10.82。

实测值: C, 58.86; H, 3.90; N, 10.76。

实施例 35

6-甲氧基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(4-苯氧基苯基氨基)-喹啉-3-甲腈

将 0.12 g(0.38 mmol)的 4-氯-6-甲氧基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-喹啉-3-甲腈、0.077 g(0.42 mmol)的 4-苯氧基苯胺和 0.044 g(0.38 mmol)盐酸吡啶在 2ml 的 2-乙氧基乙醇中的混合物于 115°C 加热 45 分钟。冷却后过滤该混合物, 首先用冷的 2-乙氧基乙醇冲洗, 然后用乙酸乙酯冲洗。真空干燥后, 将固体悬浮于饱和碳酸氢钠溶液中, 搅拌 45 分钟, 经过滤收集产物。用水冲洗反应产物, 真空干燥, 获得 0.11 g 黄色固体 6-甲氧基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(4-苯氧基苯基氨基)-喹啉-3-甲腈, mp 93°C(软化)。

MS (ES, 阴离子模式): m/z 理论值 $C_{28}H_{27}N_5O_2$: 465.2, 实测值: 464.2(M-H)⁻。

元素分析 $C_{28}H_{27}N_5O_2 \cdot 1.0 H_2O$

理论值: C, 69.55; H, 6.04; N, 14.48。

实测值: C, 69.68; H, 5.83; N, 14.40。

按照实施例 17 的类似方法, 从相应的醇获得下列实施例 36-40 的标题化合物。

5 实施例 36

4-[(2,4-二氯苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲腈
MP 170-171°C; 质谱 415.9(ES+)

实施例 37

10 4-[(2,4-二甲基-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)
喹啉-3-甲腈
MP 143-145°C; 质谱 408.2(ES+)

实施例 38

15 4-[(2-氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-
3-甲腈
MP 179-181°C; 质谱 412.2(ES-)

实施例 39

20 6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-[(5-甲氧基-2-甲基苯基)氨基]-喹
啉-3 甲腈
MP 116-119°C; 质谱 394.2(ES+)

实施例 40

25 4-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲
腈
MP 107-109°C; 质谱 378.2(ES+)

按照实施例 16 的类似方法, 从相应醇获得下列实施例 41-52 的标题化合物。

实施例 41

4-[(2,4-二氯苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈

MP 224-225°C; 质谱 469.0(ES-)

5

实施例 42

4-[(2,4-二甲基-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈

MP 160-162°C; 质谱 461.3(ES+)

10

实施例 43

6-甲氧基-4-[(5-甲氧基-2-甲基苯基)氨基]-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈

MP >250°C; 质谱 445.2(ES-)

15

实施例 44

4-[(2-氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈

MP 106-108°C; 质谱 467.2(ES+)

20

实施例 45

4-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈

MP 190-191°C; 质谱 429.2(ES-)

25

实施例 46

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈

MP 144-145°C; 质谱 529.2(ES+)

实施例 47

4-[(2-氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈

MP 117-120°C; 质谱 485.2(ES+)

5

实施例 48

6-甲氧基-4-[(5-甲氧基-2-甲基苯基)氨基]-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈

MP 163-166°C; 质谱 475.3(ES+)

10

实施例 49

4-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(1-甲基哌啶-4-基)丙氧基]喹啉-3-甲腈

MP 159-162°C; 质谱 459.3(ES+)

15

实施例 50

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-3-甲腈

MP 125-128°C; 高分辨质谱: 530.17274 理论值: 530.17203

20

实施例 51

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[(1-乙基哌啶-4-基)甲氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲腈

MP 192-195°C; 质谱 515.2(ES+)

25

实施例 52

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-2-基)甲氧基]喹啉-3-甲腈

MP 178-179°C; 质谱 499.0(ES-)

按照实施例 1 的类似方法, 用相应的醇获得实施例 53 的标题化合物。

实施例 53

5 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-(哌啶-4-基甲氧基)喹啉-3-甲腈

MP 134-138°C; 质谱 485.3(ES-)

按照实施例 27 的类似方法, 用相应的胺获得下列实施例 54-57 的标题化合物。

10

实施例 54

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[[3-(二甲基氨基)丙基]氨基]-6-甲氧基喹啉-3-甲腈

MP 165-167°C; 质谱 474.1(ES+)

15

实施例 55

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-[[3-(二甲基氨基)丙基](甲基)氨基]-6-甲氧基喹啉-3-甲腈

MP 116-117°C; 质谱 486.2(ES-)

20

实施例 56

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(2-甲氧基乙基)氨基]喹啉-3-甲腈

MP 165-166°C; 质谱 445.1(ES-)

25

实施例 57

6-甲氧基-7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-4-[[4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]氨基]喹啉-3-甲腈

按照对比实施例 22 的方法, 从 4-氯-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-

基)甲氧基]喹啉-3-甲腈(200 mg, 0.58 mmol)和 4-(吡啶-3-基氧基)苯胺
(161.5 mg, 0.87 mmol) (Cacciola, J. ; Feylg, J. M. ; Stouten, P. F. W. ;
Alexander, R. S. ; Knabb, R. M. ; Wexler, R. W. *Bioorg. Med. Chem.*
Let. **2000**, *10*, 1253)的混合物, 获得 203 mg 的 6-甲氧基-7-[(1-甲基
5 哌啶-4-基)甲氧基]-4-[[4-(吡啶-3-基氧基)苯基]氨基]喹啉-3-甲腈, mp
182-184°C.

MS 496.3(M+H)⁺

元素分析 C₂₉H₂₉N₅O₃·0.6 HCl

理论值: C, 67.30, H 5.77, N 13.54.

10 实测值: C, 67.23, H 5.65, N 13.38.

实施例 58

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[[3-(4-甲基哌嗪-1-
15 基)丙基]氨基]喹啉-3-甲腈

MS 529.2(ES⁺)

实施例 59

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[(3-吗啉-4-基丙基)
20 氨基]喹啉-3-甲腈

MS 516.1(ES⁺)

实施例 60

4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-(2,2-二乙氧基乙氧基)-6-甲氧
25 基喹啉-3-甲腈

MS 506.2(ES⁺)