



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102267952 B

(45) 授权公告日 2013.12.11

(21) 申请号 201110166917.5

[0012] 段、实施例 10、权利要求 1.

(22) 申请日 2011.06.21

审查员 董俊芳

(73) 专利权人 天津市汉康医药生物技术有限公  
司

地址 300203 天津市河西区大沽南路敬重里  
4 号 3 层

(72) 发明人 严洁

(51) Int. Cl.

*C07D 239/94* (2006.01)

*A61K 31/517* (2006.01)

*A61P 35/00* (2006.01)

*A61P 35/02* (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1276370 A, 2000.12.13, 说明书第 1-20  
页.

EP 1110953 A1, 2001.06.27, 说明书第  
[0001]-[0138] 段.

CN 101838245 A, 2010.09.22, 说明书第

权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图 1 页

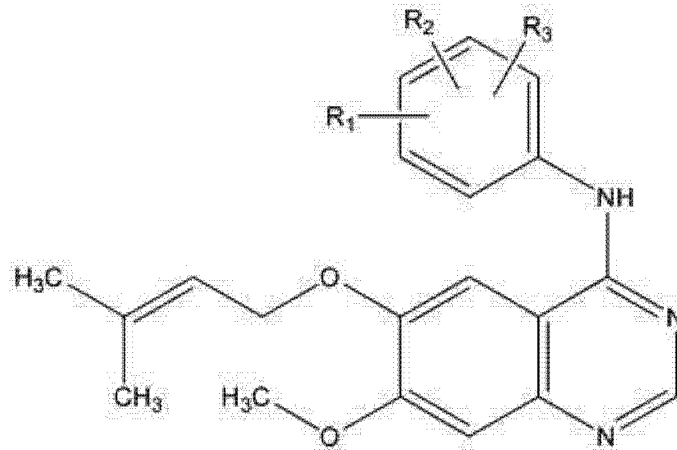
(54) 发明名称

喹唑啉类化合物、其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明涉及抗肿瘤相关的药物领域, 提供了具有式(I)结构的喹唑啉类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ 的定义见说明书。本发明还提供了具有式(I)结构的喹唑啉类化合物或其药学上可接受的盐, 溶剂合物的制备方法、药物组合物及作为有效成分在制备治疗肺癌, 前列腺癌, 结肠癌, 白血病, 乳腺癌, 肝癌, 胃癌, 胰腺癌, 人恶性神经胶质瘤, 脑瘤等抗肿瘤药物方面的应用。

1. 具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐,



(I)

其中:

$R_1, R_2, R_3$  为卤素, 腈基, 硝基, C1-C4 烷基, C1-C4 烷氧基, 苯甲氧基, 被卤素, 腈基, 硝基, C1-C4 烷基, C1-C4 烷氧基取代的苯甲氧基。

2. 以下化合物为:

- 4-(2, 3-二氟苯胺)-7-甲氧基-6-(3, 3-二甲基烯丙基氧基) 喹唑啉(HK-401),
- 4-(3-氯-4-氟苯胺)-7-甲氧基-6-(3, 3-二甲基烯丙基氧基) 喹唑啉(HK-402),
- 4-(3, 4, 5-三氟苯胺)-7-甲氧基-6-(3, 3-二甲基烯丙基氧基) 喹唑啉(HK-403),
- 4-(3-甲基苯胺)-7-甲氧基-6-(3, 3-二甲基烯丙基氧基) 喹唑啉(HK-404),
- 4-(3-异丙基苯胺)-7-甲氧基-6-(3, 3-二甲基烯丙基氧基) 喹唑啉(HK-405),
- 4-(3-腈基苯胺)-7-甲氧基-6-(3, 3-二甲基烯丙基氧基) 喹唑啉(HK-406),
- 4-(3, 5-二甲基-4-甲氧基苯胺)-7-甲氧基-6-(3, 3-二甲基烯丙基氧基) 喹唑啉(HK-407),
- 4-(4-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-7-甲氧基-6-(3, 3-二甲基烯丙基氧基) 喹唑啉(HK-408),
- 4-(3-氯-4-苯甲氧基苯胺)-7-甲氧基-6-(3, 3-二甲基烯丙基氧基) 喹唑啉(HK-409),
- 4-(2-溴-5-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-7-甲氧基-6-(3, 3-二甲基烯丙基氧基) 喹唑啉(HK-410),
- 4-(3, 5-双三氟甲基苯甲氧基苯胺)-7-甲氧基-6-(3, 3-二甲基烯丙基氧基) 喹唑啉(HK-411),
- 4-(3-氯-4-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-7-甲氧基-6-(3, 3-二甲基烯丙基氧基) 喹唑啉(HK-412)。

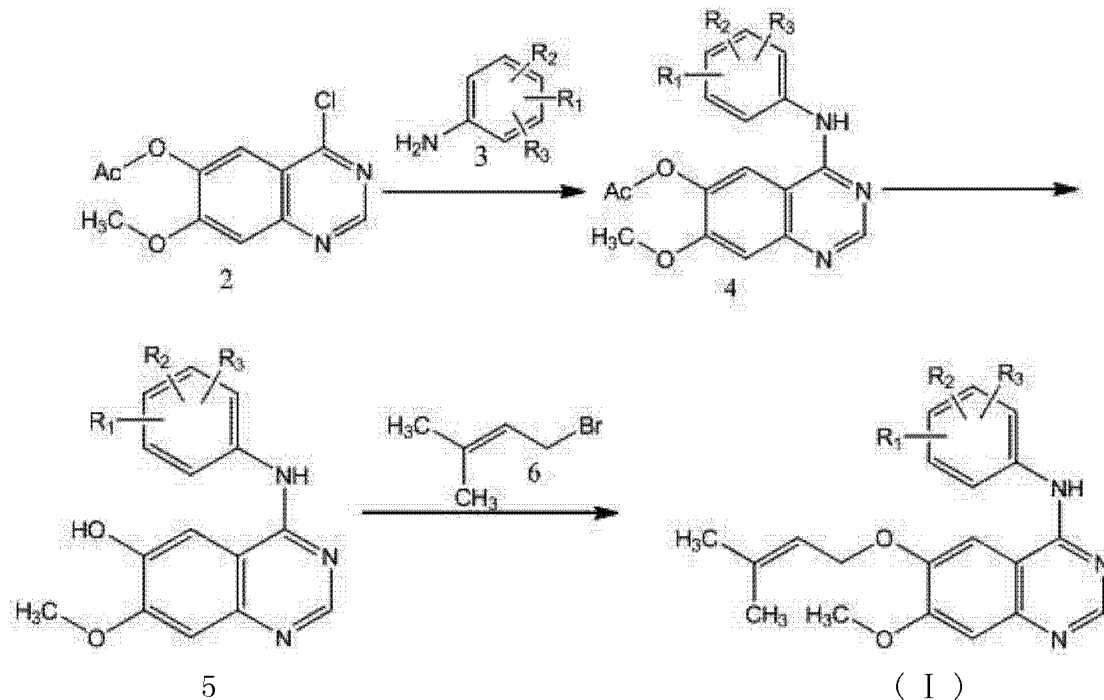
3. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其药学上可接受的盐为: 盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、牛磺酸盐。

4. 根据权利要求 1 的式 I 结构的化合物的制备方法, 其特征在于:

中间体 2 与苯胺衍生物 3 在有机碱存在下, 反应制得化合物 4;

化合物 4 在碱性条件下水解,得到化合物 5;

化合物 5 在碱金属的氢氧化物,碱金属的碳酸盐及有机碱存在下,得到式 I 结构的化合物;



其中各取代基如权利要求 1 定义。

5. 一种抗肿瘤的 药物组合物,它包含治疗有效量的权利要求 1 或 2 所述的化合物与药剂学可接受的药用辅料。

6. 权利要求 5 所述的 药物组合物,为各种固体口服制剂、液体口服制剂、注射剂。

7. 权利要求 1 或 2 所述的化合物在用于制备抗肿瘤药物方面的应用。

8. 权利要求 1 或 2 所述的化合物在用于制备治疗肺癌,前列腺癌,结肠癌,白血病,乳腺癌,肝癌,胃癌,胰腺癌,人恶性神经胶质瘤,脑瘤药物方面的用途。

## 喹唑啉类化合物、其制备方法和用途

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,更确切地说,是涉及一类经化学合成得到的喹唑啉类化合物、这些喹唑啉类化合物的制备方法、含有这些喹唑啉类化合物的药物组合物及这些喹唑啉类化合物用于抗肿瘤的用途。

### 背景技术

[0002] 恶性肿瘤是一种严重威胁人类健康的常见病和多发病,其死亡率居所有疾病死亡率的第二位,仅次于心脑血管疾病。由于生存环境和生活习性的改变,在不良环境和一些不利因素的作用下,肿瘤的发病率呈逐年上升趋势。全世界 60 亿人口中,每年约新增 800 万癌症患者,600 多万人死于癌症,几乎每 6 秒钟就有一名癌症患者死亡。卫生部统计,近年来,我国每年新增肿瘤患者达 200 万人,死亡 130 万人,肿瘤死亡已成为我国高死亡的病种之一,也是造成劳动力丧失、生活质量下降与疾病负担增加的主要原因,每年医疗费用达数百亿元,严重阻碍了我国经济的发展与人民生活水平的进一步提高。尤其是肺癌,已是全球最常见的癌症之一,每年全球有 120 万新增病例,每年因肺癌而死亡者高达 105 万人。在美国癌症发病与死亡率统计,肺癌死亡人数,甚至超过了结肠癌、乳腺癌、前列腺癌及胰腺癌死亡人数之和,肺癌在美国已成为第一杀手。我国的肺癌发病率和死亡率一直呈上升趋势,每年新增肺癌病例 70 多万人,每年因之死亡人数达 60 万人,从 2000 年起肺癌死亡人数已跃居第一位。肺癌在我国已成为常见病、多发病,具有年轻化、女性化、复杂化等特点。流行病学专家预测,如不有效控制吸烟和空气污染,我国 2025 年新增肺癌人数将超过 100 万人,成为“名符其实”的世界第一肺癌大国。

[0003] 发明人在研究喹唑啉类化合物的过程中,发现了抗肿瘤活性强,毒性低,具有优良药代动力学特性的喹唑啉类化合物,该类化合物成本低,合成工艺简便,且污染小。

### 发明内容

[0004] 本发明的一个目的在于,公开了喹唑啉类化合物或其药学上可接受的盐,溶剂合物。

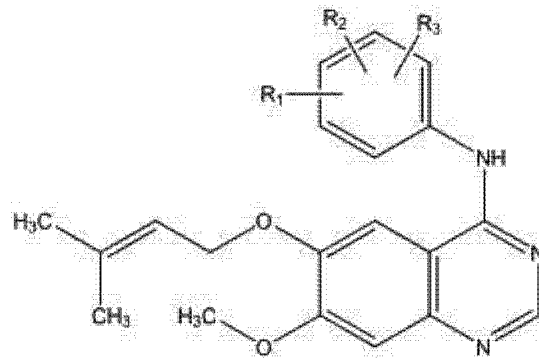
[0005] 本发明的另一个目的在于,公开了喹唑啉类化合物或其药学上可接受的盐,溶剂合物的合成方法。

[0006] 本发明的再一个目的在于,公开了以喹唑啉类化合物或其药学上可接受的盐,溶剂合物为活性成分的药物组合物。

[0007] 本发明还有一个目的在于,公开了喹唑啉类化合物或其药学上可接受的盐,溶剂合物,作为抗肿瘤药物方面的应用,特别是在用于制备治疗肺癌,前列腺癌,结肠癌,白血病,乳腺癌,肝癌,胃癌,胰腺癌,人恶性神经胶质瘤,脑瘤等药物方面的用途。

[0008] 本发明涉及通式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂合物:

[0009]



[0010] (I)

[0011] 其中：

[0012]  $R_1$ ,  $R_2$  为卤素, 腈基, 硝基, C1-C4 烷基, C1-C4 烷氧基, 苯甲氧基, 被卤素, 腈基, 硝基, C1-C4 烷基, C1-C4 烷氧基取代的苯甲氧基。

[0013] 所述化合物为：

[0014] 4-(2,3-二氟苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-401),

[0015] 4-(3-氯-4-氟苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-402),

[0016] 4-(3,4,5-三氟苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-403),

[0017] 4-(3-甲基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-404),

[0018] 4-(3-异丙基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-405),

[0019] 4-(3-腈基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-406),

[0020] 4-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-407),

[0021] 4-(4-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-408),

[0022] 4-(3-氯-4-苯甲氧基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-409),

[0023] 4-(2-溴-5-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-410),

[0024] 4-(3,5-双三氟甲基苯甲氧基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-411),

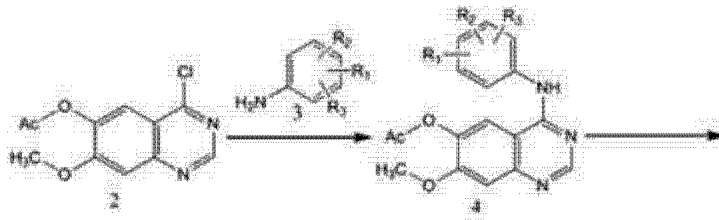
[0025] 4-(3-氯-4-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-412)

[0026] 本发明的具有式 I 结构的化合物的溶剂合物指：本发明化合物与水、有机溶剂成化合物, 特别优选的溶剂合物是：水合物, 甲醇合物, 乙醇合物, 丙酮合物, 乙酸乙酯合物。这些溶剂合物是具有式 I 结构的化合物在水及有机溶剂中经重结晶纯化时形成的, 有机溶剂为甲醇, 乙醇, 丙醇, 丙酮, 乙酸乙酯, 乙腈, 四氢呋喃。重结晶时水及有机溶剂单独使用或混合使用。

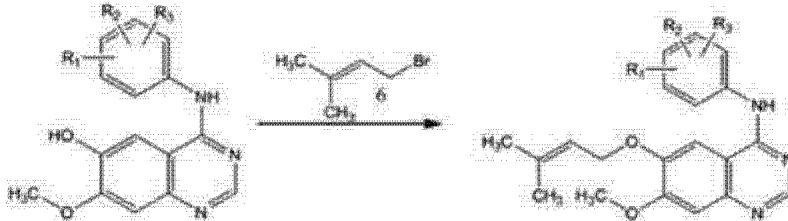
[0027] 结构式 (I) 的化合物药学上可接受的盐, 为结构式 (I) 的化合物与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、乙酸、丙酸、丙二酸、丁酸、乳酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、马来

酸, 苯甲酸、琥珀酸、苦味酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸等无机酸、有机酸形成的盐。

[0028] 本发明所述的式(I)化合物通过以下步骤合成:



[0029]



[0030]

5

(I)

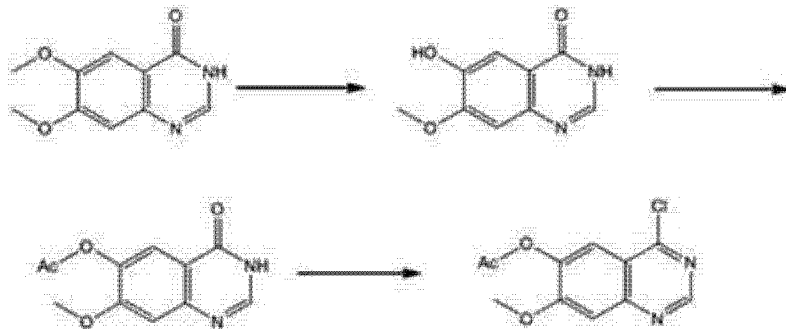
[0031] 其中,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  的定义同上文所述。

[0032] 结合上述制备式(I)化合物的反应式, 详述式(I)化合物的制备方法。

[0033] 关键起始原料化合物 2, 可以有两种方法得到:

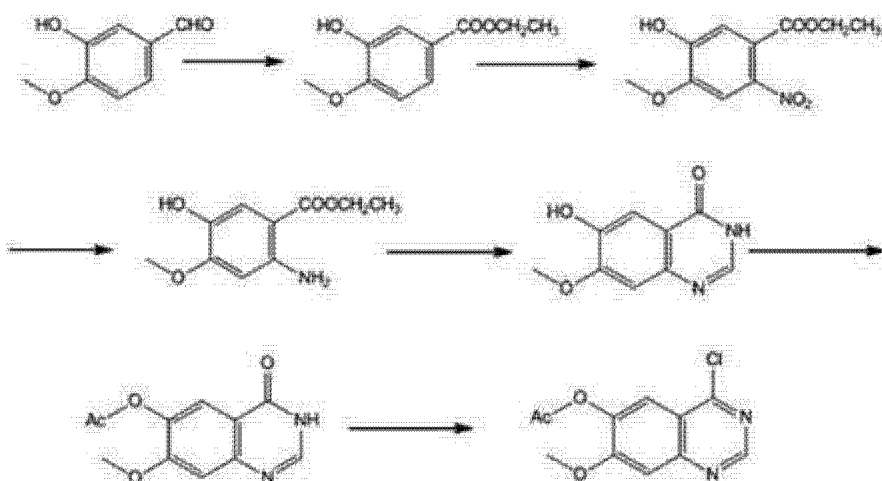
[0034] 一种是: 参考 Barker 等人的文献( EP0566226, 1993-10-20 ; W0199633980, 1996-10-31 ; W0199742187, 1997-11-13), 以 6,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮为原料, 经过脱甲氧基、羟基乙酸酐保护、氯代得到。

[0035]



[0036] 另一种是: Rar 等人的报道(W02008125867, 2008-10-23), 以 4-甲氧基-3-羟基苯甲醛为原料, 经过醛基氧化与酯化、硝化、硝基还原、环合、羟基乙酸酐保护、氯代得到。

[0037]



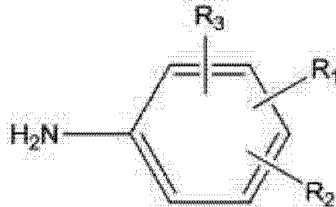
[0038] 但以采用 EP0566226 (1993-10-20) 的方法为优。

[0039] 本发明参考专利文献 EP0566226, 1993-10-20 ;W0199633980,

[0040] 1996-10-31 ;W0199742187, 1997-11-13 ;W02007006091, 2007-07-07, 尤其是 EP0566226, 制备式(I) 化合物。

[0041] 起始原料化合物 2, 在三氯甲烷, DMF 等溶剂中, 有机碱存在下, 氮气保护, 在较大的温度范围内, 与芳胺类化合物 3 反应, 得到化合物 4 ;

[0042]



[0043] 化合物 3 的结构

[0044] 其中,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  的定义同上文所述。

[0045] 化合物 4 在碱性条件下, 如氨水等反应, 脱乙酰基, 得到化合物 5 ;

[0046] 化合物 5 在碱性条件下, 与 1- 溴 -3- 甲基 -2- 丁烯 (化合物 6) 反应得到式 (I) 化合物。碱性催化剂为有机碱性催化剂, 如吡啶, 三乙胺等, 或无机碱性催化剂, 如碱金属的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐。

[0047] 1- 溴 -3- 甲基 -2- 丁烯 (化合物 6) 分子式 :  $C_5H_9Br$ , 分子量 : 149. 03, CAS 登录号 : 870-63-3, 密度 : 1. 27, 沸点 : 82-83 °C (150 mmHg), 折射率 : 1. 489-1. 491。

[0048] 此类化合物对于治疗人类肿瘤是有效的。尽管本发明的化合物可以不经任何配制直接给药, 但所述的各种化合物优选以与药剂学可接受的药用辅料制备药物组合物使用。药剂学可接受的药用辅料包括稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、稳定剂、溶剂等。

[0049] 本发明所述稀释剂包括但不限于淀粉、微晶纤维素、蔗糖、糊精、乳糖、糖粉、葡萄糖、低分子右旋糖苷等 ; 所述润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、氯化钠、油酸钠、DL- 亮氨酸、月桂醇硫酸钠、聚乙二醇 4000-6000、泊洛沙母等 ; 所述粘合剂包括但不限于水、乙醇、淀粉浆、糖浆、明胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮等 ; 所述崩解剂包括但不限于淀粉、羧甲基淀粉钠、泡腾混合物即碳酸氢钠和枸橼酸、酒石酸、低取代羟丙基纤维素等 ; 所述稳定剂包括但不限于多糖如金合欢胶、琼脂、藻酸、丙烯酸树脂、纤维素醚和羧甲基甲壳酯等 ; 所述溶剂包括但不限于水、磷酸盐缓冲液、平衡的盐溶液等 ;

[0050] 所述的组合物根据治疗需要的不同, 可以制成各种不同的制剂, 包括各种固体口服制剂、液体口服制剂、注射剂等。药剂学可接受的口服剂固体制剂有 : 普通片剂、分散片、肠溶片、颗粒、胶囊、滴丸、散剂等, 口服液体制剂有口服液、乳剂 ; 注射剂有 : 小水针、输液、冻干粉针等。各制剂可以根据常规的工艺制备而成。

[0051] 药物组合物以及单元剂型中含有的活性成份 (本发明化合物) 的量可以根据患者的病情、医生诊断的情况特定的加以应用, 所用的化合物的量或浓度在一个较宽的范围内调节, 通常, 活性化合物的量范围为组合物的 1% ~ 90% (重量)。

[0052] 本发明的具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物, 对多种肿瘤

在体内、体外有明显的抑制作用。

[0053] 下面通过实验进一步说明本发明化合物对多种肿瘤抑制作用。

[0054] 体外抗肿瘤实验

[0055] 采用经典的细胞毒活性体外检测法 MTT 法, 测试样品对体外培养的人肿瘤细胞的细胞增殖毒性。

[0056] 实验样品:

[0057] 实验时样品加入 DMSO, 用 RPMI1640 培养基稀释到所需浓度, 超声, 部分溶解, 部分样品溶液呈悬浮状, 用营养液依次倍比稀释。

[0058] 阳性对照品: 吉非替尼, 埃罗替尼(Erlotinib, Tarceva)

[0059] 主要试剂:

[0060] MTT, 北京欣经科生物技术有限公司, 批号:T15051/15181。

[0061] RPMI1640 培养基, GIBCO 公司, 批号:1279327。

[0062] 胎牛血清, GIBCO 公司, 批号:348555。

[0063] DMSO, 批号:0080821, 天津市威晨化学试剂科贸有限公司

[0064] 实验仪器:

[0065] CO<sub>2</sub> 孵育箱 REVCO 美国产

[0066] 倒置显微镜 OLYMPUS 日本产

[0067] 酶联免疫检测仪 Labsystems Dragon 芬兰产

[0068] 96 孔板 Greinerbio-one 德国产

[0069] 细胞株:

[0070] 肺癌 A-549 细胞; 前列腺 PC3 细胞; 结肠癌 HT-29 细胞; 早幼粒细胞白血病 HL-60 细胞; 乳腺癌 MCF-7 细胞; 肝癌 SMMC-7721 细胞; 胃腺癌 SGC-7901 细胞; 黑色素 G-361; 恶性胶质瘤 U-251。由市医药科学研究所提供。

[0071] 实验方法:

[0072] 实验采用常规 MTT 检测方法。(1) 接种细胞: 取对数生长期细胞, 经 0.25% 的胰酶消化后加入含有 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养液, 将细胞稀释成单细胞悬液, 调整细胞数, 接种于 96 孔板, 每孔 100 μL。将接种后的细胞置 37℃、5% 二氧化碳培养箱内培养 24 小时。(2) 加药: 将受试药物用 RPMI-1640 培养液进行倍比稀释, 共配置 6 个浓度。于 96 孔板中加入测品液, 100 μL/孔, 每个样品浓度设 4 个复孔, 对照组设 5 个复孔, 样品浓度为  $1 \times 10^{-4}$  mol / L。对照组用含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养液补足剩余体积, 使反应体积为 200 μL/孔。加样后将细胞置 37℃、5% 二氧化碳培养箱内继续培养 68 小时。(3) 加 MTT: 弃上清, 加 MTT 5mg/ml, 以 PBS 溶解, 每孔加 10 μL。置 37℃ 继续培养 4 小时后取出。(4) 测 OD 值: 弃除 96 孔板内的上清液, 每孔加入 DMSO 150 μL。在酶标仪 570nm 测定 OD 值, 用下式计算细胞生长抑制率:

[0073] 抑制率 =  $[(1 - \text{用药组平均 OD 值} / \text{对照组平均 OD 值})] \times 100\%$

[0074] 实验结果:

[0075] 对体外培养的肿瘤细胞的抑制作用

[0076]



样品	A-549	PC3	MCF-7	G-361
HK-401	66.1	47.8	51.1	42.1
HK-402	65.4	46.6	51.8	41.7
HK-403	61.9	44.8	50.6	38.0
HK-404	62.5	45.3	50.3	38.3
HK-405	57.6	44.1	48.8	37.7
HK-406	58.0	43.5	47.9	36.9
HK-407	58.7	43.8	47.5	37.3
HK-408	64.4	46.1	50.9	40.9
HK-409	63.2	45.6	51.6	40.2
HK-410	61.8	44.9	51.4	37.4
HK-411	61.2	44.3	50.8	37.3
HK-412	62.1	45.0	51.8	39.7
Gefitinib	49.3	31.6	38.3	28.9
Erlotinib	50.1	35.3	42.2	30.4

[0077] 根据以上体外试验结果,具有通式(I)结构的化合物对上述4种人类肿瘤细胞具有较强的抑制作用。研究表明,对其它5种人类肿瘤细胞也有较强的抑制作用。

[0078] 表皮生长因子(EGFR) — 酪氨酸激酶实验

[0079]

化合物	IC <sub>50</sub> (nmol/L)
HK-401	12
HK-402	9
HK-403	10
HK-404	10
HK-405	8
HK-406	9
HK-407	11
HK-408	11
HK-409	9
HK-410	9
HK-411	10
HK-412	9
Erlotinib(Tarceva)	21

[0080] 发明化合物对EGFR过度表达的肿瘤细胞的磷酸化具有明显的抑制作用。

[0081] 体内抗肿瘤实验,毒性实验,药代动力学等的初步实验表明,本发明化合物在上述方面具有优良的特性。

[0082] 说明书附图

[0083] 图1为喹唑啉类化合物的结构式。

[0084] 具体实施方式:

[0085] 下面结合实施例对本发明做进一步的说明,实施例仅为解释性的,决不意味着它以任何方式限制本发明的范围。发明的化合物经高效液相色谱(HPLC),或薄层色谱(TLC),或熔点(m. p.)进行检测,采用高分辨质谱(HRMS),元素分析,确证其结构。

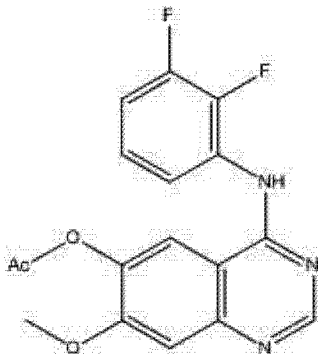
[0086] 参考实施例1:6-乙酰氧基-4-氯-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐(原料化合物2)

[0087] 参考Barker等人的文献,EP0566226,以6,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮为原料,经过脱甲氧基、羟基乙酸酐保护、氯代得到6-乙酰氧基-4-氯-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐(原料化合物2),为土黄色固体,收率88.9%,熔点大于210°C。HPLC:98.11%。

[0088] ESI-MS: 253.03 [M+H]

[0089] 元素分析: 理论值 / 实测值, C(52.29/52.34), H(3.59/3.50), Cl(14.03/14.00), N(11.09/11.11)。

[0090] 参考实施例 2 : 6-乙酰氧基-4-(2,3-二氟苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐  
[0091]



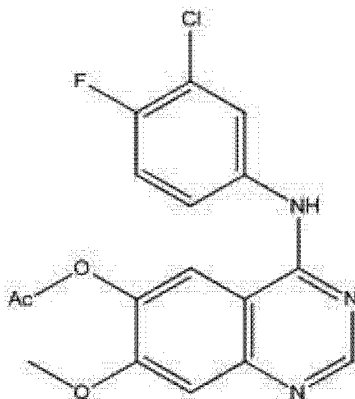
[0092] 在反应瓶中, 加入 29.1g (0.1mol) 化合物 2, 2,3-二氟苯胺 14.2g (0.11mol),

[0093] N,N-二甲基苯胺 2ml, DMF 120ml, 氮气保护下加热, 100°C 搅拌反应 3h, 减压蒸出 90ml DMF, 搅拌下自然冷却至室温, 抽滤, 滤饼依次用乙醇、丙酮洗涤, 50°C 真空干燥, 得到 6-乙酰氧基-4-(2,3-二氟苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐 26.6g, 为浅黄色粉末状固体, mp > 200°C。

[0094] HPLC : 98.3 %, ESI-MS : 346.09。

[0095] 按上述参考实例 2 方法, 用 3-氯-4-氟苯胺代替 2,3-二氟苯胺, 3-氯-4-氟苯胺的加入量为 16.0g, 得 29.3g 浅黄色固体, 6-乙酰氧基-4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐, mp > 230°C。

[0096]



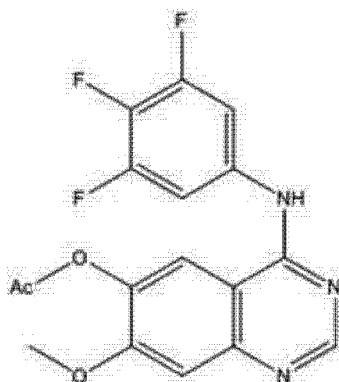
[0097] HPLC : 99.0 %, ESI-MS : 362.06。

[0098] 元素分析: 理论值 / 实测值,

[0099] C(56.44/56.38), H(3.62/3.55), Cl(9.80/9.85), N(11.62/11.67), F(5.25/5.18)。

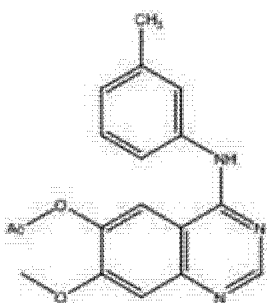
[0100] 按上述参考实例 2 方法, 用 3,4,5-三氟苯胺代替 2,3-二氟苯胺, 3,4,5-三氟苯胺的加入量为 0.11mol, 得浅黄色固体, 6-乙酰氧基-4-(3,4,5-三氟苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐, 收率 66.7%。

[0101]



[0102] HPLC :98.0 %, ESI-MS:364.08。

[0103] 按上述参考实例 2 方法,用 3-甲基苯胺代替 2,3-二氟苯胺,3-甲基苯胺的加入量为 0.11mol,得浅黄色固体,6-乙酰氧基 4-(3-甲基苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐,收率 69.1%。

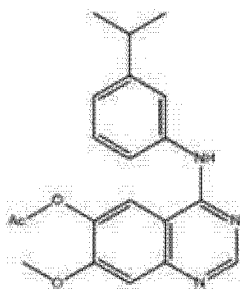


[0104]

[0105] HPLC :97.2 %, ESI-MS:324.13。

[0106] 按上述参考实例 2 方法,用 3-异丙基苯胺代替 2,3-二氟苯胺,3-异丙基苯胺的加入量为 0.11mol,得浅黄色固体,6-乙酰氧基 4-(3-异丙基苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐,收率 69.4%。

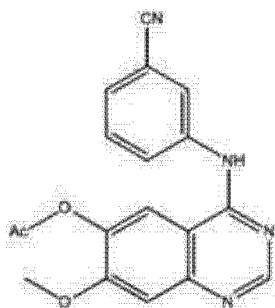
[0107]



[0108] HPLC :97.9 %, ESI-MS:352.16。

[0109] 按上述参考实例 2 方法,用 3-腈基苯胺代替 2,3-二氟苯胺,3-异丙基苯胺的加入量为 0.11mol,得黄色固体,6-乙酰氧基 4-(3-腈基苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐,收率 71.8%。

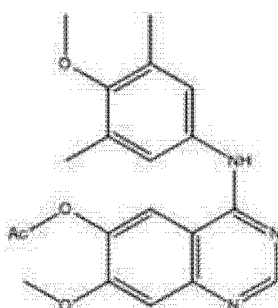
[0110]



[0111] HPLC :98.5%, ESI-MS:335.11。

[0112] 按上述参考实例 2 方法,用 3,5-二甲基-4-甲氧基苯胺代替 2,3-二氟苯胺,3,5-二甲基-4-甲氧基苯胺的加入量为 0.11mol,得浅黄色固体,6-乙酰氧基 4-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐,收率 67.2%。

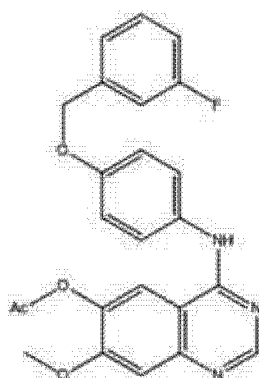
[0113]



[0114] HPLC :97.7%, ESI-MS:368.15。

[0115] 按上述参考实例 2 方法,用 4-(3-氟苯甲氧基)苯胺代替 2,3-二氟苯胺,4-(3-氟苯甲氧基)苯胺的加入量为 0.11mol,得浅黄色固体,6-乙酰氧基 4-(4-(3-氟苯甲氧基)苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐,收率 65.5%。

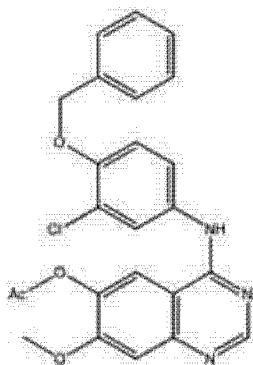
[0116]



[0117] HPLC :97.3%, ESI-MS:434.14。

[0118] 按上述参考实例 2 方法,用 3-氯-4-苯甲氧基苯胺代替 2,3-二氟苯胺,3-氯-4-苯甲氧基苯胺的加入量为 0.11mol,得浅黄色固体,6-乙酰氧基 4-(4-(3-氟苯甲氧基)苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐,收率 71.6%。

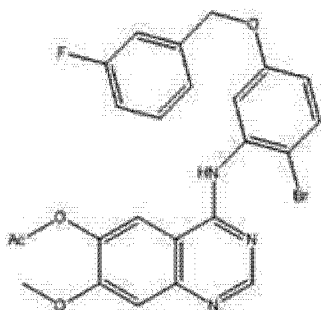
[0119]



[0120] HPLC :98.2 %, ESI-MS:450.11。

[0121] 按上述参考实例 2 方法,用 2-溴-5-(3-氟苯甲氧基)苯胺代替 2,3-二氟苯胺,2-溴-5-(3-氟苯甲氧基)苯胺的加入量为 0.11mol,得黄色固体,6-乙酰氧基 4-(2-溴-5-(3-氟苯甲氧基)苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐,收率 61.9%。

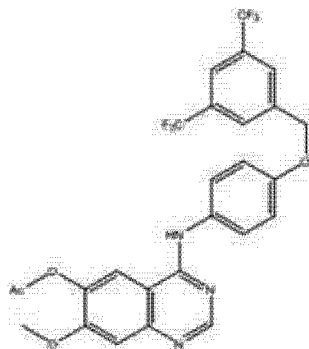
[0122]



[0123] HPLC :97.6 %, ESI-MS:512.05。

[0124] 按上述参考实例 2 方法,用 3,5-双三氟甲基苯甲氧基苯胺代替 2,3-二氟苯胺,3,5-双三氟甲基苯甲氧基苯胺的加入量为 0.11mol,得浅黄色固体,6-乙酰氧基 4-(3,5-双三氟甲基苯甲氧基苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐,收率 64.6%。

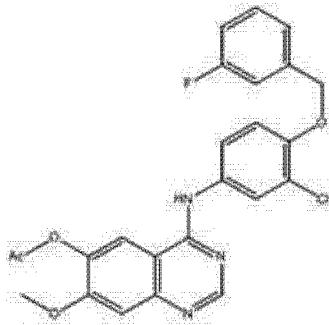
[0125]



[0126] HPLC :97.8 %, ESI-MS:552.13。

[0127] 按上述参考实例 2 方法,用 3-氯-4-(3-氟苯甲氧基)苯胺代替 2,3-二氟苯胺,3-氯-4-(3-氟苯甲氧基)苯胺的加入量为 0.11mol,得浅黄色固体,6-乙酰氧基 4-(3-氯-4-(3-氟苯甲氧基)苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐,收率 64.5%。

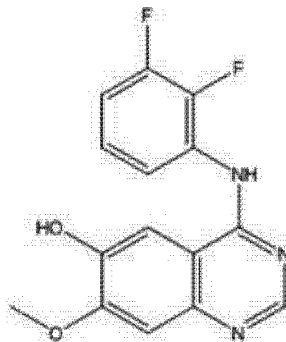
[0128]



[0129] HPLC :97.0 %, ESI-MS:470.12。

[0130] 参考实施例 3 : 4-(2,3-二氟苯胺基)-6-羟基-7-甲氧基喹啉

[0131]

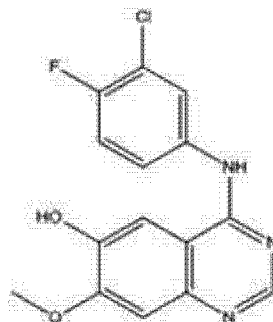


[0132] 6-乙酰氧基-4-(2,3-二氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉盐酸盐 7.6g, 5 mol / L 氢氧化钠水溶液 19ml, 甲醇 150 ml, 50°C 搅拌反应 2h。冷至室温后用 0.1 mol / L 盐酸调 pH 至 5 ~ 6, 抽滤, 滤饼用甲醇淋洗后干燥, 得到白色鳞片状固体, 收率 97.1%。

[0133] HPLC :99.04 %, ESI-MS:304.08。

[0134] 参考实施例 4 : 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-羟基-7-甲氧基喹啉

[0135]



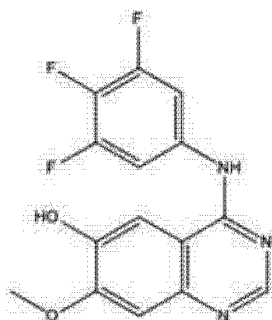
[0136] 6-乙酰氧基-4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉盐酸盐 (16g,)、浓氨水 (9.5 mL)、甲醇 (380 mL)、二异丙基乙胺 2ml, 加入到 1 000 mL 三颈反应瓶中, 40°C 搅拌反应 8h, 加热回流, 反应 1h, 冷至室温后迅速抽滤, 滤饼用甲醇淋洗后干燥, 得到片状固体, 收率 98.6% , mp>230°C。

[0137] HPLC :99.35%, ESI-MS:320.05。

[0138] 参考实施例 5 : 4-(3,4,5-三氟苯胺基)-6-羟基-7-甲氧基喹啉

[0139] 按参考实施例 3 提供的制备方法和过程, 6-乙酰氧基-4-(3,4,5-三氟苯胺基)-7-甲氧基喹啉盐酸盐经脱乙酰基, 可制得 4-(3,4,5-三氟苯胺基)-6-羟基-7-甲氧基喹啉, 收率 92.1%。

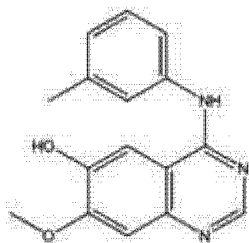
[0140]



[0141] HPLC :98.47 %, ESI-MS:322.07。

[0142] 按参考实施例 3 提供的制备方法和过程,6-乙酰氧基-4-(3-甲基苯胺)-7-甲氧基喹啉盐酸盐经脱乙酰基,可制得 4-(3-甲基苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹啉,收率 91.6%。

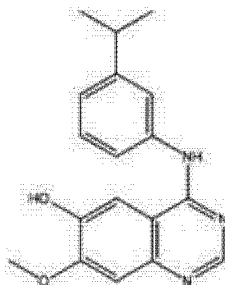
[0143]



[0144] HPLC :98.61 %, ESI-MS:282.12。

[0145] 按参考实施例 3 提供的制备方法和过程,6-乙酰氧基-4-(3-异丙基苯胺)-7-甲氧基喹啉盐酸盐经脱乙酰基,可制得 4-(3-异丙基苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹啉,收率 93.3%。

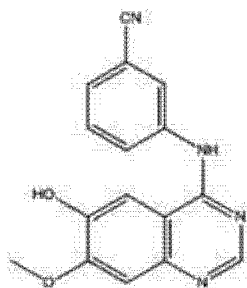
[0146]



[0147] HPLC :98.71 %, ESI-MS:310.15。

[0148] 按参考实施例 3 提供的制备方法和过程,6-乙酰氧基-4-(3-腈基苯胺)-7-甲氧基喹啉盐酸盐经脱乙酰基,可制得 4-(3-腈基苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹啉,收率 93.9%。

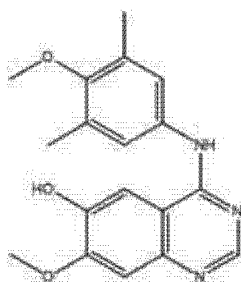
[0149]



[0150] HPLC :98.22 %, ESI-MS:293.10。

[0151] 按参考实施例 3 提供的制备方法和过程,6-乙酰氧基-4-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯胺)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐经脱乙酰基,可制得 4-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹唑啉,收率 95.5%。

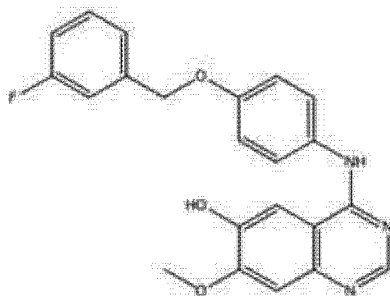
[0152]



[0153] HPLC :98.43 %, ESI-MS:326.14。

[0154] 按参考实施例 4 提供的制备方法和过程,6-乙酰氧基-4-(4-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐经脱乙酰基,可制得 4-(4-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹唑啉,收率 94.4%。

[0155]

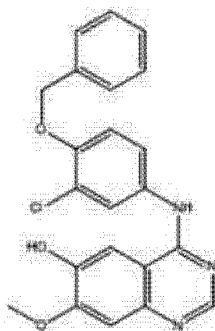


[0156] HPLC :98.66 %, ESI-MS:392.13。

[0157] 按参考实施例 4 提供的制备方法和过程,6-乙酰氧基-4-(3-氯-4-苯甲氧基苯胺)-7-甲氧基喹唑啉盐酸盐经脱乙酰基,可制得 4-(3-氯-4-苯甲氧基苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹唑啉,收率 92.5%。

[0158]

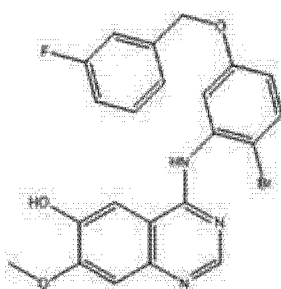




[0159] HPLC :98.48 %, ESI-MS:408.1。

[0160] 按参考实施例 4 提供的制备方法和过程,6-乙酰氧基-4-(2-溴-5-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-7-甲氧基喹啉盐酸盐经脱乙酰基,可制得 4-(2-溴-5-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹啉,收率 90.9%。

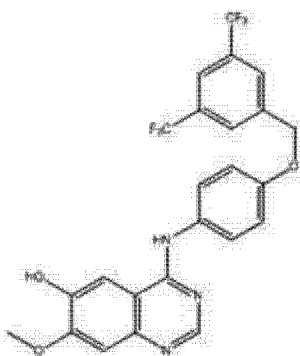
[0161]



[0162] HPLC :98.70 %, ESI-MS:470.04。

[0163] 按参考实施例 4 提供的制备方法和过程,6-乙酰氧基-4-(3,5-双三氟甲基苯甲氧基苯胺)-7-甲氧基喹啉盐酸盐经脱乙酰基,4-(3,5-双三氟甲基苯甲氧基苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹啉,收率 91.8%。

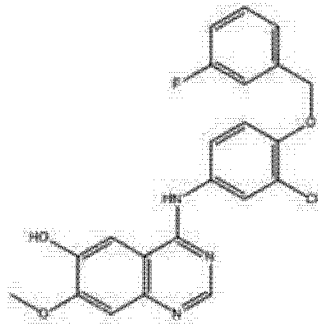
[0164]



[0165] HPLC :98.89 %, ESI-MS:510.12。

[0166] 按参考实施例 4 提供的制备方法和过程,6-乙酰氧基-4-(3-氯-4-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-7-甲氧基喹啉盐酸盐经脱乙酰基,可制得 4-(3-氯-4-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹啉,收率 94.2%。

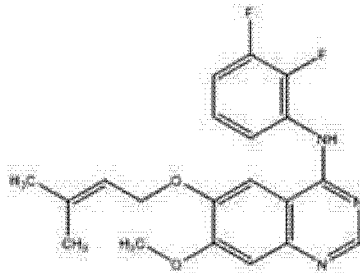
[0167]



[0168] HPLC :98.08 %, ESI-MS:426.09。

[0169] 实施例 1 :4-(2,3-二氟苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹啉 (HK-401)

[0170]



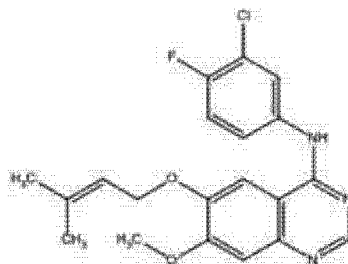
[0171] 将化合物 4-(2,3-二氟苯胺基)-6-羟基-7-甲氧基喹啉 (15.3 g, 0.05 mmol), 加到三颈反应瓶中, 加入 DMF (30ml), 吡啶 (5ml) 使其溶解, 再加入碳酸钾 (32.0g), 充分搅拌 1 h, 加热到 90°C, 滴加 1-溴-3-甲基-2-丁烯 (8.2 g, 0.055 mmol) 溶于氯仿 (200 mL) 配成的溶液, 2h 内滴完, 回流反应 1.5h。减压除去溶剂, 往瓶内加入甲苯 (60ml), 加入适量活性炭脱色, 搅拌回流 0.5 h, 趁热迅速抽滤, 冷却析晶, 得白色固体, 收率 76.1%。

[0172] HPLC :98.08 %, ESI-MS:372.15。

[0173] 将上述得到的化合物溶于甲醇中, 保温在 10°C—15°C, 通入干燥的氯化氢气体, 至 PH1-2, 减压蒸除甲醇, 得白色结晶, 为其盐酸盐。

[0174] 实施例 2 :4-(3-氯-4-氟苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹啉 (HK-402)

[0175]



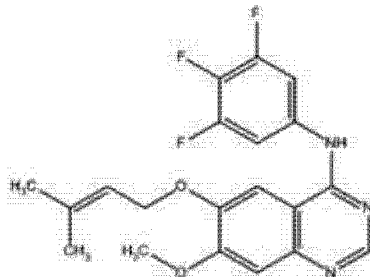
[0176] 将 4-(3-氯-4-氟苯胺基)-6-羟基-7-甲氧基喹啉 9.6g (0.03mol) 溶解在 35ml DMF 中, 0°C -5°C 加等当量的氢氧化钠, 吗啉 (2ml) 搅拌反应 20 分钟, 得到稀粥状的液体。向其中滴加 5.0 g 1-溴-3-甲基-2-丁烯溶于 300 ml 氯仿配成的溶液, 约 2 h 滴毕。室温下搅拌反应 42h。减压蒸除溶剂, 残余物用 200 ml 甲苯、50 ml 乙腈加热溶解, 活性炭脱色, 趁热过滤, 缓慢冷却, 得到浅黄色固体, 收率 82.8%。

[0177] HPLC :99.48 %, ESI-MS:388.11。

[0178] 将上述得到的化合物溶于甲醇中,保温在 5℃—15℃,滴加氯化氢的乙醇溶液,至 PH1-2,减压蒸除甲醇,得白色结晶,为其盐酸盐。

[0179] 实施例 3: 4-(3,4,5-三氟苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-403)

[0180]



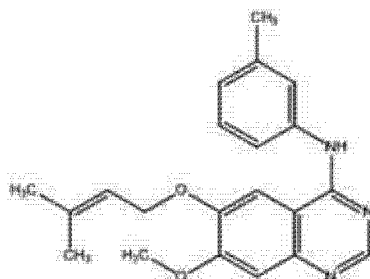
[0181] 按实施例 1 提供的制备方法和过程,以 4-(3-氯-4-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹唑啉为原料,可制得 4-(3,4,5-三氟苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-403),收率 84.2%。

[0182] HPLC :98.96%, ESI-MS:390.14。

[0183] 将上述得到的化合物溶于丙酮中,保温在 0℃—10℃,滴加浓硫酸,至 PH2-3,减压蒸除丙酮,得白色结晶,为其硫酸盐。

[0184] 实施例 4: 4-(3-甲基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-404)

[0185]



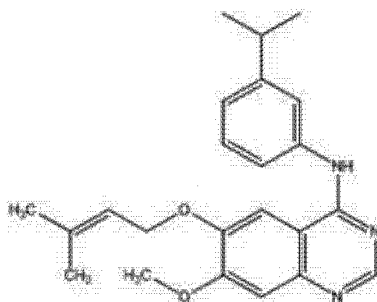
[0186] 按实施例 1 提供的制备方法和过程,以 4-(3-甲基苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹唑啉为原料,可制得 4-(3-甲基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-404),收率 77.6%。

[0187] HPLC :98.81%, ESI-MS:350.18。

[0188] 将上述得到的化合物溶于丙酮中,保温在 55℃—65℃,加入等摩尔甲磺酸,搅拌 40 分钟,降至室温后冷却,过滤,得白色结晶,为其甲磺酸盐。

[0189] 实施例 5: 4-(3-异丙基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-405)

[0190]

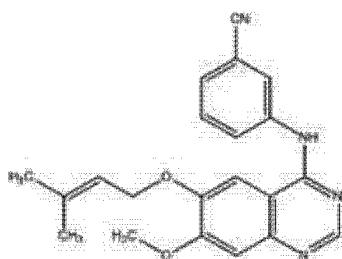


[0191] 按实施例 1 提供的制备方法和过程,以 4-(3-异丙基苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹啉为原料,可制得 4-(3-异丙基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹啉(HK-405),收率 79%。

[0192] HPLC :98.02%, ESI-MS:378.21。

[0193] 实施例 6:4-(3-腈基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹啉(HK-406)

[0194]

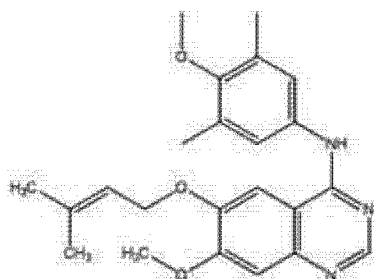


[0195] 按实施例 1 提供的制备方法和过程,以 4-(3-腈基苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹啉为原料,可制得 4-(3-腈基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹啉(HK-406),收率 81.2%。

[0196] HPLC :98.14%, ESI-MS:361.16。

[0197] 实施例 7:4-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹啉(HK-407)

[0198]

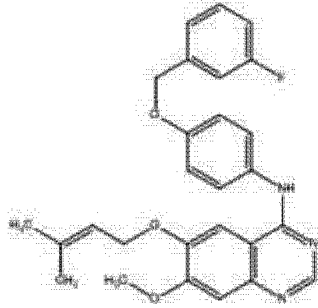


[0199] 按实施例 1 提供的制备方法和过程,以 4-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹啉为原料,可制得 4-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹啉(HK-407),收率 79.7%。

[0200] HPLC :98.14%, ESI-MS:361.16。

[0201] 实施例 8:4-(4-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹啉(HK-408)

[0202]

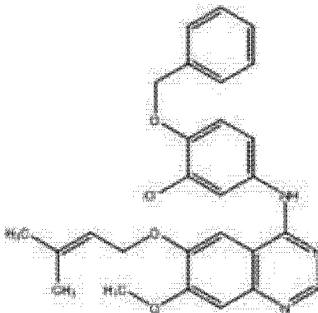


[0203] 按实施例 2 提供的制备方法和过程,以 4-(4-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹啉为原料,可制得 4-(4-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹啉(HK-408),收率 78.3%。

[0204] HPLC :98.73%, ESI-MS:460.2。

[0205] 实施例 9:4-(3-氯-4-苯甲氧基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹啉(HK-409)

[0206]

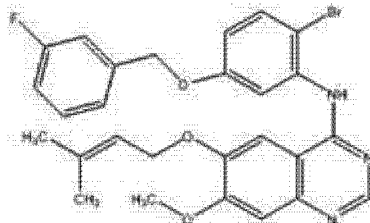


[0207] 按实施例 2 提供的制备方法和过程,以 4-(3-氯-4-苯甲氧基苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹啉为原料,可制得 4-(3-氯-4-苯甲氧基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹啉(HK-409),收率 80.4%。

[0208] HPLC :98.28%, ESI-MS:460.2。

[0209] 实施例 10:4-(2-溴-5-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹啉(HK-410)

[0210]



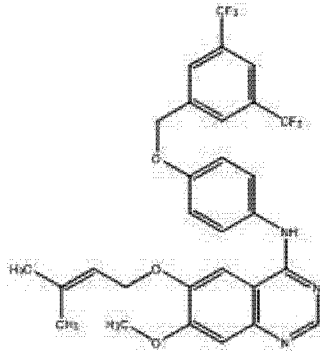
[0211] 按实施例 2 提供的制备方法和过程,以 4-(2-溴-5-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹啉为原料,可制得 4-(2-溴-5-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹啉(HK-410),收率 75.9%。

[0212] HPLC :98.77%, ESI-MS:539.1。

[0213] 实施例 11:

[0214] 4-(3,5-双三氟甲基苯甲氧基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹啉(HK-411)

[0215]



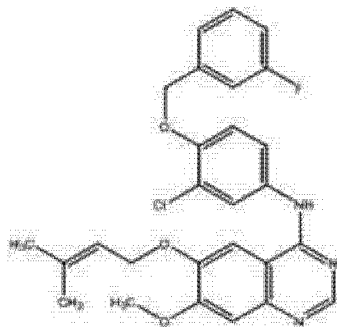
[0216] 按实施例 2 提供的制备方法和过程,以 4-(3,5-双三氟甲基苯甲氧基苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹唑啉为原料,可制得 4-(3,5-双三氟甲基苯甲氧基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-411),收率 77.8%。

[0217] HPLC :98.48%, ESI-MS:578.18。

[0218] 实施例 12:

[0219] 4-(3-氯-4-(3-氟苯甲氧基)苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-412)

[0220]



[0221] 按实施例 2 提供的制备方法和过程,以 4-(3,5-双三氟甲基苯甲氧基苯胺)-6-羟基-7-甲氧基喹唑啉为原料,可制得 4-(3,5-双三氟甲基苯甲氧基苯胺)-7-甲氧基-6-(3,3-二甲基烯丙基氧基)喹唑啉(HK-412),收率 76.8%。

[0222] HPLC :98.54%, ESI-MS:494.16。

[0223] 为了更充分的说明本发明的喹唑啉类化合物的药物组合物,提供下列制剂实施例,所述实施例仅用于说明,而不是用于限制本发明的范围。所述制剂可以使用本发明化合物中的任何化合物。

[0224] 实施例 13:

[0225] 实施例 1 中制备的化合物(HK-401)200g,加糊精 15g,乳糖 55g,用 60% 乙醇制粒、干燥、装胶囊,制得 1000 粒胶囊剂。

[0226] 实施例 14:

[0227] 实施例 2 中制备的化合物(HK-402) 250g,加 20g (乳糖-微晶纤维 5:1)、硬脂酸 1%,用 70% 乙醇制粒、压片即得 1000 片片剂。

[0228] 实施例 15:

[0229] 实施例 4 中制备的化合物(HK-404) 的盐 100g,加 1000ml 注射用水溶解,加适量活性炭除热源,0.2um 微孔滤膜滤过,灌装,制得 1000 支水针。

[0230] 实施例 16:

[0231] 实施例 8 中制备的化合物(HK-404) 200g,甘露醇 50g,加 1000ml 注射用水溶解,补足注射用水至 2000ml,加适量活性炭除热源,0.2um 微孔滤膜滤过,灌装,冷冻干燥,制得 2000 支冻干粉针,供静脉注射用。

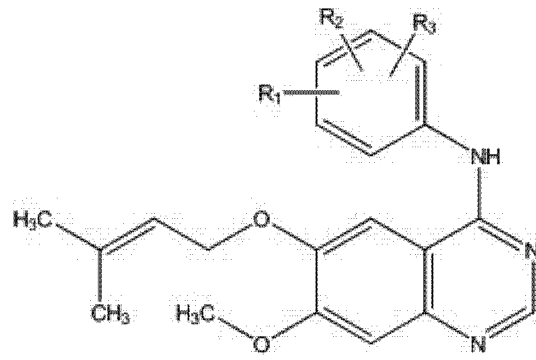


图 1