

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200710019902. X

[51] Int. Cl.

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 9 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 100540552C

[22] 申请日 2007.2.1

[21] 申请号 200710019902. X

[73] 专利权人 中国药科大学

地址 210009 江苏省南京市童家巷 24 号

[72] 发明人 曹 鑫 刘晓蓉 尤启冬 李志裕  
徐 丹

[56] 参考文献

WO2004069250A1 2004.8.19

CN1365355A 2002.8.21

审查员 雷 琴

[74] 专利代理机构 南京苏科专利代理有限责任公  
司

代理人 孙立冰

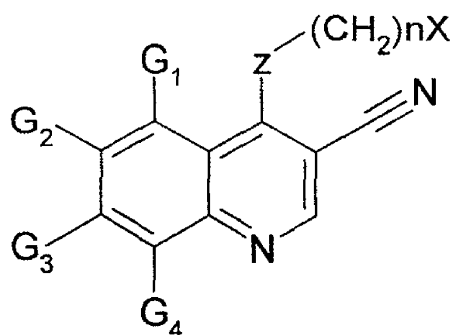
权利要求书 1 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

3-氰基喹啉衍生物、其制备方法及其医药用途

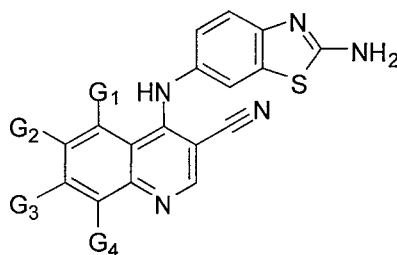
[57] 摘要

本发明涉及药物化学领域，具体涉及一类通式 (I) 的 3-氰基喹啉衍生物，其中  $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ 、 $X$ 、 $Z$ 、 $n$  的定义见说明书，本发明还公开了这类衍生物的制备方法及其抗肿瘤的用途。



I

1、通式 I 的喹啉衍生物或其药学上可以接受的盐：



I

其中  $G_1$  或  $G_4$  各自独立的代表氢或卤素；

$G_2$  或  $G_3$  各自独立的代表氢、卤素、1 至 6 个碳原子的烷基、羟甲基、卤代甲基、1 至 6 个碳原子的烷氧基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、腈基、硝基、羧基、氨基、羟氨基、苯

氧基、苯基、苄基、N-烷基氨基甲酰基、苯基氨基、苄基氨基或  $R1-\left[ \begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{H}_2 \end{array} \right]_m \text{Y}$ ，其中 Y 代表 O、NR 或 S，R 代表氢或 1 至 3 个碳原子的烷基；R1 代表含 4 至 7 个原子的饱和杂环，所述杂环含有 1 至 3 个独立选自 N、O 或 S 的杂原子，该杂环上可以有 1 至 4 个取代基取代，所述取代基选自甲基、乙基、丙基、卤素、羟基、羟甲基、羟乙基、氨基、二甲氨基、氨乙基、甲氨基、乙氨基或二乙氨基，m 是 0 至 4 的整数。

2、权利要求 1 的喹啉衍生物，其中  $G_2$  代表甲基、甲氧基、乙氧基、二甲氨基、二乙氨基、卤素或甲巯基。

3、权利要求 1 的喹啉衍生物，其中  $G_3$  代表  $R1-\left[ \begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{H}_2 \end{array} \right]_m \text{Y}$ ，Y 代表 O、NH 或 S；R1 代表含 5 至 6 个原子的饱和杂环，所述杂环含有 1 至 3 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子，该杂环上还可以有 1 至 4 个取代基取代，所述取代基选自甲基、乙基、丙基、卤素、羟基、羟甲基、羟乙基、氨基、二甲氨基、氨乙基、甲氨基、乙氨基或二乙氨基；m 代表 0 至 3 的整数。

4、一种药物组合物，含有权利要求 1 至 3 中任一项的喹啉衍生物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。

5、权利要求 1 至 3 中任一项的喹啉衍生物用于制备治疗肿瘤疾病的药物的用途。

6、权利要求 5 的用途，其中肿瘤疾病是乳腺癌、肾癌、膀胱癌、口腔癌、喉癌、食管癌、胃癌、结肠癌、卵巢癌、子宫癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌或白血病。

### 3-氰基喹啉衍生物、其制备方法及其医药用途

#### 技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体涉及一类 3-氰基喹啉衍生物，本发明还公开了这类衍生物的制备方法及其抗肿瘤的用途。

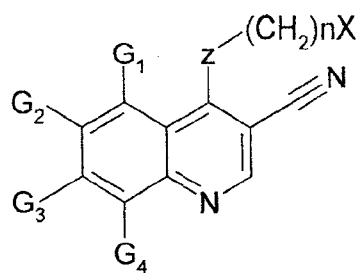
#### 背景技术

酪氨酸蛋白激酶 (protein tyrosine kinase, PTK) 为一种能催化 ATP 或 GTP 上的  $\gamma$ -磷酸从供体上转移到蛋白底物的受体酪氨酸残基上的蛋白激酶家族，在许多细胞调节过程 (例如有丝分裂、细胞分化、发育、肿瘤的形成、血管形成、细胞凋亡、细胞形成和黏附、细胞周期调控、细胞生长调控、T 细胞和 B 细胞激活、细胞外刺激的反应、神经递质信号传导、血小板激活、转录调控、葡萄糖的吸收) 中起到重要作用。然而，在某些情况下，作为突变或过度表达的结果，由 PTKs 介导的信号转导失调。这种情况的结果是细胞增殖失控从而导致肿瘤的生长并发生癌症这种疾病。另外，在哺乳动物体内，一氧化氮合成酶 (NOS) 对肿瘤的发生和自体免疫也有重要作用。NOS 主要有两类同功酶：原生型 (Constitutive NOS, cNOS) 和诱生型 (inducible NOS, iNOS)，前者主要存在于内皮细胞和神经细胞，主要行使细胞的信息传递功能，后者主要存在于巨噬细胞和其它一些细胞，执行免疫功能。因此，根据于 NO 的生成量的不同，NO 对于肿瘤细胞具有双重作用。一方面，持续合适浓度 (pmol 或 fmol 水平) 的 NO 产生，有利于肿瘤生长，并且在血管生长因子的协同作用下，刺激新生血管生成，进而促进肿瘤的生长和扩散；另一方面，在机体免疫巨嗜细胞激活时产生高浓度 (nmol 水平) 的 NO，主要起细胞毒作用，抑制和杀伤正常细胞，或引发细胞周期失控，促进肿瘤发生。故选择性地抑制哺乳动物细胞的 iNOS，可降低肿瘤细胞中 NO 水平，在不影响或很少影响其它组织或细胞中 NO 的含量的情况下，对肿瘤生长和扩散有一定的抑制作用。

#### 发明内容

本发明巧妙的将 PTKs 抑制剂和 NOS 抑制剂联系在一起，设计出一类 3-氰基喹啉衍生物，药理试验证明，本发明的新型的双重抑制剂，能同时抑制表达和过多激活的 PTKs 和 iNOS，治疗由这 2 个方面调控失常引起的肿瘤，为癌症的治疗提供了新的选择。

本发明的化合物结构式如下：



I

其中 Z 代表 O、S 或 NR，R 代表氢或 1 至 3 个碳原子的烷基；

X 代表 8 至 10 个原子的氨基取代双环杂芳基环，其中所述杂环含有 1 至 4 个独立选自 N、O 或 S 的杂原子，它们还可任选被选自以下 1 至 4 个取代基取代：卤素、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、氨基、硝基、羟基、烷氧基、苯氧基或巯基。

$G_1$  或  $G_4$  各自独立的代表氢或卤素；

$G_2$  或  $G_3$  各自独立的代表氢、卤素、1 至 6 个碳原子的烷基、羟甲基、卤代甲基、1 至 6 个碳原子的烷氧基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、腈基、硝基、羧基、氨基、羟氨基、苯

氧基、苯基、苄基、N-烷基氨基甲酰基、苯基氨基、苄基氨基或  $R1-\left[ \begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{H}_2 \end{array} \right]_m\text{Y}$ ，其中 Y 代表 O、NR 或 S，R 代表氢或 1 至 3 个碳原子的烷基；R1 代表含 4 至 7 个原子的饱和杂环，所述杂环含有 1 至 3 个独立选自 N、O 或 S 的杂原子，该杂环上可以有 1 至 4 个取代基取代，所述取代基选自甲基、乙基、丙基、卤素、羟基、羟甲基、羟乙基、氨基、二甲氨基、氮乙基、甲氨基、乙氨基或二乙氨基，m 是 0 至 4 的整数；

n 代表 0、1 或 2。

本发明中  $G_2$  优选代表甲基、甲氧基、乙氧基、二甲氨基、二乙氨基、卤素或甲巯基。

$G_3$  优选代表  $R1-\left[ \begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{H}_2 \end{array} \right]_m\text{Y}$ ，其中 Y 代表 O、NH 或 S；R1 代表含 5 至 6 个原子的饱和杂环，所述杂环含有 1 至 3 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子，该杂环上还可以有 1 至 4 个取代基取代，所述取代基选自甲基、乙基、丙基、卤素、羟基、羟甲基、羟乙基、氨基、二甲氨基、氮乙基、甲氨基、乙氨基或二乙氨基；m 代表 0 至 3 的整数。

X 优选代表 8 至 12 个原子的氨基取代双环杂芳基环，其中所述杂芳基环含有 1 至 4 个独立选自 N、O 或 S 的杂原子，它们还可任选被以下取代基取代：卤素、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、氨基、硝基、羟基、烷氧基、苯氧基或巯基。

X 进一步优选代表 (2-氨基苯并噻唑) 基、(2-氨基苯并咪唑) 基、取代的 (2-氨基苯并噻唑) 基或取代的 (2-氨基苯并咪唑) 基，取代基选自卤素、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、

甲氧基、乙氧基、氨基、硝基或羟基。

X 更优选代表 (2-氨基苯并噻唑) 基或 (2-氨基苯并咪唑) 基。

X 最优选代表 (2-氨基苯并噻唑) 基。

Z 优选代表 NH。

n 优选为 0。

G<sub>1</sub> 优选代表氢。

G<sub>4</sub> 优选代表氢或卤素。G<sub>4</sub> 更优选氢。

本发明化合物可以含有一个或一个以上的不对称碳原子；在这种情况下，本发明化合物包括其各种单一非对映异构体、消旋体以及单一 R 和 S 对映异构体。

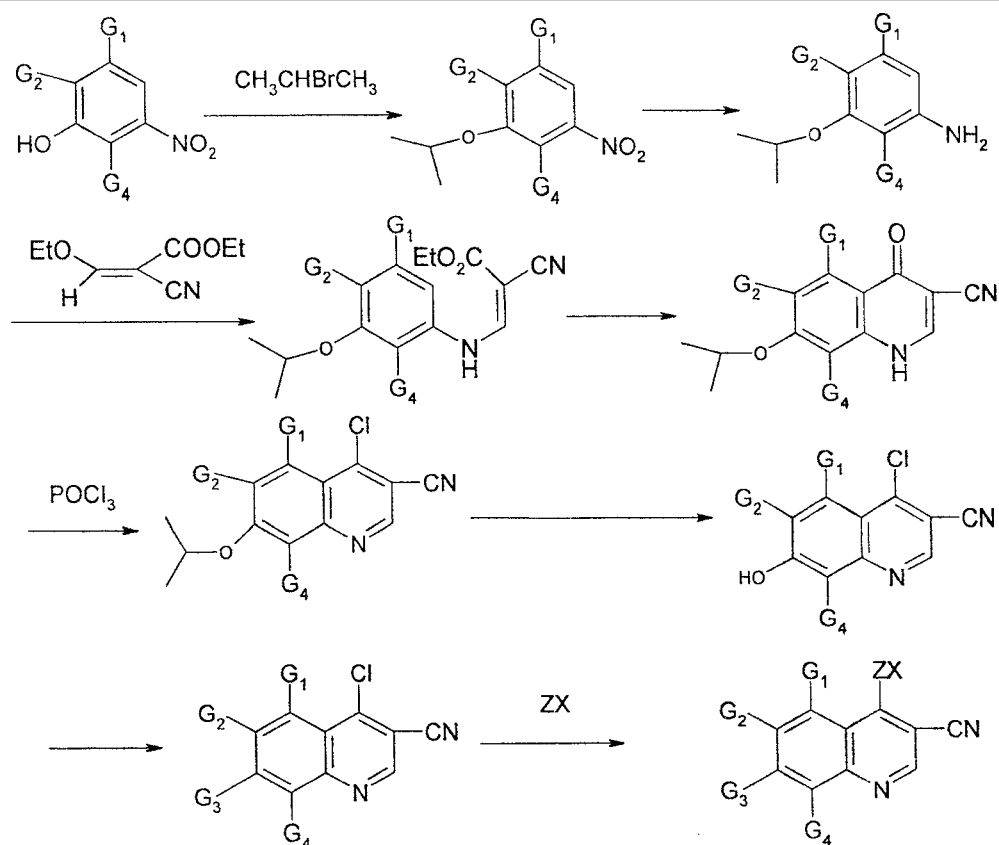
本发明中化合物 I 的所有符合药学需要的盐都是可以接受的。本文采用本领域技术人员熟知的根据所成盐化合物物理和化学稳定性、吸湿性和溶解性来选择合适的盐的形式。

对于具有酸性基团的本发明化合物 I，其药学上可以接受的盐可以用有机和无机碱形式。例如与碱金属或碱土金属（如钠、钾、钙或镁）或有机碱和 N-四烷基铵盐（如 N-四丁基铵）成盐。对于具有碱性基团的式 (I) 化合物，则可以由有机或无机酸成盐。例如可以由盐酸、硫酸、磷酸、甲酸、乙酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、杏仁酸、苹果酸、樟脑磺酸以及类似的已知可以接受的酸形成盐。

本发明的化合物 I，也可以采用制成酯、氨基甲酸酯和其他前药形式，当以这种形式给药时，其在体内转变为活性形式起效。

本发明提供包括与药学上可以接受的载体组合或结合的本发明化合物的药用组合物。更详细的讲，本发明提供一种药用组合物，其中含有治疗有效量的本发明化合物和药学上可接受的载体。其中本发明化合物也可以以药学上可接受的盐的形式存在。

本发明的化合物 I 可以用下面方法制备：



其中 Z、X、n、G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>、G<sub>3</sub>、G<sub>4</sub>、Y、m 和 R<sub>1</sub> 意义如上文所述。

药理试验表明，本发明化合物 I 作为 PTKs 和 NOS 抑制剂具有显著活性并且可作为抗肿瘤药。可以用于治疗或抑制那些病因学上至少部分由 PTKs 和 NOS 功能失调所引起的疾病。基于所述标准药理学检验程序评价中所显示的活性，本发明化合物因而可以用于抗肿瘤领域，适用范围包括乳腺癌、肾癌、膀胱癌、口腔癌、喉癌、食管癌、胃癌、结肠癌、卵巢癌、子宫癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌和白血病等。

在显示本发明化合物明显具有作为酪氨酸蛋白激酶和一氧化氮合成酶抑制剂的活性并且具有抗肿瘤活性的几个标准试验中，本发明的化合物表现出较强的抗肿瘤活性。根据标准药理试验步骤中所示的结果，本发明化合物可以用作抗肿瘤药。所用试验步骤和试验结果如下所述：

#### 一、抗肿瘤细胞增殖磺酰罗丹明 B (SRB) 试验

SR (Sulforhodamine) 是一种荧光染料，可以与经三氯乙酸固定后的细胞蛋白的碱性氨基酸结合而显色，显现一种明亮的粉红色，其吸光度测定，可提供一个敏感的细胞蛋白含量的数值，以此来表现细胞抑制情况，是近年来一种较新的筛选抗癌药物的方法。

SRB 试验具体操作如下：取肺癌细胞 A549 (Lung, A549)、胃癌细胞 AGS (Stomach, AGS)、结肠癌细胞 (HT-29 Colon, HT-29) 和前列腺癌细胞 PC-3 (Prostate, PC-3)，用 RPMI1640 培养基加 10% 新鲜小牛血清置于温度 37℃、CO<sub>2</sub> 含量 5% 的细胞培养箱孵育；取肝癌细胞

HepG2 (Liver, HepG2), 用 MEM 培养基加 10%新鲜小牛血清置于温度 37°C、CO<sub>2</sub>含量 5%的细胞培养箱孵育; 然后按照 10000 细胞/孔将 5 种癌细胞分别接种于 96 孔板在细胞培养箱中孵育 24 小时。设置不同药物浓度和空白对照, 每组设 3 个平行复孔。T<sub>0</sub>时刻和 48 小时分别按照染色读数的标准规程用全波长酶标仪检测细胞染色情况, 进而得出化合物对于癌症增殖细胞的抑制作用。

本发明部分化合物的药理试验结果见表 1

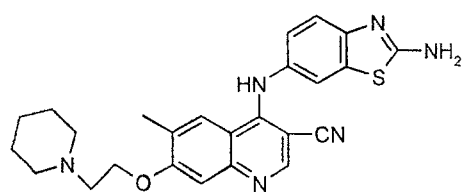
表 1 本发明化合物对各种肿瘤细胞的抑制作用

化合物编号	肿瘤细胞生长率 % (10μM)				
	Lung, A549	Stomach, AGS	Liver, HepG2	Colon, HT-29	Prostate, PC-3
CPU-Y014	103.64	105.46	102.16	80.59	92.99
CPU-Y018	81.75	76.99	89.20	78.75	71.03
CPU-Y023	97.13	94.99	86.41	53.14	89.70
CPU-Y024	104.14	108.13	110.45	81.60	89.45
CPU-Y025	99.81	110.22	105.21	93.54	102.31
CPU-Y026	72.80	79.07	72.82	74.88	73.74
CPU-Y027	76.13	76.85	80.65	78.04	68.69
CPU-Y028	77.33	76.15	74.61	72.25	72.36
CPU-Y029	111.69	110.57	103.11	108.30	96.26
CPU-Y030	73.95	82.00	83.96	85.52	77.06
CPU-Y031	110.49	104.97	84.31	61.02	97.29
CPU-Y032	95.62	71.49	84.01	91.75	78.33
CPU-Y034	87.57	70.91	77.89	74.19	73.55
CPU-Y035	111.16	89.72	97.72	82.47	85.56
CPU-Y036	121.70	98.57	101.19	104.33	89.02
CPU-Y037	86.30	68.12	79.47	72.29	71.67
CPU-Y038	113.43	99.98	104.60	97.30	98.39
CPU-Y039	116.37	98.45	114.22	104.12	93.40
CPU-Y040	115.08	98.92	105.85	122.03	91.50
CPU-Y013	51.49	26.20	51.13	75.53	30.87
CPU-Y043	9.32	3.80	9.20	-2.84	7.81

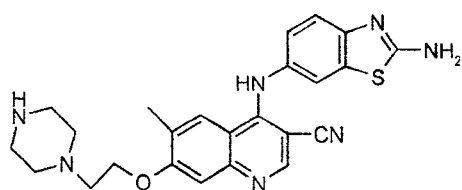
其中 CPU-Y013 和 CPU-Y043 分别为美国惠氏公司开发的化合物 EKB-569 和 SKI-606, 是公开报道的活性较好的阳性对照药。由表 1 可见本发明的化合物具有一定的抑制肿瘤的作用, 有些化合物对于某种癌症有优于对照品的活性。

表 1 中所列化合物代号对应的结构如下:

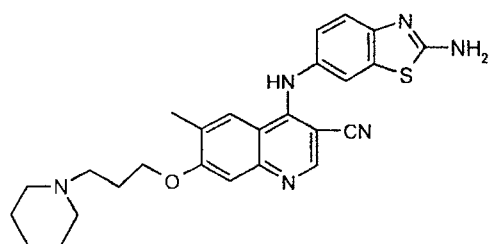
CPU-Y014



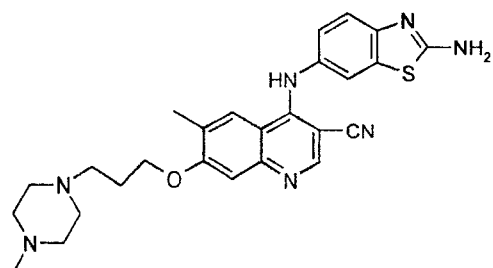
CPU-Y018



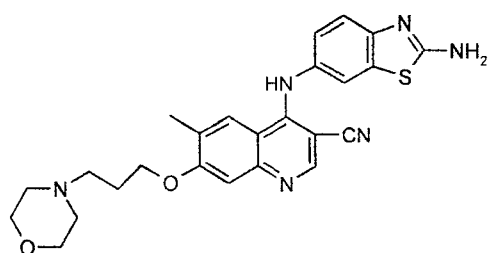
CPU-Y023



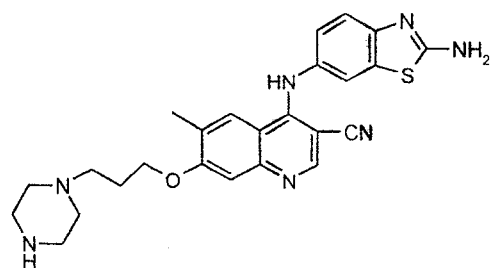
CPU-Y024



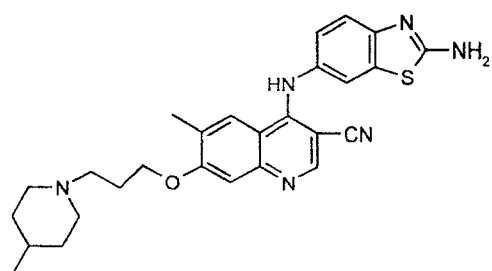
CPU-Y025



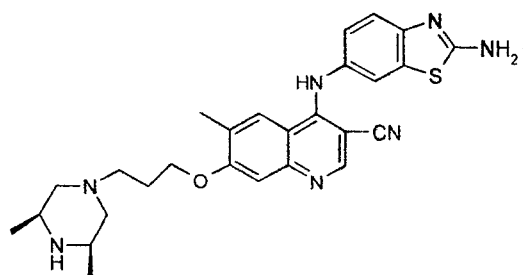
CPU-Y026



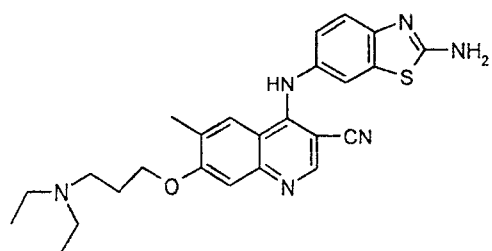
CPU-Y0027



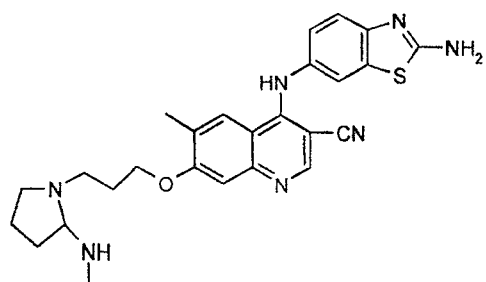
CPU-Y028



CPU-Y029

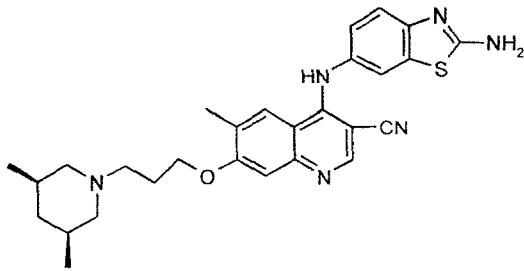


CPU-Y030

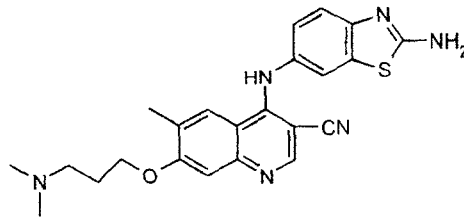




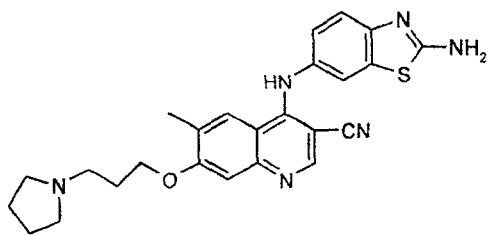
CPU-Y031



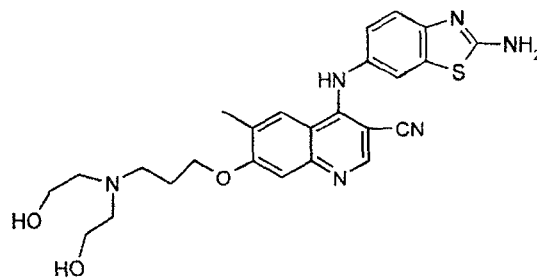
CPU-Y032



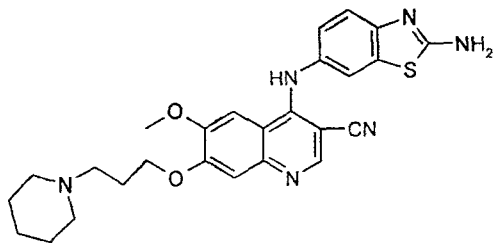
CPU-Y033



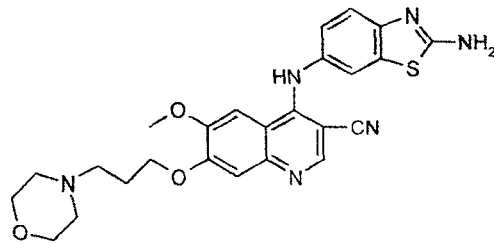
CPU-Y034



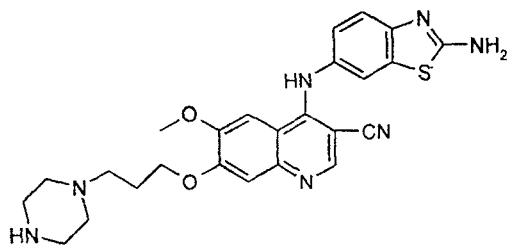
CPU-Y035



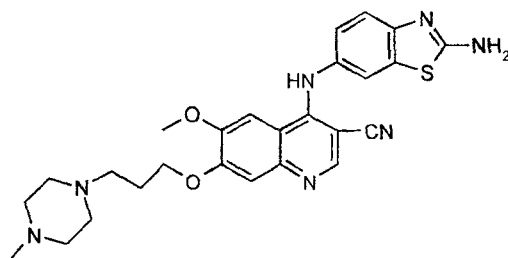
CPU-Y036



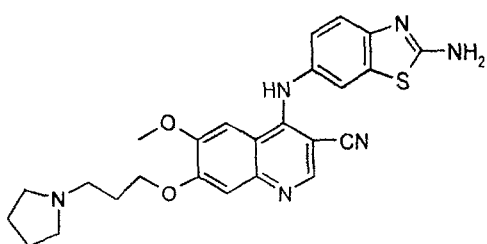
CPU-Y037



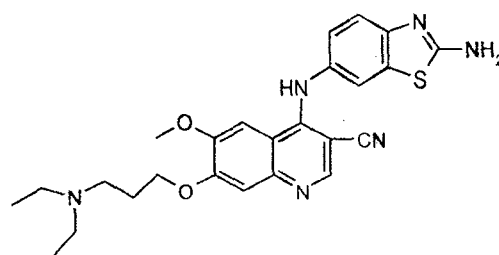
CPU-Y038



CPU-Y039



CPU-Y040



## 二、化合物对细胞一氧化氮合成酶的抑制活性试验

通过测定小鼠巨噬细胞中 NO 生成量来测定所合成化合物对 NO 生成的抑制活性。

本试验采用一氧化氮合成酶检测试剂盒(Nitric oxide synthase assay kit), 该试剂盒提供了在生理条件下通过荧光检测活细胞内一氧化氮合成酶活性的方法, 不需要使用传统方法所需的放射性同位素。试剂盒采用可以穿透细胞膜的一氧化氮荧光检测探针 DAF-FM DA(3-amino-4-aminomethyl-2',7'-difluorescein, diacetate), 在提供充足的底物的条件下检测细胞内的一氧化氮合成酶可以催化产生的一氧化氮量, 从而检测出一氧化氮合成酶的活性。

试验所用细胞为对 iNOS 表达量较高的小鼠 ANA-1 巨噬细胞, 试验过程如下: 先将细胞接种于培养瓶中进行单层培养, 培养液为含小牛血清的 RPMI1640 培养液 [ $\varphi$ (小牛血清)=10%], 37°C, 空气  $\varphi$ (CO<sub>2</sub>)=5% 条件下培养。然后将细胞接种于 96 孔培养板中, 待细胞长成连续单层后, 每孔加入反应缓冲液和 LPS(终浓度 20 $\mu$ mol/L)。在孵育箱中孵育 24 后按实验要求分组给药, 加入空白组和对照组。待药物作用 30min 后离心, 吸去上清液, PBS 清洗 2 次后, 用 Varioskan 全波长荧光酶标仪测定检测反应结果。激发波长为 495nm, 发射波长为 515nm。由所测荧光数值进行 iNOS 酶相对活力计算。iNOS 酶相对活力=(RFU<sub>已刺激</sub>-RFU<sub>(已刺激+抑制剂)</sub>)/(RFU<sub>已刺激</sub>-RFU<sub>空白</sub>), RFU, relative fluorescence unit, 即为实际测定得到的相对荧光强度。由 iNOS 酶相对活力使用 LOGIT 法计算化合物 IC<sub>50</sub> 数值。试验结果见表 2 所示。

表 2 本发明化合物抑制 iNOS 的 IC<sub>50</sub>

化合物编号	iNOS IC <sub>50</sub> /μM	化合物编号	iNOS IC <sub>50</sub> /μM
CPU-Y014	26.7	CPU-Y032	13.2
CPU-Y018	2.76	CPU-Y033	24.8
CPU-Y023	108	CPU-Y034	33.3
CPU-Y024	37.1	CPU-Y035	22.0
CPU-Y025	31.8	CPU-Y036	20.2
CPU-Y026	17.3	CPU-Y037	105
CPU-Y027	12.7	CPU-Y038	7.72
CPU-Y028	89.1	CPU-Y039	11.0
CPU-Y029	46.8	CPU-Y040	117
CPU-Y030	5.81	CPU-Y003'	18
CPU-Y031	10.5	CPU-Y013'	42

各化合物的代号对应的结构同前, 其中 CPU-Y003' 和 CPU-Y013' 分别为 2-氨基噻唑和 L-Canavanine, 是公开报道的活性较好的阳性对照药。可以看出本专利所包含化合物达到已有阳性药报道的活性数量级, 有些化合物有优于对照品的 20 倍以上的活性。

本发明化合物可以作为前药在体内发挥作用。通过化学反应或代谢的结果，本发明化合物可以被转变成可用于治疗肿瘤的化合物。

本发明化合物可以单独或与一种或一种以上的药学上可以接受的载体组合制成制剂以供给药。例如，溶剂、稀释剂等，可以用口服剂型给药，如片剂、胶囊、可分散粉末、颗粒剂等。这些药用制剂中可以含有与载体组合的例如 0.05% 至 90% 重量的活性成分，更常见约 15% 至 60% 之间重量的活性成分。本发明化合物剂量可以是 0.001~100mg/kg/天，也可根据疾病程度的不同或剂型不同偏离此剂量范围。

对于肿瘤的治疗，可将本发明化合物与其他抗肿瘤物质或放射治疗联合应用。这些其他物质或放射治疗可以与本发明化合物同时或在不同时间给予。这些联合治疗可以产生协同作用并且能改善作用效果。例如，可将本发明化合物与以下药物联合使用：有丝分裂抑制剂（如紫杉醇或长春碱）、烷化剂（如环磷酰胺或顺铂）、抗代谢药（如 5-氟尿嘧啶或羟基脲）、DNA 插入剂（如阿霉素）、拓扑异构酶抑制剂（如喜树碱）。

## 具体实施方式

### 实施例 1

#### 3-异丙氧基-4-甲氧基硝基苯 (1)

将 3-羟基-4-甲氧基硝基苯 60g(0.36mol)和碳酸钾 100g(0.72mol) 加入到 500ml 三颈瓶中，溶于丙酮 300ml，机械搅拌，缓慢滴加 2-溴丙烷 90ml(0.98mol)，40℃ 反应 5 小时。然后将反应液倾入 1000ml 水中，有大量固体析出，真空干燥得产品 68g，产率 90%。分子式： $C_{10}H_{13}NO_4$ ，分子量：211.22

MS (EI) m/z 211。

### 实施例 2

#### 3-异丙氧基-4-甲氧基苯胺 (2)

将铁粉 40g (0.72mol)、水 200ml、醋酸 50ml 和乙醇 50ml 分别加入 500ml 三颈瓶中，搅拌并加热至 30℃ 反应 20min，然后缓慢滴加 3-异丙氧基-4-甲氧基硝基苯 50g(0.24mol)，55℃ 反应 3 小时，抽滤，合并滤液，用氯仿萃取 3 次，浓缩萃取液，真空干燥得棕色油状液体 40g。产率 90%。分子式： $C_{10}H_{15}NO_2$ ，分子量：181.24。

MS (EI) m/z 181。

### 实施例 3

#### (Z)-2-腈基-3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯-氨基)-丙烯酸乙酯 (3)

将 3-异丙氧基-4-甲氧基苯胺 40g(0.22mol)、(Z)-3-乙氧基-2-腈基-丙烯酸乙酯 40g(0.24mol)

和甲苯 100ml 加入 250ml 三颈瓶中，加热搅拌，回流反应 6 小时，冷却至室温，析出白色固体，抽滤，回收滤液中甲苯，滤饼用乙醇重结晶，得产品 48g，产率 75%。分子式：C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>，分子量：304.35。

MS (EI) m/z 304。

<sup>1</sup>H-NMR (AV-300,δ,DMSO-d<sub>6</sub>):1.21-1.28(m, 9H); 3.73(s, 3H) ; 4.14-4.16(m, 2H);4.52-4.54(m,1H); 6.87-6.89(m, 2H); 7.05(s, 1H); 8.42(s, 1H); 10.58 (d, 1H)

#### 实施例 4

7-异丙氧基-6-甲氧基-4-氧代-1, 4-二氢-3-腈基喹啉 (4)

将(Z)-2-腈基-3-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯胺基)丙烯酸乙酯 40g(0.13mol)和液体石蜡 300ml 加入到 500ml 三颈瓶中，N<sub>2</sub> 保护，240℃反应 6 小时，冷却至室温有棕褐色固体析出，抽滤，滤饼用石油醚洗至灰白色，然后用乙酸乙酯重结晶，干燥得灰褐色固体 18g，产率 53%，分子式：C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>，分子量：258.28。Mp:>300℃。

MS (EI) m/z 258。

<sup>1</sup>H-NMR (AV-500,δ,DMSO-d<sub>6</sub>):1.21-1.22(s, 6H); 4.0(s, 3H); 4.55-4.57(m, 1H); 7.06(s, 1H); 7.48(s, 1H); 8.58(s, 1H);

#### 实施例 5

4-氯-7-异丙氧基-6-甲氧基-3-腈基喹啉 (5)

将 7-异丙氧基-6-甲氧基-1, 4-二氢-4-氧代-3-腈基喹啉 15g(0.058mol)和三氯氧磷 40ml 加入 100ml 单颈瓶中，加热回流反应 4 小时，减压蒸去三氯氧磷，用饱和碳酸钾溶液调 PH 至 7，氯仿萃取，硅胶柱层析，得产品 12g，产率 74%，分子式：C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O，分子量：276.72。。

MS (EI) m/z 276。

<sup>1</sup>H-NMR (AV-500,δ,DMSO-d<sub>6</sub>):1.37(s, 3H);1.39(s,3H); 4.00(s, 3H); 4.95-5.01(m,1H);7.43(s, 1H); 7.54(s, 1H); 8.96(s, 1H)

#### 实施例 6

4-氯-7-羟基-6-甲氧基-3-腈基喹啉 (6)

将 4-氯-7-异丙氧基-6-甲氧基-3-腈基喹啉 5g(0.018mol)、三氯化铝 3.0g(0.022mol)和二氯甲烷 50ml 加入 100ml 单颈瓶中，0-5℃反应 2 小时，有黄色固体析出。抽滤，用 0.1N 盐酸和水将滤饼各清洗 3 次，干燥得产品 4.0g，产率 95%。分子式：C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>，分子量：234.64。

MS (EI) m/z 234。

#### 实施例 7

4-氯-7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基-3-腈基喹啉 (7)

将 4-氯-7-羟基-6-甲氧基-3-脲基喹啉 2.0g(8.5mmol)和碳酸钾 1.2g(8.5mmol)加入 50ml 三颈瓶中,溶于 DMF30ml,然后加入 1-溴-3-氯丙烷 0.6ml(9.6mmol),40℃反应 3 小时,然后将反应液倾入 100ml 水中,有絮状固体析出,抽滤,滤饼用甲醇重结晶,得淡黄色固体 1.8g,产率 68%。分子式: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,分子量: 311.17。

MS (EI) m/z 310。

<sup>1</sup>H-NMR(AV-500,δ,DMSO-d<sub>6</sub>):2.24-2.33(m,2H);3.80-3.85(t,2H);4.34-4.38(t,2H);7.46(s,1H);7.58(s,1H);8.99(s,1H)

#### 实施例 8

##### 4-(2-氨基苯并噻唑-6-氨基)-7-羟基-6-甲氧基-3-脲基喹啉(8)

将 4-氯-7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基-3-脲基喹啉 1.25g(4mmol)和 2,6-二氨基苯并噻唑 1g(6mmol)加入 100ml 单颈瓶中,再加入异丙醇 50ml,加热至全溶,然后加入盐酸吡啶 0.70g(6mmol),加热至回流反应 24 小时,有淡黄色固体析出,冷却抽滤,滤饼用乙醇重结晶,干燥得产品 1.2g,产率 68%。分子式: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S,分子量: 439.93。

MS (EI) m/z 439。

<sup>1</sup>H-NMR (AV-500,δ,DMSO-d<sub>6</sub>): 2.26(m,2H);3.82-3.84(t,2H);4.34-4.38(t,2H); 7.13(dd, 1H);7.32(s, 1H); 7.36(d, 1H);7.65(d,1H); 7.81(s, 1H); 8.39(s, 1H)

#### 实施例 9

##### 6-甲氧基-4-(2-氨基苯并噻唑-6-氨基)-7-(丙氧基-3-哌啶)-3-脲基喹啉(CPU-Y035)

将 4-(2-氨基苯并噻唑-6-氨基)-7-(丙氧基-3-氯)-6-甲氧基-3-脲基喹啉 0.13g(0.3mmol)和碳酸钾 0.10g(0.7mmol)加入到 25ml 三颈瓶中,溶于 DMF15ml,然后加入哌啶 0.4ml(0.4mmol),80℃反应 4 小时。将反应液倾入 30 水中有固体析出,抽滤干燥得粗品 0.10g,用乙酸乙酯甲醇体系柱层析得纯品 0.080g。产率 54%。分子式: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S,分子量: 488.62。Mp:232℃。

MS (EI) m/z 488。

<sup>1</sup>H-NMR (AV-300,δ,DMSO-d<sub>6</sub>):1.18 (m, 2H); 1.38(m, 4H); 1.98(m, 2H); 2.36(m,6H);3.91(s, 3H); 4.19(t, 2H); 7.13(dd, 1H); 7.30(s, 1H); 7.34(d, 1H);7.61(d,1H); 7.77(s, 1H); 8.35(s, 1H)

#### 实施例 10

##### 6-甲氧基-4-(2-氨基苯并噻唑-6-氨基)-7-(丙氧基-3-(4-甲基哌嗪)基)-3-脲基喹啉(CPU-Y038)

同实施例 9 方法,将哌啶替换成甲基哌嗪,其它制备方法相同,即得。

分子式: C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S,分子量: 503.63。Mp:258℃。

MS (EI) m/z 503。

$^1\text{H-NMR}$  (AV-300, $\delta$ , $\text{D}_2\text{O}$ ):1.11(m, 2H); 1.72(m, 5H); 1.99(m, 2H); 2.55-2.64(m, 6H); 3.92(s, 3H);4.20(t,2H); 7.13(d, 1H); 7.29(s, 1H); 7.32(d, 2H); 7.51(s, 2H); 7.62(d, 1H);7.80(s,1H);9.49(s, 1H)

#### 实施例 11

6-甲基-4-(2-氨基苯并噻唑-6-氨基)-7-(乙氧基-3-吡咯基)-3-脲基喹啉 (CPU-Y043)

按照实施例 1 至 9 方法合成, 将实施例 1 中的 3-羟基-4-甲氧基硝基苯替换成 3-羟基-4-甲基硝基苯为起始原料, 将实施例 10 中的甲基哌嗪替换为吡咯, 其它制备方法相同, 即得。

分子式:  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5$ ,分子量: 444.59。Mp:232°C。

MS (EI) m/z 444。

$^1\text{H-NMR}$  (AV-300, $\delta$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 2.01(m, 2H); 2.17(m, 2H); 2.40(s, 3H); 3.25(m,2H);3.80(m, 4H); 4.50(t,2H);7.24(s, 1H); 7.55(d, 2H); 7.84(s, 1H); 8.17(s, 1H); 8.65 (s, 1H)

#### 实施例 12

6-甲基-4-(2-氨基苯并噻唑-6-氨基)-7-(乙氧基-3-(4-甲基哌啶)基)-3-脲基喹啉 (CPU-Y045)

按照实施例 1 至 10 方法合成, 将实施例 1 中的 3-羟基-4-甲氧基硝基苯替换成 3-羟基-4-甲基硝基苯为起始原料, 将实施例 10 中的甲基哌嗪替换为甲基哌啶, 其它制备方法相同, 即得。

分子式:  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5$ ,分子量: 472.62。Mp:238°C。

MS (EI) m/z 472。

$^1\text{H-NMR}$  (AV-300, $\delta$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 2.30(s, 3H); 2.89(s,3H); 3.54-3.62(m,10H); 4.51(t,2H);7.15(s, 1H); 7.45-7.50(m, 2H); 7.75(s, 1H); 8.09(s, 1H); 8.57 (s, 1H)

#### 实施例 13

6-甲基-4-(2-氨基苯并噻唑-6-氨基)-7-(乙氧基-3-哌啶基)-3-脲基喹啉 (CPU-Y014)

按照实施例 1 至 10 方法合成, 将实施例 1 中的 3-羟基-4-甲氧基硝基苯替换成 3-羟基-4-甲基硝基苯为起始原料, 将实施例 10 中的甲基哌嗪替换为哌啶, 其它制备方法相同, 即得。

分子式:  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5$ ,分子量: 458.59。Mp:232°C。

MS (EI) m/z 458。

$^1\text{H-NMR}$ (AV-300, $\delta$ , $\text{D}_2\text{O}$ ):1.64(m,6H);2.26(s,3H);3.01(m,2H);3.50-3.60(m,4H);4.48(t,2H);7.10(s,1H);7.38(m,2H);7.68(s,1H);7.79(w,3H);8.04(s,1H);8.51(s,1H)

#### 实施例 14

6-甲基-4-(2-氨基苯并噻唑-6-氨基)-7-(乙氧基-3-(3,5-二甲基哌啶)基)-3-脲基喹啉 (CPU-Y048)

按照实施例 1 至 10 方法合成, 将实施例 1 中的 3-羟基-4-甲氧基硝基苯替换成 3-羟基-4-甲基硝基苯为起始原料, 将实施例 10 中的甲基哌嗪替换为 3,5-二甲基哌啶, 其它制备方法相同, 即得。

分子式:  $C_{27}H_{30}N_6OS$ , 分子量: 486.64。Mp: 214°C。

MS (EI) m/z 486。

$^1H$ -NMR(AV-300,  $\delta$ ,  $D_2O$ ): 0.83-0.93 (d, 6H); 1.82-1.90 (m, 4H); 2.39 (s, 3H); 2.65-2.79 (m, 2H); 3.53 (d, 2H); 3.70 (m, 2H); 4.60 (t, 2H); 7.23 (s, 1H); 7.54-7.59 (m, 2H); 7.85 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.65 (s, 1H)

#### 实施例 15

6-甲基-4-(2-氨基苯并噻唑-6-氨基)-7-(乙氧基-3-(4-甲基哌嗪)基)-3-脲基喹啉 (CPU-Y049)

按照实施例 1 至 10 方法合成, 将实施例 1 中的 3-羟基-4-甲氧基硝基苯替换成 3-羟基-4-甲基硝基苯为起始原料, 其它制备方法相同, 即得。

分子式:  $C_{27}H_{30}N_6OS$ , 分子量: 473.60。Mp: 218°C。

MS (EI) m/z 473。

$^1H$ -NMR(AV-300,  $\delta$ ,  $D_2O$ ): 2.07 (s, 3H); 2.30 (s, 3H); 3.91 (m, 2H); 3.48-3.78 (m, 8H); 4.57 (t, 2H); 7.16 (s, 1H); 7.47 (m, 2H); 7.77 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.58 (s, 1H)

#### 实施例 16

取实施例 9 中所得化合物 0.5g, 淀粉 2g, 糊精 1g 混合, 用适量 30%乙醇作湿润剂, 制粒, 压片。