



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101899011 B

(45) 授权公告日 2013. 01. 16

(21) 申请号 200910143757. 5

(22) 申请日 2009. 05. 26

(73) 专利权人 北京大学

地址 100191 北京市海淀区学院路 38 号

(72) 发明人 李润涛 葛泽梅 李日东 张鑫

崔景荣 程铁明

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理

有限责任公司 11290

代理人 薛俊英 王维玉

物.

CN 101003514 A, 2007. 07. 25, 实施例 9-30.

CN 1328999 A, 2002. 01. 02, 实施例 1-5.

CN 1727332 A, 2006. 02. 01, 实施例 1-16.

郭保国等. 1-[二-(4-氟苯)甲基]-4-取代  
哌嗪类化合物的合成及抗肿瘤活性. 《北京大学  
学报(医学版)》. 2001, 第 33 卷(第 3 期), 第  
213-216 页.

审查员 崔永涛

(51) Int. Cl.

C07D 239/94(2006. 01)

C07D 405/12(2006. 01)

A61K 31/517(2006. 01)

A61K 31/551(2006. 01)

A61K 31/5377(2006. 01)

A61K 31/541(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2008033749 A2, 2008. 03. 20, 表 1 化合

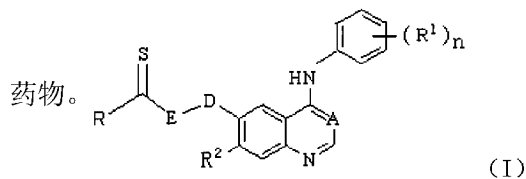
权利要求书 3 页 说明书 25 页

(54) 发明名称

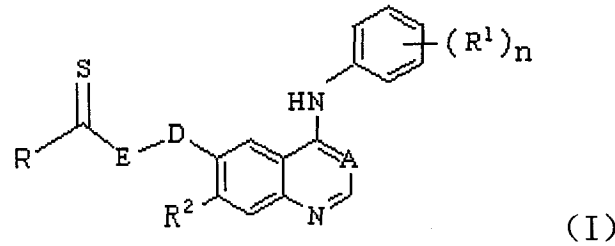
氨基二硫代甲酸酯类化合物、其制备方法和  
应用

(57) 摘要

本发明公开了一种具有通式 (I) 结构的氨基  
二硫代甲酸酯类化合物或其药用盐, 其制备方法和  
其在制备抗肿瘤药物中的应用, 其中所述各基  
团的定义如说明书所述。本发明化合物是一类新  
的酪氨酸激酶抑制剂, 可作为抗肿瘤药物, 优选的  
作为治疗乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌或胰腺癌



1. 一种具有通式 (I) 结构的氨基二硫代甲酸酯类化合物或其药用盐：



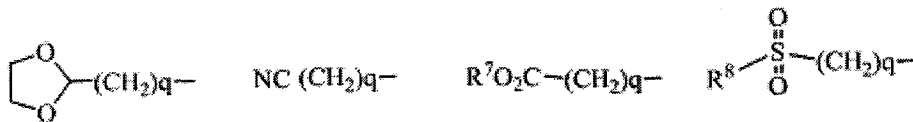
其中：

A 是氮原子或碳原子，所述碳原子被 -CN 取代；

D 是  $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NH-}$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH-}$ ，其中 m 各自独立地是 1-3 的整数；

E 是硫原子或  $\text{NR}^3$ ，其中  $\text{R}^3$  是 H、甲基、乙基或苯基；

R 是  $\text{R}^4\text{R}^5\text{N-}$  或  $\text{R}^6\text{S-}$ ，当 R 基团为  $\text{R}^4\text{R}^5\text{N-}$  时，其中  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  与所连接的氮原子一起表示取代或未取代的、另外还含有 1 个氮原子、氧原子或硫原子的饱和六元或七元杂环，其中的取代基是甲基、卤代苯基甲基或二（氟代苯基）甲基；或当所述的 R 是  $\text{R}^6\text{S-}$  时，其中的  $\text{R}^6$  表示下述基团：



其中  $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  各自独立地是氢、甲基或苯甲基；q 是 1-3 的整数；

$\text{R}^1$  选自下述基团：卤素或苄氧基，其中在苄基上可具有 1-3 个卤素；

n 是 1-3 的整数；和

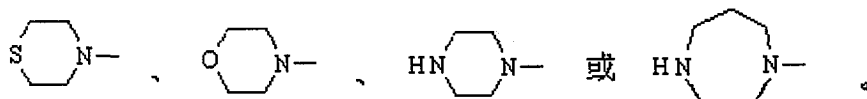
$\text{R}^2$  是 H、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、卤素取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基或卤素取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述的基团 D 是  $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-}$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH-}$ 。

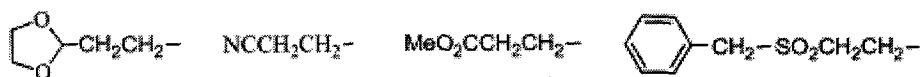
3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述的基团 E 是硫原子或  $-\text{NH-}$ 。

4. 根据权利要求 2 或 3 所述的化合物，其中所述的  $-\text{E-D-}$  基团是： $-\text{NH-CH}_2-$ 、 $-\text{NH-}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{S-}(\text{CH}_2)_3\text{-O-}$  或  $-\text{S-CH}_2\text{CH}_2\text{CONH-}$ 。

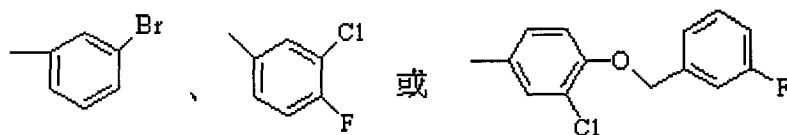
5. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述的饱和六元或七元杂环为：



6. 根据权利要求 1 所述的化合物，当所述的 R 基团是  $\text{R}^6\text{S-}$  时，其中的  $\text{R}^6$  表示下述基团：



7. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中连接于喹啉环或喹唑啉环 4- 位氨基上的基团是：



8. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中所述的 R<sup>2</sup> 基团是 H 或甲氧基。

9. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中所述的化合物是:

4- 甲基哌嗪 -1- 二硫代甲酸 -[3-[4-(3- 溴苯氨基) 喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯;

4- 甲基哌嗪 -1- 二硫代甲酸 -[3-[4-(3- 氯 -4- 氟苯氨基) 喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯;

4- 甲基哌嗪 -1- 二硫代甲酸 -[3-[4-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯氨基] 喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯;

4- 甲基哌嗪 -1- 二硫代甲酸 -{3-[4-(3- 溴苯氨基) -7- 甲氧基喹唑啉 -6- 氧]} 丙酯;

4- 甲基哌嗪 -1- 二硫代甲酸 -{3-[4-(3- 氯 -4- 氟苯氨基) -7- 甲氧基喹唑啉 -6- 氧]} 丙酯;

4- 甲基哌嗪 -1- 二硫代甲酸 -[3-[4-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯氨基] -7- 甲氧基喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯;

哌嗪 -4- 二硫代甲酸 -[3-[4-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯氨基] -7- 甲氧基喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯;

高哌嗪 -4- 二硫代甲酸 -[3-[4-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯氨基] -7- 甲氧基喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯;

吗啉 -4- 二硫代甲酸 -[3-[4-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯氨基] -7- 甲氧基喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯;

硫代吗啉 -4- 二硫代甲酸 -[3-[4-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯氨基] -7- 甲氧基喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯;

4-[二(4- 氟苯基) 甲基] 哌嗪 -1- 二硫代甲酸 -[3-[4-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯氨基] -7- 甲氧基喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯;

4- 甲基哌嗪 -1- 二硫代甲酸 -[2-[4-(3- 氯 -4- 氟苯氨基) 喹唑啉 -6- 氨基甲酰基]] 乙酯;

4- 甲基哌嗪 -1- 二硫代甲酸 -[2-[4-(3- 氯 -4- 氟苯氨基) -7- 甲氧基喹唑啉 -6- 氨基甲酰基]] 乙酯;

{4-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯氨基] 喹唑啉基} -6- 甲氨基二硫代甲酸 -2-[2-(1, 3- 二氧环戊基)] 乙酯;

[4-(3- 氯 -4- 氟苯氨基) 喹唑啉基] -6- 甲氨基二硫代甲酸 -2-[2-(1, 3- 二氧环戊基)] 乙酯;

[4-(3- 溴苯氨基) 喹唑啉基] -6- 甲氨基二硫代甲酸 -2-[2-(1, 3- 二氧环戊基)] 乙酯;

{4-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯氨基] 喹唑啉基} -6- 甲氨基二硫代甲酸 -2- 氰基乙酯;

{4-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯氨基] 喹唑啉基} -6- 甲氨基二硫代甲酸 -2- 甲氧甲酰基乙酯;

{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]喹唑啉基}-6-甲氨基二硫代甲酸-2-苄砜基乙酯；

{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-3-氰基-7-甲氧基喹唑啉基}-6-甲氨基二硫代甲酸-2-[2-(1,3-二氧环戊基)]乙酯；

[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-3-氰基-7-甲氧基喹唑啉基]-6-甲氨基二硫代甲酸-2-[2-(1,3-二氧环戊基)]乙酯；

[4-(3-溴苯氨基)-3-氰基-7-甲氧基喹唑啉基]-6-甲氨基二硫代甲酸-2-[2-(1,3-二氧环戊基)]乙酯；和

[4-(3-溴苯氨基)喹唑啉基]-6-甲氨基二硫代甲酸-2-苄砜基乙酯。

10. 药物组合物,其中含有治疗有效量的权利要求1-9任意一项所述的通式(I)化合物或其药用盐为活性成分,和任选的含有一种或多种药用载体。

11. 根据权利要求10所述的药物组合物,其中活性成分的含量是0.5%-99%,药用载体的含量是1%-99.5%。

12. 根据权利要求11所述的药物组合物,其中所述的组合物被制成口服或肠胃外给药的形式,所述肠胃外给药的形式包括注射给药、局部给药、吸入给药、直肠给药或植入给药的形式。

13. 根据权利要求12所述的药物组合物,其中口服给药的剂型是片剂、胶囊、颗粒剂或适于药用的液体形式的制剂。

14. 根据权利要求13所述的药物组合物,其中所述的片剂是包衣、肠溶、缓释或定量释放的形式。

15. 权利要求1-9任意一项所述的化合物或权利要求10-14任意一项所述的药物组合物在制备酪氨酸激酶抑制剂中的应用。

16. 根据权利要求15所述的应用,其中所述的酪氨酸激酶抑制剂是抗肿瘤药物。

17. 根据权利要求16所述的应用,其中所述的抗肿瘤药物是用于治疗乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌或胰腺癌的药物。

## 氨基二硫代甲酸酯类化合物、其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种氨基二硫代甲酸酯类化合物，其制备方法和应用，本发明化合物是一类新的酪氨酸激酶抑制剂，可作为抗肿瘤药物。

### 背景技术

[0002] 表皮生长因子受体 (ErbB) 家族属于 I 型受体酪氨酸激酶家族，该家族有四个成员：ErbB-1 (EGFR)，ErbB-2 (HER-2)，ErbB-3 和 ErbB-4。研究表明，在膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌等肿瘤细胞中，EGFR 和 HER-2 均有高表达，实体瘤与它们的高表达之间有着很强的相关性。因此，近年来以 EGFR 和 HER-2 作为靶点进行靶向抗肿瘤药物研究受到高度重视。

[0003] 目前，已发现的 EGFR 和 HER-2 抑制剂的主要结构类型有以下 5 种，即 4-氨基喹唑啉类 (4-Aminoquinazolines, A)，4-氨基-3-氰基喹啉 (4-Aminoquinoline-3-carbonitriles, B)，苯亚甲基丙二腈类 (Benzylidenemalonitriles, C)，水杨酰胺类 (Salicylanilides, D) 和吡咯并三嗪类 (Pyrrolotrazines, E)。这 5 种结构中研究最多的是 4-氨基喹唑啉类 (A) 和 4-氨基-3-氰基喹啉 (B) 类，例如中国专利申请 CN200610023526.7 及国际申请公开 W02008/0033748 和 W02008/0033749 所公开的化合物。并且已发现了一些抗肿瘤活性很好的化合物，有些已进入临床。

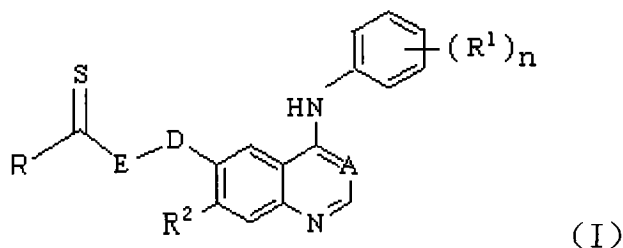
[0004] 氨基二硫代甲酸酯类化合物是另外一类具有抗肿瘤活性的化合物，李润涛等人在中国发明专利申请 CN01118399.3 和 CN200410054686.9 中公开了此类化合物，其中所公开的化合物 990208 (Hyd) 和 990227 是活性较好的两种化合物。

[0005] 基于现有技术对氨基二硫代甲酸酯类化合物的研究结果和表皮生长因子受体抑制剂 (EGFR inhibitor) 的研究进展，本发明人经过大量实验，发现了一类结构全新、活性强、选择性高、毒性低的表皮生长因子受体抑制剂。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一类有下述通式 (I) 结构的化合物或其药用盐：

[0007]



[0008] 其中：

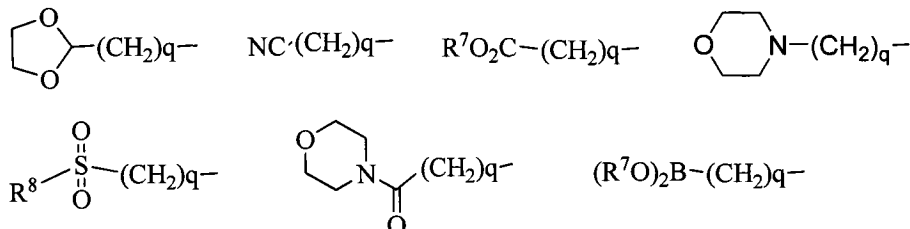
[0009] A 是氮原子或 -CCN；

[0010] D 是  $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-$ 、 $-(CH_2)_m-NH-$  或  $-CH_2CH_2CONH-$ ，其中 m 各自独立的是 1-3 的整数；

[0011] E 是硫原子或  $NR^3$ ，其中  $R^3$  是 H、甲基、乙基或苯基；

[0012] R 是  $R^4R^5N-$  或  $R^6S-$ , 其中  $R^4$  和  $R^5$  各自独立地是 H、烷基或芳基, 或  $R^4$  和  $R^5$  与所连接的氮原子一起表示取代或未取代的、另外还含有 1 个氮原子、氧原子或硫原子的饱和杂环, 其中所述的取代基是  $C_{1-4}$  的烷基, 所述的  $C_{1-4}$  的烷基可被苯基或卤代苯基一取代或多取代; 或其中的  $R^6$  表示下述基团:

[0013]



[0014] 其中  $R^7$  和  $R^8$  各自独立地是氢、甲基、乙基、苯基或苯甲基;  $q$  是 1-3 的整数;

[0015]  $R^1$  选自下述基团: 卤素、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、吡啶基甲基或吡啶基甲氧基, 其中在所述的苯基、苄基或吡啶基上可具有 1-3 个选自下述基团的取代基: 卤素、羟基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基;

[0016]  $n$  是 1-3 的整数; 和

[0017]  $R^2$  是 H、 $C_{1-4}$  烷基、卤素取代的  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基或卤素取代的  $C_{1-4}$  烷氧基。

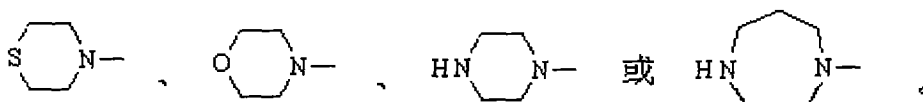
[0018] 本发明所述通式 (I) 化合物的药用盐是指本发明化合物的酸加成盐, 包括无机酸加成盐或有机酸加成盐, 所述的无机酸例如是硫酸、盐酸、亚硫酸、硼酸、磷酸、磺酸、氢溴酸或氢氟酸等; 所述的有机酸例如是乙酸、戊酸、乙酸钠、马来酸、富马酸、草酸、油酸、乳酸、棕榈酸、月桂酸、硬脂酸、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、甲磺酸、甲苯磺酸、葡萄糖酸、乳糖酸或月桂基磺酸等; 在所述的盐之中还可以还有碱金属或碱土金属阳离子, 例如锂、钠、钾、钙、镁等的阳离子, 以及各种有机铵阳离子, 例如四甲基胺、四乙基胺、甲胺、二甲胺、乙胺等形成的铵盐阳离子。

[0019] 本发明的上述化合物是表皮生长因子受体抑制剂 (EGFR inhibitor), 可用于治疗肿瘤, 特别适用于治疗由蛋白酪氨酸激酶介导的疾病, 如乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、胰腺癌等。

[0020] 优选的, 本发明通式 (I) 化合物中的基团 D 是  $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-(CH_2)_3-NH-$  或  $-CH_2CH_2CONH-$ ; 其中的基团 E 是硫原子或  $-NH-$ ; 更优选其中所述的  $-E-D-$  基团是:  $-NH-CH_2-$ 、 $-NH-(CH_2)_3-$ 、 $-S-(CH_2)_3-O-$  或  $-S-CH_2CH_2CONH-$ 。

[0021] 当通式中的 R 基团为  $R^4R^5N-$ , 且其中的  $R^4$  和  $R^5$  与所连接的氮原子一起表示取代或未取代的、另外还含有 1 个氮原子、氧原子或硫原子的饱和杂环时, 其中所述的饱和杂环为饱和六元或七元杂环。优选的, 其中所述的饱和六元或七元杂环为:

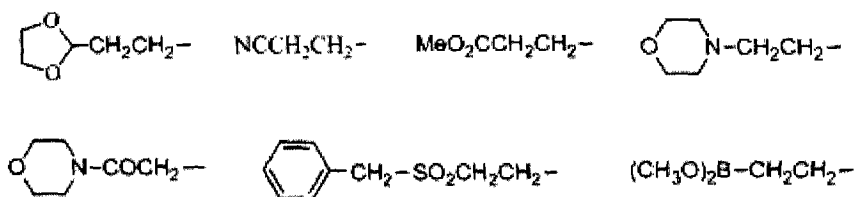
[0022]



[0023] 更优选的饱和杂环为取代或未取代的哌嗪或吗啉环。当所述的饱和六元或七元杂环具有取代基时, 优选所述的取代基为甲基、卤代苯基甲基或二(氟代苯基)甲基。最优选 4-甲基哌嗪基。

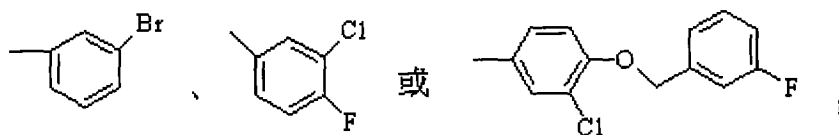
[0024] 当通式中所指的 R 是  $R^6S-$  时, 其中的  $R^6$  优选表示下述基团:

[0025]



[0026] 优选的  $\text{R}^1$  基团选自：卤素、苄氧基或具有 1-3 个卤素取代基的苄氧基，更优选连接于喹啉环或喹唑啉环 4- 位氨基上的基团是：

[0027]



[0028] 优选的  $\text{R}^2$  基团是 H、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基或卤素取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基；更优选 H 或甲氧基。

[0029] 在本发明化合物的上述定义中，其中所用的术语“烷基”是指饱和的烃基，优选具有 1-6 个碳原子的直链或支链的烷基，更优选具有 1-3 个碳原子的直链或支链的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基等。

[0030] 本发明所用的术语“芳基”是指苯基、萘基等具有 6-10 个碳原子的芳香族基团，优选苯基或萘基。

[0031] 本发明所使用的术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘原子，优选为氟、氯或溴原子。

[0032] 本发明化合物定义所用的术语“取代或未取代的”中，其中所述的“取代”是指在可取代的任意位置上被所述取代基单取代或多取代的基团。

[0033] 本发明优选的化合物是：

[0034] 4- 甲基哌嗪 -1- 二硫代甲酸 -[3-[4-(3- 溴苯氨基) 喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯 (化合物 1)；

[0035] 4- 甲基哌嗪 -1- 二硫代甲酸 -[3-[4-(3- 氯 -4- 氟苯氨基) 喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯 (化合物 2)；

[0036] 4- 甲基哌嗪 -1- 二硫代甲酸 -[3-[4-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯氨基] 喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯 (化合物 3)；

[0037] 4- 甲基哌嗪 -1- 二硫代甲酸 -[3-[4-(3- 溴苯氨基) -7- 甲氧基喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯 (化合物 4)；

[0038] 4- 甲基哌嗪 -1- 二硫代甲酸 -[3-[4-(3- 氯 -4- 氟苯氨基) -7- 甲氧基喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯 (化合物 5)；

[0039] 4- 甲基哌嗪 -1- 二硫代甲酸 -[3-[4-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯氨基] -7- 甲氧基喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯 (化合物 6)；

[0040] 哌嗪 -4- 二硫代甲酸 -[3-[4-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯氨基] -7- 甲氧基喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯 (化合物 7)；

[0041] 高哌嗪 -4- 二硫代甲酸 -[3-[4-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯氨基] -7- 甲氧基喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯 (化合物 8)；

[0042] 吗啉 -4- 二硫代甲酸 -[3-[4-[3- 氯 -4-(3- 氟苄氧基) 苯氨基] -7- 甲氧基喹唑啉 -6- 氧]] 丙酯 (化合物 9)；

[0043] 硫代吗啉-4-二硫代甲酸-[3-[4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-氧]]丙酯(化合物 10);

[0044] 4-[二(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-二硫代甲酸-[3-[4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-氧]]丙酯(化合物 11);

[0045] 4-甲基哌嗪-1-二硫代甲酸-[2-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)喹唑啉-6-氨甲酰基]]乙酯(化合物 12);

[0046] 4-甲基哌嗪-1-二硫代甲酸-[2-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-氨甲酰基]]乙酯(化合物 13);

[0047] {4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]喹唑啉基}-6-甲氨基二硫代甲酸-2-[2-(1,3-二氧环戊基)]乙酯(化合物 14);

[0048] [4-(3-氯-4-氟苯氨基)喹唑啉基]-6-甲氨基二硫代甲酸-2-[2-(1,3-二氧环戊基)]乙酯(化合物 15);

[0049] [4-(3-溴苯氨基)喹唑啉基]-6-甲氨基二硫代甲酸-2-[2-(1,3-二氧环戊基)]乙酯(化合物 16);

[0050] {4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]喹唑啉基}-6-甲氨基二硫代甲酸-2-氰基乙酯(化合物 17);

[0051] {4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]喹唑啉基}-6-甲氨基二硫代甲酸-2-甲氧甲酰基乙酯(化合物 18);

[0052] {4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]喹唑啉基}-6-甲氨基二硫代甲酸-2-苄砜基乙酯(化合物 19);

[0053] {4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-3-氰基-7-甲氧基喹唑啉基}-6-甲氨基二硫代甲酸-2-[2-(1,3-二氧环戊基)]乙酯(化合物 20)

[0054] [4-(3-氯-4-氟苯氨基)-3-氰基-7-甲氧基喹唑啉基]-6-甲氨基二硫代甲酸-2-[2-(1,3-二氧环戊基)]乙酯(化合物 21);

[0055] [4-(3-溴苯氨基)-3-氰基-7-甲氧基喹唑啉基]-6-甲氨基二硫代甲酸-2-[2-(1,3-二氧环戊基)]乙酯(化合物 22);和

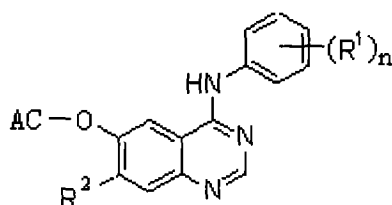
[0056] [4-(3-溴苯氨基)喹唑啉基]-6-甲氨基二硫代甲酸-2-苄砜基乙酯(化合物 23)。

[0057] 本发明的另一目的是提供了上述通式(I)化合物或其药用盐的制备方法,该方法包括首先按照常规的合成方法合成喹啉环或喹唑啉环,然后按照常规方法以任意的顺序先后在其 4-位上引入所需的氨基取代基和在其 6-位上引入所需基团。

[0058] 例如,当通式(I)化合物为喹唑啉衍生物、连接于 6-位的是氧原子时,合成喹唑啉环和在其 4-位上引入所需氨基取代基的方法可参照 W02008/0033749 所公开的反应路线 1、2、6 或 15 进行;按照以上各种合成方法可得到喹唑啉环 6-位是羟基或被保护羟基的中间体化合物:

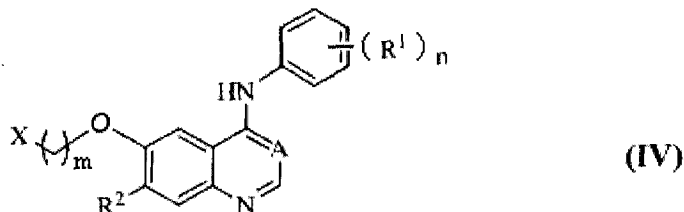
[0059]





[0060] 然后,使其脱保护,将喹唑啉环 6-位是羟基的中间体化合物与通式 (III) 化合物:  $X(CH_2)_mBr$  进行反应,得到通式 (IV) 化合物:

[0061]



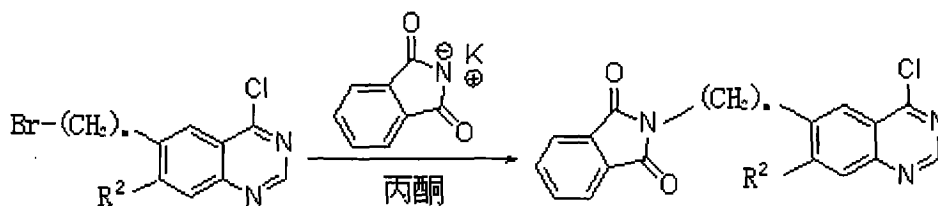
[0062] 其中所述的  $m$  如上文定义,  $X$  为卤素;

[0063] 将上述化合物 (IV) 与二硫化碳和  $R^4R^5NH$  在常规的反应条件下进行反应,即可得到  $R$  基团为  $R^4R^5N-$  的目的化合物。

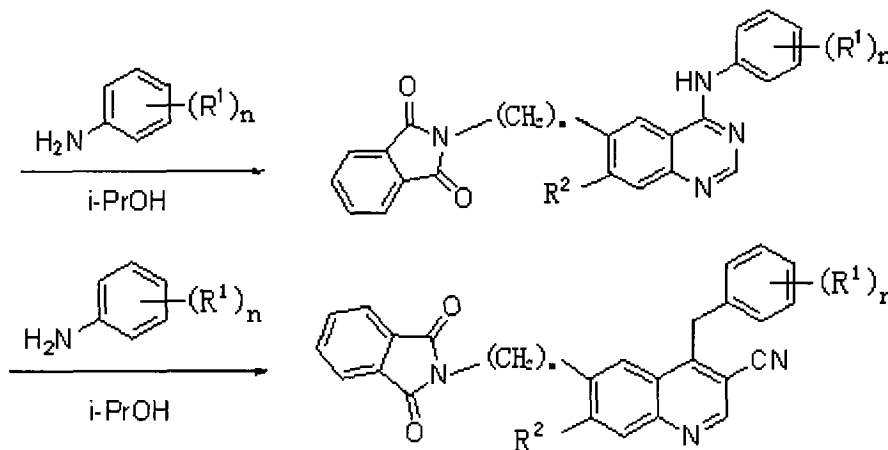
[0064] 当通式 (I) 化合物为喹唑啉衍生物、连接于 6-位的是氮原子时,合成喹唑啉环和在其 4-位上引入所需氨基取代基的方法可参照 W02008/0033749 所公开的反应路线 3 进行;按照以上各种合成方法可得到喹唑啉环的 6-位是氨基的中间体化合物,然后,使喹唑啉环 6-位是氨基的中间体化合物与  $R^6X$  和  $CS_2$  在常规的反应条件下进行反应,即可得到  $R$  基团是  $R^6S-$  的目的化合物。

[0065] 当通式 (I) 化合物为喹唑啉衍生物,且连接于喹唑啉环 6-位的是  $C_{1-3}$  烷基氨基氨基二硫代甲酸酯时,所述目的化合物的制备方法包括首先制备喹唑啉环 6-位的烷基氨基被保护的中间体,其中所述的保护基团以邻苯二甲酰基为例:

[0066]



[0067]

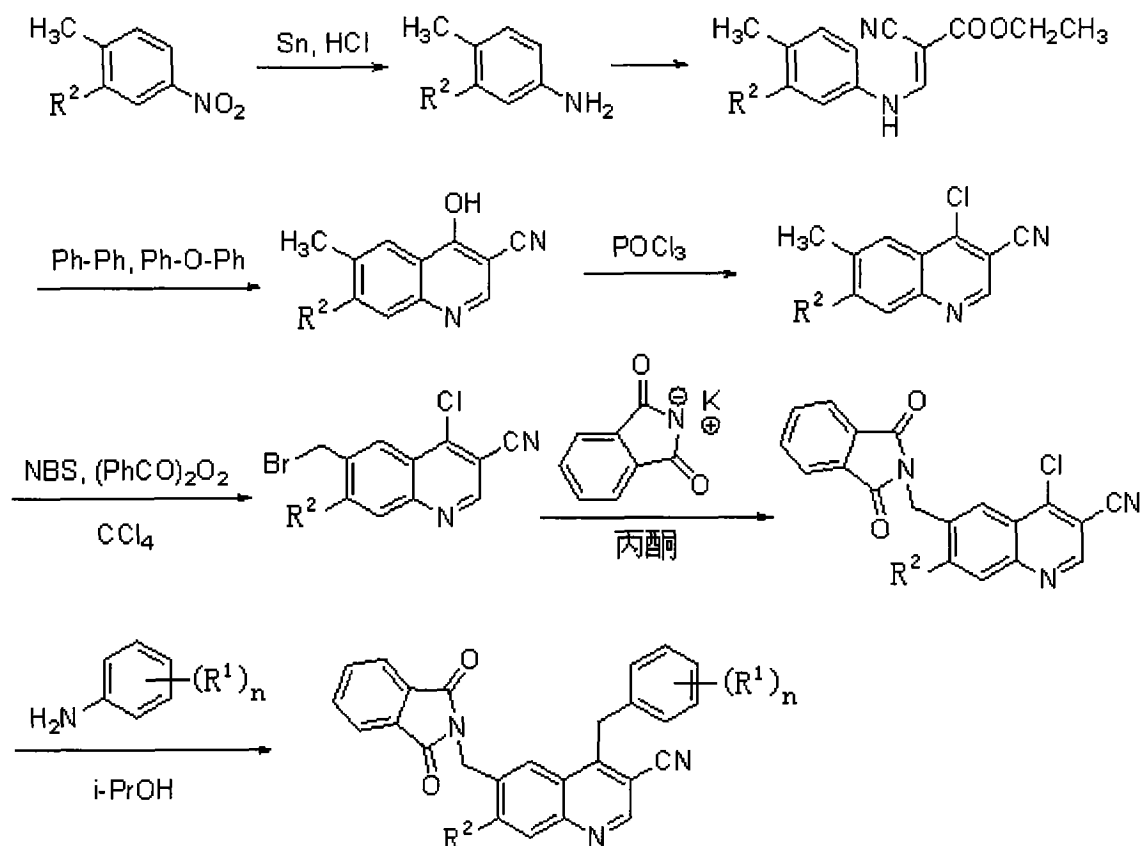


[0068] 然后使所得到的中间体化合物脱保护,并将该中间体化合物与  $R^6X$  和  $CS_2$  在常规的反应条件下进行反应,即可得到喹啉-6- $C_{1-3}$  烷基氨基二硫代甲酸酯类的目的化合物。

[0069] 当所述的通式 (I) 化合物为喹啉衍生物,即连接于喹啉环 6-位的是  $C_{1-3}$  烷基氨基的氨基二硫代甲酸酯化合物时,可以相应的喹啉衍生物为原料,按照与上述反应流程类似的方法制备相应的目的化合物。

[0070] 当其中喹啉环 6-位氨基被保护的中间体是氨基甲基中间体时,另一种得到喹啉环 6-位是氨基被保护的氨基甲基化中间体的方法例如可以是:

[0071]



[0072] 然后,使上述中间体化合物脱保护,与  $R^6X$  和  $CS_2$  在常规的反应条件下进行反应,即可得到喹啉-6-氨基二硫代甲酸酯类目的化合物。

[0073] 在该反应流程中,起始原料化合物原料中相应于上述中间体化合物 6-位的位置是甲基,可以理解的是,根据目的化合物所要求的碳原子数目,所述的甲基可以是  $C_{1-3}$  的烷基基团。

[0074] 本发明通式 (I) 化合物的药用盐的制备可在制备该化合物的过程中完成,也可以在制备得到该化合物后,按照制备加成盐的常规方法,使该化合物与相应的酸进行反应获得。

[0075] 上述方法中所用的各种原料均可在市场上买到,或采用已知方法制备。

[0076] 本发明的另一目的是提供了一种药物组合物,该药物组合物是一种酪氨酸激酶抑制剂,可用于治疗由蛋白酪氨酸激酶介导的疾病,例如可用于治疗肿瘤,特别适用于治疗乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、胰腺癌等。该组合物以本发明的通式 (I) 化合物或其药用盐为活性成分,其中还可以任意地含有药用载体。

[0077] 具体的,该组合物含有治疗有效量的本发明通式(I)化合物或其药用盐,以及一种或多种药学上可接受的载体。优选的,本发明组合物中活性成分的含量是0.5% -99%,药用载体的含量是1% -99.5%。

[0078] 本发明的组合物可以制成各种常规的药用剂型,例如制成口服、肠胃外给药的形式,所述肠胃外给药的形式例如是各种注射给药、局部给药、吸入给药、直肠给药或植入给药的形式。

[0079] 适于药用的口服给药制剂例如是片剂、胶囊、颗粒剂或其它适于药用的液体形式的制剂如溶液、乳液、悬浮剂等。优选的口服制剂是片剂,并且所述片剂可以制成包衣、肠溶、缓释或定量释放的形式。

[0080] 为了制备适用的剂型,可根据需要在活性成分中添加一种或多种药用载体,所述的药用载体包括各种常规的药用辅料,例如赋形剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、表面活性剂、湿润剂、防腐剂、甜味剂、色素等。

[0081] 根据疾病的类型、严重的程度以及患者的状况,例如性别、年龄、体重等选用合适的剂型和施用剂量,通常成人施用剂量在1-200mg/kg 体重/天,优选为1-50mg/kg 体重/天之间。

[0082] 本发明的药用组合物和该组合物的各种制剂可按照制药领域已知的常规方法制备。

[0083] 本发明的另一目的是提供了通式(I)化合物或其可接受盐的药用用途,本发明公开了上述通式(I)化合物或其可接受的盐,以及含有上述化合物的药物组合物在制备酪氨酸激酶抑制剂中的应用,特别是在制备抗肿瘤药物中的应用。所述的抗肿瘤药物特别适用于治疗乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、胰腺癌等肿瘤。

[0084] 通过对本发明化合物的活性进行筛选,包括进行蛋白酪氨酸激酶抑制活性筛选试验和体外抗肿瘤活性测试的结果可以看出,本发明的通式(I)的化合物或其药用盐具有优异的蛋白酪氨酸激酶抑制活性和抗癌活性,有望开发成为一类新结构类型的抗肿瘤新药。

[0085] 本发明的另一目的是提供了一种治疗肿瘤的方法,该方法包括将治疗有效量的通式(I)化合物或其药用盐施用于需要这种治疗的患者。

## 具体实施方式

[0086] 下面通过具体的实施方式对本发明的技术方案作进一步的说明,其中例举的实施例是对本发明的说明,而不以任何方式限制其保护范围。

[0087] 制备实施例1 6-羟基-3H-喹唑啉-4-酮

[0088] 将2-氨基-5-羟基苯甲酸(1.53g,10mmol)加入10mL甲酰胺中,150℃下反应0.5h,反应液冷却至室温,向反应液中加入30mL水,析出大量固体,抽滤,烘干,得1.44g棕色固体产物,收率为88%,m.p. > 300℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.25(s,1H), 7.40(s,1H), 7.52(s,1H), 7.90(s,1H), 10.07(s,1H), 12.03(s,1H)。

[0089] 制备实施例2 6-乙酰氧基-3H-喹唑啉-4-酮

[0090] 将6-羟基-3H-喹唑啉-4-酮(0.81g,5mmol)加入8mL乙酸酐中,加入1mL吡啶,回流2h,反应液冷却至室温,向反应液中加入30mL冰水,析出大量固体,抽滤,烘干,得0.66g灰白色固体产物,收率64%,m.p. > 300℃。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.32(s,3H),

7.60(dd,  $J = 2.7, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.73(d,  $J = 2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.83(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.11(s, 1H), 12.35(s, 1H)。

[0091] 制备实施例 3 4-(3-溴苯氨基)-6-乙酰氧基喹唑啉

[0092] 将 6-乙酰氧基-3H-喹唑啉-4-酮 (1.03g, 5mmol) 加入到 10mL 二氯亚砷中, 滴入 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (0.5mL), 回流反应 6h, 减压蒸除过量的二氯亚砷, 得中间体 4-氯-6-乙酰氧基喹唑啉, 不经纯化, 直接溶于 15mL 异丙醇中, 加入间溴苯胺 (0.86g, 5mmol), 1mL 三乙胺, 回流反应 4h, 反应液冷却至室温, 抽滤, 滤饼依次用异丙醇、水、乙醚洗涤, 烘干, 得 1.24g 淡黄色固体产物, 收率 69%, m. p. 238-239°C。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.40$  (s, 3H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.78 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.93-8.09 (m, 3H), 8.67 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 11.39 (s, 1H)。

[0093] 制备实施例 4 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-乙酰氧基喹唑啉

[0094] 按照制备实施例 3 所述的方法, 只是将间溴苯胺改为 3-氯-4-氟苯胺, 收率 74%, m. p. > 300°C。

[0095] 制备实施例 5 4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-6-乙酰氧基喹唑啉

[0096] 按制备实施例 3 所述的方法, 只是将间溴苯胺改为 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺, 收率 73%, m. p. 290-292°C。

[0097] 制备实施例 6 4-(3-溴苯氨基)-6-羟基喹唑啉

[0098] 将 4-(3-溴苯氨基)-6-乙酰氧基喹唑啉 (0.72g, 2mmol) 溶于 15mL 甲醇中, 加入 4mL 氨水, 室温下反应 3h, 抽滤, 烘干, 得 0.31g 灰白色固体, 滤液浓缩后经硅胶柱分离纯化 (洗脱剂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 2, v : v), 得 0.28g 灰白色固体 0.59g, 收率 93%, m. p. > 300°C。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.28$ -7.37 (m, 1H), 7.46 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 10.11 (s, 1H)。

[0099] 制备实施例 7 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-羟基喹唑啉

[0100] 按照制备实施例 6 所述的方法, 只是将 4-(3-溴苯氨基)-6-乙酰氧基喹唑啉改为 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-乙酰氧基喹唑啉, 收率 91%, m. p. > 300°C。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.56$  (t,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.92 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.04-8.07 (m, 2H), 8.87 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 11.38 (s, 1H)。

[0101] 制备实施例 8 4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-6-羟基喹唑啉

[0102] 按照制备实施例 6 所述的方法, 只是将 4-(3-溴苯氨基)-6-乙酰氧基喹唑啉改为 4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-6-乙酰氧基喹唑啉, 收率 94%, m. p. > 300°C。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 5.25$  (s, 1H), 7.16-7.34 (m, 4H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.74-7.78 (m, 2H), 8.07 (d,  $J = 2.7\text{Hz}$ , 1H), 8.44 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.09 (s, 1H)。

[0103] 制备实施例 9 4-(3-溴苯氨基)-6-(3-氯丙氧基)喹唑啉

[0104] 将 4-(3-溴苯氨基)-6-羟基喹唑啉 (0.32g, 1mmol) 溶于 20mL 乙腈中, 加入碳酸钾 (0.56g, 4mmol) 和催化量的四丁基溴化铵, 加热回流 20min, 加入 1,3-溴氯丙烷 (0.32g, 2mmol), 回流反应 2h, 反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙腈洗涤, 将滤液浓缩, 硅胶柱分离纯化 (洗脱剂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 2 : 1, v : v), 得 0.27g 灰白色固体, 收率 68%, m. p. 175-176°C。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.29$  (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.88 (t,  $J =$

6.0Hz, 2H), 4.30 (t, J = 6.0Hz, 2H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.77 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.90-7.96 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)。

[0105] 制备实施例 10 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-(3-氯丙氧基)喹唑啉

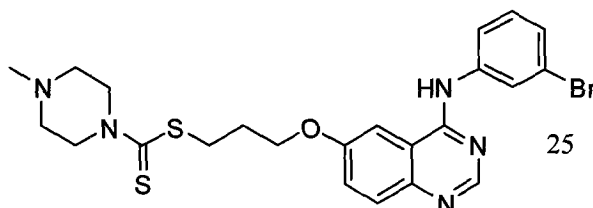
[0106] 按照制备实施例 9 所述的方法, 只是将 4-(3-溴苯氨基)-6-羟基喹唑啉改为 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-羟基喹唑啉, 收率 60%, m. p. 140-141 °C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.29 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.7Hz, 2H), 4.30 (t, J = 6.0Hz, 2H), 7.44-7.57 (m, 2H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.74 (s, 1H)。

[0107] 制备实施例 11 4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-6-(3-氯丙氧基)喹唑啉

[0108] 按照制备实施例 9 所述的方法, 只是将 4-(3-溴苯氨基)-6-羟基喹唑啉改为 4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-6-羟基喹唑啉, 收率 67%, m. p. 144-146 °C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.28 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.28 (t, J = 5.7Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.99 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.61 (s, 1H)。

[0109] 实施例 1 4-甲基哌嗪-1-二硫代甲酸-[3-[4-(3-溴苯氨基)喹唑啉-6-氧]]丙酯

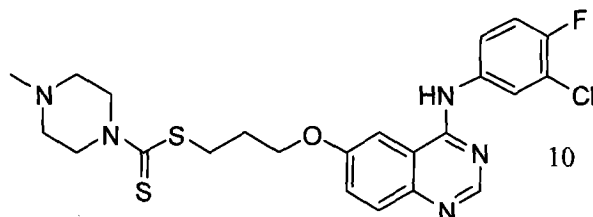
[0110]



[0111] 将 N-甲基哌嗪 (0.10g, 1mmol) 溶于 15mL DMF 中, 加入无水磷酸钾 (0.43g, 2mmol), 室温搅拌下滴入二硫化碳 (0.19g, 2.5mmol), 反应 30min 后, 加入 4-(3-溴苯氨基)-6-(3-氯丙氧基)喹唑啉 (0.40g, 1mmol), 继续室温搅拌, TLC 检测, 直至反应结束。向反应体系中加入 15mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (15mL×3), 合并有机层, 水洗 (15mL×2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物用乙腈重结晶, 得到 0.38g 固体, 收率 71%, m. p. 152-153 °C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.20-2.24 (m, 5H), 2.38 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.24 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 2.7, 9.3Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.91-7.93 (m, 2H), 8.19-8.20 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.67 (s, 1H)。元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>: 理论值: C, 51.88; H, 4.92; N, 13.15。测定值: C, 51.81; H, 4.92; N, 13.03。

[0112] 实施例 2 4-甲基哌嗪-1-二硫代甲酸-[3-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)喹唑啉-6-氧]]丙酯

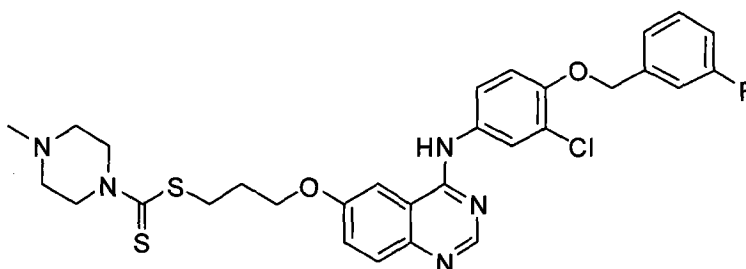
[0113]



[0114] 按照实施例 1 所述的方法,只是将原料 4-(3-溴苯氨基)-6-(3-氯丙氧基)喹唑啉改为 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-(3-氯丙氧基)喹唑啉,收率 63%, m. p. 154-155°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 2.20-2.24(m, 5H), 2.39(t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.46(t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92(m, 2H), 4.25(t, J = 5.7 Hz, 4H), 7.47(t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54(dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.76(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81-7.87(m, 1H), 7.91(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17(dd, J = 2.7, 6.9 Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 9.70(s, 1H)。元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>:理论值 :C, 54.59 ;H, 4.98 ;N, 13.84。测定值 :C, 54.65 ;H, 5.00 ;N, 13.75。

[0115] 实施例 3 4-甲基哌嗪-1-二硫代甲酸-[3-[4-[3-氯-4-(3-氟苯氧基)苯氨基]喹唑啉-6-氧]丙酯

[0116]



[0117] 按照实施例 1 所述的方法,只是将原料 4-(3-溴苯氨基)-6-(3-氯丙氧基)喹唑啉改为 4-[3-氯-4-(3-氟苯氧基)苯氨基]-6-(3-氯丙氧基)喹唑啉,收率 57%, m. p. 128-130 °C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 2.19(m, 5H), 2.39(t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.46(t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.92(m, 2H), 4.24(s, 4H), 5.26(s, 2H), 7.19(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27-7.35(m, 3H), 7.44-7.53(m, 2H), 7.71-7.74(m, 2H), 7.90(s, 1H), 7.99(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 9.59(s, 1H)。HRMS :C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>+H, 理论值 612.16700 ;测定值 (ESI-FTMS, (M+H)<sup>+</sup>), 612.16556。

[0118] 制备实施例 12 3-羟基-4-甲氧基苯甲酸甲酯

[0119] 将 3-羟基-4-甲氧基苯甲酸 (1.68g, 10mmol) 溶于 15mL 甲醇中,冰浴下缓慢滴加二氯亚砷 (1.1mL),滴毕,室温下反应 24h,蒸除过量的甲醇,加入 15mL 水,用乙酸乙酯萃取 (15mL×3),合并有机层,无水硫酸钠干燥,浓缩,硅胶柱分离纯化,洗脱剂 (石油醚:乙酸乙酯 = 5 : 1, v : v),得 1.56g 白色固体产物,收率 85%, m. p. 61-63°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 3.88(s, 1H), 3.95(s, 1H), 5.67(s, 1H), 6.87(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.63(d, J = 1.5 Hz, 1H)。

[0120] 制备实施例 13 3-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯

[0121] 将制备实施例 12 产物 (1.82g, 10mmol) 溶于 20mL 乙腈,加入碳酸钾 (2.76g, 20mmol) 和催化量的四丁基溴化铵,加热回流 20min,加入 1,3-溴氯丙烷 (0.32g, 2mmol),回流反应 4h,反应液冷却至室温,蒸除乙腈,向反应体系中加入 15mL 水,用乙酸乙酯萃取 (15mL×3),合并有机层,无水硫酸钠干燥,浓缩,硅胶柱分离纯化 (洗脱剂,石油醚:乙酸乙酯 = 5 : 1, v : v),得 2.41g 白色固体,收率 93%, m. p. 51-52°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 2.14-2.23(m, 2H), 3.77-3.85(m, 8H), 4.12(t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.09(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60(dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H)。

[0122] 制备实施例 14 2-硝基-4-甲氧基-5-(3-氯丙氧基)苯甲酸甲酯

[0123] 将制备实施例 13 产物 (6.46g, 25mmol) 溶于 50mL 氯仿中, 10℃ 下滴加由浓硝酸 (4.5mL) 和浓硫酸 (5mL) 配成的混酸, 滴毕, 20℃ 下反应 4h, 加入 50mL 冰水稀释反应液, 分去水层, 氯仿层用 20mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂, 硅胶柱分离纯化 (洗脱剂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 5 : 1, v : v), 得 6.84g 黄色固体, 收率 90%, m. p. 68-70℃。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 2.21 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.78 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.25 (t, J = 6.0Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)。

[0124] 制备实施例 15 2-氨基-4-甲氧基-5-(3-氯丙氧基)苯甲酸甲酯

[0125] 将制备实施例 14 产物 (1.83g, 6mmol)、氯化铵 (1.61g, 30mmol)、还原铁粉 (1.11g, 19.8mmol) 加入 30mL 甲醇和 15mL 水中, 回流反应 2h, 将反应液冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠水溶液将反应液调至中性, 抽滤, 滤去不溶物, 滤液用二氯甲烷 (15mL×3) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂, 硅胶柱分离纯化 (洗脱剂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 4 : 1, v : v), 得 6.84g 白色固体, 收率 65%, m. p. 97-99℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2.20-2.26 (m, 2H), 3.76 (t, J = 4.8Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.08 (t, J = 4.5Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.36 (s, 1H)。

[0126] 制备实施例 16 4-羟基-6-(3-氯丙氧基)-7-甲氧基喹啉

[0127] 将制备实施例 15 产物 (0.55g, 2mmol) 加入 5mL 甲酰胺中, 油浴加热, 搅拌使固体全溶, 缓慢滴加 1mL 三氯氧磷, 控制温度在 85-95℃ 之间, 滴加完毕, 在该温度下反应 2h, 待反应完全后, 向所得的红褐色粘稠物中加入适量冰水, 室温下搅拌, 用 1N 的氢氧化钠水溶液调节 pH 6 ~ 7, 得橘红色混浊液, 抽滤, 得紫褐色固体 0.35g, 收率 65%, m. p. 213-215℃。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 2.23 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.81 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.19 (t, J = 6.3Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.09 (s, 1H)。

[0128] 制备实施例 17 4-(3-溴苯氨基)-6-(3-氯丙氧基)-7-甲氧基喹啉

[0129] 将制备实施例 16 产物 (1.08g, 4mmol) 加入 10mL 二氯亚砷中, 滴入 0.5mL DMF, 回流反应 3h, 减压蒸除过量二氯亚砷, 得中间体 4-氯-6-(3-氯丙氧基)-7-甲氧基喹啉, 不作分离, 将中间体溶于 15mL 异丙醇中, 加入间溴苯胺 (0.69g, 4mmol), 1mL 三乙胺, 回流反应 3h, 将反应液冷却至室温, 抽滤, 冷异丙醇洗涤, 干燥, 得淡黄色固体 1.52g, 收率 89%, m. p. 198-200℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 2.27-2.34 (m, 2H), 3.86 (t, J = 4.8Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.29 (t, J = 4.5Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.36 (t, J = 6.0Hz, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15 (t, J = 1.5Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.53 (s, 1H)。

[0130] 制备实施例 18 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-(3-氯丙氧基)-7-甲氧基喹啉

[0131] 按照制备实施例 17 所述的方法, 只是将原料间溴苯胺改为 3-氯-4-氟苯胺, 收率 82%, m. p. 224-226℃。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 2.29 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.4Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.34 (t, J = 5.7Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.57 (t, J = 8.7Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 11.21 (s, 1H)。

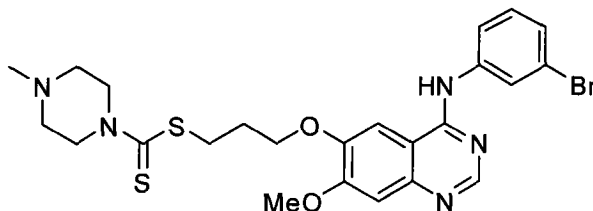
[0132] 制备实施例 19 4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-6-(3-氯丙氧基)-7-甲氧基喹啉

[0133] 按照制备实施例 17 所述的方法, 只是将原料间溴苯胺改为 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺, 收率 72%, m. p. 194-196℃。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 2.31 (t, J = 4.8Hz, 2H), 3.85 (t, J = 4.8Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.34 (t, J = 4.5Hz, 2H), 5.31 (s, 2H),

7.17-7.22 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 4H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.61 (dd,  $J = 1.8, 6.6$ Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 11.25 (s, 1H)。

[0134] 实施例 4 4-甲基哌嗪-1-二硫代甲酸-[3-[4-(3-溴苯氨基)-7-甲氧基喹啉-6-氧]]丙酯

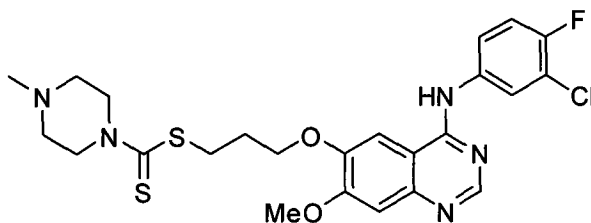
[0135]



[0136] 将N-甲基哌嗪 (0.10g, 1mmol) 溶于 15mL DMF, 加入无水磷酸钾 (0.43g, 2mmol), 室温搅拌下滴入二硫化碳 (0.19g, 2.5mmol), 反应 30min 后, 加入 4-(3-溴苯氨基)-6-(3-氯丙氧基)-7-甲氧基喹啉 (0.43g, 1mmol), 继续室温搅拌, 由 TLC 检测, 直至反应结束。向反应体系中加入 15mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (15mL×3), 合并有机层, 水洗 (15mL×2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物用乙腈重结晶, 得到 0.42g 固体, 收率 74%, m. p. 166-168°C。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.20-2.25$  (m, 5H), 2.39 (t,  $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.44 (t,  $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.95 (s, 5H), 4.25 (t,  $J = 5.7$ Hz, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.27-7.39 (m, 2H), 7.86-7.90 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 理论值: C, 51.24; H, 5.02; N, 12.45。测定值: C, 51.29; H, 5.06; N, 12.61。

[0137] 实施例 5 4-甲基哌嗪-1-二硫代甲酸-[3-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-7-甲氧基喹啉-6-氧]]丙酯

[0138]

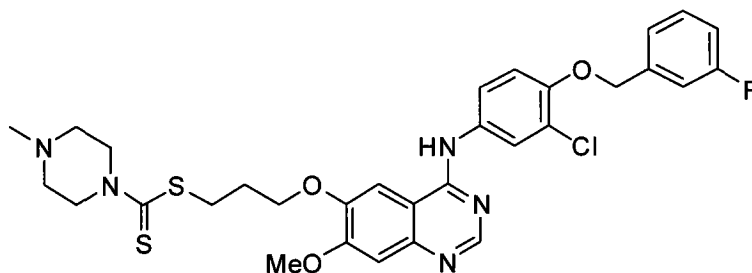


[0139] 按照实施例 4 所述的方法, 只是将原料 4-(3-溴苯氨基)-6-(3-氯丙氧基)-7-甲氧基喹啉改为 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-(3-氯丙氧基)-7-甲氧基喹啉, 收率 69%, m. p. 86-87 °C。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.20-2.25$  (m, 5H), 2.38 (t,  $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.44 (t,  $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.95 (s, 5H), 4.22 (t,  $J = 5.7$ Hz, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.46 (t,  $J = 9.0$ Hz, 4H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.12 (dd,  $J = 2.4, 6.9$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)。元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>1</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 理论值: C, 53.77; H, 5.08; N, 13.06。测定: C, 53.69; H, 5.06; N, 12.97。

[0140] 实施例 6 4-甲基哌嗪-1-二硫代甲酸-[3-[4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-7-甲氧基喹啉-6-氧]]丙酯

[0141]

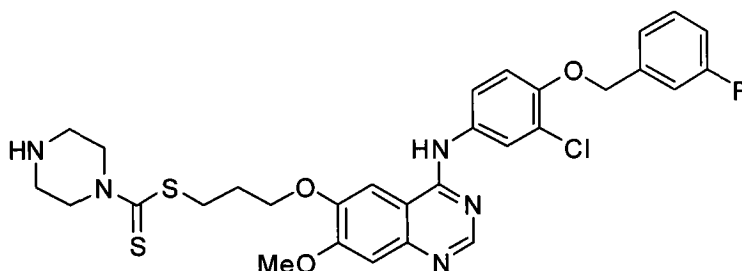




[0142] 按照实施例 4 所述的方法,只是将原料 4-(3-溴苯氨基)-6-(3-氯丙氧基)-7-甲氧基噻唑啉改为 4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-6-(3-氯丙氧基)-7-甲氧基噻唑啉,收率 62%, m. p. 84-85°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.19-2.23(m, 5H), 2.37(t, J = 4.5Hz, 4H), 3.42(t, J = 7.2Hz, 2H), 3.92(s, 5H), 4.21(s, 4H), 5.24(s, 2H), 7.15-7.33(m, 6H), 7.42-7.50(m, 1H), 7.69(dd, J = 2.4, 8.7Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.94(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.44(s, 1H)。元素分析 C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>CN:理论值:C, 58.01;H, 5.31;N, 12.30。测定值:C, 57.90;H, 5.42;N, 12.23。

[0143] 实施例 7 哌嗪-4-二硫代甲酸-[3-[4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-7-甲氧基噻唑啉-6-氧]]丙酯

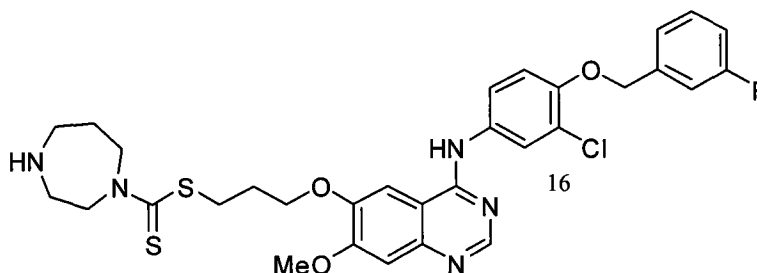
[0144]



[0145] 将哌嗪单盐酸盐 (0.1mmol) 溶于 10mL DMF 中,缓慢滴入二硫化碳 (0.1mmol), 室温搅拌 0.5h 后,加入无水磷酸钾 (0.2mmol) 以及 4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-6-(3-氯丙氧基)-7-甲氧基噻唑啉 (0.1mmol),继续室温搅拌反应, TLC 监测反应,至反应完全。向反应体系中加入 15mL 水,用乙酸乙酯萃取 (15mL×3),合并有机层,水洗 (15mL×2),无水硫酸钠干燥,浓缩,剩余物用乙腈重结晶,得到 35mg 固体,收率 55%, m. p. 124-126°C。HRMS:C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>+H,理论值 628.16191;测定值 (ESI-FTMS, (M+H)<sup>+</sup>), 628.16196。

[0146] 实施例 8 高哌嗪-4-二硫代甲酸-[3-[4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-7-甲氧基噻唑啉-6-氧]]丙酯

[0147]

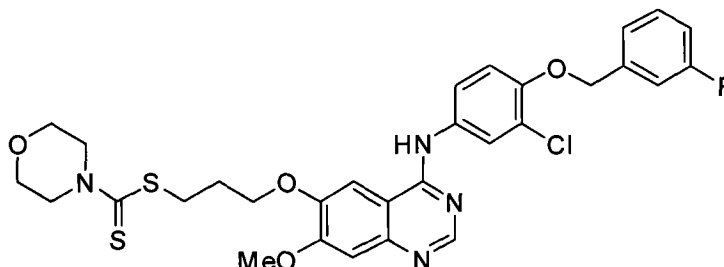


[0148] 按照实施例 7 所述的方法,只是将原料哌嗪单盐酸盐改为高哌嗪单盐酸盐,收率 47%, m. p. 179-180°C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.21(s, 1H), 2.03-2.20(m, 5H),

3.92-4.55 (m, 14H), 5.24 (s, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.69 (dd,  $J = 1.8, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.45 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)。

[0149] 实施例 9 吗啉-4-二硫代甲酸-[3-[4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-氧]]丙酯

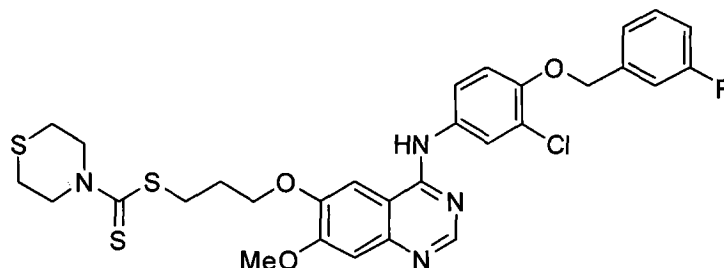
[0150]



[0151] 按照实施例 6 所述的方法, 只是将原料 N-甲基哌嗪改为吗啉, 收率 66%, m. p. 80-82°C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.20-2.27$  (m, 2H), 3.46 (t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 2H), 3.66 (t,  $J = 3.3\text{Hz}$ , 4H), 3.94 (s, 5H), 4.23 (t,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 4H), 5.25 (s, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.69 (dd,  $J = 1.8, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.46 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)。元素分析 C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 理论值: C, 57.27; H, 4.81; N, 8.90。测定值: C, 57.69; H, 4.91; N, 8.70。

[0152] 实施例 10 硫代吗啉-4-二硫代甲酸-[3-[4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-氧]]丙酯

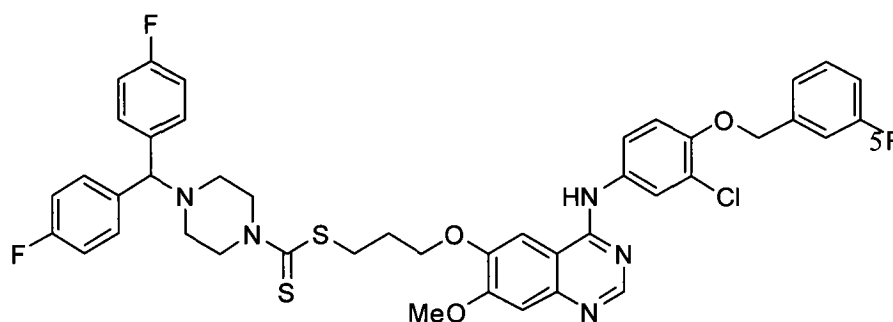
[0153]



[0154] 按照实施例 6 所述的方法, 只是将原料 N-甲基哌嗪改为硫代吗啉, 收率 80%, m. p. 176-177 °C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.20-2.27$  (m, 2H), 2.71-2.74 (m, 4H), 3.46 (t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 2H), 3.94 (s, 3H), 4.22-4.52 (m, 6H), 5.25 (s, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.69 (dd,  $J = 2.1, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.46 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)。元素分析 C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>: 理论值: C, 55.84; H, 4.69; N, 8.68。测定值: C, 55.86; H, 4.91; N, 8.67。

[0155] 实施例 11 4-[二(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-二硫代甲酸-[3-[4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-氧]]丙酯

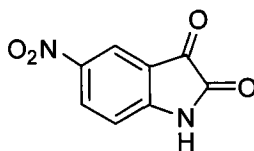
[0156]



[0157] 按照实施例6所述的方法,只是将原料N-甲基哌嗪改为1-[二(4-氟苯基)甲基]哌嗪,收率45%, m. p. 151-153°C。  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2.09(s, 1H), 2.21(t,  $J$  = 5.1Hz, 2H), 2.36(t,  $J$  = 3.3Hz, 4H), 3.42(t,  $J$  = 5.4Hz, 2H), 3.93(s, 4H), 4.21(t,  $J$  = 4.5Hz, 4H), 4.46(s, 1H), 5.26(s, 2H), 7.12-7.21(m, 6H), 7.26-7.35(m, 3H), 7.42-7.50(m, 5H), 7.70(dd,  $J$  = 1.8, 6.6Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.94(d,  $J$  = 1.8Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 9.41(s, 1H)。元素分析  $\text{C}_{43}\text{H}_{39}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ : 理论值:C, 62.20; H, 4.73; N, 8.43。测定值:C, 62.41; H, 4.97; N, 8.29。

[0158] 制备实施例20 5-硝基靛红

[0159]



[0160] 将靛红(5.88g, 40mmol)溶于25.2mL浓硫酸中,冰浴下搅拌,缓慢滴加1.88mL发烟硝酸,0°C下反应45min,反应完毕,将反应液倒入碎冰中,析出桔红色固体,抽滤,用水洗至中性,烘干,得6.3g桔红色固体,收率81%, m. p. 253-254°C。

[0161] 制备实施例21 2-氨基-5-硝基苯甲酸

[0162] 将5-硝基靛红(1.92g, 10mmol)溶于50mL 1N氢氧化钠水溶液中,滴加3.2mL双氧水,滴毕,10~15°C下反应30min,反应完毕,将反应液抽滤,滤去不溶物,滤液用3N盐酸溶液调至pH = 5~6,析出大量黄色固体,抽滤,烘干,得1.24g黄色固体,收率68%, m. p. 275-276°C。  $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6.87(d,  $J$  = 9.3Hz, 1H), 7.88(s, 2H), 8.08(dd,  $J$  = 3.0, 9.3Hz, 1H), 8.59(d,  $J$  = 2.7Hz, 1H), 13.29(br s, 1H)。

[0163] 制备实施例22 4-羟基-6-硝基喹唑啉

[0164] 将2-氨基-5-硝基苯甲酸(0.91g, 5mmol)加入5mL甲酰胺中,150°C下反应6h,将反应液冷至室温,往反应瓶中加入30mL乙酸乙酯,抽滤,除去不溶物,滤液用乙酸乙酯-水混合体系萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,浓缩,剩余物用甲醇-水重结晶,得0.60g黄色固体,收率62%, m. p. 284-286°C。  $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.87(d,  $J$  = 9.0Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.56(dd,  $J$  = 2.7, 9.0Hz, 1H), 8.81(d,  $J$  = 2.7Hz, 1H), 12.77(s, 1H)。

[0165] 制备实施例23 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-硝基喹唑啉

[0166] 将4-羟基-6-硝基喹唑啉(0.96g, 5mmol)加入10mL二氯亚砷中,滴入0.5mL DMF,回流反应6h,减压蒸除过量二氯亚砷,得中间体4-氯-6-硝基-喹唑啉,不作分离,将中间体溶于15mL异丙醇中,加入3-氯-4-氟苯胺(0.73g, 5mmol),1mL三乙胺,回流反应4h,反应液冷却至室温,抽滤,滤饼依次用异丙醇、水、乙醚洗涤,烘干,得1.24g浅黄色固体,两步

总收率 87%，m. p. 244-246℃。

[0167] 制备实施例 24 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-氨基喹唑啉

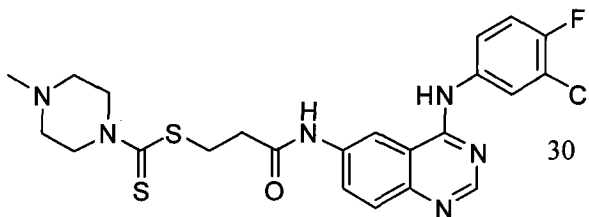
[0168] 将 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-硝基喹唑啉 (0.64g, 2mmol) 溶于 30mL 无水乙醇中, 加入锡粉 (1.19g, 10mmol), 室温下搅拌, 加入 10mL 浓盐酸, 继续室温下反应 12h, 往反应液中加入 50mL 乙酸乙酯和 50mL 水, 剧烈搅拌, 用 1N 氢氧化钠水溶液将混合液的 pH 调至 8~9, 抽滤, 除去不溶物, 分液, 水层用乙酸乙酯 (15mL×2) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析分离 (洗脱剂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:2, v:v), 得 0.38g 黄色固体, 收率 65%, m. p. 260-262℃。

[0169] 制备实施例 25 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-(3-溴丙酰胺基)喹唑啉

[0170] 将 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-氨基喹唑啉 (0.58g, 2mmol) 溶于 20mL 四氢呋喃中, 加入 1mL 三乙胺, 冰浴下滴加 3-溴丙酰氯 (0.69g, 4mmol), 滴毕, 室温反应 2h, 向反应体系中加入 15mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (15mL×3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析分离 (洗脱剂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1, v:v), 得 0.45g 黄色固体, 收率 53%。

[0171] 实施例 12 4-甲基哌嗪-1-二硫代甲酸-[2-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)喹唑啉-6-氨基甲酰基]]乙酯

[0172]



[0173] 将 N-甲基哌嗪 (0.10g, 1mmol) 溶于 15mL DMF 中, 加入无水磷酸钾 (0.43g, 2mmol), 室温搅拌下滴入二硫化碳 (0.19g, 2.5mmol), 反应 30min 后, 加入 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-(3-溴丙酰胺基)喹唑啉 (0.43g, 1mmol), 继续室温搅拌, TLC 检测直至反应结束。向反应体系中加入 15mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (15mL×3), 合并有机层, 水洗 (15mL×2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析分离 (洗脱剂, 乙酸乙酯: 甲醇 = 15:1, v:v), 得到 0.25g 固体, 收率 48%, m. p. 236-237℃。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.19 (s, 3H), 2.37 (s, 4H), 2.87 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.57 (t, J = 5.4Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.78-7.79 (m, 3H), 8.12 (d, J = 6.9Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)。元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>: 理论值: C, 53.22; H, 4.66; N, 16.19。测定值: C, 53.20; H, 4.68; N, 16.16。

[0174] 制备实施例 26 4-羟基-7-氯喹唑啉

[0175] 将 4-氯-2-氨基苯甲酸 (1.72g, 10mmol) 加入 10mL 甲酰胺中, 150℃ 下反应 5h, 反应液冷却至室温, 析出大量固体, 往反应液中加入 10mL 水, 抽滤, 烘干, 得 1.65g 灰白色固体, 收率 91%, m. p. 248-250℃。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.56 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.10-8.15 (m, 2H), 12.40 (s, 1H)。

[0176] 制备实施例 27 4-羟基-6-硝基-7-氯喹唑啉

[0177] 将 4-羟基-7-氯喹唑啉 (1.60g, 8.86mmol) 在冰浴下缓慢加入到浓硫酸 (4mL) 和发烟硝酸 (4mL) 组成混酸中, 加毕, 升温至 90℃ 反应 3h, 反应完毕, 冷却至室温, 将反应

液倒入 100mL 冰水中,析出大量淡黄色固体,抽滤,烘干,得 1.80g 淡黄色固体,收率 90%, m. p. > 300 °C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 8.05(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.69(s, 1H), 12.80(s, 1H)。

[0178] 制备实施例 28 4-羟基-6-硝基-7-甲氧基喹唑啉

[0179] 在冰浴条件下,将金属钠(0.41g, 17.64mmol) 加入到 20mL 无水甲醇中,搅拌直至钠完全溶解,将 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-硝基喹唑啉(1.26g, 5.58mmol) 的 DMF(20ml) 溶液加入到反应体系中,再加入 0.98g(5.58mmol) 碘化钾,反应液在 90°C 下反应 24h,反应完毕,用醋酸将反应液 pH 调至 7 左右,将 20mL 水加入到反应液中,搅拌,出现大量黄色沉淀,抽滤,烘干,得 0.91g 黄色固体,收率 73%, m. p. 240-242°C。

[0180] 制备实施例 29 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-硝基-7-甲氧基喹唑啉

[0181] 按照制备实施例 23 所述的方法,将原料 4-羟基-6-硝基喹唑啉改为 4-羟基-6-硝基-7-甲氧基喹唑啉,收率 45%, m. p. 234-236°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 4.11(s, 1H), 7.53-7.59(m, 1H), 7.62-7.64(m, 1H), 7.75-7.76(m, 1H), 8.06-8.08(m, 1H), 8.95(s, 1H), 9.58-9.63(m, 1H), 11.71(s, 1H)。

[0182] 制备实施例 30 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-氨基-7-甲氧基喹唑啉

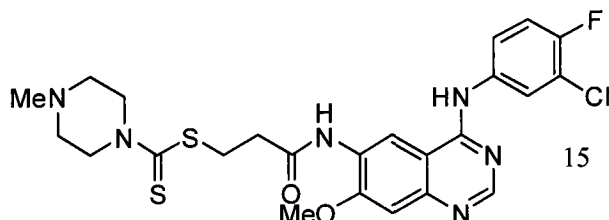
[0183] 按照制备实施例 24 所述的方法,只是将原料 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-硝基喹唑啉改为 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-硝基-7-甲氧基喹唑啉,收率 61%, m. p. 260-262°C。

[0184] 制备实施例 31 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-(3-溴丙酰胺基)-7-甲氧基喹唑啉

[0185] 按照制备实施例 25 所述的方法,只是将原料 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-氨基喹唑啉改为 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-氨基-7-甲氧基喹唑啉,收率 47%。

[0186] 实施例 13 4-甲基哌嗪-1-二硫代甲酸-[2-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-氨甲酰]] 乙酯

[0187]



[0188] 按照实施例 12 所述的方法,只是将原料 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-(3-溴丙酰胺基)喹唑啉改为 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-(3-溴丙酰胺基)-7-甲氧基喹唑啉,收率 43%, m. p. 242-244°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 2.21(s, 3H), 2.40(s, 4H), 2.93(s, 2H), 3.56(t, J = 7.2Hz, 2H), 3.90-4.00(m, 5H), 4.24(s, 2H), 7.28(s, 1H), 7.42(t, J = 8.7Hz, 1H), 7.78-7.79(m, 1H), 8.12(d, J = 5.1Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.53(s, 1H), 9.63(s, 1H), 9.82(s, 1H)。HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>+H, 理论值 549.13095 ;测定值 (ESI-FTMS, (M+H)<sup>+</sup>), 549.12920。

[0189] 制备实施例 32 4-羟基-6-甲基喹唑啉

[0190] 将 2-氨基-5-甲基苯甲酸(7.20g, 48mmol) 和甲酰胺(7.6mL, 192mmol) 混合,加热至 130-135°C,回流反应 4h。反应结束后滴入 1mL 水破坏反应,温度降至 60°C 时再加入 20mL 水,冷却至室温,继续搅拌 30min。抽滤,水洗,得灰白色固体。甲醇重结晶,得到白色絮状

固体 5.50g, 收率 77%, m. p. 266-267°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.44(s, 3H), 7.57(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.64(dd, J = 8.25Hz, 1.2Hz, 1H), 7.92(d, J = 0.9Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 12.17(br, 1H)。

[0191] 制备实施例 33 4-氯-6-甲基喹唑啉

[0192] 将 4-羟基-6-甲基喹唑啉 (3.12g, 21mmol) 加入二氯亚砷 (52mL) 中, 滴入催化量的 DMF (1mL), 加热回流反应 3h。反应结束后, 减压蒸除二氯亚砷, 剩余物利用硅胶柱分离纯化 (洗脱剂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 3 : 1, v : v), 得黄色固体化合物 1.36g, 收率 36%, m. p. 107-108°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.62(s, 3H), 7.81(dd, J = 8.5Hz, 1.5Hz, 1H), 7.98(d, J = 8.7Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.99(s, 1H)。

[0193] 制备实施例 34 6-溴甲基-4-氯-喹唑啉

[0194] 将 4-氯-6-甲基喹唑啉 (0.89g, 5mmol) 和 N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) (0.89g, 5mmol) 溶于 CCl<sub>4</sub> (10mL) 中, 加入催化量的过氧化苯甲酰, 加热回流 0.5h。TLC 检测反应结束后, 冷却至室温, 过滤, 减压蒸除溶剂, 粗产物经硅胶柱分离纯化 (洗脱剂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 15 : 1, v : v), 得白色固体 0.60g, 收率 45%, m. p. 118-120°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.69(s, 2H), 8.01(d, J = 8.7Hz, 2.1Hz, 1H), 8.09(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.26(d, J = 1.5Hz, 1H), 9.07(s, 1H)。

[0195] 制备实施例 35 4-氯-6-(邻苯二甲酰亚胺甲基)喹唑啉

[0196] 将邻苯二甲酰亚胺的钾盐 (0.74g, 4mmol) 溶于丙酮 (10mL) 中, 加热至回流, 滴入 6-溴甲基-4-氯-喹唑啉 (1.03g, 4mmol) 的丙酮溶液, 继续回流 1h。TLC 检测原料消失, 停止反应, 冷却至室温, 过滤, 滤饼为目标化合物, 滤液浓缩后利用硅胶柱分离纯化 (洗脱剂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 1, v : v), 得白色固体 1.20g, 收率 92%, m. p. 212-214°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.09(s, 2H), 7.74-7.77(m, 2H), 7.88-7.91(m, 2H), 8.06(s, 2H), 8.34(s, 1H), 9.04(s, 1H)。EI-MS : [M<sup>+</sup>] = 323.1。(分子式: C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 分子量: 323.733)

[0197] 制备实施例 36 4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-6-(邻苯二甲酰亚胺甲基)喹唑啉

[0198] 将制备实施例 35 产物 (1mmol) 和 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺 (1mmol) 混合加入异丙醇 (2mL) 中, 加热至回流, 有固体析出, 停止反应, 冷却, 过滤, 干燥, 得黄色固体产物, 收率 77%, m. p. 259-262°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5.01(s, 2H), 5.30(s, 2H), 7.17-7.22(m, 1H), 7.30-7.35(m, 3H), 7.44-7.57(m, 2H), 7.82(d, J = 5.7Hz, 1H), 7.87-7.97(m, 5H), 8.07-8.10(d, J = 8.7Hz, 1H), 8.64(s, 1H), 8.90(s, 1H), 11.49(br, 1H)。

[0199] 制备实施例 37 2-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-(邻苯二甲酰亚胺甲基)喹唑啉

[0200] 按照制备实施例 36 所述的方法, 只是将原料 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺改为 3-氯-4-氟苯胺, 收率 81%, m. p. 267-268°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.98(s, 2H), 7.45(t, J = 9.0Hz, 1H), 7.74-7.95(m, 7H), 8.13(d, J = 6.0Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.61(s, 1H), 9.98(br, 1H)。

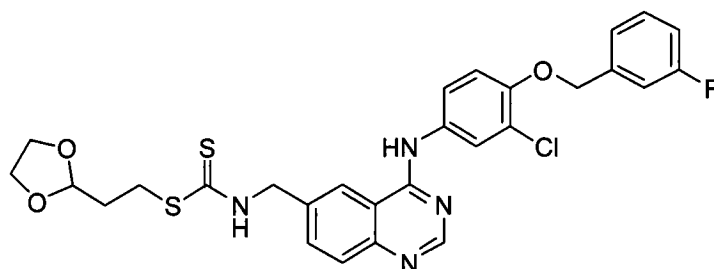
[0201] 制备实施例 38 2-[4-(3-溴苯氨基)-6-(邻苯二甲酰亚胺甲基)喹唑啉

[0202] 按照制备实施例 36 所述的方法, 只是将原料 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺改为间溴苯胺, 收率 92%, m. p. 236-237°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5.02(s, 2H), 7.43-7.56(m, 2H), 7.68(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.87-7.98(m, 6H), 8.10(d, J = 8.7Hz, 1H), 8.70(s, 1H),

8.96 (s, 1H), 11.57 (br, 1H)。

[0203] 实施例 14 [4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基)喹唑啉基]-6-甲氨基二硫代甲酸-2-[2-(1,3-二氧环戊基)]乙酯

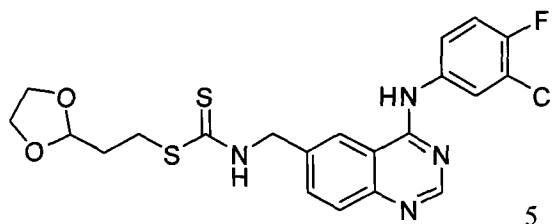
[0204]



[0205] 将制备实施例 36 的产物 (0.20g) 溶于甲醇 (2mL) 中, 搅拌均匀后滴入甲胺醇溶液 (10mL), 搅拌 10min, 加甲醇至反应液澄清, 室温搅拌过夜。反应结束后, 减压蒸除溶剂, 剩余物用 3N 盐酸 (5mL) 溶液酸化, 有固体析出, 加水至固体全溶, 乙酸乙酯萃取 (20mL×2), 水相用 1N 氢氧化钠溶液碱化至 pH 7-8, 乙酸乙酯萃取 (20mL×3), 合并碱化后乙酸乙酯层, 饱和食盐水洗 (30mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸干得固体。固体 (1mmol) 溶于 DMF (2mL) 中, 滴入 Et<sub>3</sub>N (2mmol), 搅拌 10min 后, 滴入 CS<sub>2</sub> (4mmol), 搅拌 15min 后, 滴入 2-(2-溴乙基)-1,3-二氧戊环 (1.2mmol), 室温搅拌过夜。反应结束后, 加入过量水 (50mL), 用乙酸乙酯萃取 (30mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水洗 (30mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后利用硅胶柱分离纯化 (洗脱剂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 1.5, v : v), 得标题产物, 收率 35%, m. p. 158-160°C。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.95-2.04 (m, 2H), 3.31 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.80-3.97 (m, 4H), 4.92 (t, J = 7.5Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.1Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.20-7.39 (m, 4H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 3H), 8.07 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.88 (br, 1H), 10.57 (br, 1H)。元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 理论值: C, 57.48; H, 4.48; N, 9.58。测定值: C, 57.32; H, 4.75; N, 9.43。

[0206] 实施例 15 [4-(3-氯-4-氟苯氨基)喹唑啉基]-6-甲氨基二硫代甲酸-2-[2-(1,3-二氧环戊基)]乙酯

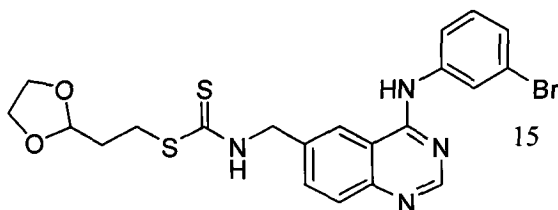
[0207]



[0208] 按照实施例 14 所述的方法, 只是将原料制备实施例 36 的产物改为制备实施例 37 的产物, 收率 40%, m. p. 162-163°C。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.90-1.97 (m, 2H), 3.26 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.75-3.92 (m, 4H), 4.88 (t, J = 7.5Hz, 1H), 5.01 (d, J = 5.4Hz, 2H), 7.47 (t, J = 9.0Hz, 1H), 7.80 (s, 3H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.96 (br, 1H), 10.54 (br, 1H)。元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 理论值: C, 52.66; H, 7.21; N, 11.70。测定值: C, 52.51; H, 4.233; N, 11.36。

[0209] 实施例 16 [4-(3-溴苯氨基)喹唑啉基]-6-甲氨基二硫代甲酸-2-[2-(1,3-二氧环戊基)]乙酯

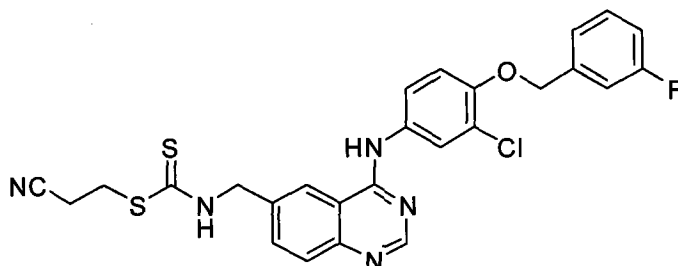
[0210]



[0211] 按照实施例 14 所述的方法,只是将原料制备实施例 36 的产物改为制备实施例 38 的产物,收率 36%, m. p. 90-92 °C。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.90-1.99 (m, 2H), 3.26 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.75-3.92 (m, 4H), 4.88 (t, J = 7.5Hz, 1H), 5.02 (d, J = 5.4Hz, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.93 (t, J = 6.9Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.92 (br, 1H), 10.54 (br, 1H)。HRMS : C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>+H, 理论值 505.03621 ;测定值 (ESI-FTMS, (M+H)<sup>+</sup>), 505.03601。

[0212] 实施例 17 {4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]喹唑啉基}-6-甲氨基二硫代甲酸-2-氰基乙酯

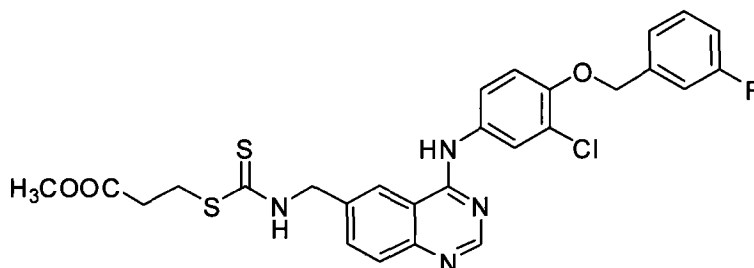
[0213]



[0214] 按照实施例 14 所述的方法,只是将原料 2-(2-溴乙基)-1,3-二氧戊环改为 β-溴丙氰,收率 45%, m. p. 173-177 °C。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.93 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.9Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.17-7.49 (m, 5H), 7.72-7.79 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.84 (br, 1H), 10.75 (br, 1H)。HRMS : C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>+H, 理论值 538.09328 ;测定值 (ESI-FTMS, (M+H)<sup>+</sup>), 538.09230。

[0215] 实施例 18 {4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]喹唑啉基}-6-甲氨基二硫代甲酸-2-甲氧甲酰基乙酯

[0216]



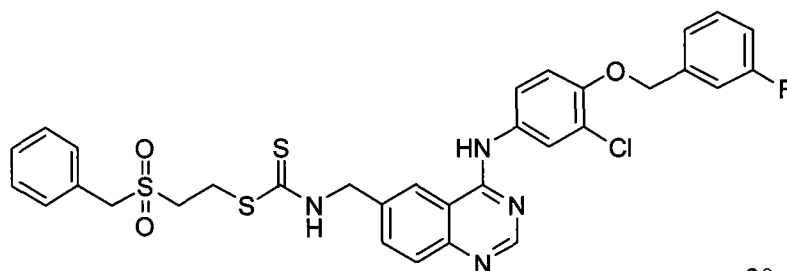
[0217] 按照实施例 14 所述的方法,只是将原料 2-(2-溴乙基)-1,3-二氧戊环改为丙烯酸甲酯,收率 38%, m. p. 169-171 °C。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.74 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.9Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 5.00 (d, J = 4.5Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.16-7.52 (m, 5H), 7.12-7.78 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.84 (br, 1H), 10.59 (br, 1H)。元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> : 理论值 :C, 56.78 ;H, 4.24 ;N, 9.81。测定值 :C, 56.85 ;H,



4. 255 ;N, 9. 757。

[0218] 实施例 19 {4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]喹唑啉基}-6-甲氨基二硫代甲酸-2-苄基乙酯

[0219]



20

[0220] 按照实施例 14 所述的方法,只是将原料 2-(2-溴乙基)-1,3-二氧戊环改为(2-溴乙基磺基)甲基苯,收率 24%, m. p. 168-170°C。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.40-3.44(m, 2H), 3.57-3.61(t, J = 8.4, 2.4Hz, 2H), 4.57(s, 2H), 5.00-5.01(d, J = 5.2Hz, 2H), 5.26(s, 2H), 7.16-7.21(m, 1H), 7.29-7.35(m, 3H), 7.38-7.50(m, 6H), 7.73(dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 8.02(d, J = 2.8Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.59(s, 1H), 9.85(br, 1H), 10.70(br, 1H)。元素分析 C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>:理论值:C, 57.60 ;H, 4.23 ;N, 8.40。测定值:C, 57.15 ;H, 4.23 ;N, 8.38。

[0221] 制备实施例 39 2-氰基-3-(3-甲氧基-4-甲基苯氨基)丙烯酸乙酯

[0222] 将 3-甲氧基-4-甲基苯胺(10.96g, 80mmol)和 2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯(13.54g, 80mmol)溶于甲苯(32mL)中,加热回流 5h,静置冷却,析出大量黄色固体,过滤,乙醚洗涤,干燥,得黄色固体 18.6g,收率 94%, m. p. 152-156°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.37(t, J = 7.2Hz, 3H), 2.19(s, 3H), 3.85(s, 3H), 4.26-4.33(m, 1H), 6.51(d, J = 1.8Hz, 1H), 6.60(dd, J = 7.8, 2.1Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.83(d, J = 13.5Hz, 1H), 10.72(br, 1H)。

[0223] 制备实施例 40 3-氰基-4-羟基-6-甲基-7-甲氧基喹啉

[0224] 将制备实施例 39 产物(5.00g, 19mmol)溶于二苯醚和联苯混合液(200mL, v : v, 3 : 1)中,加热至 258°C 回流 24h,冷却,倒入 100mL 环己烷中,过滤,得黑色固体化合物 2.14g,收率 53%, m. p. > 300°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.25(s, 3H), 3.91(s, 3H), 6.99(s, 1H), 7.88(s, 1H), 8.63(s, 1H), 12.58(br, 1H)。

[0225] 制备实施例 41 3-氰基-4-氯-6-甲基-7-甲氧基喹啉

[0226] 将制备实施例 40 产物(0.39g, 2mmol)加入三氯氧磷(2mL)中,滴入催化量 DMF(3 滴), 110°C 加热回流 2h。冷却,将反应液滴入冰水中,加 10N 氢氧化钠至溶液 pH = 7,过滤,滤饼经硅胶柱分离纯化(洗脱剂,石油醚:乙酸乙酯 = 1 : 1, v : v),得淡黄色固体化合物 0.37g,收率 84%, m. p. 196-197°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.42(s, 3H), 4.04(s, 3H), 7.53(s, 1H), 8.08(s, 1H), 9.06(s, 1H)。

[0227] 制备实施例 42 3-氰基-4-氯-6-溴甲基-7-甲氧基喹啉

[0228] 将制备实施例 41 产物(0.37g, 1.7mmol)和 N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)(0.36g, 2mmol)溶于 CCl<sub>4</sub>(5mL)中,加入催化量的过氧化苯甲酰,加热回流 0.5h。TLC 检测反应结束后,停止加热,冷至室温,过滤,滤液浓缩,粗产物经硅胶柱分离纯化(洗脱剂,石油醚:乙

酸乙酯 = 4 : 1, v : v), 得白色固体 0.43g, 收率 85%, m. p. 178-182°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.10(s, 3H), 4.14(s, 3H), 4.90(s, 2H), 7.58(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.69(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.60(s, 1H), 9.13(s, 1H), 9.17(s, 1H)。

[0229] 制备实施例 43 3-氰-4-氯-6-邻苯二甲酰亚胺甲基-7-甲氧基喹啉

[0230] 将邻苯二甲酰亚胺的钾盐 (0.55g, 3mmol) 溶于丙酮 (20mL) 中, 加热至回流, 滴入制备实施例 42 产物 (0.43g, 1.5mmol) 的丙酮溶液, 继续回流 1h。TLC 检测原料消失, 停止反应, 冷却至室温, 过滤, 滤饼为化合物 c-7, 滤液浓缩后利用硅胶柱分离纯化 (洗脱剂, 石油醚 : 乙酸乙酯 = 2 : 1, v : v), 得白色固体化合物 0.23g, 收率 45%, m. p. 240-244°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.06(s, 3H), 4.96(s, 2H), 7.63(s, 1H), 7.88-7.97(m, 5H), 9.11(s, 1H)。

[0231] 制备实施例 44 3-氰基-4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-6-邻苯二甲酰亚胺甲基-7-甲氧基喹啉

[0232] 将制备实施例 43 化合物 (1mmol) 和 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺 (1mmol) 混合加入异丙醇 (2mL) 中, 加热至回流, 有固体析出, 停止反应, 冷却, 过滤, 干燥, 收率 80%, m. p. 278-282 °C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.01(s, 3H), 4.84(s, 3H), 5.24(s, 2H), 7.15-7.46(m, 8H), 7.83-7.94(m, 4H), 8.05(s, 1H), 8.50(s, 1H), 9.61(br, 1H)。

[0233] 制备实施例 45 3-氰基-4-(3-氯-4-氟苯氨基)-6-邻苯二甲酰亚胺甲基-7-甲氧基喹啉

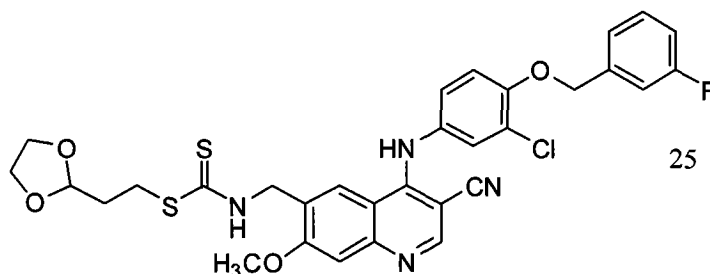
[0234] 按照制备实施例 44 所述的方法, 只是将原料 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺改为 3-氯-4-氟苯胺, 收率 83%, m. p. 310-313°C。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.05(s, 3H), 4.85(s, 2H), 7.37-7.47(m, 3H), 7.64(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.90(d, J = 8.4Hz, 4H), 8.15(s, 1H), 8.83(s, 1H), 10.44(br, 1H)。

[0235] 制备实施例 46 3-氰基-4-(3-溴苯氨基)-6-邻苯二甲酰亚胺甲基-7-甲氧基喹啉

[0236] 按照制备实施例 44 所述的方法, 只是将原料 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺改为 3-溴苯胺, 收率 99%, m. p. 310-312°C。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.05(s, 3H), 4.85(s, 2H), 7.31-7.60(m, 5H), 7.86-7.94(m, 5H), 8.25(s, 1H), 8.95(s, 1H), 10.91(br, 1H)。

[0237] 实施例 20 {4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基]-3-氰基-7-甲氧基喹啉基}-6-甲氨基二硫代甲酸-2-[2-(1,3-二氧环戊基)]乙酯

[0238]

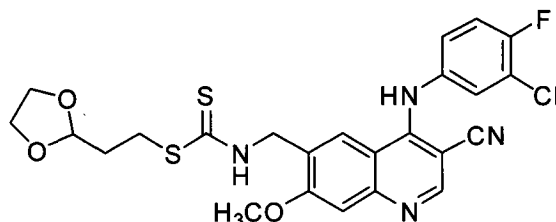


[0239] 将制备实施例 44 的产物 (0.20g) 溶于甲醇 (2mL) 中, 搅拌均匀后滴入甲胺醇溶液 (10mL), 搅拌 10min, 加甲醇至反应液澄清, 室温搅拌过夜。反应结束后, 减压蒸除溶剂, 剩余物用 3N 盐酸溶液 (5mL) 酸化, 有固体析出, 加水至固体全溶, 乙酸乙酯萃取 (20mL × 2),

水相用 1N 氢氧化钠溶液碱化至 pH 7-8, 乙酸乙酯萃取 (20mL×3), 合并碱化后乙酸乙酯层, 饱和食盐水洗 (30mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸干得固体化合物。将上述化合物 (1mmol) 溶于 DMF (2mL) 中, 滴入 Et<sub>3</sub>N (2mmol), 搅拌 10min 后, 滴入 CS<sub>2</sub> (4mmol), 搅拌 15min 后, 滴入 2-(2-溴乙基)-1,3-二氧戊环, 室温搅拌过夜。反应结束后, 加入过量水 (50mL), 用乙酸乙酯萃取 (30mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水洗 (30mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后利用硅胶柱分离纯化 (洗脱剂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 1.5, v : v), 得目标化合物, 收率 24%, m. p. 174-177°C。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.86-1.93 (m, 2H), 3.20 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.72-3.89 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.83 (t, J = 4.5Hz, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.17-7.47 (m, 8H), 8.27 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)。HRMS : C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>+H, 理论值 639.12973 ; 测定值 (ESI-FTMS, (M+H)<sup>+</sup>), 639.12921。

[0240] 实施例 21 [4-(3-氯-4-氟苯氨基)-3-氰基-7-甲氧基喹啉基]-6-甲氨基二硫代甲酸-2-[2-(1,3-二氧环戊基)]乙酯

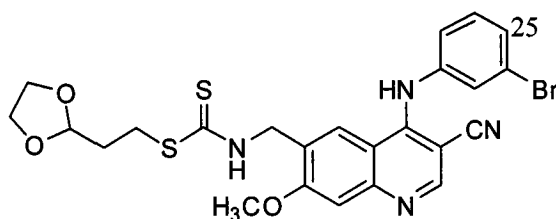
[0241]



[0242] 按照实施例 20 所述的方法, 只是将原料制备实施例 44 产物的改为制备实施例 45 的产物, 收率 53%, m. p. 190-192°C。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.88-1.90 (m, 2H), 3.21 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.77-3.99 (m, 9H), 4.86 (s, 3H), 7.25-7.47 (m, 4H), 8.21 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.78 (br, 1H), 10.19 (br, 1H)。HRMS : C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>+H, 理论值 533.08786 ; 测定值 (ESI-FTMS, (M+H)<sup>+</sup>), 533.08724。

[0243] 实施例 22 [4-(3-溴苯氨基)-3-氰基-7-甲氧基喹啉基]-6-甲氨基二硫代甲酸-2-[2-(1,3-二氧环戊基)]乙酯

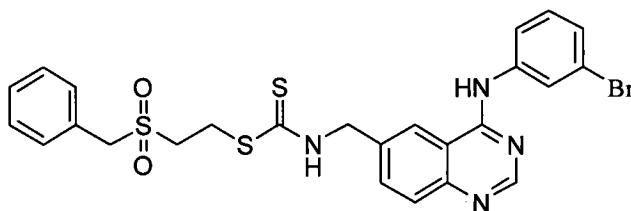
[0244]



[0245] 按照实施例 20 所述的方法, 只是将制备实施例 44 的产物改为制备实施例 46 的产物, 收率 41%, m. p. 155-157°C。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.88-1.99 (m, 2H), 3.21 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.74-4.05 (m, 7H), 4.85 (t, J = 4.5Hz, 3H), 7.16-7.41 (m, 5H), 8.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.80 (br, 1H), 10.19 (br, 1H)。元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 理论值 : C, 51.52 ; H, 4.14 ; N, 10.01。测定值 : C, 51.26 ; H, 4.15 ; N, 9.94。

[0246] 实施例 23 [4-(3-溴苯氨基)喹啉基]-6-甲氨基二硫代甲酸-2-苄基乙酯

[0247]



[0248] 按照实施例 14 所述的方法,只是将原料制备实施例 36 的产物改为制备实施例 38 的产物,将原料 2-(2-溴乙基)-1,3-二氧戊环改为 (2-溴乙基磺基) 甲基苯,收率 39%, m. p. 180-182°C.  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.38-3.43(m, 2H), 3.55-3.60(m, 2H), 4.57(s, 2H), 4.55(s, 2H), 4.50(s, 2H), 7.29-7.39(m, 8H), 7.80(s, 2H), 7.91(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 8.22(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.65(s, 1H). HRMS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}_3+\text{H}$ , 理论值 587.02393; 测定值 (ESI-FTMS,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ), 587.02408。

[0249] 试验实施例 1 化合物的生物活性评价 - 蛋白酪氨酸激酶抑制活性筛选

[0250] 筛选方法:酶联免疫吸附测定 (ELISA)

[0251] 本实施例采用药理学领域蛋白酪氨酸激酶抑制活性筛选试验的常规方法,例如中国专利公开 CN1944398A 所描述的方法。试验结果见下表 1。

[0252] 表 1 酪氨酸激酶活性的抑制率 (%)

[0253]

化合物编号	EGFR 平均抑制率 (%)	活性评价
实施例 2	88.4	有效
实施例 3	92.1	有效
实施例 4	95.6	有效
实施例 6	98.6	有效
实施例 14	98.2	有效
实施例 15	88.2	有效
实施例 20	88.1	有效
实施例 22	77.8	有效
实施例 23	100	有效
拉帕替尼	98.3	有效

[0254] 其中的拉帕替尼 (Lapatinib) 是已知的抗肿瘤药物,是一种新的 EGFR 靶向治疗药物乳腺癌晚期的新药,在上述试验中作为阳性对照药。

[0255] 在上述试验中,酪氨酸激酶 (EGFR) 浓度:  $10\ \mu\text{M}$ ; 作用时间: 1h; 结果评定: 无效:  $10\ \mu\text{M} < 50\%$ ; 有效:  $10\ \mu\text{M} \geq 50\%$ 。

[0256] 试验实施例 2 化合物的生物活性评价 - 体外抗肿瘤活性测试

[0257] 本实施例所采用的试验方法是药学领域常规的抗肿瘤活性试验方法,例如可参见下述文献:(J. Immunol Method, 1983, 65, 55)。试验以化合物 23 作为本发明化合物的代表性实例,以已知药物吉非替尼为阳性对照药物,试验结果见下表 2。

[0258] 表 2 实施例化合物 23 的细胞活性试验结果

化合物	抑制率 (%)			
	模型*	0.1 $\mu$ g/ml	1 $\mu$ g/ml	10 $\mu$ g/ml
化合物 23	A	8.06	0.46	5.20
	B	2.81	8.91	69.83
	C	-9.07	-0.27	80.52
	D	15.35	2.28	21.80
吉非替尼	A	14.75	14.85	5.86
	B	6.30	15.50	23.62
	C	-5.30	0.20	14.88
	D	-6.34	9.55	9.60

[0260] \*筛选方法及测试模型:A:MTT法(HL-60人白血病);B:SRB法(BGC-823人胃癌);C:SRB法(Be1-7402人肝癌);D:SRB法(KB人鼻咽癌)。

[0261] 从上述试验结果可以清楚地看出,本发明要求获得专利保护的通式(I)的化合物具有优异的蛋白酪氨酸激酶抑制活性和抗癌活性。有望开发成为一类新结构类型的抗肿瘤新药。

[0262] 现在已经详细描述了本发明的实施方案,对本领域技术人员来说很明显可以做很多改进和变化而不会背离本发明的基本精神,所有这些变化和改进都在是本发明的范围之内,其特征由上述说明书确定。