

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2007 年 7 月 26 日 (26.07.2007)



(10) 国际公布号
WO 2007/082434 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 239/94 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 405/00 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) C07D 413/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 403/02 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)

[CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区蔡伦路 780 号 4 楼, Shanghai 201203 (CN)。张晓芳(ZHANG, Xiaofang) [CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区蔡伦路 780 号 4 楼, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海专利商标事务所有限公司(SHANGHAI PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE, LLC); 中国上海市桂平路 435 号徐迅, Shanghai 200233 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2006/002786

(22) 国际申请日: 2006 年 10 月 20 日 (20.10.2006)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200610023526.7
2006 年 1 月 20 日 (20.01.2006) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海艾力斯医药科技有限公司(SHANGHAI ALLIST PHARMACEUTICAL, INC.) [CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区蔡伦路 780 号 4 楼, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 郭建辉(GUO, Jianhui) [US/CN]; 中国上海市张江高科技园区蔡伦路 780 号 4 楼, Shanghai 201203 (CN)。王猛(WANG, Meng) [CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区蔡伦路 780 号 4 楼, Shanghai 201203 (CN)。姜勇(JIANG, Yong)

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期 PCT 公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES, PREPARATION METHODS AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 喹唑啉衍生物、其制备方法及应用

(57) Abstract: The present application has disclosed quinazoline derivatives of formula (I) in which definitions of substituents are the same as description and their pharmaceutically acceptable salts or solvates. The present application has also disclosed preparation methods and compositions containing the same and their uses in preparation of medicament for treating antineoplastic diseases.

(57) 摘要: 本发明公开了一类酪氨酸激酶不可逆抑制剂的化合物和其药学上可接受的盐或其溶剂化物。本发明还公开了制备它们的方法、含有它们的药物组合物, 以及它们在制备抗肿瘤药物中的应用。



WO 2007/082434 A1

喹唑啉衍生物、其制备方法及用途

技术领域

本发明涉及作为酪氨酸激酶不可逆抑制剂的化合物，尤其是喹唑啉类衍生物。

5 本发明还涉及其制备方法，以及一种包含喹唑啉衍生物的药物组合物。

背景技术

癌症被认为是细胞内信号传导系统或信号传导机制的疾病。细胞接受许多来自细胞外的指令，指导细胞是否增殖，信号传导系统的目的是接受细胞表面的这些或其它信号，将其导入细胞内，然后将这些信号传递到细胞核、细胞骨架，以及转运和蛋白合成结构。

癌症的最常见病因是一系列的缺损，所述缺损可以是某些蛋白质的缺损(当其突变时)，或者是对细胞内蛋白质的量的调节的缺损，从而使蛋白过度产生或产生不足。通常，在细胞内存在重要损伤，该损伤导致组成型状态，由此使细胞核收到增殖信号，而事实上这些信号并不存在。这可以通过多种机制发生。有时细胞会在不应该的情况下开始生产其自身受体的真正的生长因子，所谓的自分泌环机制。

细胞表面存在大量的受体，生长因子与这些受体的相互作用是细胞生长正常调节的必需事件。然而，在某些条件下，由于这些受体或者突变或者过量表达，这些受体可变为异常，其结果是细胞繁殖不受控制，这导致肿瘤生长，最终癌症。

20 表皮生长因子受体(EGFR)被确定为在细胞生长和繁殖过程中至关重要的驱动因素，在常见的肿瘤，如非小细胞肺癌中，表皮生长因子受体大量表达，远远超出正常范围。表皮生长因子受体家族由 EGFR(Erb-B1)、Erb-B2(HER-2/neu)、Erb-B3 和 Erb-B4 组成。表皮生长因子受体与大部分癌症的疾病进程有关，特别是结肠癌和乳腺癌。该受体的过度表达和突变已被明确证实是预后不好的乳腺癌的主要危险因素。此外，已证实该受体家族的所有四个成员均可与该家族的其它成员聚合为异源二聚体，形成信号传导复合物，如果该家族中有一个以上的成员在恶性肿瘤中过度表达，便可导致协同的信号传导作用。

30 EGFR 属于蛋白酪氨酸激酶(PTK)家族，蛋白酪氨酸激酶是一类将磷酸基团从 ATP 催化转移到位于蛋白质底物的酪氨酸残基的酶。蛋白酪氨酸激酶在正常细胞生长中起作用。EGFR 的过度表达，导致受体在缺乏配体的条件下被激活，使某些蛋白发生磷酸化，产生了细胞分裂的信号。因此，EGFR 通过自身酪氨酸激酶的作用，导致了弱信号的过度放大，引起了细胞的过量增值。

35 由于异常的受体激酶在癌发病机理中所起作用的重要性，因此最近的许多研究都涉及作为潜在抗癌治疗药物的特异的 PTK 抑制剂的研制。欧洲专利申请 520722 A1 公开了某些 4-苯胺基间二氮杂萘具有 PTK 抑制剂活性。欧洲专利申请 566226 A1 公开了在位置 5-8 含有许多取代基的 4-苯胺基间二氮杂萘具有 PTK 抑制剂活性。从欧洲专利申请 635498 A1 得知，在位置 6 含有许多取代基、在位置 7 必须有一个卤素的某些 4-苯胺基间二氮杂萘也具有 PTK 抑制剂活性。

WO 96/30347 (中国专利 CN96102992) 涉及一些 4-(取代苯氨基)喹啉衍生物、其前药和其药学上可接受的盐, 用于治疗过度增生疾病。

WO97/38983(中国专利 CN97194458)提供了作为酪氨酸激酶不可逆抑制剂的化合物。

5 WO00/06555(中国专利 CN99808949)也涉及某些取代的喹啉的衍生物具有 PTK 抑制剂活性。

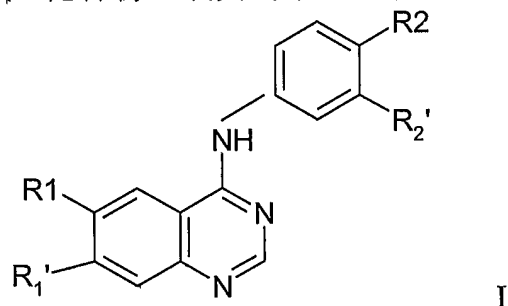
WO99/35146(中国专利 CN99803887)公开了作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂的二环杂芳族化合物。

然而, 本领域仍迫切需要开发有效抑制蛋白酪氨酸激酶的化合物。

10

发明内容

本发明提供了一种下式 I 化合物、或其药学上可接受的盐或其溶剂化物,



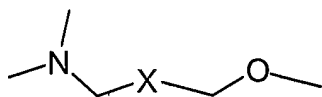
其中, R_1 选自:

15 (a) 卤素、 C_1 - C_4 烷基、卤素取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素取代的 C_1 - C_4 烷氧基、甲氧基乙氧基、N-吗啉丙氧基、酯基、酰胺基、或磺酰胺基;

(b) 取代或未取代的苯基; 其中所述的取代基为 1-3 个选自下组的基团: 卤素、-OH、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、- C_1 - C_4 烷基-OH、 C_1 - C_4 烷氧基甲基、 C_2 - C_4 酯基、或磺酸酯;

20 (c) 取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的噻吩基, 其中所述的取代基为 1-3 个选自下组的基团: 卤素、-OH、-NH₂、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、烷氧基甲基, 酯基, 或磺酸酯;

或者 R_1 为以下结构:



25 式中, R_1 通过氧原子与环相连, 且 X 选自呋喃基、吡咯基, 吡啶基, 噁唑啉, 噻唑基, 或噻吩基;

R_1' 选自氢、 C_1 - C_4 烷基、卤素取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、或卤素取代的 C_1 - C_4 烷氧基;

30 R_2 、 R_2' 分别独立地选自苄基, 一卤代-、二卤代或三卤代苄基、苯甲酰基、吡啶基甲基、吡啶基甲醚基、苯氧基、一卤代-、二卤代或三卤代苯氧基或苯磺酰基、呋喃基甲基、吡咯基甲基、吡咯基甲氧基、卤素、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基, 其中

所述的苄基、苯基、吡啶基、呋喃基和吡咯基可具有 1-3 个选自下组的取代基：卤素、-OH、-NH₂、C₁-C₄烷基、或 C₁-C₄烷氧基。

本发明还提供了本发明所述的化合物在制备抗肿瘤药物中的应用。

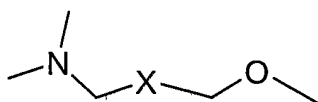
5 本发明还提供了一种药物组合物，含有 0.05—100mg 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

本发明还提供了一种治疗肿瘤(尤其是由蛋白酪氨酸激酶介导的肿瘤)的方法，包括步骤：给需要治疗的病人使用 0.05-100mg/kg 体重/天的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。

10 本发明还提供了一种制备药物组合物的方法，其特征在于，包括步骤：将式 I 化合物、或其药学上可接受的盐或其溶剂化物与药学上可接受的载体的混合，从而形成药物组合物。

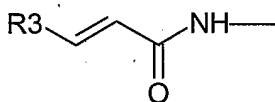
在另一优选例中，R₂ 选自苄氧基、一卤代-、二卤代或三卤代苄氧基；而 R₂' 表示卤素。

15 在另一优选例中，R₁ 选自卤素、C₁-C₄烷氧基、卤素取代的 C₁-C₄烷氧基、甲氧基乙氧基、N-吗啉丙氧基、酯基、酰胺基、磺酰胺基、苯基、呋喃基，或者 R₁ 为以下结构：



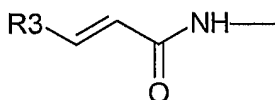
其中，X 选自呋喃基。

在另一优选例中，R₁ 为酰胺基：



20 其中，R₃ 选自 H、N，N-二甲基胺基甲基、N，N-二乙基胺基甲基、N，N-二丙基胺基甲基、或 N-吗啉甲基。

在另一优选例中，R₁ 为酰胺基：



25 其中，R₃ 选自 H、或 N，N-二甲基胺基甲基。

在另一优选例中，R₁ 选自 α、β-不饱和磺酰胺，或者芳香基磺酰胺，或者 R₁ 选自被烷基、烷氧基、烷氧基甲基、酯基、磺酸酯、羟甲基取代的苯基。

在另一优选例中，所述的 R₁ 选自具有烷氧基、烷氧基甲基、酯基、羟甲基取代的苯基。

30

本发明优选的化合物选自下组：

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺；

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-对甲苯磺酰胺；

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-E,4-二甲基胺基-丁-2-烯酰胺;

N-[4-(3-氯-4-苄氧基-苯基胺基)-喹唑啉-6-基]-E,4-二甲基胺基-丁-2-烯酰胺;

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-7-三氟乙氧基-喹唑啉-6-基}-E,4-二甲
5 基胺基-丁-2-烯酰胺;

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-7-甲氧基-喹唑啉-6-基}-E,4-二甲基胺
基-丁-2-烯酰胺;

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-7-甲氧基-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺;

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-7-氯-喹唑啉-6-基}-E,4-二甲基胺基-
10 丁-2-烯酰胺;

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-7-氯-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺;

O-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-乙酸酯;

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-羟基-喹唑啉;

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-(3-氧代-丁氧基)-喹唑啉;

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-[3-(4-吗啉代)丙氧基]-喹唑啉;

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6, 7-二甲氧基-喹唑啉;

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-溴-喹唑啉;

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-(4-甲氧基苯基)-喹唑啉;

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-(3-羟甲基-苯基)-喹唑啉;

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-(3-羟甲基乙酸酯-苯基)-喹唑啉;

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-[3-(3-氧代-丁氧基-甲基)-苯基]-喹唑啉;

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-(5-羟甲基-呋喃-2-基)-喹唑啉;

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-(5-羟甲基甲磺酸酯-呋喃-2-基)-喹唑啉;

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-(5-二甲基胺甲基-呋喃-2-基-甲氧基)-喹
25 唑啉; 或

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-[3-(4-吗啉代)丙氧基]-7-甲氧基-
喹唑啉。

附图说明

图 1 显示了本发明化合物对 Erb-B2 激酶磷酸化的抑制作用。

在本发明中,

卤素是指氟、氯、溴、碘等, 优选氟、氯、溴。

C₁-C₄烷基是指甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;
35 优选甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基, 更优选甲基。

C₁-C₄烷氧基是指甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异丙氧基、正-丁氧基、异丁氧
基、仲丁氧基或叔丁氧基; 优选甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或丁氧基; 更

优选甲氧基。

酯基，如甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯，优选乙酸酯。

酰胺基，如甲酰胺基、乙酰胺基、丙酰胺基；优选 α 、 β -不饱和丙酰胺。

磺酰胺基，如甲磺酰胺基、乙基磺酰胺基、丙基磺酰胺基、异丙基磺酰胺基，

5 优选甲磺酰胺基。

苯基包括取代或未取代的苯基；其中所述的取代基为 1-3 个选自下组的基团：卤素、-OH、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、- C_1 - C_4 烷基-OH、 C_1 - C_4 烷氧基甲基、 C_2 - C_4 酯基、或磺酸酯；较佳地，苯基具有烷基，烷氧基，烷氧基甲基，酯基，磺酸酯，羟甲基等取代基，优选具有烷氧基、烷氧基甲基、酯基、和/或羟甲基取代的苯基。

10 呋喃基包括取代或未取代的呋喃基，其中所述的取代基为 1-3 个选自下组的基团：卤素、-OH、-NH₂、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、烷氧基甲基， C_2 - C_4 酯基，或磺酸酯。较佳地，呋喃基具有烷基，烷氧基，烷氧基甲基，酯基，磺酸酯，和/或羟基等取代基。

15 噻吩基包括取代或未取代的噻吩基，其中所述的取代基为 1-3 个选自下组的基团：卤素、-OH、-NH₂、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、烷氧基甲基， C_2 - C_4 酯基，或磺酸酯。较佳地噻吩基具有烷基，烷氧基，烷氧基甲基，酯基，磺酸酯，和/或羟基等取代。

20 本发明还提供了制备式 I 化合物的方法。通常，本发明化合物由取代的喹啉中间体与 3-氯-4-(间氟苄氧基)苯胺在有机溶剂中发生亲核反应得到。通常为回流反应。待析出大量固体后，过滤后用少量乙酸乙酯洗涤滤饼，真空 60℃干燥过夜，可得本发明化合物产物。

25 在本发明的制备方法中，各反应在-10℃至回流温度下进行，通常在室温(约 25℃)至回流温度下进行。较佳地，反应温度为 5—100℃，更佳地为 20—80℃。反应时间通常没有特别限制，通常为 1 分钟—24 小时，较佳地为 1-20 小时。其中，所用的溶剂通常为惰性溶剂，如水、DMF、醇（如甲醇、乙醇、异丙醇等）。

本发明的化合物可给药于人和动物，可以口服、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、局部给药(粉剂、软膏剂或滴剂)、或瘤内给药。所述化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。需要指出，本发明的化合物可以混合给药。

30 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬

35

脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

5 固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

10 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆、注射剂或酏剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

15 除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

20 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

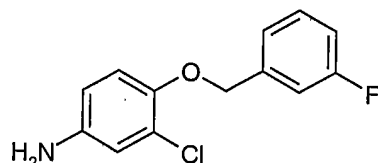
25 本发明中，术语“药学上可接受的盐”是指相对无毒的本发明化合物的无机酸加成盐和有机酸加成盐。这些盐可在化合物最后的分离和提纯过程中现场制备，或者是使纯化的化合物以其游离碱形式与适宜的有机或无机酸进行反应，再将形成的盐分离而制成。代表性盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯甲酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、30 苯甲酸盐、甲磺酸盐、葡萄糖酸盐、乳糖酸盐和月桂基磺酸盐等。它们可包含基于碱金属和碱土金属的阳离子，如钠、锂、钾、钙、镁等，以及无毒胺、季胺和胺阳离子，包括但不限于：胺、四甲基胺、四乙基胺、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。

35 本发明的化合物可用于治疗由蛋白酪氨酸激酶介导的疾病，例如乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、胃癌、胰腺癌等肿瘤。

本发明的主要优点在于：本发明化合物具有优异的抗肿瘤活性和抑制 Erb-B2 磷酸化活性。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

实施例 1 3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯胺

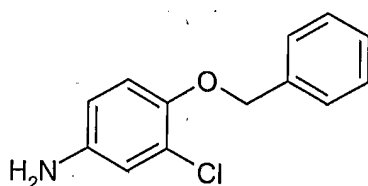


在一装有回流冷凝装置的 250ml 的烧瓶内加入 2-氯-4-硝基苯酚 4.65g(26.6mmol)，间氟苄溴 3.31ml(27.0mmol, 1eq)，碳酸钾 9.4g(54mmol, 2eq)，DMF 50ml，加热回流。反应 4h 后，取出趁热滤去固体，滤液冷至室温。向体系中加入 300ml 乙酸乙酯稀释，用水洗涤 3 次，有机相干燥，浓缩，柱层析纯化得固体产物。

将上述固体产物置于一个装有回流冷凝装置的 250ml 烧瓶内，加入还原铁粉 4.7g(87mmol)，冰醋酸 10ml，无水乙醇 50ml。加热回流，5h 后取出，冷却至室温，用大量水-乙酸乙酯混和溶剂萃取，合并有机相，用碳酸氢钠溶液洗涤两次，干燥，浓缩，柱层析纯化样品，得到浅棕色固体，经鉴别该产物为标题化合物。总收率 75%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.29(1H, m), 7.23-7.16(2H, m), 7.04-6.96(1H, m), 6.79-6.74(2H, m), 6.50(1H, dd, $J=2.75\text{Hz}$, 8.61Hz), 5.03(2H, s), 3.50(2H, br).

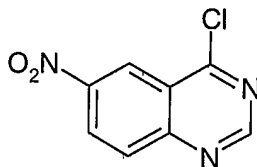
实施例 2 3-氯-4-苄氧基苯胺



在一装有回流冷凝装置的 250ml 的烧瓶内加入 2-氯-4-硝基苯酚 4.65g(26.6mmol)，苄溴 2.97ml(27.0mmol, 1eq)，碳酸钾 9.4g(54mmol, 2eq)，DMF 60ml，加热回流。操作参照实例 1，柱层析纯化样品，得到浅棕色固体，经鉴别该产物为标题化合物。总收率：73%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.28(1H, m), 7.23-7.16(3H, m), 7.08-6.99(1H, m), 6.80-6.75(2H, m), 6.52(1H, dd, $J=2.75\text{Hz}$, 8.61Hz), 4.83(2H, s), 3.20(2H, br).

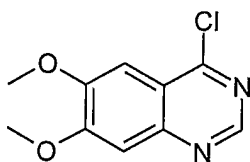
实施例 3 4-氯-6-硝基喹唑啉



在一装有回流冷凝装置的 100ml 烧瓶中加入 6-硝基喹唑酮 2.85g(15mmol), 三氯氧磷 25ml, 105℃回流反应 3h, 取出小心顷入 150ml 冰水体系中, 慢慢析出鳞片状固体, 过滤干燥, 经鉴别该化合物为目标化合物。收率 78%。

5 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 9.22(2H, s), 8.74(1H, dd, $J=2.57\text{Hz}$, 9.16Hz), 8.27(1H, d, $J=9.16\text{Hz}$).

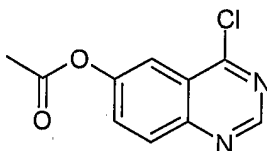
实施例 4 4-氯-6, 7-二甲氧基喹唑啉



10 在一装有回流冷凝装置的 100ml 烧瓶中加入 6,7-二甲氧基喹唑酮 4.5g(20mmol), 三氯氧磷 45ml, 105℃回流反应 2h, 取出小心顷入 100ml 冰水体系中, 慢慢析出类白色鳞片状固体, 过滤干燥, 经鉴别该化合物为目标化合物。收率 80%。

15 ^1H NMR(400MHz, DMSO): δ 8.89(1H, s), 7.47(1H, s), 7.41(1H, s), 4.02(3H, s), 4.00(3H, s).

实施例 5 0-(4-氯-喹唑啉-6-基)-乙酸酯

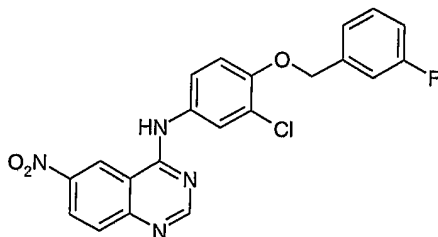


20 在一装有回流冷凝装置的 100ml 烧瓶中加入 6-乙酸酯基喹唑酮 3.06g(15mmol), 三氯氧磷 35ml, 105℃回流反应 2h, 取出小心顷入 150ml 冰水体系中, 慢慢析出大量固体, 过滤干燥, 经鉴别该化合物为目标化合物。收率 74%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 9.05(1H, s), 8.11(1H, d, $J=9.06\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=2.52\text{Hz}$), 7.73(1H, dd, $J=2.52\text{Hz}$, 9.06Hz), 2.40(3H, s).

25

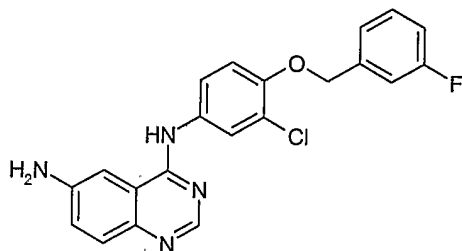
实施例 6 4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-硝基喹唑啉



在一个装有冷凝装置的烧瓶中, 将原料 6-硝基-4-氯-喹唑啉 1.20g(5.7mmol)和 4-间氟苄氧基-3-氯苯胺 1.37g(5.6mmol)溶于 80ml 异丙醇, 回流反应 3h, 体系中析出大量黄色固体, 过滤, 样品真空干燥, 经鉴别该化合物为目标化合物, 收率 67%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 11.30(1H, br), 9.54-9.48(1H, m), 8.45-8.41(1H, m), 8.31-8.25(1H, m), 7.98-7.89(1H, m), 7.50-7.47(1H, m), 7.35-7.26 (1H, m), 7.05-6.96(1H, m), 6.90-6.80(2H, m), 7.74-7.60(2H, m), 4.84(2H, s).

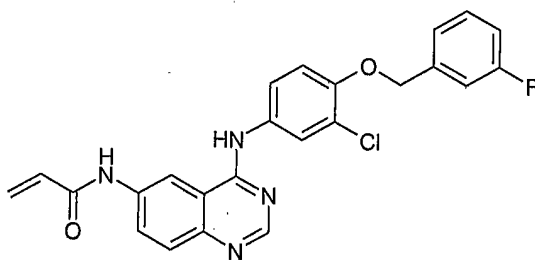
实施例 7 4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-氨基喹唑啉



在一个装有回流冷凝装置的烧瓶中加入实施例 6 制备的硝基取代物 1.60g(3.77mmol), 还原铁粉 1.05g(18.85mmol, 5eq), 冰醋酸 2ml, 甲醇 40ml, 85 $^{\circ}\text{C}$ 油浴下回流反应 2.5h 后, 过滤除去铁粉, 滤液用乙酸乙酯稀释, 碳酸氢钠溶液洗涤, 水洗, 有机相干燥浓缩, 得到黄色固体, 经鉴别该化合物为目标化合物, 收率 61%。

^1H NMR(400MHz, DMSO): δ 9.32(1H, s), 8.31(1H, s), 8.04(1H, d, $J=2.64\text{Hz}$), 7.73(1H, dd, $J=2.64\text{Hz}$, 8.80Hz), 7.54-7.43(2H, m), 7.36-7.28(3H, m), 7.26-7.14(3H, m), 5.57(2H, br), 5.27(2H, s).

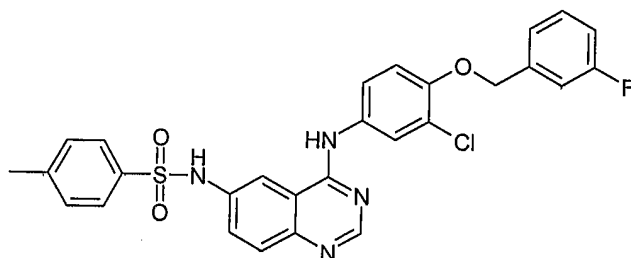
实施例 8 N-[4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺



在一个 100ml 烧瓶中, 在冰浴下加入实施例 7 氨基化合物 1.2g(3.04mmol), 三乙胺 0.61ml(4.2mmol, 1.5eq), 丙烯酰氯 0.25ml(3.04mmol, 1eq), THF40ml, 逐渐升至室温反应, 3h 后, 停止反应, 用乙酸乙酯-水混和体系萃取, 合并有机相, 干燥浓缩, 硅胶柱分离, 得到固体 1.0g, 经鉴别该化合物为目标化合物, 收率 67%。

^1H NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$): δ 8.75(1H, s), 8.60-8.52(2H, m), 7.81(1H, d, $J=2.44\text{Hz}$), 7.69(2H, s), 7.54(1H, dd, $J=2.56\text{Hz}$, 8.92Hz), 7.30-7.22(2H, m), 7.18-7.08(2H, m), 6.96-6.86(2H, m), 6.37(2H, d, $J=5.86\text{Hz}$), 5.67(1H, t, $J=5.86\text{Hz}$), 5.06(2H, s).

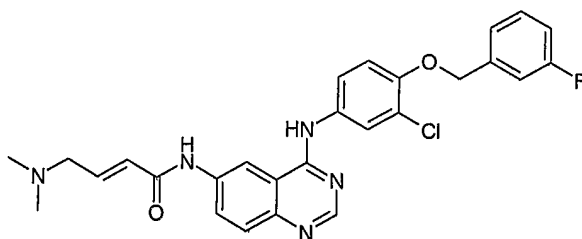
实施例 9 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-喹唑啉-6-基}-对甲苯磺酰胺



5 在一个 50ml 烧瓶中, 在冰浴下加入实施例 7 氨基化合物 1.2g(3.04mmol), 三乙胺 1.22ml(8.4mmol, 3eq), 对甲苯磺酰氯 0.25ml(3.04mmol, 1eq), THF40ml, 逐渐升至室温反应, 3h 后, 停止反应, 用乙酸乙酯-水混和体系萃取, 合并有机相, 干燥浓缩, 硅胶柱分离, 得到固体 1.0g, 经鉴别该化合物为目标化合物, 收率 67%。
¹H NMR(400MHz, DMSO): δ9.52(1H, s), 8.45(1H, s), 8.09(1H, d, J=2.61Hz), 7.95-7.88(3H, m), 7.82-7.77(2H, m), 7.64(1H, d, J=8.80Hz), 7.55-7.44(3H, m), 7.35-7.15(5H, m), 5.25(2H, s), 3.05(3H, s).

实施例 10

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-喹唑啉-6-基}-E, 4-二甲基氨基-丁-2-烯酰胺

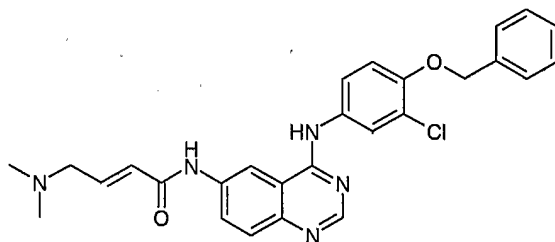


15 在一个 50ml 烧瓶中加入 3-N, N-二甲基氨基甲基丙烯酰氯 0.4g(2.7mmol), 10ml 无水 THF 溶解, 在 0℃ 强力搅拌下向其中滴加实例 1 中所得芳胺 1.06g(2.7mmol)配成无水 THF 的 15ml 溶液, 保持 0℃, 滴加二异丙基乙基胺 0.2ml 的 5ml 无水 THF 溶液, 冰水浴下强烈搅拌 3h。加入乙酸乙酯-水混和体系萃取, 水层用乙酸乙酯-THF
 20 洗涤 3 次, 合并有机相, 干燥, 浓缩, 硅胶柱分离纯化, 得到固体 0.73g, 经鉴别该化合物为目标化合物, 收率 54%。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃+DMSO): δ8.77(1H, s), 8.61-8.52(2H, m), 7.80(1H, d, J=2.44Hz), 7.69(2H, s), 7.55(1H, dd, J=2.54Hz, 8.90Hz), 7.32-7.24(2H, m), 7.18-7.08(2H, m), 7.00-6.86(3H, m), 6.21(1H, dt, J=1.56Hz, 15.65Hz), 5.10
 25 (2H, s), 3.07(2H, d, J=7.14Hz), 2.18 (6H, s).

实施例 11

N-[4-(3-氯-4-苄氧基-苯基氨基)-喹唑啉-6-基]-E, 4-二甲基氨基-丁-2-烯酰胺

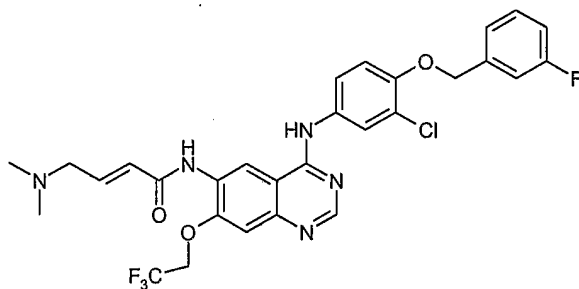


使用实例 2 中的产物(0.97g, 2.7mmol)代替实例 10 中的取代芳胺, 其它反应条件不变, 硅胶柱层析, 得到固体 0.67g, 经鉴别该化合物为目标化合物, 收率 51%。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃+DMSO): δ8.76(1H, s), 8.60-8.52(2H, m), 7.82(1H, d, J=2.45Hz), 7.69(2H, s), 7.55(1H, dd, J=2.56Hz, 9.02Hz), 7.32-7.24(2H, m), 7.18-7.06(3H, m), 7.00-6.86(3H, m), 6.18(1H, dd, J=1.56Hz, 15.65Hz), 5.08(2H, s), 3.10(2H, d, J=7.14Hz), 2.21(6H, s).

实施例 12

10 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-7-三氟乙氧基-喹唑啉-6-基}-E, 4-二甲基氨基-丁-2-烯酰胺



15 4-氯-2-氨基苯甲酸 10.0g 溶于 50ml 甲酰胺, 回流反应 5h, 析出大量固体, 过滤干燥得 7-氯喹唑酮 11.5g。取 10.0g 喹唑酮, 冰浴下缓慢加入到浓硫酸和发烟硝酸(1:1)混酸 40ml 中, 然后升温 90℃ 反应 3h, 体系澄清溶液, 小心倾入 300ml 冰水中, 析出浅黄色固体, 过滤水洗, 再溶于热的冰醋酸中, 析出 6-硝基-7-氯喹唑酮晶体, 收集得产物 6.50g。取 4.00g 该产物与 15ml 三氯氧磷一起回流反应 2h, 倾入冰水中, 过滤干燥得 6-硝基-4, 7-二氯喹唑啉中间体; 将之溶于 30ml 异丙醇中, 加入 3.00g 3-氯-4-(间氟苄氧基)-苯胺回流反应 2h, 析出大量固体, 过滤真空干燥得 6-硝基-7-氯-4-氨基取代的喹唑啉固体产物 3.83g。

取上述中间体 2.00g 溶于 50ml 无水 THF 中, 加入三氟乙氧醇钠盐 0.64g, 回流反应 16h, 后处理得 6-硝基-7-三氟乙氧基-4-氨基取代喹唑啉产物 1.78g。

25 取上述制备的三氟乙氧基取代中间体 1.60g, 还原铁粉 1.05g(17.85mmol, 5eq), 冰醋酸 2ml, 甲醇 40ml, 85℃ 油浴下回流反应 2.5h 后, 过滤除去铁粉, 滤液用乙酸乙酯稀释, 碳酸氢钠溶液洗涤, 水洗, 有机相干燥浓缩, 得到浅黄色固体 0.90g, 经鉴别该化合物为 6-氨基-7-三氟乙氧基-4-氨基取代喹唑啉, 收率 61%。

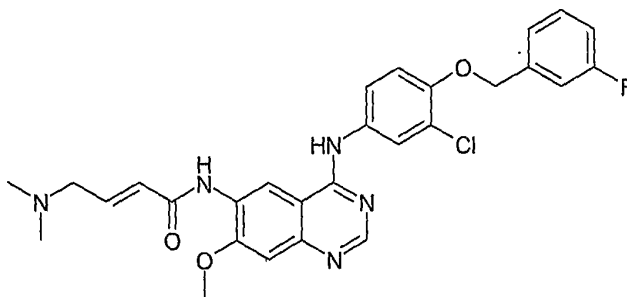
在一个 50ml 烧瓶中, 加入上述还原芳胺 0.50g 溶于 30ml 无水 THF 中, 0℃ 下, 依次滴加二异丙基乙基胺试剂 0.18ml 和 3-N, N-二甲氨基甲基丙烯酰氯

0.17g(1.1mmol), 维持温度反应 3h。加入乙酸乙酯-水混和体系萃取, 水层用乙酸乙酯洗涤 3 次, 合并有机相, 干燥, 浓缩, 硅胶柱分离纯化, 得到固态标题化合物 0.45g, 收率 72%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.77(1H, s), 8.61-8.52(2H, m), 7.80(1H, d, $J=2.46\text{Hz}$), 7.69(2H, m), 7.55(1H, dd, $J=2.56\text{Hz}$, 8.94Hz), 7.32-7.24(1H, m), 7.18-7.08(2H, m), 7.00-6.86(3H, m), 6.23(1H, dd, $J=1.55\text{Hz}$, 15.59Hz), 5.10(2H, s), 4.48(2H, m), 3.11(2H, d, $J=7.15\text{Hz}$), 2.19(6H, s)。

实施例 13

10 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-7-甲氧基-喹唑啉-6-基}-E, 4-二甲胺基-丁-2-烯酰胺

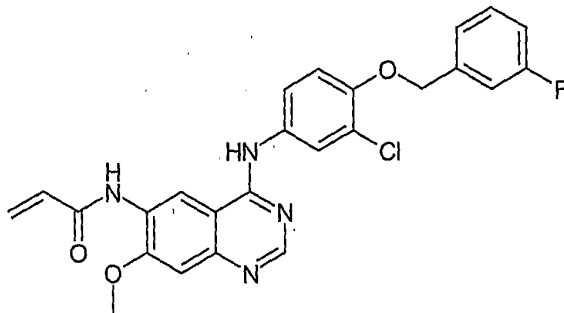


实验操作流程同实施例 12, 只是 6-硝基-7-氯-4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基-喹唑啉]改为与甲醇钠-甲醇体系反应, 最后生成 6-硝基-7-甲氧基-4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基-喹唑啉]; 接着还原硝基, 再与 3-N, N-二甲胺基甲基丙烯酰氯反应, 纯化后得标题产物。

15 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.80(1H, s), 9.70(1H, s), 8.91(1H, s), 8.50(1H, s), 7.98(1H, d, $J=2.44\text{Hz}$), 7.69(1H, dd, $J=2.44\text{Hz}$, 9.16Hz), 7.51-7.42(1H, m), 7.39-7.16(5H, m), 6.90-6.87(1H, m), 6.19(1H, dd, $J=2.14\text{Hz}$, 10.06Hz), 5.27(2H, s), 4.02(3H, s), 3.07(2H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 2.18(6H, s)。

实施例 14

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-7-甲氧基-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺



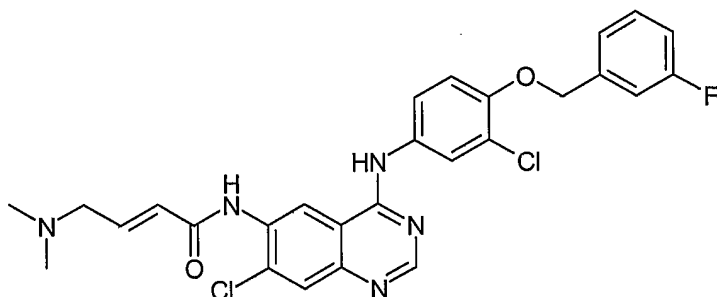
25 实验操作流程同实施例 12, 只是 6-硝基-7-氯-4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基-喹唑啉]改为与甲醇钠-甲醇体系反应, 最后生成 6-硝基-7-甲氧基-4-[3-氯-

4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基-喹唑啉；接着还原硝基，再与丙烯酰氯反应，纯化后得标题产物。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ9.80(1H, s), 9.70(1H, s), 8.91(1H, s), 8.50(1H, s), 7.98(1H, d, J = 2.44Hz), 7.69(1H, dd, J = 2.44Hz, 9.16Hz), 7.51-7.42(1H, m), 7.39-7.16(5H, m), 6.75(1H, q, J = 10.06Hz, 16.78Hz), 6.31(1H, dd, J = 2.14Hz, 7.09Hz), 5.80(1H, dd, J = 2.14Hz, 10.06Hz), 5.27(2H, s), 4.02(3H, s)。

实施例 15

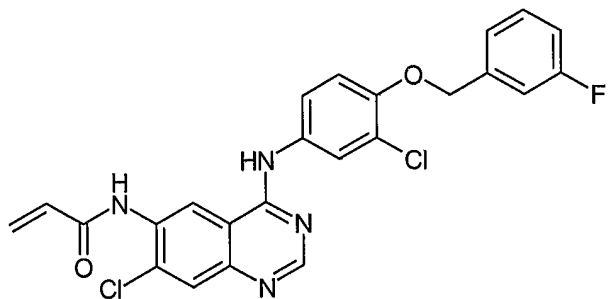
10 N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-7-氯-喹唑啉-6-基}-E, 4-二甲基胺基-丁-2-烯酰胺



15 实验操作流程同实施例 12，只是中间体 6-硝基-7-氯-4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基-喹唑啉直接还原硝基成胺基，再与 3-N, N-二甲胺基甲基丙烯酰氯反应，纯化后得标题产物。

实施例 16

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-7-氯-喹唑啉-6-基}-丙烯酰胺

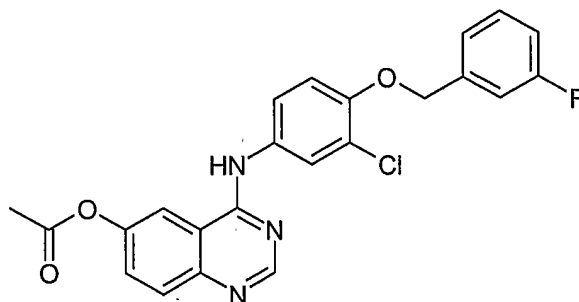


20 实验操作流程同实施例 12，只是中间体 6-硝基-7-氯-4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基-喹唑啉直接还原硝基成胺基，再与丙烯酰氯反应，纯化后得标题产物。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ10.18(1H, s), 9.97(1H, s), 8.80(1H, s), 8.59(1H, s), 7.95(1H, m), 7.71(1H, m), 7.54-7.41(1H, m), 7.39-7.10(5H, m), 6.67(1H, q, J = 10.17Hz, 17.21Hz), 6.35(1H, dd, J = 1.57Hz, 16.83Hz), 5.87(1H, dd, J = 1.57Hz, 10.17Hz), 5.24(2H, s)。

实施例 17

0-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基}-乙酸酯

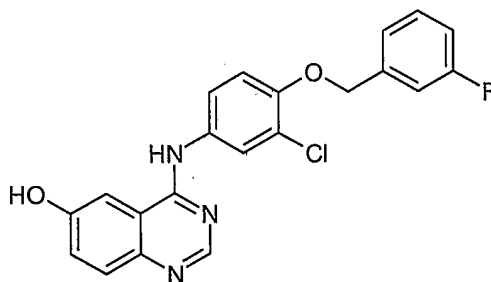


5 6-乙酸酯基-4-氯喹唑啉原料 (0.90g, 4.04mmol) 和 3-氯-4-(间氟苄氧基)苯胺 (1.00g, 3.97mmol) 溶于 40ml 异丙醇中, 回流反应 3h, 析出大量浅灰色固体, 过滤后用少量乙酸乙酯洗涤滤饼, 真空 60°C 干燥过夜, 得目标产物 1.65g, 收率 95%。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.68 (1H, s), 7.89-7.81 (2H, m), 7.58-7.48 (2H, m), 7.40-7.32 (1H, m), 7.27-7.19 (3H, m), 7.16 (1H, d, $J = 2.46\text{Hz}$), 7.07-6.96 (2H, m), 5.14 (2H, s), 2.11 (3H, s).

10 实施例 18

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-羟基-喹唑啉

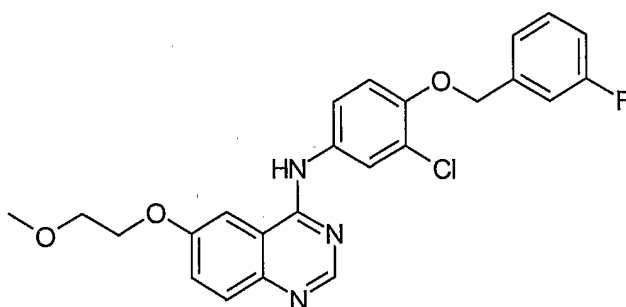


15 6-乙酸酯基-4-胺基喹唑啉中间体 0.47g 溶于 12ml 甲醇中, 滴加入 1ml 浓氨水, 立即析出浅黄色固体。室温反应 3h, 过滤得一部分产物, 液相浓缩后层析纯化又得一部分固体产物, 合计 0.41g, 收率 97%。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.68 (1H, s), 7.88-7.81 (2H, m), 7.58-7.48 (2H, m), 7.40-7.32 (1H, m), 7.27-7.19 (3H, m), 7.16 (1H, d, $J = 2.44\text{Hz}$), 7.07-6.96 (2H, m), 5.15 (2H, s).

20 实施例 19

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-(3-氧代-丁氧基)-喹唑啉

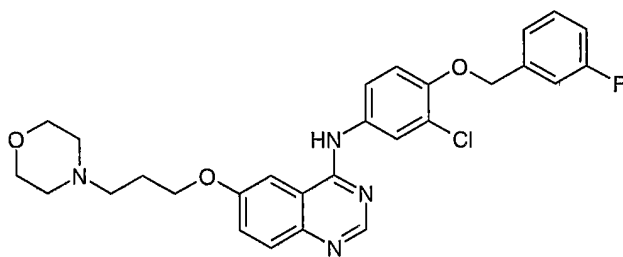


6-羟基-4-氨基喹唑啉原料 0.20g 和 2-甲氧基溴乙烷 0.07ml, (1.5eq.) 溶于 15ml DMF 中, 加入催化量的四丁基碘化铵和 0.14g K_2CO_3 固体, 60℃ 反应过夜。趁热过滤, 减压蒸去溶剂, 残余物干法上柱, 层析纯化得产物 0.17g, 产率 74%。

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.67 (1H, s), 7.88-7.81 (2H, m), 7.56-7.47 (2H, m), 7.41-7.32 (1H, m), 7.27-7.19 (3H, m), 7.15 (1H, d, $J=2.44$ Hz), 7.06-6.96 (2H, m), 5.16 (2H, s), 4.29-4.24 (2H, m), 3.85-3.81 (2H, m), 3.49 (3, s).

实施例 20

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6-[3-(4-吗啉代)丙氧基]-喹唑啉



10

操作同实施例 15, 原料 6-羟基-4-氨基喹唑啉 0.10g 和过量 3-(N-吗啉)1-氯丙烷反应, 最终得产物 0.09g, 产率 70%。

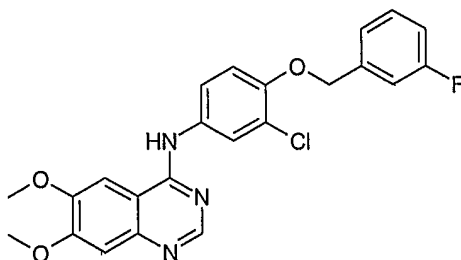
1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.69 (1H, s), 7.87-7.82 (2H, m), 7.55 (1H, dd, $J=2.56$ Hz, 8.87Hz), 7.46 (1H, dd, $J=2.56$ Hz, 9.17Hz), 7.40-7.32 (1H, m), 7.29-7.19 (3H, m), 7.16 (1H, d, $J=2.49$ Hz), 7.10-6.96 (2H, m), 5.17 (2H, s), 4.17 (2H, t, $J=6.45$ Hz), 3.74 (4H, t, $J=4.69$ Hz), 2.57 (2H, t, $J=7.18$ Hz), 2.50 (4H, t, $J=4.61$ Hz), 2.10-2.01 (2H, m).

15

实施例 21

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6, 7-二甲氧基-喹唑啉

20



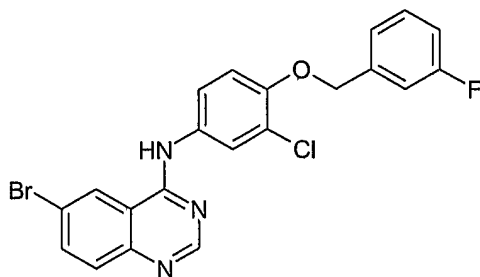
4-氯-6, 7-二甲氧基喹唑啉 1.50g 与 3-氯-4-(间氟苄氧基)苯胺 1.70g 溶于 150ml 异丙醇中, 回流反应 3h, 析出大量浅黄色固体, 过滤后用少量冰乙醇洗涤滤饼, 真空 60℃ 干燥过夜, 得目标产物 2.50g, 收率 84%。

1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.30 (1H, br), 8.83 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=2.64$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=2.63$ Hz, 9.08Hz), 7.52-7.44 (4H, m), 7.23-15 (1H, m), 5.30 (2H, s), 4.01 (3H, s), 3.99 (3H, s).

25

实施例 22

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6-溴-喹唑啉



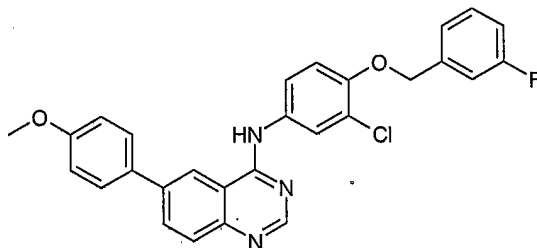
6-溴-4-氯喹唑啉 1.36g 与 3-氯-4-(间氟苄氧基)苯胺 1.42g 溶于 50ml 异丙醇中，回流反应 3h，析出大量黄色固体，过滤后用少量冰乙醇洗涤滤饼，真空 60℃干燥过夜，得 6-溴-4-氨基喹唑啉产物 2.20g，收率 86%。

^1H NMR(400MHz, DMSO): δ 11.33(1H, s), 9.07(1H, s), 8.94(1H, s), 8.25-8.16(1H, m), 7.94(1H, d, $J=2.64\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=9.09\text{Hz}$), 7.69-7.61(1H, m), 7.53-7.44(1H, m), 7.38-7.29(3H, m), 7.24-7.16(1H, m), 5.30(2H, s).

10

实施例 23

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6-(4-甲氧基苯基)-喹唑啉



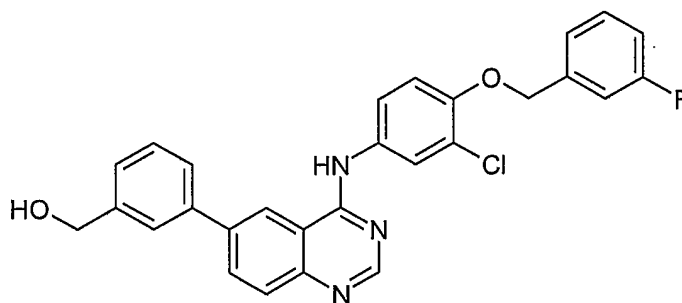
6-溴 4-氨基取代的喹唑啉中间体 0.30g 与 4-甲氧基苯基硼酸 0.15g 溶于 20ml DMF 溶剂中，氮气氛围中，加入 0.15g $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化剂和 0.14g Na_2CO_3 固体，60℃反应 3h。减压蒸去溶剂，残余物干法上柱，柱纯析纯化，得 6-(4-甲氧基苯基)-4-氨基取代的喹唑啉产物 0.21g，收率 66%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.78(1H, s), 8.04-7.89(3H, m), 7.85(1H, d, $J=2.75\text{Hz}$), 7.63-7.53(3H, m), 7.46(1H, m), 7.40-7.32(1H, m), 7.27-7.19(2H, m), 7.06-6.96(4H, m), 5.19(2H, s), 3.88(3H, s).

20

实施例 24

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6-(3-羟甲基-苯基)-喹唑啉



6-溴 4-胺基取代的喹啉中间体 1.50g 与 3-甲酰基苯基硼酸 1.37g 溶于 100ml 1,4-二氧六环溶剂中, 氮气氛围中, 加入 0.76g $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化剂和 20% K_2CO_3 水溶液 5ml, 升温回流反应 0.5h。减压蒸去溶剂, 残余物干法上柱, 柱纯析纯化, 得 6-

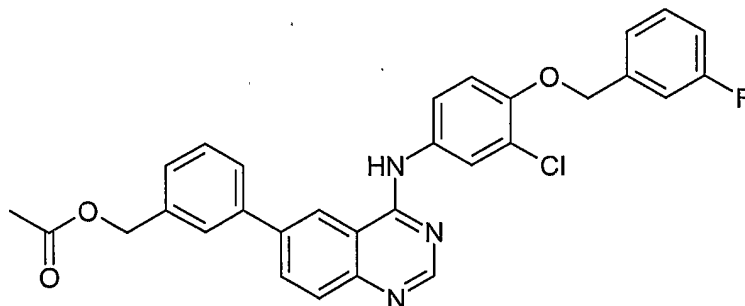
(3-甲酰基苯基)-4-胺基取代的喹啉中间体 1.45g。

将上述中间产物溶于 60ml THF/MeOH(2:1)混合溶剂中, 0℃搅拌下分批加入 0.12g NaBH_4 固体, 体系颜色逐渐变暗, 30min 后减压蒸去大部分溶剂, 残余物用乙酸乙酯溶解, 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥后硅胶柱层析纯化得标题化合物 0.82g, 两步总收率 51%。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}+\text{CDCl}_3$): δ 9.34(1H, s), 8.40(1H, s), 8.33(1H, d, $J=3.69\text{Hz}$), 7.75(1H, dt, $J=2.02\text{Hz}$, 8.56Hz), 7.65(1H, t, $J=2.27\text{Hz}$), 7.59-7.44(3H, m), 7.39-7.14(1H, m), 7.20-7.03(3H, m), 6.98-6.88(2H, m), 6.76-6.67(2H, m), 4.87(2H, s), 4.52(1H, t, $J=5.70\text{Hz}$), 4.42(2H, d, $J=5.70\text{Hz}$).

实施例 25

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-(3-羟甲基乙酸酯-苯基)-喹啉

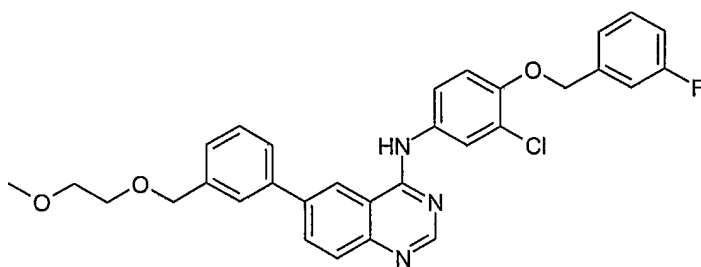


6-[1-(3-羟甲基苯基)]-4-胺基取代喹啉原料 108mg 溶于 10ml THF 溶剂中, 冰浴下依次加入 0.19ml Et_3N 和乙酰氯(0.03ml, 1.8eq.), 反应 3h, 后处理得乙酸酯类产物 422mg, 收率 72%。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.79(1H, s), 8.06-7.96(3H, m), 7.86(1H, d, $J=2.69\text{Hz}$), 7.69-7.48(5H, m), 7.44-7.33(2H, m), 7.26-7.19(1H, m), 7.07-6.97(2H, m), 5.20(2H, s), 5.17(2H, s), 2.13(3H, s).

实施例 26

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-[3-(3-氧代-丁氧基-甲基)-苯基]-喹啉

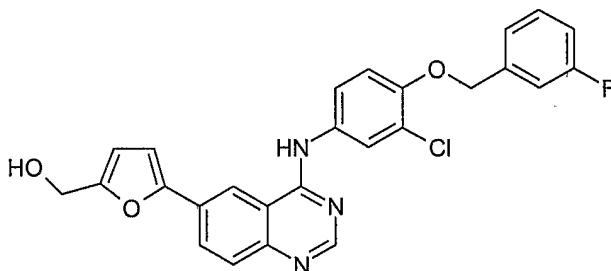


6-[1-(3-羟甲基苯基)]-4-胺基取代喹唑啉原料 112mg 溶于 10ml DMF 溶剂中, 加入 2-甲氧基 1-溴乙烷 0.04ml, 四丁基碘化铵 10mg 和碳酸钾 100mg, 升温 60℃ 反应 8h. 后处理得目标产物 64mg, 收率 51%。

- 5 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.67(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 8.7Hz), 7.74-7.68(2H, m), 7.60(1H, d, $J = 7.69\text{Hz}$), 7.45(1H, t, $J = 7.69\text{Hz}$), 7.39-7.30(2H, m), 7.29-7.19(5H, m), 7.03-6.92(3H, m), 5.01(2H, s), 4.78(2H, s), 4.10(2H, t, $J = 4.95\text{Hz}$), 3.69(2H, t, $J = 4.95\text{Hz}$), 3.35(3H, s).

10 实施例 27

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-(5-羟甲基-呋喃-2-基)-喹唑啉



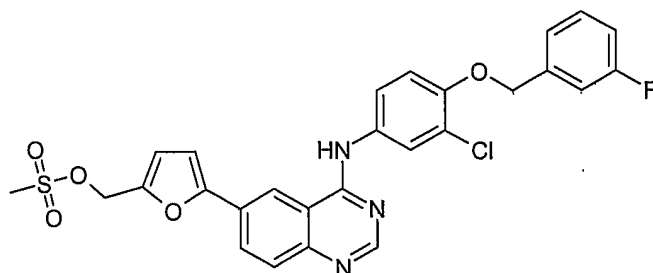
- 15 6-溴 4-胺基取代的喹唑啉中间体 3.00g 与 5-甲酰基-2-呋喃硼酸 1.37g 溶于 150ml 1,4-二氧六环溶剂中, 氮气氛围中, 加入 1.50g $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化剂和 20% Na_2CO_3 水溶液 7ml, 升温 100℃ 回流反应 2h. 减压蒸去溶剂, 残余物干法上样, 柱纯析纯化, 得 6-[2-(5-甲酰基呋喃基)]-4-胺基取代的喹唑啉中间体。

上述中间产物溶于 THF/MeOH(2:1)混合溶剂中, 0℃ 搅拌下分批加入 NaBH_4 固体, 体系颜色逐渐变暗, 30min 后减压蒸去大部分溶剂, 残余物用乙酸乙酯溶解, 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥后硅胶柱层析纯化得标题化合物 2.18g, 两步总收率 70%。

- 20 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 9.29(1H, s), 8.36(1H, s), 8.21(1H, d, $J=8.38\text{Hz}$), 7.73-7.68(1H, m), 7.60-7.58(1H, m), 7.45-7.35(2H, m), 7.04-6.96(1H, m), 6.92-6.82(2H, m), 6.70-6.60(2H, m), 6.50-6.47(1H, m), 6.08-6.02(1H, m), 4.80(2H, d, $J=6.04\text{Hz}$), 4.61(1H, t, $J=5.63\text{Hz}$), 4.25(2H, t, $J=6.87\text{Hz}$).

25 实施例 28

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-(5-羟甲基甲磺酸酯-呋喃-2-基)-喹唑啉

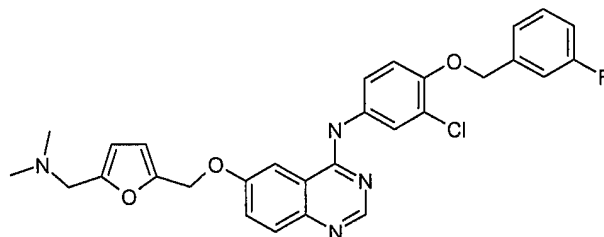


上述 6-[2-(5-羟甲基呋喃基)]-4-氨基取代的喹唑啉原料 250mg 溶于 25ml DMF 中，室温搅拌下依次加入 Et_3N (0.22ml, 3.0eq.) 和甲磺酰氯 (0.06ml, 1.5eq.)，反应完全后，体系用大量乙酸乙酯稀释后，用冰水和饱和氯化铵溶液洗涤，有机相干燥后，浓缩层析纯化得标的产物 178mg，收率 61%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.66 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J=1.18\text{Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J=1.57\text{Hz}$, 9.00Hz), 7.91–7.87 (1H, m), 7.62–7.55 (2H, m), 7.40–7.33 (1H, m), 7.28–7.20 (3H, m), 7.06–7.68 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J=3.13\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=3.52\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 4.51 (2H, s), 3.44 (3H, s).

实施例 29

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6-(5-二甲基胺甲基-呋喃-2-基-甲氧基)-喹唑啉



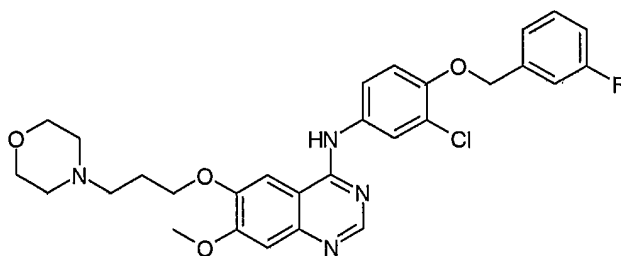
原料二甲胺，甲醛，呋喃甲醇按文献方法操作，最后制备得到 5-二甲胺基甲基 2-呋喃甲醇油状物。该化合物 0.50g 溶于 20ml CH_2Cl_2 中，依次加入 Et_3N 和甲磺酰氯，室温反应 3h，后处理得 5-二甲胺基甲基 2-呋喃甲醇甲磺酸酯中间体 0.45g。

取上述甲磺酸酯 0.20g 溶于 20ml DMF 溶剂中，加入 6-羟基 4-氨基取代喹唑啉原料 0.20g 以及四丁基碘化铵 30mg 和碳酸钾 105mg，升温 50°C 反应 4h。后处理得目标产物 129mg，收率 48%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.70 (1H, s), 7.88–7.80 (2H, m), 7.58–7.48 (2H, m), 7.40–7.32 (1H, m), 7.27–7.19 (3H, m), 7.16 (1H, d, $J=2.44\text{Hz}$), 7.07–6.98 (2H, m), 6.21–6.18 (1H, m), 6.14–6.10 (1H, m), 5.19 (2H, s), 4.64 (2H, s), 3.51 (2H, s), 2.20 (6H, s).

实施例 30

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6-[3-(4-吗啉代)丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉



6, 7-二甲氧基喹唑酮在甲磺酸和 L-蛋氨酸溶液回流 2 小时后, 倒入冰水中析出固体, 为 6-羟基-7-甲氧基喹唑酮中间体, 将其羟基乙酰化保护后, 在 SOCl₂ 体系下转化成 4-氯-6-乙酰氧基-7-甲氧基喹唑啉。

5 该片段按照上述相关方法与 3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基在异丙醇溶剂中反应制备得到 4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-乙酰氧基-7-甲氧基-喹唑啉; 该化合物在氨水作用下脱出乙酰基, 得到中间体 4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-羟基-7-甲氧基-喹唑啉。

10 接着按照实施例 15 操作, 该中间体与过量 3-(N-吗啉)1-氯丙烷反应, 最终得标题产物。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ9.46(1H, s), 8.45(1H, s), 7.95(1H, d, J = 2.75Hz), 7.80(1H, s), 7.59(1H, dd, J = 2.44Hz, 8.85Hz), 7.52-7.44(1H, m), 7.39-7.26(3H, m), 7.23-7.15(2H, m), 5.25(2H, s), 4.17(2H, t, J = 6.26Hz), 3.93(3H, s), 3.59(4H, m), 2.49(2H, m), 2.39(4H, m), 2.00(2H, m)。

15 另外, 用类似方法, 制得表 A 中的化合物 30a。

在本发明中, 化合物的抑瘤实验方法如下:

20 将本发明化合物配制成 5 个浓度梯度, 参照活细胞的改良 MTT 方法, 将 1×10⁵ A431(人表皮样鳞癌细胞)悬液 100ul 接种于 96 孔培养板内, 然后加入不同浓度药液 10ul, 使其达到终浓度; 置 37℃湿性培养箱中, 72 小时后取出培养板, 每孔再加 MTT, 继续培养 6hr, 加入 100ul SDS 终止液。在自动酶标仪测定各孔光密度(OD)值, 计算出抑制率, 并计算 50%抑制浓度 IC₅₀。其中:

IC₅₀ < 1 μM, 以 “+++” 表示;

IC₅₀ = 1-10 μM, 以 “++” 表示;

25 IC₅₀ = 10-50 μM, 以 “+” 表示;

IC₅₀ > 50 μM, 以 “-” 表示。

本发明实施例化合物经肿瘤细胞抑制实验, 计算 IC₅₀ 结果如下:

| 实施例 化合物 | IC ₅₀ | 实施例 化合物 | IC ₅₀ |
|------------|------------------|------------|------------------|
| 8 | +++ | 20 | +++ |
| 9 | ++ | 21 | ++ |
| 10 | + | 22 | + |

| | | | |
|----|-----|----|-----|
| 11 | ++ | 23 | + |
| 12 | +++ | 24 | ++ |
| 13 | ++ | 25 | +++ |
| 14 | ++ | 26 | ++ |
| 15 | ++ | 27 | ++ |
| 16 | ++ | 28 | ++ |
| 17 | +++ | 29 | ++ |
| 18 | + | 30 | ++ |
| 19 | ++ | | |

实施例 31

药物组合物

配方如下：

| | | |
|---|-----------|------|
| 5 | 实施例 8 化合物 | 23g |
| | 淀粉 | 140g |
| | 微晶纤维素 | 67g |

按常规方法，将上述物质混合均匀后，装入普通明胶胶囊，得到 1000 颗胶囊。
按类似方法，制得含实施例 9 化合物的胶囊。

实施例 32

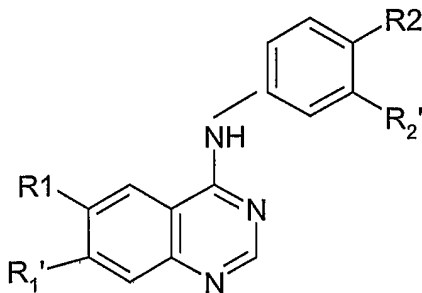
1、细 胞 株：A431人表皮样鳞癌细胞

再次按照实施例30的方法，将化合物配制成 5个浓度梯度，测定50 %抑制浓度 IC_{50} 。细胞实验结果见表A。

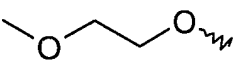
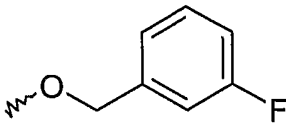
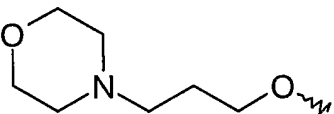
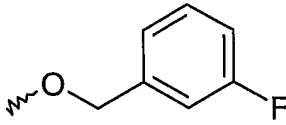
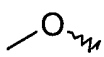
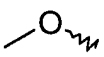
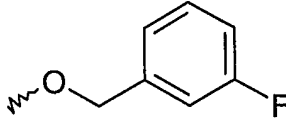
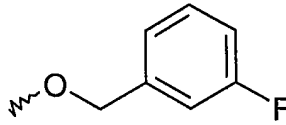
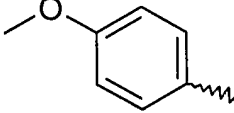
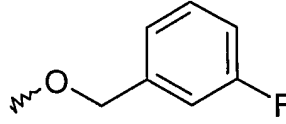
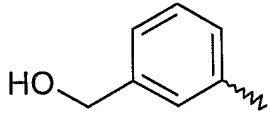
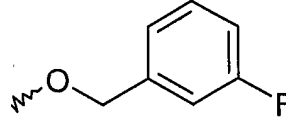
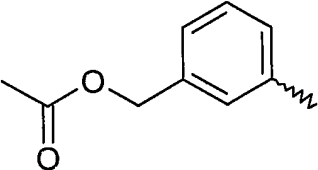
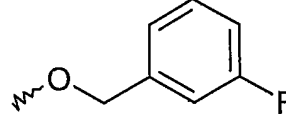
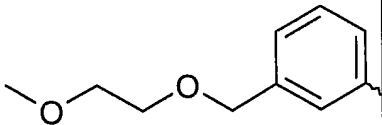
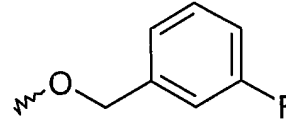
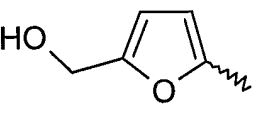
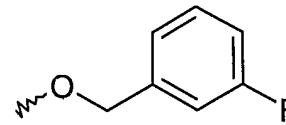
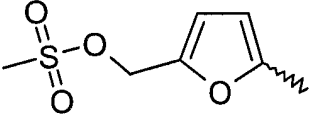
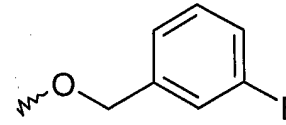
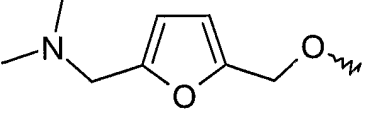
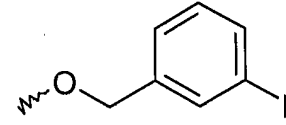
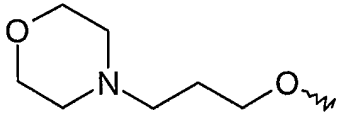
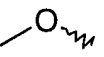
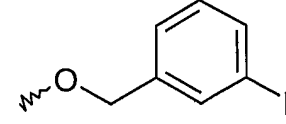
2、细 胞 株：BT-474：人乳腺癌细胞

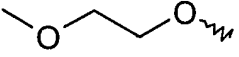
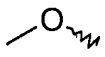
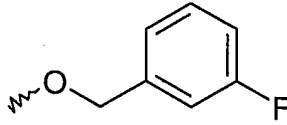
细胞与不同浓度化合物(分别为10-0.001 μ M)温育5天，采用SRB方法评价化合物对细胞增殖的抑制程度，计算抑制率，根据抑制率采用Logit方法计算 IC_{50} ，比较化合物的体外抗肿瘤活性。细胞实验结果见表A。

表A



| 化合物 | R1 | R1' | R2 | R2' | A431 IC ₅₀ | BT474 IC ₅₀ |
|-----|----|-----|----|-----|--------------------------|---------------------------|
| 8 | | H | | Cl | 0.18, 0.11* | 0.001 |
| 9 | | H | | Cl | 1.22 | 0.28 |
| 10 | | H | | Cl | | |
| 11 | | H | | Cl | | |
| 12 | | | | Cl | | |
| 13 | | | | Cl | | |
| 14 | | | | Cl | 1.72 | 0.0069 |
| 15 | | Cl | | Cl | | |
| 16 | | Cl | | Cl | | |
| 17 | | H | | Cl | 3.48 | 0.043 |
| 18 | | H | | Cl | | |

| | | | | | | |
|----|---|---|--|----|----------------|-------|
| 19 |  | H |  | Cl | 3.29, 1.70* | 0.088 |
| 20 |  | H |  | Cl | 1.69 | 0.079 |
| 21 |  |  |  | Cl | 2.21 | 0.19 |
| 22 | Br | H |  | Cl | | |
| 23 |  | H |  | Cl | 23.97 | 0.17 |
| 24 |  | H |  | Cl | 3.87 | 0.086 |
| 25 |  | H |  | Cl | 2.38, 1.00* | 0.062 |
| 26 |  | H |  | Cl | 4.04 | 6.63 |
| 27 |  | H |  | Cl | 1.53, 1.03* | 0.023 |
| 28 |  | H |  | Cl | 2.03 | 0.049 |
| 29 |  | H |  | Cl | | |
| 30 |  |  |  | Cl | 9.26 | 0.24 |

| | | | | | | |
|-----|---|---|--|----|------|------|
| 30a |  |  |  | Cl | 4.47 | 0.15 |
|-----|---|---|--|----|------|------|

注：实施例8-30中制备的化合物分别命名为化合物8-30和30a。

*：两次试验的两个结果。

实施例33

5 化合物8和化合物14对Erb-B2磷酸化的抑制作用：

人乳腺癌 BT474 细胞调整到合适浓度，接种于培养板，经各个化合物处理 1.5 小时；然后，收集并裂解细胞，定蛋白到相同的量。蛋白变性后，进行 SDS-PAGE, 转移到硝酸纤维素膜，分别与抗磷酸化抗体(一抗)，抗 β -tubulin 抗体(一抗)，抗小鼠 IgG 抗体(二抗)杂交，最后用 ECL 试剂盒检测，X 光片曝光。根据相应蛋白条带的大小及密度，评价化合物对 Erb-B2 激酶的抑制程度。

结果如图 1 所示：与市售药物 Iressa 相比，化合物 8 和 14 在 $0.1 \mu\text{M}$ 和 $1 \mu\text{M}$ 下具有更优的抑制活性。

实施例 34

15 化合物 8 对移植于裸鼠的人体表皮瘤 A431 的抑瘤作用取生长良好的 A431 实体瘤，无菌条件下切割成 2-3mm 大小的均匀小块，用套管针每只小鼠右腋皮下接种一块，接种后 7 日起开始给药，连续经口灌胃 13 天，并用游标卡尺每 4 天测瘤块的长径 (a)、短径 (b)，根据公式 $V=ab^2/2$ 计算肿瘤体积 (mm^3)，接种后 23 天脱颈处死动物，解剖取瘤块，称瘤重，计算抑瘤率。

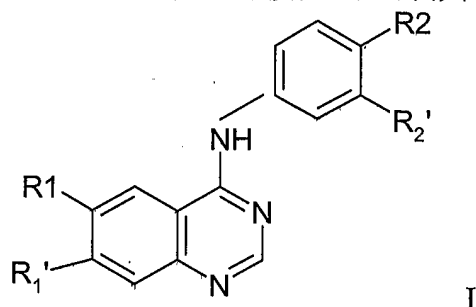
20 结果如下表所示，表明本发明化合物有明显的抑瘤作用。

| 组 别 | 剂 量 (mg/kg) | 给 药 方 案 | 动物数 始 终 | 动物体重(g) (去瘤后) | 瘤重(g) $\bar{x} \pm \text{SD}$ | 抑瘤率 % |
|----------------|----------------|----------------|------------|------------------|----------------------------------|----------|
| 空白对照 (相应溶剂) | 25ml/kg | ig \times 13 | 7 7 | 22.40 \pm 2.81 | 1.13 \pm 0.18 | |
| 化合物8 | 25 | ig \times 13 | 5 5 | 21.58 \pm 2.18 | 0.79 \pm 0.20** | 29.99 |
| | 50 | ig \times 13 | 5 5 | 22.87 \pm 3.96 | 0.69 \pm 0.17** | 38.67 |
| | 100 | ig \times 13 | 5 5 | 22.13 \pm 1.83 | 0.64 \pm 0.23** | 43.63 |

25 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1、 一种下式 I 化合物、或其药学上可接受的盐或其溶剂化物，



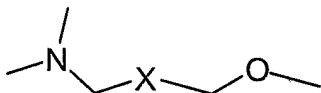
5 其中， R_1 选自：

(a) 卤素、 C_1 - C_4 烷基、卤素取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素取代的 C_1 - C_4 烷氧基、甲氧基乙氧基、N-吗啉丙氧基、酯基、酰胺基、或磺酰胺基；

(b) 取代或未取代的苯基；其中所述的取代基为 1-3 个选自下组的基团：卤素、
10 -OH、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、- C_1 - C_4 烷基-OH、 C_1 - C_4 烷氧基甲基、 C_2 - C_4 酯基、
或磺酸酯；

(c) 取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的噻吩基，其中所述的取代基为 1-3 个选自下组的基团：卤素、-OH、-NH₂、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、烷氧基甲基，
酯基，或磺酸酯；

或者 R_1 为以下结构：



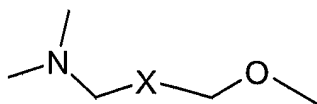
15 式中， R_1 通过氧原子与环相连，且 X 选自呋喃基、吡咯基，吡啶基，噁唑啉，
噻唑基，或噻吩基；

R_1' 选自氢、 C_1 - C_4 烷基、卤素取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、或卤素取代的
 C_1 - C_4 烷氧基；

20 R_2 、 R_2' 分别独立地选自苄基，一卤代-、二卤代或三卤代苄基、苯甲酰基、吡
啶基甲基、吡啶基甲醚基、苯氧基、一卤代-、二卤代或三卤代苯氧基或苯磺酰基、
呋喃基甲基、吡咯基甲基、吡咯基甲氧基、卤素、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基，其中
所述的苄基、苯基、吡啶基、呋喃基和吡咯基可具有 1-3 个选自下组的取代基：卤
素、-OH、-NH₂、 C_1 - C_4 烷基、或 C_1 - C_4 烷氧基。

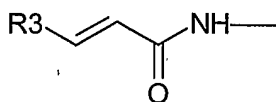
25 2、 如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物，其特征
在于， R_2 选自苄氧基、一卤代-、二卤代或三卤代苄氧基；而 R_2' 表示卤素。

3、 如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物，其中，
 R_1 选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素取代的 C_1 - C_4 烷氧基、甲氧基乙氧基、N-吗啉丙氧
基、酯基、酰胺基、磺酰胺基、苯基、呋喃基，或者 R_1 为以下结构：



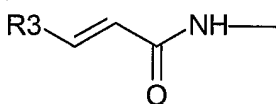
其中，X选自呋喃基。

4、如权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物，其中， R_1 为酰胺基：



其中， R_3 选自H、N，N-二甲基胺基甲基、N，N-二乙基胺基甲基、N，N-二丙基胺基甲基、或N-吗啉甲基。

5、如权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物，其中， R_1 为酰胺基：



其中， R_3 选自H、或N，N-二甲基胺基甲基。

6、如权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物，其中， R_1 选自 α 、 β -不饱和磺酰胺，或者芳香基磺酰胺，或者

R_1 选自被烷基、烷氧基、烷氧基甲基、酯基、磺酸酯、羟甲基取代的苯基。

7、如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物，其特征在于，所述的化合物选自下组：

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基-}-丙烯酰胺；

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基-}-对甲苯磺酰胺；

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基-}-E,4-二甲基胺基-丁-2-烯酰胺；

N-[4-(3-氯-4-苄氧基-苯基胺基)-喹唑啉-6-基-]-E,4-二甲基胺基-丁-2-烯酰胺；

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-7-三氟乙氧基-喹唑啉-6-基-}-E,4-二甲基胺基-丁-2-烯酰胺；

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-7-甲氧基-喹唑啉-6-基-}-E,4-二甲基胺基-丁-2-烯酰胺；

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-7-甲氧基-喹唑啉-6-基-}-丙烯酰胺；

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-7-氯-喹唑啉-6-基-}-E,4-二甲基胺基-丁-2-烯酰胺；

N-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-7-氯-喹唑啉-6-基-}-丙烯酰胺；

O-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-喹唑啉-6-基-}-乙酸酯；

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-羟基-喹唑啉；

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-(3-氧代-丁氧基)-喹唑啉；

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6-[3-(4-吗啉代)丙氧基]-喹唑啉；

4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基胺基]-6, 7-二甲氧基-喹唑啉；

- 4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6-溴-喹唑啉;
4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6-(4-甲氧基苯基)-喹唑啉;
4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6-(3-羟甲基-苯基)-喹唑啉;
4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6-(3-羟甲基乙酸酯-苯基)-喹唑啉;
5 4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6-[3-(3-氧代-丁氧基-甲基)-苯基]-喹唑啉;
4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6-(5-羟甲基-呋喃-2-基)-喹唑啉;
4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6-(5-羟甲基甲磺酸酯-呋喃-2-基)-喹唑啉;
4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6-(5-二甲基胺甲基-呋喃-2-基-甲氧基)-喹唑啉; 或
10 4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基氨基]-6-[3-(4-吗啉代)丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉。
- 8、权利要求 1-7 中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐或其溶剂化物在制备抗肿瘤药物中的应用。
- 9、一种药物组合物，其特征在于，含有0.05—100mg权利要求1所述的化合物
15 或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。
- 10、一种治疗肿瘤的方法，包括步骤：给需要治疗的病人使用0.05-100mg/kg 体重/天的权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐。

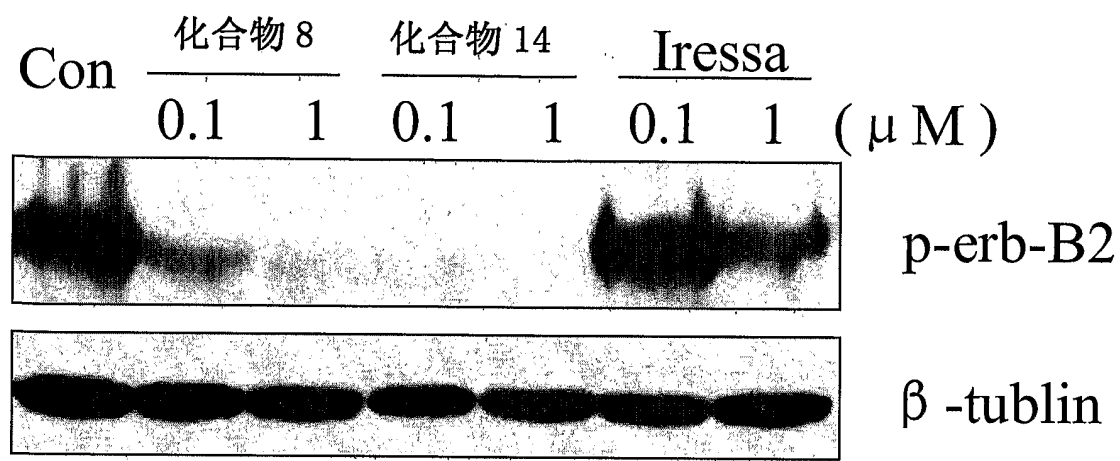


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2006/002786

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, BEILSTEIN Data, CHEM ABS data, STN,CA:

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | CN1100046C(ASTRAZENECA AB), 29.Jan.2003(29.01.2003), see the whole document, claims 1-13,especially claims 1,2,12,example 1 | 1-10 |
| X | WO2005040125A1(AXXIMA PHARM AG), 06.May 2005 (06.05.2005), see the whole document, especially claims 1,compound 125 | 1-10 |
| X | Blackledge, GET AL."Anti-EGF receptor therapy", Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2000,Vol.3(4), Pages 296-302, compound ZD 1839 | 1-10 |
| X | Baselga, Jose ET AL."ZD1839 ("Iressa") as an anticancer agent", Drugs, 2000,Vol. 60 (Suppl. 1), Pages 33-40, compound in figure 1 | 1-10 |
| X | Denny, William A "The 4-anilinoquinazoline class of inhibitors of the erbB family of receptor tyrosine kinases", JL Farmaco,2001, Vol.56, pages 51-56, compound ZD 1839, compounds in table 2 | 1-10 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the
international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or
which is cited to establish the publication date of another
citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or
other means

"P" document published prior to the international filing date
but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date
or priority date and not in conflict with the application but
cited to understand the principle or theory underlying the
invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention
cannot be considered novel or cannot be considered to involve
an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention
cannot be considered to involve an inventive step when the
document is combined with one or more other such
documents, such combination being obvious to a person
skilled in the art

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24.Dec. 2006 (24.12.2006)

Date of mailing of the international search report

08 · FEB 2007 (08 · 02 · 2007)

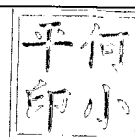
Name and mailing address of the ISA/CN

The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

HE Xiaoping

Telephone No. 86-10-62085629



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2006/002786

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D239/94 (2006.01) i
C07D401/12 (2006.01) i
C07D401/10 (2006.01) i
C07D401/14 (2006.01) i
C07D403/02 (2006.01) i
C07D403/04 (2006.01) i
C07D403/10 (2006.01) i
C07D403/12 (2006.01) i
C07D405/10 (2006.01) i
C07D405/14 (2006.01) i
C07D405/00 (2006.01) i
C07D413/10 (2006.01) i
C07D413/12 (2006.01) i
A61K31/517 (2006.01) i
A61K31/505 (2006.01) i
A61K31/506 (2006.01) i
A61P35/00 (2006.01) i

As claim 10 is directed to a method of treatment antineoplastic diseases of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2006/002786

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|--|------------------|------------------|------------------|
| CN1100046C | 29.01.2003 | WO9633980 A1 | 31.10.1996 |
| | | ZA9603358 A | 31.12.1996 |
| | | AU5343396 A | 18.11.1996 |
| | | NO974940 A | 24.10.1997 |
| | | EP0823900 A1 | 18.02.1998 |
| | | CZ9703396 A3 | 18.02.1998 |
| | | SK145497 A3 | 04.02.1998 |
| | | US5770599 A | 23.06.1998 |
| | | AU699163B | 26.11.1998 |
| | | BRPI9608082 A | 26.01.1999 |
| | | NZ305444 A | 29.03.1999 |
| | | HU9802839 A2 | 29.03.1999 |
| | | JP11504033T | 06.04.1999 |
| | | MX9708177 A1 | 01.01.1998 |
| | | KR19990007987 A | 25.01.1999 |
| | | JP3040486B2 B2 | 15.05.2000 |
| | | RU2153495 C2 | 27.07.2000 |
| | | EP0823900 B1 | 27.07.2000 |
| | | DE69611361E | 01.02.2001 |
| | | ES2153098T T3 | 16.02.2001 |
| | | NO309472B | 05.02.2001 |
| | | CZ288489 B6 | 13.06.2001 |
| | | TW436486 A | 28.05.2001 |
| | | IL118045 A | 31.10.2001 |
| | | SK282236B B6 | 03.12.2001 |
| | | MX200048 B | 13.12.2000 |
| | | KR100296656B | 07.08.2001 |
| | | CA2215732 C | 09.04.2002 |
| | | CN1182421 A | 20.05.1998 |
| | | PH1199652954 B | 12.11.1999 |
| | | RO117849 B1 | 30.08.2002 |
| | | HU223313 B1 | 28.05.2004 |
| | | INDEL200301419 A | 25.11.2005 |
| | | INDEL200301420 A | 25.11.2005 |
| | | INDEL9600841 A | 04.03.2005 |
| WO2005040125A1 | 06.05.2005 | EP1673346A1 | 28.06.2006 |

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2006/002786

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC C07D C07C A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, BEILSTEIN Data, CHEM ABS data, STN,CA:

C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 |
|------|--|---------|
| X | CN1100046C(曾尼卡有限公司), 29.1 月 2003(29.01.2003), 参见全文, 权利要求 1-13, 尤其是权利要求 1、2、12, 实施例 1 | 1-10 |
| X | WO2005040125A1(AXXIMA PHARM AG), 06.5 月 2005 (06.05.2005), 参见全文, 特别是化合物 125, 权利要求 1 | 1-10 |
| X | Blackledge, G.等 “Anti-EGF receptor therapy”, Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2000, 第 3 (4) 卷, 第 296-302 页, 化合物 ZD 1839 | 1-10 |
| X | Baselga, Jose 等 “ZD1839 (“Iressa”) as an anticancer agent” Drugs, 2000, 第 60(Suppl. 1)卷, 第 33-40 页, 图 1 化合物 | 1-10 |
| X | Denny, William A “The 4-anilinoquinazoline class of inhibitors of the erbB family of receptor tyrosine kinases”, IL Farmaco, 2001, 第 56 卷, 第 51-56 页, 化合物 ZD 1839, 表 2 化合物 | 1-10 |

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

24. 12 月 2006 (24.12.2006)

国际检索报告邮寄日期

08. 02 月 2007 (08. 02. 2007)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

何小平



电话号码: (86-10) 62085629

主题的分类

C07D239/94 (2006.01) i
C07D401/12 (2006.01) i
C07D401/10 (2006.01) i
C07D401/14 (2006.01) i
C07D403/02 (2006.01) i
C07D403/04 (2006.01) i
C07D403/10 (2006.01) i
C07D403/12 (2006.01) i
C07D405/10 (2006.01) i
C07D405/14 (2006.01) i
C07D405/00 (2006.01) i
C07D413/10 (2006.01) i
C07D413/12 (2006.01) i
A61K31/517 (2006.01) i
A61K31/505 (2006.01) i
A61K31/506 (2006.01) i
A61P35/00 (2006.01) i

权利要求 10 要求保护治疗肿瘤的方法即治疗疾病的方法，检索仅针对该权利要求涉及的物质用途。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2006/002786

| 检索报告中引用的 专利文件 | 公布日期 | 同族专利 | 公布日期 |
|------------------|------------|------------------|------------|
| CN1100046C | 29.01.2003 | WO9633980 A1 | 31.10.1996 |
| | | ZA9603358 A | 31.12.1996 |
| | | AU5343396 A | 18.11.1996 |
| | | NO974940 A | 24.10.1997 |
| | | EP0823900 A1 | 18.02.1998 |
| | | CZ9703396 A3 | 18.02.1998 |
| | | SK145497 A3 | 04.02.1998 |
| | | US5770599 A | 23.06.1998 |
| | | AU699163B | 26.11.1998 |
| | | BRPI9608082 A | 26.01.1999 |
| | | NZ305444 A | 29.03.1999 |
| | | HU9802839 A2 | 29.03.1999 |
| | | JP11504033T | 06.04.1999 |
| | | MX9708177 A1 | 01.01.1998 |
| | | KR19990007987 A | 25.01.1999 |
| | | JP3040486B2 B2 | 15.05.2000 |
| | | RU2153495 C2 | 27.07.2000 |
| | | EP0823900 B1 | 27.07.2000 |
| | | DE69611361E | 01.02.2001 |
| | | ES2153098T T3 | 16.02.2001 |
| | | NO309472B | 05.02.2001 |
| | | CZ288489 B6 | 13.06.2001 |
| | | TW436486 A | 28.05.2001 |
| | | IL118045 A | 31.10.2001 |
| | | SK282236B B6 | 03.12.2001 |
| | | MX200048 B | 13.12.2000 |
| | | KR100296656B | 07.08.2001 |
| | | CA2215732 C | 09.04.2002 |
| | | CN1182421 A | 20.05.1998 |
| | | PH1199652954 B | 12.11.1999 |
| | | RO117849 B1 | 30.08.2002 |
| | | HU223313 B1 | 28.05.2004 |
| | | INDEL200301419 A | 25.11.2005 |
| | | INDEL200301420 A | 25.11.2005 |
| | | INDEL9600841 A | 04.03.2005 |
| WO2005040125A1 | 06.05.2005 | EP1673346A1 | 28.06.2006 |