

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480040415.6

[51] Int. Cl.

C07D 239/94 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 31 日

[11] 公开号 CN 1906178A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.11.11

[21] 申请号 200480040415.6

[30] 优先权

[32] 2003.11.13 [33] GB [31] 0326459.5

[86] 国际申请 PCT/GB2004/004761 2004.11.11

[87] 国际公布 WO2005/051923 英 2005.6.9

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.13

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 R·H·布拉德伯里

L·F·A·亨尼夸

J·G·凯特尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳 李连涛

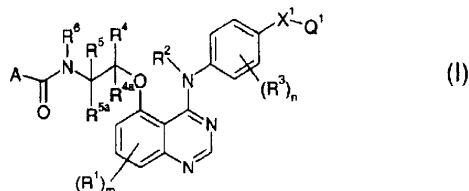
权利要求书 27 页 说明书 265 页

[54] 发明名称

喹唑啉衍生物

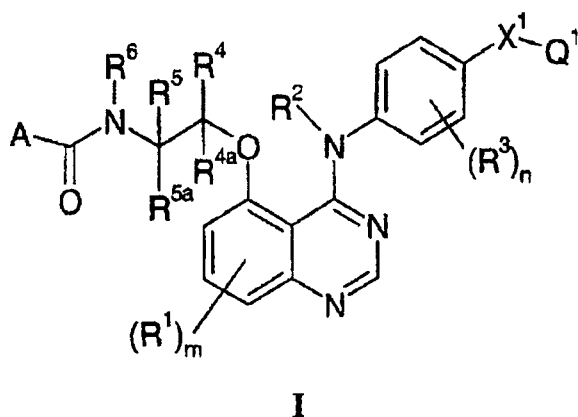
[57] 摘要

用于在温血动物如人中产生抗增生作用的其中取代基的定义如说明书中所述的式(I)的喹唑啉衍生物,其中所说的抗增生作用是仅由或部分由抑制erbB2受体酪氨酸激酶所产生的。



(I)

1. 式 I 的喹唑啉衍生物或其可药用的盐:



其中:

m 是 0、1 或 2;

各 R^1 , 可以相同或不同, 选自羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基,

并且其中 R^1 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基、或者选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基,

R^2 是氢或(1-4C)烷基;

n 是 0、1、2、3 或 4;

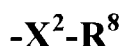
各 R^3 , 可以相同或不同, 选自氰基、卤代、(1-4C)烷基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

X^1 选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁷)、CH(OR⁷)、CON(R⁷)、N(R⁷)CO、SO₂N(R⁷)、N(R⁷)SO₂、OC(R⁷)₂、C(R⁷)₂O、SC(R⁷)₂、C(R⁷)₂S、CO、C(R⁷)₂N(R⁷)和 N(R⁷)C(R⁷)₂, 其中各 R^7 , 可以相同或不同, 是氢或(1-6C)烷基;

Q^1 是芳基、或杂芳基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚

磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(3-6C)链烯酰基、(3-6C)炔酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、和下式的基团：



其中 X^2 是一条直接的键或选自 O、CO 和 $N(R^9)$ ，其中 R^9 是氢或(1-6C)烷基，并且 R^8 是卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

并且其中 $-X^1-Q^1$ 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基]的取代基；

R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} ，可以相同或不同，选自氢和(1-6C)烷基，或 R^4 和 R^{4a} 和其与之相连的碳原子一起形成(3-7C)环烷基环，或 R^5 和 R^{5a} 和其与之相连的碳原子一起形成(3-7C)环烷基环，

并且其中任何 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基氨基]的取代基；

R^6 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



其中 X^3 是一条直接的键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R^{11}), 其中 R^{11} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{10} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或两个氧代或硫代取代基;

并且其中除杂环基中的 CH₂ 基团外, R^6 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基;

A 选自氢、式 Z-(CR¹²R¹³)_p-的基团和 R¹⁴,

其中 p 是 1、2、3、或 4,

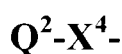
各 R¹² 和 R¹³, 可以相同或不同, 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

或者连接到相同碳原子上的 R¹² 和 R¹³ 基团形成(3-7C)环烷基或(3-7C)环链烯基环,

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基,

Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基, 其中可以相同或不同的 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基和(1-6C)烷氧基羰基,

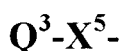
或 Z 是下式的基团:



其中 X^4 选自 O、 $N(R^{18})$ 、 SO_2 和 $SO_2N(R^{18})$, 其中 R^{18} 是氢或(1-6C)烷基, 并且 Q^2 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环链烯基或杂环基,

R^{14} 选自氢、 OR^{19} 和 $NR^{16}R^{17}$, 其中 R^{19} 选自(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基, 并且其中 R^{16} 和 R^{17} 的定义如上所述,

或者 R^{14} 是下式的基团:

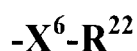


其中 X^5 选自 O 和 $N(R^{20})$, 其中 R^{20} 是氢或(1-6C)烷基, 并且 Q^3 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基,

或 R^{14} 是 Q^4 , 其中 Q^4 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中位于 Z 或 R^{14} 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的毗邻的碳原子可以任选地通过插入到选自 O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{21})$ 、CO、 $-C=C-$ 和 $-C\equiv C-$ 的基团的链中而被隔离开, 其中 R^{21} 是氢或(1-6C)烷基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



其中 X^6 是一条直接的键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R²³), 其中 R²³ 是氢或(1-4C)烷基, 和 R²² 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 Z 或 R¹⁴ 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基,

并且其中除杂环基环中的 CH₂ 基团外, Z 或 R¹⁴ 基团中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基。

2. 如权利要求 1 所述的喹唑啉衍生物或其可药用的盐, 其中:

m 是 0、1 或 2;

各 R¹, 可以相同或不同, 选自羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基,

并且其中 R¹ 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基、或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基,

R² 是氢或(1-4C)烷基;

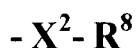
n 是 0、1、2、3 或 4;

各 R³, 可以相同或不同, 选自卤代、(1-4C)烷基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

X¹ 选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁷)、CH(OR⁷)、CON(R⁷)、N(R⁷)CO、SO₂N(R⁷)、N(R⁷)SO₂、OC(R⁷)₂、C(R⁷)₂O、SC(R⁷)₂、C(R⁷)₂S、CO、C(R⁷)₂N(R⁷)和 N(R⁷)C(R⁷)₂, 其中可以相同或不同的各 R⁷ 是氢或(1-6C)烷基;

Q¹ 是芳基、或杂芳基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(3-6C)链烯酰基、(3-6C)炔酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、和下式的基团:



其中 X^2 是一条直接的键或选自 O、CO 和 $N(R^9)$, 其中 R^9 是氢或(1-6C)烷基, 和 R^8 是卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基,

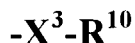
并且其中 $-X^1-Q^1$ 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基]的取代基;

R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} , 可以相同或不同, 选自氢和(1-6C)烷基, 或者 R^4 和 R^{4a} 和其与之相连的碳原子一起形成(3-7C)环烷基环, 或者 R^5 和 R^{5a} 和其与之相连的碳原子一起形成(3-7C)环烷基环,

并且其中 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 的任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基氨基]的取代基；

R^6 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基，

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团：



其中 X^3 是一条直接的键或选自 O、CO、 SO_2 和 $N(R^{11})$ ，其中 R^{11} 是氢或(1-4C)烷基，和 R^{10} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基，

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基；

且其中除杂环基中的 CH_2 基团外， R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基；

A 选自氢、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团和 R^{14} ，

其中 p 是 1、2、3、或 4，

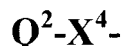
各 R^{12} 和 R^{13} , 可以相同或不同, 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成(3-7C)环烷基或(3-7C)环链烯基环,

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基,

Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基, 其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

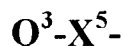
或 Z 是下式的基团:



其中 X^4 选自 O、 $N(R^{18})$ 、 SO_2 和 $SO_2N(R^{18})$, 其中 R^{18} 是氢或(1-6C)烷基, 和 Q^2 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环链烯基或杂环基,

R^{14} 选自氢、 OR^{19} 和 $NR^{16}R^{17}$, 其中 R^{19} 选自(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基, 并且其中 R^{16} 和 R^{17} 的定义如上所述,

或者 R^{14} 是下式的基团:



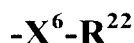
其中 X^5 选自 O 和 $N(R^{20})$, 其中 R^{20} 是氢或(1-6C)烷基, 并且 Q^3 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基,

或 R^{14} 是 Q^4 , 其中 Q^4 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环链烯基或杂环基,

并且其中位于 Z 或 R^{14} 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的毗邻碳原子任选地通过插入到选自 O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{21})$ 、CO、 $-C=C-$ 和 $-C\equiv C-$ 的基团的链中而被隔离开, 其中 R^{21} 是氢或(1-6C)烷基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)

烷酰氧基和下式的基团：



其中 X^6 是一条直接的键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R²³)，其中 R²³ 是氢或(1-4C)烷基，和 R²² 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基，

并且其中 Z 或 R¹⁴ 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基，

并且其中除杂环基环中的 CH₂ 基团外，Z 或 R¹⁴ 中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基。

3.如权利要求 1 或权利要求 2 所述的喹唑啉衍生物，其中可以相同或不同的 R⁴、R^{4a}、R⁵ 和 R^{5a} 选自氢和(1-6C)烷基，并且其中 R⁴、R^{4a}、R⁵ 和 R^{5a} 中任何一种中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基氨基]的取代基。

4.如前面任意一项权利要求所述的喹唑啉衍生物，其中 m 是 0。

5.如前面任意一项权利要求所述的喹唑啉衍生物，其中 R² 是氢。

6.如前面任意一项权利要求所述的喹唑啉衍生物，其中 n 是 0、1 或 2 并且当存在时，至少一个 R³ 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上。

7.如前面任意一项权利要求所述的喹唑啉衍生物，其中 n 是 1 并且 R³ 选自卤代和(1-4C)烷基。

8.如权利要求 7 所述的喹唑啉衍生物，其中 R³ 是氯。

9.如权利要求7所述的喹唑啉衍生物,其中 R^3 是甲基。

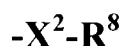
10.如前面任意一项权利要求所述的喹唑啉衍生物,其中 X^1 选自O、S、 $OC(R^7)_2$ 、 $SC(R^7)_2$ 、SO、 SO_2 、 $N(R^7)$ 、CO和 $N(R^7)C(R^7)_2$,其中可以相同或不同的各 R^7 选自氢或(1-6C)烷基。

11.如前面任意一项权利要求所述的喹唑啉衍生物,其中 X^1 选自O、S和 $OC(R^7)_2$,其中各 R^7 独立地是氢或(1-4C)烷基。

12.如前面任意一项权利要求所述的喹唑啉衍生物,其中 X^1 是 OCH_2 。

13.如前面任意一项权利要求所述的喹唑啉衍生物,其中 Q^1 选自苯基和环中包含1、2或3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5-或6-员单环杂芳环,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基,所说的取代基选自卤代、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(3-6C)链烯酰基、(3-6C)炔酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、和下式的基团:



其中 X^2 是一条直接的键或选自O、CO和 $N(R^9)$,其中 R^9 是氢或(1-6C)烷基,并且 R^8 是卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)

烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基 氨磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

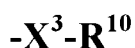
并且其中 $-X^1-Q^1$ 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基]的取代基。

14.如前面任意一项权利要求所述的喹唑啉衍生物，其中 Q^1 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基、1H-咪唑基、1H-吡唑基、1,3-噁唑基和异噁唑基。

15.如前面任意一项权利要求所述的喹唑啉衍生物，其中 R^6 选自氢、(1-3C)烷基、(2-3C)链烯基、(2-3C)炔基、(3-5C)环烷基、(3-5C)环烷基-(1-3C)烷基、杂环基和杂环基-(1-3C)烷基，

其中 R^6 中的任何杂环基是一种包含1或2个选自氧、氮和硫的杂原子的4、5、6或7员饱和或部分饱和的单环杂环基环，该杂环基被环碳原子连接到其与之相连的基团上，

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团



其中 X^3 是一条直接的键或者选自O和N(R^{11})，其中 R^{11} 是氢或(1-4C)烷基，并且 R^{10} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基，

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个氧代取代基；

并且其中除杂环基中的 CH_2 基团外， R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或

(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基。

16.如权利要求 15 所述的喹唑啉衍生物, 其中 R^6 是(1-3C)烷基, 并且其中除杂环基中的 CH_2 基团外, R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基。

17.如前面任意一项权利要求所述的喹唑啉衍生物, 其中 A 选自式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团和 R^{14} ,

其中 p 是 1、2 或 3,

各 R^{12} 和 R^{13} , 可以相同或不同的, 选自氢和(1-6C)烷基,

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基,

Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 和(1-6C)烷基磺酰基, 其中可以相同或不同的 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自选自氢、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基羰基,

R^{14} 选自 OR^{19} 和 $NR^{16}R^{17}$, 其中 R^{19} 选自(1-6C)烷基和其中 R^{16} 和 R^{17} 的定义如上所述,

或者 R^{14} 是 Q^4 , 其中 Q^4 是(3-7C)环烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、羟基、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基,

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外, 位于 Z 或 R^{14} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基。

18.喹唑啉衍生物, 其选自下面化合物中一种或多种:

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-(二甲基氨基)-N-甲基乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙

基}-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺);

2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{3-甲基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-(2-{[4-(3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-甲氧基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-{[4-(3-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(2-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-((1R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}乙酰胺;

N-((1R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-

甲基乙基}-2-羟基乙酰胺;
N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;
N-(2-{[4-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;
N-{2-[(4-{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;
N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;
N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;
N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)乙酰胺;
N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;
N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;
N-((2R)-2-{[4-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;
N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;
N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基乙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-乙基乙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-乙基-2-羟基乙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-丙基乙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-丙基乙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-异丙基乙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙

基}-2-羟基-N-异丙基乙酰胺;

N-烯丙基-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-烯丙基-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丙基-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(环丙基甲基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(环丙基甲基)-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丁基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丁基-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(2-羟基乙基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-(2-羟基乙基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙

基}-N-丙-2-炔-1-基乙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-丙-2-炔-1-基乙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基丙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基-四氢呋喃基-2-甲酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N,1-二甲基脯氨酸酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N,2-二甲基丙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-1-羟基-N-甲基环丙烷甲酰胺;
N¹-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N¹,N²-二甲基甘氨酸酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-3-羟基-N,2,2-三甲基丙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-3-羟基-N-甲基丙酰胺;
N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;
N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-羟基乙酰胺;
N¹-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-N²,N²-二甲基甘氨酸酰胺;
N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-甲氧基乙酰胺;
N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基乙酰胺;
N¹-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}

基}-N²,N²-二甲基甘氨酸胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-甲氧基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-N-甲基乙酰胺;

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N¹-(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-N¹,N²,N²-三甲基甘氨酸胺;

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺;

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-N-甲基-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-N-甲基乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-{[4-([3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-{[4-([3-氯-4-[(2-氟苄基)氧基]苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-N-甲基乙酰胺;

N-{(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-{(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-N-甲基乙酰胺;

N-{(1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-{(1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-N-甲基乙酰胺;

N-{(1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-

1-甲基乙基}-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺;
N-((1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2-羟基乙酰胺;
N-((1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}乙酰胺;
N¹-((1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-N²,N²-二甲基甘氨酸酰胺;
N¹-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N²,N²-二甲基甘氨酸酰胺;
(2S)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;
(2R)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;
(2R)-N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2,4-二羟基丁酰胺;
(2S)-N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2,4-二羟基丁酰胺;
(2R)-N-((2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2,4-二羟基丁酰胺;
(2S)-N-((2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2,4-二羟基丁酰胺;
(2S)-N-((1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2,4-二羟基丁酰胺;
(2R)-N-((1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2,4-二羟基丁酰胺;
(2R)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;
(2S)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;
(2R)-N-((1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2,4-二羟基丁酰胺;
(2S)-N-((1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-

基)氧基]-1-甲基乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

N-甲基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-甲基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-甲基-N-(2-{[4-({3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1,1-二甲基乙基}-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-((2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)乙酰胺;

2-羟基-N-((2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)乙酰胺;

N-((2R)-2-{[4-({4-[(3-氟苄基)氧基]-3-甲基苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-((2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)乙酰胺;

N-((2R)-2-{[4-({4-[(3-氟苄基)氧基]-3-甲基苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}

喹唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((2R)-2-[(4-([3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((2R)-2-[(4-([3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-[(4-([3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-[(4-([3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-((1R)-2-[(4-([3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-[(4-([3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-[(4-([3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-1-羟基-N-甲基环丙烷甲酰胺;

(2S)-N-((2R)-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N-甲基丙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N,2-二甲基丙酰胺;

(2R)-N-((2R)-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N-甲基丙酰胺;

(2R)-N-((2R)-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-甲氧基-N-甲基丙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((2R)-2-[(4-([3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

N-甲基-N-((2R)-2-[(4-([3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

N1,N2,N2-三甲基-N1-((2R)-2-[(4-([3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)甘氨酸酰胺;

N-甲基-N-((2R)-2-[(4-([3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基]氨基)喹

唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-吡咯烷-1-基乙酰胺;

N-甲基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-吗啉-4-基乙酰胺;

N-甲基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((2S)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺;

N-甲基-N-((2S)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺;

N-甲基-N-((2S)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-吡咯烷-1-基乙酰胺;

(2S)-2,4-二羟基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)丁酰胺;

(2S)-4-溴-2-羟基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)丁酰胺;

N-(2-氯乙基)-N'-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)脲;

2-羟基-N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((1S)-1-甲基-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

N-甲基-N-((1S)-1-甲基-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

甲基-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}甲基氨基甲酸酯;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N,N'-二甲基脲;

N'-(2-氯乙基)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基脲;

N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]

丙基}-N'-甲基脲;

[((R)-2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基氨基]喹唑啉-5-氧基}丙基氨基甲酰基)甲基]甲基氨基甲酸叔-丁酯;

N1-[(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-N2-甲基甘氨酸酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-(2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

N-甲基-N-(2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺; 和

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(1-甲基-1-吡啶-2-基乙氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺;

或其可药用的盐。

19.一种药物组合物,其包含如权利要求1至18中任意一项所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐以及与其结合的可药用的稀释剂或载体。

20.如权利要求1至18中任意一项所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐,其用作药物。

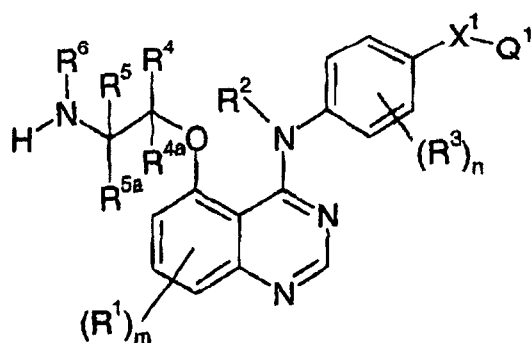
21.如权利要求1至18中任意一项所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐,其用于在温血动物如人体内产生抗增生作用,其中所说的抗增生作用是仅由或部分由抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶所产生的。

22.如权利要求1至18中任意一项所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐,其用于在温血动物如人体内产生 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制作用。

23.如权利要求1至18中任意一项所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐,用于在温血动物如人体内产生选择性 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制作用。

24.一种制备权利要求1所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐的方法,其包括:

(a) 在适宜碱存在的情况下方便地将式II的喹唑啉与式III的羧酸或其反应活性衍生物偶合:



II

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 X^1 、 Q^1 、 m 、和 n 具有权利要求1中所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来，

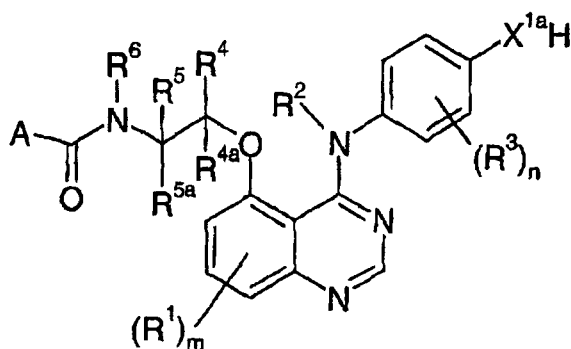
A-COOH

III

其中A具有权利要求1中所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来；

或者

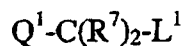
(b) 对于其中 X^1 是 $OC(R^7)_2$ 、 $SC(R^7)_2$ 或 $N(R^7)C(R^7)_2$ 的这些式I化合物的制备而言，方便地在存在适宜碱的情况下将式IV的喹唑啉与式V的化合物或其盐进行反应：



IV

其中 X^{1a} 是O、S或 $N(R^7)$ 和 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、

R⁷、A、m、和 n 具有权利要求 1 中所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来，



V

其中 L^1 是适宜的可置换基团并且 Q^1 和 R^7 具有权利要求 1 中所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来；

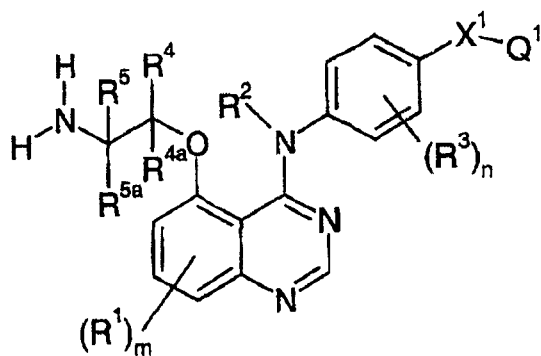
(c) 对于其中 A 是 R^{14} 和 R^{14} 是 NHR^{17} 或 Q^3-X^5 -(其中 R^{17} 和 Q^3 具有权利要求 1 所定义的含义并且 X^5 是 NH)的这些式 I 的化合物的制备而言, 将上面(a)中所定义的式 II 的喹唑啉与式 IIIa 的异氰酸酯偶合:



IIIa

其中 A 是本节前面所定义的 R^{14} , 只是如果需要的话将任何官能团保护起来;

(d) 将其中 R^6 是氢的式 II 的喹唑啉与 α -羟基- γ -丁内酯, 其中如果需要的话将任何官能团保护起来, 进行反应:

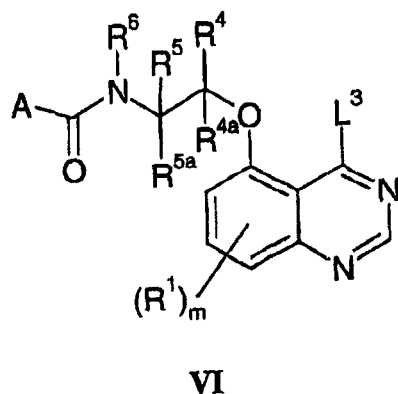


II

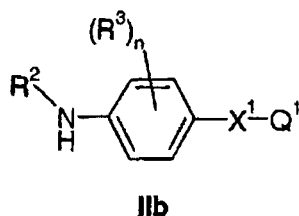
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 X^1 、 Q^1 、 m 、和 n 具有权利要求1中所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来；

或者

(e) 将式 VI 的喹唑啉与式 IIb 的化合物进行偶合：

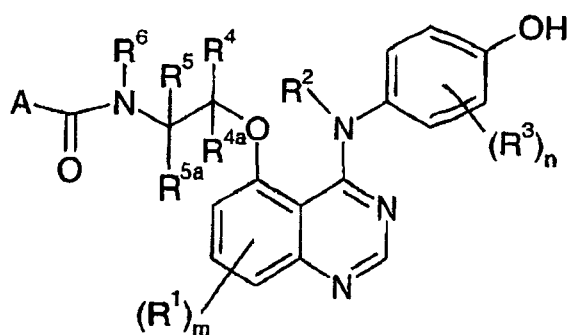


其中 R^1 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 A 和 m 具有权利要求1中所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来，



其中 R^2 、 R^3 、 X^1 、 Q^1 和 n 具有权利要求1中所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来；

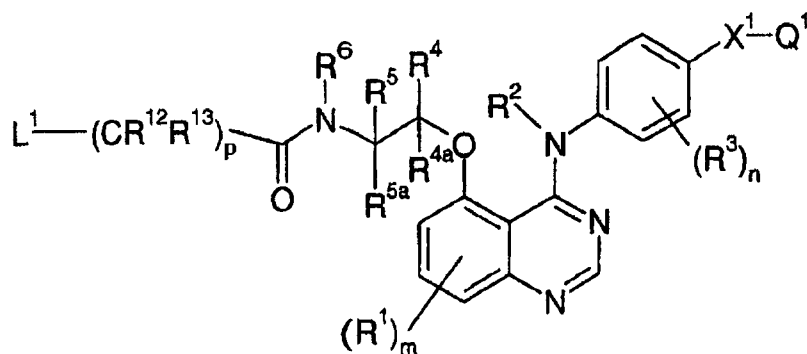
(f) 对于其中 X^1 是O和 Q^1 是2-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡嗪基或3-吡嗪基的这些式 I 化合物的制备而言，方便地在存在适宜碱和适宜催化剂的情况下将式 VII 的喹唑啉与 2-溴吡啶、4-溴吡啶、2-氯嘧啶、4-氯嘧啶、2-氯吡嗪或3-氯吡嗪进行反应，



VII

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 A 、 m 和 n 具有权利要求 1 中所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来；或者

(g) 对于其中 A 是 $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ ，其中 Z 是 $NR^{16}R^{17}$ 的这些式 I 化合物的制备而言，方便地在存在适宜的碱的情况下将式 VIII 的喹唑啉与式 IXa 的化合物或其反应活性衍生物进行反应，



VIII

其中 L^1 是适宜的可置换基团和 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{13} 、 X^1 、 Q^1 、 m 、 n 和 p 具有权利要求 1 中所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来，



IXa

其中 R^{16} 和 R^{17} 具有权利要求 1 中所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来；

并且其后，如果需要的话：

- (i) 将式 I 的喹唑啉衍生物转化成另一种式 I 的喹唑啉衍生物；
- (ii) 用常规方法除去所存在的任何保护基；
- (iii) 形成可药用的盐。

喹唑啉衍生物

技术领域

本发明涉及某些具有抗肿瘤活性并因此可用于人或动物体的治疗方法的新型喹唑啉衍生物或其可药用的盐。本发明还涉及制备所说喹唑啉衍生物的方法、包含其的药物组合物以及其在治疗方法中的应用，例如在制造用于预防或治疗温血动物如人的实体瘤疾病的药物中的应用。

背景技术

目前用于由细胞增生异常调节所导致的疾病如牛皮癣和癌症的许多治疗方案都利用抑制 DNA 合成和细胞增生的化合物。迄今为止，用于该类治疗的化合物通常有细胞毒性，但是其益处在于其对迅速分裂的细胞如肿瘤细胞的作用增强。目前正在研制这些细胞毒性抗肿瘤剂的供替代的选择方法，例如细胞信号途径的选择性抑制剂。这些类型的抑制剂可能对肿瘤细胞的选择性作用性更强的潜能并且从而可降低该疗法具有不希望副作用的概率。

真核细胞不断对许多不同的使得生物体中的细胞间可以进行交流的细胞外信号做出响应。这些信号控制着细胞中的许多物理应答，包括增生、分化、细胞凋亡和能动性。所说的细胞外信号采取许多不同的可溶因子的形式，所说的因子包括生长因子以及旁分泌和内分泌因子。通过与特定的跨膜受体结合，这些配体将所说的细胞外信号整合到细胞内信号途径，因此转导该信号穿过质膜并使得各细胞对其细胞外信号做出应答。这些信号转导过程中的许多过程利用了在这些不同细胞应答的推进中涉及的蛋白的可逆性磷酸化过程。目标蛋白的磷酸化状态受特定激酶和磷酸酶的调节，所说的特定激酶和磷酸酶调节着哺乳动物基因组所编码的所有蛋白中约三分之一的蛋白。因为磷酸化作用是信号转导过程中十分重要的调节机理，因此，意料之内的是，这些细胞内途径的迷乱将导致细胞生长和分化的异常，并且从而促进了细胞转化(见 Cohen 等人, Curr Opin Chem Biol, 1999, 3, 459-465 的综述)。

已经广泛表明当这些酪氨酸激酶中的许多激酶变异为组成活性形

式和/或当被过度表达时导致了许多人细胞发生转化。在人类的许多肿瘤中都存在所说激酶的这些变异和过度表达形式(见 Kolibaba 等人, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, **133**, F217-F248 的综述)。因为酪氨酸激酶在各种组织的增生和分化中起着重要的作用, 所以在新抗癌疗法的研制中已经将注意力主要集中于这些酶。这族酶被分为两组——受体和非受体酪氨酸激酶例如分别为 EGF 受体和 SRC 族。从包括人类基因组计划(Human Genome Project)在内的大量研究的结果来看, 在人类基因组中已经确定出约 90 种酪氨酸激酶, 其中 58 种是受体型激酶, 32 种是非受体型激酶。这些酶可以被划分为 20 种受体酪氨酸激酶和 10 种非受体酪氨酸激酶亚科(Robinson 等人, *Oncogene*, 2000, **19**, 5548-5557)。

受体酪氨酸激酶在开始细胞复制的致有丝分裂信号的传导中是特别重要的。这些跨越细胞质膜的大的糖蛋白具有其特定配体的细胞外结合区域(如对于EGF受体而言的表皮生长因子(EGF))。与配体结合激活了被该受体的细胞内部分所编码的受体激酶的酶活性。这种活性使目标蛋白中关键的氨基酸——酪氨酸磷酸化, 从而使得增生信号穿过细胞的质膜进行转导。

已知在驱动肿瘤细胞的增生和存活时经常涉及受体酪氨酸激酶的 *erbB* 族, 包括 EGFR、*erbB2*、*erbB3* 和 *erbB4*(综述: Olayioye 等人, *EMBO J.*, 2000, **19**, 3159)。可以完成这种过程的机理之一是通常由于基因扩增而导致该受体在蛋白水平下过度表达。在许多常见的人类癌症中都已经观察到了这一点(综述: Klapper 等人, *Adv. Cancer Res.*, 2000, **77**, 25), 所说的癌症如乳癌(Sainsbury 等人, *Brit. J. Cancer*, 1988, **58**, 458; Guerin 等人, *Oncogene Res.*, 1988, **3**, 21; Slamon 等人, *Science*, 1989, **244**, 707; Klijn 等人, *Breast Cancer Res. Treat.*, 1994, **29**, 73 以及综述: Salomon 等人, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1995, **19**, 183)、非小细胞肺癌(NSCLCs), 包括腺癌(Cerny 等人, *Brit. J. Cancer*, 1986, **54**, 265; Reubi 等人, *Int. J. Cancer*, 1990, **45**, 269; Rusch 等人, *Cancer Research*, 1993, **53**, 2379; Brabender 等人, *Clin. Cancer Res.*, 2001, **7**, 1850)以及其它肺癌(Hendler 等人, *Cancer Cells*, 1989, **7**, 347; Ohsaki 等人, *Oncol. Rep.*, 2000, **7**, 603)、膀胱癌(Neal 等人, *Lancet*, 1985, 366; Chow 等人, *Clin. Cancer Res.*, 2001, **7**, 1957, Zhau 等人, *Mol Carcinog.*,

3, 254)、食道癌(Mukaida 等人., Cancer, 1991, 68, 142)、胃肠癌如结肠癌、直肠癌或胃癌(Bolen 等人., Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapitanovic 等人., Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross 等人., Cancer Invest., 2001, 19, 554)、前列腺的癌症(Visakorpi 等人., Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar 等人., 2000, 32, 73; Scher 等人., J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866)、白血病(Konaka 等人., Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero 等人., Cancer Genet Cytogenet., 2001, 127, 174)、卵巢癌(Hellstrom 等人., Cancer Res., 2001, 61, 2420)、头颈癌(Shiga 等人., Head Neck, 2000, 22, 599)或胰腺癌(Ovotny 等人., Neoplasma, 2001, 48, 188)。随着对越来越多的人类肿瘤组织对受体酪氨酸激酶 erbB 族的表达情况进行了试验, 预期其流行广度和重要性在未来将进一步得到加强。

因为对一种或多种这些受体(特别是 erbB2)的错误调节的结果, 普遍认为许多肿瘤在临床上变得更具侵略性, 从而患者的预后更差(Brabender 等人., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross 等人., Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu 等人., Bioessays, 2000, 22.7, 673)。除这些临床发现外, 丰富的临床前信息表明在细胞转化中涉及 erbB 族受体酪氨酸激酶。所说的信息包括观察到许多肿瘤细胞系过度表达一种或多种所说的 erbB 受体以及当被转染到非肿瘤细胞中时, EGFR 或 erbB2 具有转化这些细胞的能力。过度表达 erbB2 的转基因小鼠在乳腺中自发形成肿瘤进一步证实了这种致肿瘤的可能性。除此之外, 许多临床前研究已经证明可以通过用小分子抑制剂、显性负相或抑制性抗体剔除一种或多种 erbB 活性来诱导抗增生作用(综述: Mendelsohn 等人., Oncogene, 2000, 19, 6550)。因此, 已经认识到这些受体酪氨酸激酶的抑制剂应当是有价值的选择性哺乳动物癌细胞增生抑制剂(Yaish 等人., Science, 1988, 242, 933, Kolibaba 等人., Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi 等人., 2000, Oncogene, 19, 5690-5701; Mendelsohn 等人., 2000, Oncogene, 19, 6550-6565)。除这种临床前数据外, 还已经用 EGFR 和 erbB2(分别为 c-225 和曲妥单抗)抑制性抗体的结果证明其在临床中对于所选择实体瘤的治疗而言是有益的(综述: Mendelsohn 等人., 2000, Oncogene, 19, 6550-6565)。

已经探测到ErbB型受体酪氨酸激酶成员的放大和/或活动, 因此表明其在非恶性增生性疾病中起着重要作用, 所说的非恶性增生性疾病

如牛皮癣(Ben-Bassat, Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 933; Elder等人., Science, 1989, 243, 811)、良性前列腺增生(BPH)(Kumar等人., Int. Urol. Nephrol., 2000, 32, 73)、动脉粥样硬化和再狭窄(Bokemeyer等人., Kidney Int., 2000, 58, 549)。因此, 预期erbB型受体酪氨酸激酶抑制剂将可用于治疗这些疾病和其它非恶性的细胞过度增生病症。

国际专利申请WO 96/09294、WO 96/15118、WO 96/16960、WO 96/30347、WO 96/33977、WO 96/33978、WO 96/33979、WO 96/33980、WO 96/33981、WO 97/03069、WO 97/13771、WO 97/30034、WO 97/30035、WO 97/38983、WO 98/02437、WO 98/02434、WO 98/02438、WO 98/13354、WO 99/35132、WO 99/35146、WO 01/21596、WO 01/55141和WO 02/18372公开了在4-位上带有苯胺基取代基的某些喹唑啉衍生物具有受体酪氨酸激酶抑制活性。

国际专利申请WO 97/22596和WO 98/13354公开了在7-位上被取代的某些4-苯胺基喹唑啉衍生物是VEGF抑制剂或混合性VEGF/EGF受体酪氨酸激酶抑制剂。这些申请中的苯胺基被小基团如卤素或(1-3C)烷基所取代。

国际专利申请WO 01/94341公开了在5-位上被取代的某些喹唑啉衍生物是Src族非受体酪氨酸激酶, 如c-Src、c-Yes和c-Fyn的抑制剂。在WO 01/94341中没有公开其中苯胺基团在对位上被包含芳基或杂芳基的取代基取代的4-苯胺基喹唑啉。

国际专利申请WO 03/040108和WO 03/040109公开了某些5-取代的喹唑啉衍生物是酪氨酸激酶抑制剂的erbB族抑制剂, 特别是EGFR和erb-B2受体酪氨酸激酶的抑制剂。这些申请中的所有化合物在喹唑啉环的5-位上都携带着包含取代基的环。

没有任何现有技术公开在5-位上被酰基氨基乙氧基取代并且在苯胺环的对位上携带包含芳基或杂芳基取代基的4-苯胺基喹唑啉类化合物。

发明内容

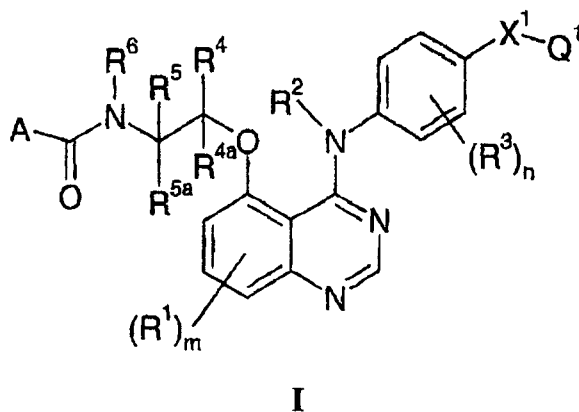
我们现在令人吃惊地发现某些在5-位上被包含酰基氨基乙氧基的取代基取代的喹唑啉衍生物具有有效的抗肿瘤活性。其并不意味着本发明所公开的化合物仅凭借对一种单一生物学过程起作用而具有药理学活性, 而是认为这些化合物可以通过抑制一种或多种在导致肿瘤细

胞增生的信号转导步骤中所涉及的erbB族受体酪氨酸激酶来提供抗肿瘤活性。特别是认为本发明的化合物通过抑制EGFR和/或erbB2受体酪氨酸激酶来提供抗肿瘤作用。

本发明的化合物通常对 erbB 族受体酪氨酸激酶有有效的抑制活性,例如通过抑制 EGFR 和/或 erbB2 和/或 erbB4 受体酪氨酸激酶,但是其对其它激酶的有效抑制活性较低。此外,本发明的化合物对 erbB2 的效力通常比对 EGFR 酪氨酸激酶的效力好得多,因此可以潜在提供有效治疗 erbB2 驱动的肿瘤。因此,可以将本发明的化合物以可充分抑制 erbB2 酪氨酸激酶但是对 EGFR(或其它)酪氨酸激酶没有显著影响的剂量进行给药。本发明化合物提供的选择性抑制可用于治疗 erbB2 酪氨酸激酶介导的病症,同时可降低可能与其它酪氨酸激酶的抑制有关的不希望的副作用。本发明的化合物通常还表现出有利的 DMPK 性质例如高生物利用度和有利的物理性质如溶解度。

此外,许多本发明的化合物在 hERG 试验中没有活性或仅有微弱的活性。

本发明第一方面提供了式I的喹唑啉衍生物:



其中:

m 是 0、1 或 2;

各 R¹, 可以相同或不同, 选自羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基,

并且其中 R¹ 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基、或者选自

羟基和(1-6C)烷氧基的取代基,

R^2 是氢或(1-4C)烷基;

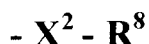
n 是 0、1、2、3 或 4;

各 R^3 , 可以相同或不同, 选自氰基、卤代、(1-4C)烷基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

X^1 选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁷)、CH(OR⁷)、CON(R⁷)、N(R⁷)CO、SO₂N(R⁷)、N(R⁷)SO₂、OC(R⁷)₂、C(R⁷)₂O、SC(R⁷)₂、C(R⁷)₂S、CO、C(R⁷)₂N(R⁷)和 N(R⁷)C(R⁷)₂, 其中可以相同或不同的各 R⁷ 是氢或(1-6C)烷基;

Q^1 是芳基、或杂芳基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(3-6C)链烯酰基、(3-6C)炔酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基, 和下式的基团:



其中 X^2 是一条直接的键或选自 O、CO 和 N(R⁹), 其中 R⁹ 是氢或(1-6C)烷基, 和 R⁸ 是卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基 氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)

烷基氨磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基,

并且其中 $-X^1-Q^1$ 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 上带有一个或多个(例如1、2、或3个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基]的取代基;

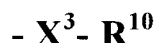
R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} ,可以相同或不同,选自氢和(1-6C)烷基,或者 R^4 和 R^{4a} 和其与之相连的碳原子一起形成一种(3-7C)环烷基环,或者

R^5 和 R^{5a} 和其与之相连的碳原子一起形成一种(3-7C)环烷基环,

并且其中 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 中任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如1、2或3个)卤代取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基氨基]的取代基;

R^6 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基,所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和得自下式的基团:



其中 X^3 是一条直接的键或选自O、CO、 SO_2 和 $N(R^{11})$,其中 R^{11} 是氢或(1-4C)烷基,和 R^{10} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或两个氧代或硫代取代基;

并且其中除杂环基中的 CH_2 基团外, R^6 取代基的任何 CH_2 或 CH_3

基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基；

A 选自氢、式 $\text{Z}-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_p$ - 的基团和 R^{14} ，

其中 p 是 1、2、3、或 4，

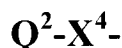
各 R^{12} 和 R^{13} ，可以相同或不同，选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基，

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-7C)环烷基或(3-7C)环链烯基环，

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基，

Z 选自氢、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基，其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基和(1-6C)烷氧基羰基，

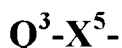
或者 Z 是下式的基团：



其中 X^4 选自 O、 $\text{N}(\text{R}^{18})$ 、 SO_2 和 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{18})$ ，其中 R^{18} 是氢或(1-6C)烷基，并且 Q^2 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环链烯基或杂环基，

R^{14} 选自氢、 OR^{19} 和 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ，其中 R^{19} 选自(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基，并且其中 R^{16} 和 R^{17} 的定义如上所述，

或者 R^{14} 是下式的基团：



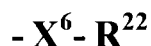
其中 X^5 选自 O 和 $\text{N}(\text{R}^{20})$ ，其中 R^{20} 是氢或(1-6C)烷基，和 Q^3 是(3-7C)

环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基，

或者 R^{14} 是 Q^4 ，其中 Q^4 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中毗邻的碳原子任选地通过插入到选自 O、S、SO、SO₂、N(R^{21})、CO、-C=C-和-C≡C-基团的链中而被隔离开，其中 R^{21} 是氢或(1-6C)烷基，

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和得自下式的基团：



其中 X^6 是一条直接的键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R^{23})，其中 R^{23} 是氢或(1-4C)烷基，和 R^{22} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基，

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或两个氧代或硫代取代基，

并且其中除杂环基环中的 CH₂ 基团外，Z 或 R^{14} 基团中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的基团；

或其可药用的盐。

本发明第二方面提供了式 I 的喹唑啉衍生物，其中：

m 是 0、1 或 2;

各 R^1 , 可以相同或不同, 选自羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基,

并且其中 R^1 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基、或者选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基,

R^2 是氢或(1-4C)烷基;

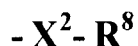
n 是 0、1、2、3 或 4;

各 R^3 , 可以相同或不同, 选自卤代、(1-4C)烷基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

X^1 选自 O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^7)$ 、 $CH(OR^7)$ 、 $CON(R^7)$ 、 $N(R^7)CO$ 、 $SO_2N(R^7)$ 、 $N(R^7)SO_2$ 、 $OC(R^7)_2$ 、 $C(R^7)_2O$ 、 $SC(R^7)_2$ 、 $C(R^7)_2S$ 、CO、 $C(R^7)_2N(R^7)$ 和 $N(R^7)C(R^7)_2$, 其中可以相同或不同的各 R^7 是氢或(1-6C)烷基;

Q^1 是芳基、或杂芳基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(3-6C)链烯酰基、(3-6C)炔酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、和下式的基团:



其中 X^2 是一条直接的键或选自 O、CO 和 $N(R^9)$, 其中 R^9 是氢或(1-6C)烷基, 和 R^8 是卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、

(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基,

并且其中 $-X^1-Q^1$ 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如1、2、或3个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基]的取代基;

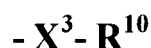
R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} ,可以相同或不同,选自氢和(1-6C)烷基,或者 R^4 和 R^{4a} 和其与之相连的碳原子一起形成一种(3-7C)环烷基环,或者

R^5 和 R^{5a} 和其与之相连的碳原子一起形成一种(3-7C)环烷基环,

并且其中 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 的任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如1、2或3个)卤代取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基氨基]的取代基;

R^6 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基,所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和得自下式的基团:



其中 X^3 是一条直接的键或选自O、CO、SO₂和N(R^{11}),其中 R^{11} 是氢或(1-4C)烷基,和 R^{10} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)

烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基;

并且其中除杂环基中的 CH_2 基团外, R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或 (1-6C) 烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C) 链烯基、(2-6C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基]氨基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C) 烷基]氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰氧基、(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C) 烷基]氨基磺酰基、(1-6C) 链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷烃磺酰基氨基的取代基;

A 选自氢、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ - 的基团和 R^{14} ,

其中 p 是 1、2、3、或 4,

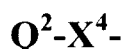
各 R^{12} 和 R^{13} , 可以相同或不同, 选自氢、(1-6C) 烷基、(2-6C) 链烯基和 (2-6C) 炔基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种 (3-7C) 环烷基或 (3-7C) 环链烯基环,

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或 (1-6C) 烷基取代基或选自羟基、氰基、(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基、氨基、(2-6C) 烷酰基、(1-6C) 烷基氨基和二-[(1-6C) 烷基]氨基的取代基,

Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷烃磺酰基氨基, 其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C) 烷基、(2-6C) 链烯基和 (2-6C) 炔基,

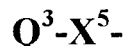
或者 Z 是下式的基团:



其中 X^4 选自 O、 $N(R^{18})$ 、 SO_2 和 $SO_2N(R^{18})$, 其中 R^{18} 是氢或 (1-6C) 烷基, 并且 Q^2 是 (3-7C) 环烷基、(3-7C) 环链烯基或杂环基,

R^{14} 选自氢、 OR^{19} 和 $NR^{16}R^{17}$, 其中 R^{19} 选自(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基, 并且其中 R^{16} 和 R^{17} 的定义如上所述,

或者 R^{14} 是下式的基团:

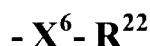


其中 X^5 选自 O 和 $N(R^{20})$, 其中 R^{20} 是氢或(1-6C)烷基, 并且 Q^3 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基,

或者 R^{14} 是 Q^4 , 其中 Q^4 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环链烯基或杂环基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中任何(2-6C)亚烷基链中毗邻的碳原子通过被插入到选自 O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{21})$ 、CO、 $-C=C-$ 和 $-C\equiv C-$ 的基团的链中而任选被隔离开, 其中 R^{21} 是氢或(1-6C)烷基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和得自下式的基团:



其中 X^6 是一条直接的键或选自 O、CO、 SO_2 和 $N(R^{23})$, 其中 R^{23} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{22} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或两个氧代或硫代取代基,

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外, Z 或 R^{14} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷

酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基；

或其可药用的盐。

本发明第三方面提供了一种式 I 的喹唑啉衍生物，其中：

m 是 0、1 或 2；

各 R¹，可以相同或不同，选自羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基，

并且其中 R¹ 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基、或者选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基，

R² 是氢或(1-4C)烷基；

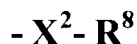
n 是 0、1、2、3 或 4；

各 R³，可以相同或不同，选自氰基、卤代、(1-4C)烷基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基；

X¹ 选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁷)、CH(OR⁷)、CON(R⁷)、N(R⁷)CO、SO₂N(R⁷)、N(R⁷)SO₂、OC(R⁷)₂、C(R⁷)₂O、SC(R⁷)₂、C(R⁷)₂S、CO、C(R⁷)₂N(R⁷)和 N(R⁷)C(R⁷)₂，其中可以相同或不同的各 R⁷ 是氢或(1-6C)烷基；

Q¹ 是芳基、或杂芳基，

并且其中 Q¹ 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自卤代、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(3-6C)链烯酰基、(3-6C)炔酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、以及下式的基团：



其中 X^2 是一条直接的键或选自 O、CO 和 $N(R^9)$ ，其中 R^9 是氢或 (1-6C)烷基，和 R^8 是卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基、氨基磺酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰氧基-(1-6C)烷基或 (1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

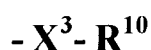
并且其中 $-X^1-Q^1$ 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2、或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基]的取代基；

R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} ，可以相同或不同，选自氢和(1-6C)烷基，

并且其中 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 中的任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基氨基]的取代基；

R^6 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基，

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团：



其中 X^3 是一条直接的键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R¹¹), 其中 R¹¹ 是氢或(1-4C)烷基, 和 R¹⁰ 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 R⁶ 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基;

并且其中除杂环基中的 CH₂ 基团外, R⁶ 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基;

A 选自氢、式 Z-(CR¹²R¹³)_p-的基团和 R¹⁴,

其中 p 是 1、2、3、或 4,

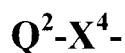
各 R¹² 和 R¹³, 可以相同或不同, 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

或者连接到相同碳原子上的 R¹² 和 R¹³ 基团形成一种(3-7C)环烷基或(3-7C)环链烯基环,

并且其中 R¹² 和 R¹³ 中任何一个中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基,

Z 选自氢、OR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基, 其中可以相同或不同的各 R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基和(1-6C)烷氧基羰基,

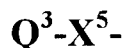
或者 Z 是下式的基团:



其中 X^4 选自 O、 $N(R^{18})$ 、 SO_2 和 $SO_2N(R^{18})$ ，其中 R^{18} 是氢或(1-6C)烷基，并且 Q^2 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环链烯基或杂环基，

R^{14} 选自氢、 OR^{19} 和 $NR^{16}R^{17}$ ，其中 R^{19} 选自(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基，并且其中 R^{16} 和 R^{17} 的定义如上所述，

或者 R^{14} 是下式的基团：



其中 X^5 选自 O 和 $N(R^{20})$ ，其中 R^{20} 是氢或(1-6C)烷基，并且 Q^3 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基，

或者 R^{14} 是 Q^4 ，其中 Q^4 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中任何(2-6C)亚烷基链中的毗邻碳原子任选地通过被插入到选自 O、S、 SO 、 SO_2 、 $N(R^{21})$ 、 CO 、 $-C=C-$ 和 $-C\equiv C-$ 的基团的链中而被隔离开，其中 R^{21} 是氢或(1-6C)烷基，

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团：



其中 X^6 是一条直接的键或选自 O、 CO 、 SO_2 和 $N(R^{23})$ ，其中 R^{23} 是氢或(1-4C)烷基，和 R^{22} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基，

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基，

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外，Z 或 R^{14} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)

烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基；

或其可药用的盐。

在本说明书中，通用术语“烷基”包括直链和支链烷基如丙基、异丙基和叔-丁基。但是，在涉及各烷基如“丙基”时仅特定地指的是直链变型，并且在涉及各支链烷基如“异丙基”时，仅特定地指的是支链变型。其它通用术语也适用类似的规定，例如(1-6C)烷氧基包括甲氧基、乙氧基和异丙氧基，(1-6C)烷基氨基包括甲基氨基、乙基氨基和异丙基氨基并且二-[(1-6C)烷基]氨基包括二甲基氨基、二乙基氨基和N-异丙基-N-甲基氨基。

应当理解的是，在上面所定义的某些式 I 的化合物由于有一个或多个不对称碳原子而可以以光学活性或者外消旋形式存在时，本发明在其定义中包括具有上述活性的任何该类光学活性形式或外消旋形式。还应当理解的是，在手性化合物的名称中，(R,S)表示任何 scalemic 或外消旋混合物，而(R)和(S)表示对映异构体。在名称中没有(R,S)、(R)或(S)时，应当清楚的是，该名称指的是任何 scalemic 或外消旋混合物，其中 scalemic 混合物以任何相对比例包含 R 和 S 对映异构体，并且外消旋混合物以 50:50 的比例包含 R 和 S 对映异构体。可以用现有技术中众所周知的标准有机化学技术来进行光学活性形式的合成，例如可以由光学活性起始材料来进行合成或者可以通过对外消旋形式进行拆分来进行合成。类似地，可以用下文所涉及的标准实验室技术来对上述活性进行评估。

上面所涉及的通用基团的适宜值包括下面所述的这些基团。

当其是芳基时或者对于基团‘Q’中的芳基而言，这里的任何一种取代基(例如 Q¹)的适宜值例如苯基或萘基，优选地为苯基。

当其是(3-7C)环烷基时或对于这里例如基团‘Q’或 R¹取代基中所定义的(3-7C)环烷基而言，这里的任何一种取代基的适宜值例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或二环[2.2.1]庚基。当其是(3-7C)

环链烯基时或者对于取代基中的(3-7C)环链烯基而言,这里任何一种取代基的适宜值为例如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。

当其是杂芳基时或者对于基团‘Q’中的杂芳基而言,这里任何一种取代基地适宜值为例如具有最高至五个选自氧、氮和硫的环杂原子的芳族5-或6-员单环或9-或10-员二环,例如呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、恶二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三氮烯基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、肉啉基或茶啉基。

特定的杂芳基包括例如吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基和异噁唑基(更特定地为吡啶基、吡嗪基、噻唑基和异噁唑基)。

当其是杂环基时或者对于取代基中的杂环基而言,任何一种取代基的适宜值为具有最高至五个选自氧、氮和硫的杂原子的非芳族的饱和(即具有最大饱和度的环系)或部分饱和(即保留一些饱和度但不是全部不饱和度的环系)的3至10员单环或二环,除非特别说明,其可以是碳或氮连接的,例如环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、1,4-二噁烷基、oxepanyl、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、1,1-二氧代四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基(homopiperidinyI)、哌嗪基、高哌嗪基(homopiperazinyI)、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、十氢异喹啉基或十氢喹啉基,特别是四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吗啉基、1,4-oxazepanyl、硫杂吗啉基、1,1-二氧代四氢-4H-1,4-噻嗪基、哌啶基或哌嗪基,更特定地为四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢噻吩-3-基、四氢噻喃-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、吗啉代基、吗啉-2-基、哌啶子基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-基或哌嗪-1-基。杂环基中的氮或硫原子可以被氧化成相应的N或S氧化物,例如1,1-二氧代四氢噻吩基、1-氧代四氢噻吩基、1,1-二氧代四氢噻喃基或1-氧代四氢噻喃基。带有1或2个氧代或硫代取代基的该类基团的适宜值有例如2-氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫

代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或2,6-二氧代哌啶基。

特定的杂环基包括例如具有1个环氮或硫杂原子和任选的1或2个选自氮、氧和硫的杂原子的非芳族饱和或部分饱和的3至7员单环杂环基环。该类环的实例包括氮杂环丁烷基、oxazepanyl、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基或硫代吗啉基。

其它特定的杂环基包括例如包含1或2个选自氧、氮和硫的杂原子的4、5、6或7员饱和或部分饱和的单环杂环基环如氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、1,4-二噁烷基、oxepanyl、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、1,1-二氧代四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基或四氢噻喃基，

另外的特定杂环基包括例如包含1个氮原子和任选的1个选自氮、氧和硫的杂原子的4、5、6或7员饱和或部分饱和的单环杂环基环如哌嗪基、吡咯烷基、哌啶基，特别是吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、哌嗪-1-基、哌啶子基或吗啉代。

其它杂环基包括例如包含1或2个氧原子的非芳族饱和或部分饱和的4、5、6或7员单环杂环基环如四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基和四氢吡喃基(例如四氢呋喃-2-基和四氢吡喃-4-基)。

当其是杂环基-(1-6C)烷基时这里取代基的适宜值例如杂环基甲基、2-杂环基乙基和3-杂环基丙基。当例如除杂环基-(1-6C)烷基外存在(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基或(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基时，本发明包含相应的其它取代基的适宜值。

这里任何取代基，例如基团‘R’(R^1 至 R^{23})或基团 Q^1 、 X^1 或A中各种基团的适宜值包括：-

对于卤代而言	氟、氯、溴和碘；
对于(1-6C)烷基而言：	甲基、乙基、丙基、异丙基和叔-丁基；
对于(2-8C)链烯基而言：	乙烯基、异丙烯基、烯丙基和丁-2-烯基；
对于(2-8C)炔基而言：	乙炔基、2-丙炔基和丁-2-炔基；

- 对于(1-6C)烷氧基而言: 甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基;
- 对于(2-6C)链烯氧基而言: 乙烯氧基和烯丙氧基;
- 对于(2-6C)炔氧基而言: 乙炔氧基和 2-丙炔氧基;
- 对于(1-6C)烷硫基而言: 甲硫基、乙硫基和丙硫基;
- 对于(1-6C)烷基亚磺酰基而言: 甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰基;
- 对于(1-6C)烷基磺酰基而言: 甲基磺酰基和乙基磺酰基;
- 对于(1-6C)烷基氨基而言: 甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基和丁基氨基;
- 对于二-[(1-6C)烷基]氨基而言: 二甲基氨基、二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基和二异丙基氨基;
- 对于(1-6C)烷氧基羰基而言: 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基和叔-丁氧基羰基;
- 对于 N-(1-6C)烷基氨基甲酰基而言: N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基和 N-丙基氨基甲酰基;
- 对于 N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基而言: N,N-二甲基氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基和 N,N-二乙基氨基甲酰基;
- 对于(2-6C)烷酰基而言: 乙酰基、丙酰基、丁酰基和异丁酰基;
- 对于(3-6C)链烯基而言: 丙烯酰基和丁-2-烯酰基 (but-2-enol);
- 对于(3-6C)炔基而言: 丙-2-炔基;
- 对于(2-6C)烷酰氧基而言: 乙酰氧基和丙酰氧基;
- 对于(2-6C)烷酰基氨基而言: 乙酰氨基和丙酰氨基;
- 对于 N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基而言: N-甲基乙酰氨基和 N-甲基丙酰氨基;
- 对于 N-(1-6C)烷基氨基磺酰基而言: N-甲基氨基磺酰基和 N-乙基氨基磺酰基;
- 对于 N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基而言: N,N-二甲基氨基磺酰基;
- 对于(1-6C)链烷烃磺酰基氨基而言: 甲磺酰基氨基和乙磺酰基氨基;
- 对于 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基而言: N-甲基甲磺酰基氨基和 N-甲基乙磺酰基氨基;
- 对于(3-6C)链烯酰基氨基而言: 丙烯酰氨基、甲基丙烯酰氨基和巴豆酰氨基;
- 对于 N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基而言: N-甲基丙烯酰氨基和 N-甲

基巴豆酰氨基;

对于(3-6C)炔酰基氨基而言: 丙炔酰氨基(propiolamido);

对于 N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基而言: N-甲基丙炔酰氨基;

对于氨基-(1-6C)烷基而言: 氨基甲基、2-氨基乙基、1-氨基乙基和 3-氨基丙基;

对于 N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基而言: 甲基氨基甲基、乙基氨基甲基、1-甲基氨基乙基、2-甲基氨基乙基、2-乙基氨基乙基和 3-甲基氨基丙基;

对于 N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基而言: 二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲基、1-二甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基和 3-二甲基氨基丙基;

对于卤代-(1-6C)烷基而言: 氯甲基、2-氯乙基、1-氯乙基和 3-氯丙基;

对于羟基-(1-6C)烷基而言: 羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基和 3-羟基丙基;

对于(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基而言: 甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基和 3-甲氧基丙基;

对于羧基-(1-6C)烷基而言: 羧基甲基和 2-羧基乙基;

对于氰基-(1-6C)烷基而言: 氰基甲基、2-氰基乙基、1-氰基乙基和 3-氰基丙基;

对于(1-6C)烷基硫基-(1-6C)烷基而言: 甲硫基甲基、乙硫基甲基、2-甲硫基乙基、1-甲硫基乙基和 3-甲硫基丙基;

对于(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基而言: 甲基亚磺酰基甲基、乙基亚磺酰基甲基、2-甲基亚磺酰基乙基、1-甲基亚磺酰基乙基和 3-甲基亚磺酰基丙基;

对于(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基而言: 甲基磺酰基甲基、乙基磺酰基甲基、2-甲基磺酰基乙基、1-甲基磺酰基乙基和 3-甲基磺酰基丙基;

对于(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基而言: 乙酰氨基甲基、丙酰氨基甲基和 2-乙酰氨基乙基;

对于 N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基而言: N-甲基乙酰氨基甲基、

2-(N-甲基乙酰氨基)乙基和

2-(N-甲基丙酰氨基)乙基;

对于(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基而言: 甲氧基羰基氨基甲基、
乙氧基羰基氨基甲基、叔-丁氧基羰基氨基
甲基和 2-甲氧基羰基氨基乙基;

对于(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基而言: 乙酰基甲基和 2-乙酰基乙基;

(2-6C)烷酰氧基-(1-6C)烷基: 乙酰氧基甲基、2-乙酰氧基乙基和
2-丙酰氧基乙基;

对于氨基甲酰基-(1-6C)烷基而言: 氨基甲酰基甲基、1-氨基甲酰基乙基、
2-氨基甲酰基乙基和 3-氨基甲酰基丙基;

对于 N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基而言: N-甲基氨基甲酰基甲基、
N-乙基氨基甲酰基甲基、N-丙基氨基甲酰
基甲基、1-(N-甲基氨基甲酰基)乙基、
1-(N-乙基氨基甲酰基)乙基、2-(N-甲基氨基
甲酰基)乙基、2-(N-乙基氨基甲酰基)乙基
和 3-(N-甲基氨基甲酰基)丙基;

对于 N,N-二[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基而言: N,N-二甲基氨基甲酰
基甲基、N,N-二乙基氨基甲酰基甲基、
2-(N,N-二甲基氨基甲酰基)乙基、和
3-(N,N-二甲基氨基甲酰基)丙基;

对于氨磺酰基(1-6C)烷基而言: 氨磺酰基甲基、1-氨磺酰基乙基、
2-氨磺酰基乙基和 3-氨磺酰基丙基;

对于 N-(1-6C)烷基氨磺酰基(1-6C)烷基而言: N-甲基氨磺酰基甲基、
N-乙基氨磺酰基甲基、N-丙基氨磺酰基甲基、
1-(N-甲基氨磺酰基)乙基、2-(N-甲基氨磺酰
基)乙基和 3-(N-甲基氨磺酰基)丙基; 和

对于 N,N-二-(1-6C)烷基氨磺酰基(1-6C)烷基而言: N,N-二甲基氨磺酰基甲基、
N,N-二乙基氨磺酰基甲基、N 甲基、N-乙
基氨磺酰基甲基、1-(N,N-二甲基氨磺酰基)
乙基、1-(N,N-二乙基氨磺酰基)乙基、2-(N,N-二
甲基氨磺酰基)乙基、2-(N,N-二乙基氨磺酰基)
乙基和 3-(N,N-二甲基氨磺酰基)丙基。

在本说明书中,在涉及(1-4C)烷基时,应当理解的是,该类基团指的是包含最高达 4 个碳原子的烷基。本领域技术人员将意识到该类基团的代表性实例是这些在(1-6C)烷基下所列的包含最高至 4 个碳原子的这些基团,如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔-丁基。类似地,在涉及(1-3C)烷基时指的是包含最高至 3 个碳原子的烷基如甲基、乙基、丙基和异丙基。类似的规定也适于上面所列的其它基团如(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基和(2-4C)烷酰基。

如上文所定义的那样,在式 $-X^1-Q^1$ 的基团中并且当 X^1 是例如 $OC(R^7)_2$ 连接基团时,其是被连接到式 I 中的苯基环上的 $OC(R^7)_2$ 连接基团的氧原子而不是碳原子并且其碳原子被连接到 Q^1 基团上。类似地,当 X^1 是 $N(R^7)C(R^7)_2$ 连接基团时, $N(R^7)C(R^7)_2$ 基团的氮原子被连接到式 I 的苯基环上并且其碳原子被连接到 Q^1 基团上。类似的规定也适用于这里所用的其它连接基团,例如当 A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -基团并且 Z 是 Q^2-X^4 -和 X^4 是 $SO_2N(R^{18})$ 时,其 SO_2 基团被连接到 Q^2 上并且氮原子被连接到式 I 中的 X^4 上。

应当理解的是,这里在涉及可以任选地通过被插入到基团如 O 或 $C\equiv C$ 的链中而被隔离开的位于基团中任何(2-6C)亚烷基链中的毗邻碳原子时指的是位于亚烷基链的两个碳原子之间的特定基团的插入。例如,当 A 是 R^{14} 和 R^{14} 是 2-吡咯烷-1-基乙氧基时,向亚乙基链中插入 $C\equiv C$ 基团得到 4-吡咯烷-1-基丁-2-炔基氧基。

当在这里涉及在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基的 CH_2 或 CH_3 基团时,在各所说的 CH_2 基团上适宜地存在 1 或 2 个卤代或(1-6C)烷基取代基并且在各所说的 CH_3 基团上适宜地存在 1、2 或 3 个该类取代基。

当在这里涉及在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带这里有定义的取代基的任何 CH_2 或 CH_3 基团的情况中,由此形成的适宜取代基包括例如羟基-取代的杂环基-(1-6C)烷氧基如 2-羟基-3-哌啶子基丙氧基和 2-羟基-3-吗啉代丙氧基、羟基-取代的杂环基-(1-6C)烷基氨基如 2-羟基-3-哌啶子基丙基氨基和 2-羟基-3-吗啉代丙基氨基、以及羟基-取代的(2-6)烷酰基如羟基乙酰基、2-羟基丙酰基和 2-羟基丁酰基。

在本文中在涉及例如 R^4 和 R^{4a} 和其与之相连的碳原子一起形成一种本文的(3-7C)环烷基环的情况中,由此形成的环为(3-7C)亚环烷基

(cycloalkylidene)，例如下式的亚环丙基：



其中*表示来自该亚环丙基的键。

应当理解的是，式I中的喹唑啉在喹唑啉环的2-位上未被取代。

应当理解的是，式I的某些化合物可以以溶剂化以及未溶剂化的形式如例如水合形式存在。应当理解的是，本发明包括对erbB受体酪氨酸激酶表现出抑制作用的所有该类溶剂化形式。

还应当理解的是，式I的某些化合物可能表现出多晶型，并且本发明包括对erbB受体酪氨酸激酶表现出抑制作用的所有该类形式。

还应当理解的是，本发明涉及对erbB受体酪氨酸激酶表现出抑制作用的式I化合物形式的所有互变异构形式。

适宜的式I化合物的可药用盐为例如式I化合物的酸加成盐，例如与无机酸或有机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、三氟醋酸、枸橼酸或马来酸形成的酸加成盐；或者例如具有足够的酸性的式I化合物的盐，例如碱金属或碱土金属盐如钙盐或镁盐、或铵盐、或与有机碱如甲胺、二甲胺、三甲胺、吡啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺形成的盐。

具体的本发明的新型化合物包括例如式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐，其中，除非特别说明，否则 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 X^1 、 Q^1 、 m 、 n 和A各自具有上文或者下文(a)至(yyyyyy)段中所定义的任何含义：

- (a) m 是 0 或 1 和 R^1 ，当存在时，位于式I喹唑啉环的7-位上；
- (b) R^1 选自羟基、(1-6C)烷氧基、羟基(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基，并且其中 R^1 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个选自氟和氯的取代基；
- (c) m 是 0 或 1 和 R^1 ，当存在时，位于喹唑啉环的7-位上并且选自(1-6C)烷氧基、环丙基-(1-4C)烷氧基、环丁基-(1-4C)烷氧基、环戊基-(1-4C)烷氧基和环己基-(1-6C)烷氧基，并且其中 R^1 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2

或 CH_3 基团上带有一个或多个氟或氯取代基、或选自羟基、甲氧基和乙氧基的取代基;

(d) m 是 1 和 R^1 位于喹唑啉环的 7-位上并且是(1-4C)烷氧基, 例如甲氧基或乙氧基,

并且其中 R^1 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个氟或氯取代基、或者选自羟基、甲氧基和乙氧基的取代基;

(e) m 是 1 和 R^1 位于喹唑啉环的 7-位上并且选自甲氧基、乙氧基、丙氧基, 异丙氧基, 环丙基甲氧基、2-羟基乙氧基、2-氟乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、三氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基和 2,2,2-三氟乙氧基;

(f) m 是 1 和 R^1 位于喹唑啉环的 7-位上并且是甲氧基;

(g) m 是 0;

(h) R^2 是氢或甲基;

(i) R^2 是氢;

(j) n 是 0、1 或 2 并且, 当存在时, 至少一个 R^3 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上;

(k) n 是 0、1 或 2 并且, 当存在时, 至少一个 R^3 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上, 并且其中 R^3 选自卤代、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基和(2-4C)炔基;

(l) n 是 0、1 或 2 并且, 当存在时, 至少一个 R^3 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上, 并且其中 R^3 选自卤代和(1-4C)烷基;

(m) n 是 0 或 1 并且, 当存在时, R^3 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上, 并且其中 R^3 选自卤代(特别是氟或氯)和(1-4C)烷基;

(n) n 是 0 或 1 并且, 当存在时, R^3 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上, 并且其中 R^3 选自氰基、氟、氯、甲基、甲氧基和乙炔基(特别是氟、氯、甲基、甲氧基和乙炔基);

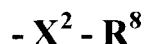
(o) n 是 1 和 R^3 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上, 并且其中 R^3 选自卤代(特别是氟或氯)和(1-4C)烷基;

(p) n 是 1 和 R^3 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上, 并且其中 R^3 选自氰基、氟、氯、甲基、甲氧基和乙炔基(特别是氟、氯、甲基、甲氧基和乙炔基);

- (q) n 是 1 和 R^3 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上, 并且其中 R^3 选自氟和甲基;
- (r) n 是 1, R^3 是氟并且其中 R^3 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上;
- (s) n 是 1, R^3 是甲基并且其中 R^3 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上;
- (t) X^1 选自 O、S、 $OC(R^7)_2$ 、 $SC(R^7)_2$ 、SO、 SO_2 、 $N(R^7)$ 、CO 和 $N(R^7)C(R^7)_2$, 其中可以相同或不同的各 R^7 选自氢或(1-6C)烷基;
- (u) X^1 选自 O、S 和 $OC(R^7)_2$, 其中各 R^7 独立地是氢或(1-4C)烷基;
- (v) X^1 选自 S 和 $OC(R^7)_2$, 其中各 R^7 独立地是氢或(1-4C)烷基;
- (w) X^1 选自 O 和 $OC(R^7)_2$, 其中各 R^7 独立地是氢或(1-4C)烷基(特别是氢或(1-2C)烷基);
- (x) X^1 选自 O、S、 OCH_2 和 $OC(CH_3)_2$;
- (y) X^1 选自 O、 OCH_2 和 $OC(CH_3)_2$;
- (z) X^1 选自 O、S 和 OCH_2 ;
- (aa) X^1 是 O;
- (bb) X^1 是 S;
- (cc) X^1 是 OCH_2 ;
- (dd) X^1 是 $OC(CH_3)_2$;
- (ee) X^1 选自 O、 OCH_2 和 $OC(CH_3)_2$, n 是 0 或 1 并且当存在时 R^3 选自卤代(特别是氟)和(1-4C)烷基(特别是甲基);
- (ff) X^1 是 OCH_2 , n 是 0 或 1 并且当存在时 R^3 是卤代, 特别是氟;
- (gg) X^1 是 OCH_2 , n 是 1, R^3 选自氟、氟和甲基(特别是氟和甲基), 并且其中 R^3 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上;
- (hh) X^1 是 O、 n 是 1, R^3 选自氟、氟和甲基(特别是氟和甲基), 并且其中 R^3 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上;
- (ii) X^1 是 O、 n 是 1, R^3 是甲基, 并且其中 R^3 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上;
- (jj) X^1 是 $OC(CH_3)_2$, n 是 1, R^3 选自氟、氟和甲基(特别是氟和甲基), 并且其中 R^3 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上;
- (kk) X^1 是 $OC(CH_3)_2$, n 是 1, R^3 是氟, 并且其中 R^3 位于相对于式 I 中苯胺基氮而言的间-位(3 位)上;

(II) Q^1 选自苯基和 5-或 6-员单环杂芳环, 该环包含 1、2 或 3 个独立地选自氧、氮和硫的杂原子,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(3-6C)链烯酰基、(3-6C)炔酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、和下式的基团:



其中 X^2 是一条直接的键或选自 O、CO 和 $N(R^9)$, 其中 R^9 是氢或 (1-6C)烷基, 和 R^8 是卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基 氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基,

并且其中 $-X^1-Q^1$ 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2、或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基]的取代基;

(mm) Q^1 选自苯基和 5-或 6-员单环杂芳环, 该环包含 1 个氮杂原子和

任选的1个选自氧、氮和硫的另外的杂原子,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如1、2或3个)可以相同或不同的如上文(II)中所定义的取代基,

(nn) Q^1 是苯基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如1、2或3个)可以相同或不同的如上文(II)中所定义的取代基;

(oo) Q^1 是一种5-或6-员单环杂芳环, 该环包含1个氮杂原子和任选的1个选自氧、氮和硫的另外的杂原子,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如1、2或3个)可以相同或不同的如上文(II)中所定义的取代基;

(pp) Q^1 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基、1H-咪唑基、1H-吡唑基、1,3-噁唑基和异噁唑基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如1、2或3个)可以相同或不同的如上文(II)中所定义的取代基;

(qq) Q^1 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基和异噁唑基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如1、2或3个)可以相同或不同的如上文(II)中所定义的取代基;

(rr) Q^1 选自吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基和异噁唑基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如1、2或3个)可以相同或不同的如上文(II)中所定义的取代基;

(ss) Q^1 选自苯基、2-, 3-或4-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基、3-异噁唑基、4-异噁唑基和5-异噁唑基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如1、2或3个)可以相同或不同的如上文(II)中所定义的取代基;

(tt) Q^1 选自2-, 3-或4-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基、3-异噁唑基、4-异噁唑基和5-异噁唑基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如1、2或3个)可以相同或不同的如上文(II)中所定义的取代基;

(uu) Q^1 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基和3-异噁唑基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如1、2或3个)可以相同或不同的如上文(II)中所定义的取代基;

(vv) Q^1 选自 2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基和 3-异噻唑基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的如上文(II)中所定义的取代基;

(ww) Q^1 选自 2-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和 3-异噻唑基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的如上文(II)中所定义的取代基;

(xx) Q^1 是吡嗪基(特别是 2-吡嗪基), 其任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的如上文(II)中所定义的取代基;

(yy) Q^1 是异噻唑基(特别是异噻唑-3-基), 其任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的如上文(II)中所定义的取代基;

(zz) Q^1 是吡啶基(特别是 2-吡啶基或 3-吡啶基, 更特定地是 2-吡啶基), 其任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的如上文(II)中所定义的取代基;

(aaa) Q^1 是 1,3-噻唑基(特别是 1,3-噻唑-4-基或 1,3-噻唑基-2-基), 其任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的如上文(II)中所定义的取代基;

(bbb) Q^1 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基和异噻唑基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、羟基、氰基、羧基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷硫基、(1-4C)烷基亚磺酰基、(1-4C)烷基磺酰基、(2-4C)烷酰基、N-(1-4C)烷基氨基、N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基、(1-4C)烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基、(2-4C)烷酰氧基、(2-4C)烷酰基氨基、N-(1-4C)烷基-(2-4C)烷酰基氨基、卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、羧基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基;

(ccc) Q^1 选自苯基和 5-或 6-员单环杂芳环, 该环包含 1 个氮杂原子和任选的 1 个选自氧、氮和硫的另外的杂原子,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或

不同的如上文(bbb)中所定义的取代基,

(ddd) Q^1 是苯基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的如上文(bbb)中所定义的取代基;

(eee) Q^1 选自吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基和异噻唑基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的如上文(bbb)中所定义的取代基;

(fff) Q^1 选自苯基、2-, 3-或4-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基、3-异噻唑基、4-异噻唑基和5-异噻唑基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如1、2或3个)可以相同或不同的如上文(bbb)中所定义的取代基;

(ggg) Q^1 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基和 3-异噻唑基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的如上文(bbb)中所定义的取代基;

(hhh) Q^1 选自 2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基和 3-异噻唑基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的如上文(bbb)中所定义的取代基;

(iii) Q^1 是吡嗪基(特别是 2-吡嗪基), 其任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的如上文(bbb)中所定义的取代基;

(jjj) Q^1 是异噻唑基(特别是异噻唑-3-基), 其任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的如上文(bbb)中所定义的取代基;

(kkk) Q^1 是吡啶基(特别是 2-吡啶基或 3-吡啶基, 更特定地是 2-吡啶基), 其任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的如上文(bbb)中所定义的取代基;

(lll) Q^1 是 1,3-噻唑基(特别是 1,3-噻唑-4-基或 1,3-噻唑基-2-基), 其任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的如上文(bbb)中所定义的取代基;

(mmm) Q^1 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基和异噻唑基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自氟、氯、溴, 羟基、羧基、氰基、硝

基、氨基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、2-丙炔基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙酰基、丙酰基、甲基氨基、乙基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基 甲氧基羰基、乙氧基羰基、氨基甲酰基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、乙酰氧基、乙酰氨基、氟甲基、2-氟乙基、氯甲基、2-氯乙基、羟基甲基、2-羟基乙基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、氟基甲基、2-氟基乙基、羧基甲基、2-羧基甲基、氨基甲基、甲基氨基甲基、乙基氨基甲基、N,N-二甲基氨基甲基、N,N-二乙基氨基甲基、N-甲基-N-乙基氨基甲基、2-氨基乙基、2-(甲基氨基)乙基、2-(乙基氨基)乙基、2-(N,N-二甲基氨基)乙基、2-(N,N-二乙基氨基)乙基、2-(N-甲基-N-乙基氨基)乙基、氨基甲酰基甲基、N-甲基氨基甲酰基甲基和 N,N-二甲基氨基甲酰基甲基;

(nnn) Q^1 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基和异噁唑-3-基,

并且其中 Q^1 任选地带有 1、2、或 3 个可以相同或不同的如上文 (mmm) 中所定义的取代基;

(ooo) Q^1 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和异噁唑-3-基,

并且其中 Q^1 任选地带有 1、2、或 3 个可以相同或不同的如上文 (mmm) 中所定义的取代基;

(ppp) Q^1 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基和异噁唑-3-基,

并且其中 Q^2 任选地带有 1、2、或 3 个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代(例如氟或氯)、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(qqq) Q^1 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和异噁唑-3-基,

并且其中 Q^2 任选地带有 1、2、或 3 个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代(例如氟或氯)、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(rrr) Q^1 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基和异噁唑-3-基(特别是苯基、2-吡啶基、3-吡啶基和异噁唑

-3-基),

并且其中 Q^2 任选地带有 1、2、或 3 个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代(例如氟或氯)和(1-4C)烷基(例如甲基);

(sss) Q^1 是带有 1 或 2 个可以相同或不同取代基的苯基, 所说的取代基选自卤代(特别是氟和氯, 更特别是氟);

(ttt) Q^1 选自 2-氟苯基和 3-氟苯基;

(uuu) Q^1 是 3-氟苯基;

(vvv) Q^1 是 2-氟苯基;

(www) Q^1 是吡啶基(例如 2-吡啶基或 3-吡啶基), 其任选地带有 1 或 2 个可以相同或不同的选自氟、氯, 羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基(特别是(1-4C)烷基, 例如甲基)的取代基;

(xxx) Q^1 是 2-吡啶基, 其任选地带有 1 或 2 个可以相同或不同的选自氟、氯、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基的取代基;

(yyy) Q^1 选自 2-吡啶基、6-甲基-吡啶-2-基和 6-甲基-吡啶-3-基;

(zzz) Q^1 是 2-吡啶基;

(aaaa) Q^1 是 6-甲基-吡啶-2-基;

(bbbb) Q^1 是 6-甲基-吡啶-3-基;

(cccc) Q^1 是 1,3-噻唑基(例如 1,3-噻唑-2-基或 1,3-噻唑-4-基), 其任选地带有 1 或 2 个可以相同或不同的选自氟、氯, 羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基的取代基;

(dddd) Q^1 是 1,3-噻唑-2-基;

(eeee) Q^1 是 1,3-噻唑-4-基;

(ffff) Q^1 是吡嗪基(例如 2-吡嗪基), 其任选地带有 1 或 2 个可以相同或不同的选自氟、氯、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基的取代基;

(gggg) Q^1 是 2-吡嗪基;

(hhhh) Q^1 是异噁唑基(例如 3-异噁唑基), 其任选地带有 1 或 2 个可以相同或不同的选自氟、氯、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基(特别是(1-4C)烷基, 例如甲基)的取代基;

(iii) Q^1 是 5-甲基-异噁唑-3-基;

(jjjj) Q^1 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基和异噁唑基(特别是吡啶基, 更特定地是 2-吡啶基),

并且其中 Q^1 任选地带有 1、2、或 3 个可以相同或不同的取代基,

所说的取代基选自氟、氯, 羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基,

X^1 选自 OCH_2 、 $O(CH_3)_2$ 和 O, 并且

n 是 0 或 1, R^3 , 当存在时, 位于相对于苯胺基氮而言的间-位(3位)上, 其中 R^3 具有上面所定义的任何值(例如 R^3 选自氟、氯和(1-3C)烷基(如甲基));

(kkkk) Q^1 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基和异噻唑基(特别是吡啶基, 更特定地是 2-吡啶基),

并且其中 Q^1 任选地带有 1、2、或 3 个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自氟、氯, 羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基,

X^1 是 $O(CH_3)_2$, 和

n 是 0 或 1, R^3 , 当存在时, 位于相对于苯胺基氮而言的间-位(3位)上, 其中 R^3 具有上面所定义的任何值(例如 R^3 选自氟、氯和(1-3C)烷基(如甲基));

(llll) Q^1 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基和异噻唑基(特别是吡啶基, 更特定地是 2-吡啶基),

并且其中 Q^1 任选地带有 1、2、或 3 个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自氟、氯, 羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基,

X^1 是 OCH_2 , 和

n 是 0 或 1, R^3 , 当存在时, 位于相对于苯胺基氮而言的间-位(3位)上, 其中 R^3 具有上面所定义的任何值(例如 R^3 选自氟、氯和(1-3C)烷基(如甲基));

(mmmm) Q^1 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基和异噻唑基,

并且其中 Q^1 任选地带有 1、2、或 3 个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自氟、氯, 羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基,

X^1 是 O, 和

n 是 0 或 1, R^3 , 当存在时, 位于相对于苯胺基氮而言的间-位(3位)上, 其中 R^3 具有上面所定义的任何值(例如 R^3 选自氟、氯和(1-3C)烷基(如甲基));

(nnnn) 可以相同或不同的 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和(1-3C)烷基(特别是甲基);

(oooo) 可以相同或不同的 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和(1-3C)烷基(特别是甲基), 其中 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 中至少一个是(1-3C)烷基(特别是甲基);

(pppp) R^4 、 R^{4a} 和 R^5 都是氢和 R^{5a} 是(1-3C)烷基(特别是甲基);

(qqqq) R^4 、 R^5 和 R^{5a} 都是氢和 R^{4a} 是(1-3C)烷基(特别是甲基);

(rrrr) R^4 和 R^{4a} 都是氢和 R^5 和 R^{5a} 都是(1-3C)烷基(特别是甲基);

(ssss) R^{4a} 和 R^{5a} 都是氢;

(tttt) R^{4a} 、 R^{5a} 和 R^4 是氢和 R^5 是(1-6C)烷基, 或

R^{4a} 、 R^{5a} 和 R^5 是氢和 R^4 是(1-6C)烷基,

并且其中 R^4 和 R^5 中任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基;

(uuuu) R^4 和 R^{4a} 是氢, 和 R^5 和 R^{5a} 都是(1-6C)烷基, 或

R^5 和 R^{5a} 是氢, 和 R^4 和 R^{4a} 都是(1-6C)烷基,

并且其中 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 中的任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基;

(vvvv) R^5 和 R^{5a} 是氢, 和

R^4 和 R^{4a} 和其与之相连的碳原子一起形成一种(3-7C)环烷基环(例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基),

并且其中 R^4 和 R^{4a} 中任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基;

(wwww) R^4 和 R^{4a} 是氢, 和

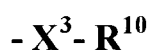
R^5 和 R^{5a} 和其与之相连的碳原子一起形成一种(3-7C)环烷基环(例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基),

并且其中 R^5 和 R^{5a} 中任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基;

(xxxx) R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 都是氢;

(yyyy) R^6 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



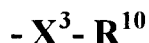
其中 X^3 是一条直接的键或选自 O 和 N(R^{11}), 其中 R^{11} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{10} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个氧代取代基;

并且其中除杂环基中的 CH_2 基团外, R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氨基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基;

(zzzz) R^6 选自氢、(1-6C)烷基、羟基-(2-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(2-6C)烷基、卤代-(2-6C)烷基、氨基-(2-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



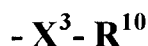
其中 X^3 是一条直接的键或选自 O 和 $N(R^{11})$, 其中 R^{11} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{10} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代取代基;

(aaaaa) R^6 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基,

其中 R^6 中的任何杂环基是一种包含 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子的饱和或部分饱和的 4、5、6 或 7 员单环杂环基环,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



其中 X^3 是一条直接的键或选自 O 和 $N(R^{11})$, 其中 R^{11} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{10} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代取代基;

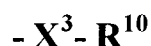
并且其中除杂环基中的 CH_2 基团外, R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基;

(bbbbb) R^6 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基,

其中 R^6 中的任何杂环基是一种包含 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子的饱和或部分饱和的 4、5、6 或 7 员单环杂环基环, 该杂环基通

过环碳原子被连接到其与之相连的基团上,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



其中 X^3 是一条直接的键或选自 O 和 N(R^{11}), 其中 R^{11} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{10} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

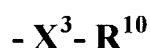
并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个氧代取代基;

并且其中除杂环基中的 CH_2 基团外, R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基;

(cccc) R^6 选自氢、(1-3C)烷基、(2-3C)链烯基、(2-3C)炔基、(3-5C)环烷基、(3-5C)环烷基-(1-3C)烷基、杂环基和杂环基-(1-3C)烷基,

其中 R^6 中的任何杂环基是一种包含 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子的饱和或部分饱和的 4、5、6 或 7 员单环杂环基环, 该杂环基通过环碳原子被连接到其与之相连的基团上,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



其中 X^3 是一条直接的键或选自 O 和 N(R^{11}), 其中 R^{11} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{10} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)

烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代取代基;

并且其中除杂环基中的 CH_2 基团外, R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或 (1-6C)烷基取代基或选自羟基、氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基;

(dddd) R^6 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、乙烯基、异丙烯基、烯丙基、丁-2-烯基、乙炔基、2-丙炔基、丁炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基, 吡咯啉基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、高哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、2-环丙基乙基、2-环丁基乙基、2-环戊基乙基、2-环己基乙基、氮杂环丁烷基甲基、吡咯啉基甲基、吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、哌啶基甲基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基、高哌嗪基甲基、二氢吡啶基甲基、四氢吡啶基甲基、二氢嘧啶基甲基、四氢嘧啶基甲基、四氢噻吩基甲基、四氢噻喃基甲基、硫代吗啉基甲基、四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、2-(氮杂环丁烷基)乙基、2-(吡咯啉基)乙基、2-(吡咯烷基)乙基、2-(吗啉基)乙基、2-(哌啶基)乙基、2-(高哌啶基)乙基、2-(哌嗪基)乙基、2-(高哌嗪基)乙基、2-(二氢吡啶基)乙基、2-(四氢吡啶基)乙基、2-(二氢嘧啶基)乙基、2-(四氢嘧啶基)乙基、2-(四氢噻吩基)乙基、2-(四氢噻喃基)乙基、2-(硫代吗啉基)乙基、2-(四氢呋喃基)乙基、2-(四氢吡喃基)乙基,

并且其中除杂环基中的 CH_2 基团外, R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个可以相同或不同的选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基和异丙基的取代基、或选自羟基、氨基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、乙基氨基、二-甲基氨基、二-乙基氨基和 N-甲基-N-乙基氨基的取代基,

并且其中 R^6 中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自氟、氯、溴、氧代、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、三氟甲基、乙烯基、异丙烯基, 烯

丙基、丁-2-烯基、乙炔基、2-丙炔基、丁炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、丙酰基、羟基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基和2-乙氧基乙基；

(eeeeee) R^6 选自氢、甲基、乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、丙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基、3-甲氧基丙基、2-甲氧基丙基、异丙基、乙烯基、异丙烯基、烯丙基、丁-2-烯基、乙炔基、2-丙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、2-环丙基乙基、2-环丁基乙基、2-环戊基乙基、2-环己基乙基、氮杂环丁烷基甲基、吡咯烷基甲基、哌啶基甲基、高哌啶基甲基、四氢噻喃基甲基、四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、2-(氮杂环丁烷基)乙基、2-(吡咯烷基)乙基、2-(哌啶基)乙基、2-(高哌啶基)乙基、2-(四氢噻吩基)乙基、2-(四氢噻喃基)乙基、2-(硫代吗啉基)乙基、2-(四氢呋喃基)乙基和2-(四氢吡喃基)乙基，

并且其中 R^6 中环烷基中的任何 CH_2 基团任选地在各 CH_2 基团上带有1或2个选自羟基、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基的取代基，

并且其中除杂环基中的 CH_2 基团外， R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个氟取代基，

并且其中 R^6 中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自氟、氯、溴、氧代、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和三氟甲氧基；

(fffff) R^6 选自氢、甲基、乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、丙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基、3-甲氧基丙基、2-甲氧基丙基、异丙基、烯丙基、丁-2-烯基、2-丙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、2-环丙基乙基、2-环丁基乙基、2-环戊基乙基、2-环己基乙基、氮杂环丁烷基甲基、吡咯烷基甲基、哌啶基甲基、四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、2-(氮杂环丁烷基)乙基、2-(吡咯烷基)乙基、2-(哌啶基)乙基、2-(四氢呋喃基)乙基和2-(四氢吡喃基)乙基，

并且其中 R^6 中环烷基中的任何 CH_2 基团任选地在各 CH_2 基团上带有 1 或 2 个选自羟基、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基的取代基,

并且其中 R^6 中的任何杂环基任选地带有 1 个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自氟、氯、溴、氧代、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和三氟甲氧基;

(ggggg) R^6 选自氢、甲基、乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、丙基、异丙基、烯丙基、2-丙炔基、环丙基、环丁基、哌啶基、四氢吡喃基和环丙基甲基,

并且其中 R^6 中环烷基中的任何 CH_2 基团任选地在各 CH_2 基团上带有 1 或 2 个选自羟基、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基的取代基,

并且其中 R^6 中的任何杂环基任选地带有 1 个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自氟、氯、溴、氧代、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和三氟甲氧基;

(hhhhh) R^6 选自氢和(1-3C)烷基(例如 R^6 是氢或甲基);

(iiii) R^6 是氢;

(jjjj) R^6 是(1-3C)烷基(例如甲基);

(kkkkk) R^6 是(1-3C)烷基,

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外, R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有 1 个或多个选自羟基和(1-6C)烷氧基(例如甲氧基)的取代基;

(llll) R^6 是(2-6C)链烯基(例如烯丙基);

(mmmm) R^6 是(2-6C)炔基(例如 2-丙炔基);

(nnnnn) R^6 选自(3-7C)环烷基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基(例如 R^6 选自环丙基、环丁基、环丙基-甲基和环丁基-甲基);

(ooooo) R^6 是杂环基(例如 R^6 选自哌啶基和四氢吡喃基);

(ppppp) A 选自式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团和 R^{14} ,

其中 p 是 1、2、3、或 4,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-7C)环烷基

或(3-7C)环链烯基环,

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基,

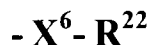
Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 和(1-6C)烷基磺酰基, 其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基和(1-6C)烷氧基羰基,

R^{14} 选自 OR^{19} 和 $NR^{16}R^{17}$, 其中 R^{19} 选自(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基, 并且其中 R^{16} 和 R^{17} 的定义如上所述,

或者 R^{14} 是 Q^4 , 其中 Q^4 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中任何(2-6C)亚烷基链中的毗邻碳原子任选地通过插入到选自 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R^{21})$ 、 CO 、 $-C=C-$ 和 $-C\equiv C-$ 的基团的链中被隔离开, 其中 R^{21} 是氢或(1-6C)烷基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



其中 X^6 是一条直接的键或选自 O 、 CO 、 SO_2 和 $N(R^{23})$, 其中 R^{23} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{22} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基, N -(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N -二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基;

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或两个氧代或硫代取代基,

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外, Z 或 R^{14} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨

磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基；

(qqqqq) A 选自式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ - 的基团和 R^{14} ,

其中 p 是 1、2 或 3,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-6C)烷基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-7C)环烷基环,

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基,

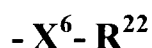
Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 和(1-6C)烷基磺酰基, 其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基羰基,

R^{14} 选自 OR^{19} 和 $NR^{16}R^{17}$, 其中 R^{19} 选自(1-6C)烷基和其中 R^{16} 和 R^{17} 的定义如上所述,

或者 R^{14} 是 Q^4 , 其中 Q^4 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中任何(2-6C)亚烷基链中的毗邻碳原子任选地通过插入到选自 O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{21})$ 、CO、 $-C=C-$ 和 $-C\equiv C-$ 的基团的链中被隔离开, 其中 R^{21} 是氢或(1-6C)烷基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



其中 X^6 是一条直接的键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R²³), 其中 R²³ 是氢或(1-4C)烷基, 和 R²² 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 Z 或 R¹⁴ 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基,

并且其中除杂环基环中的 CH₂ 基团外, Z 或 R¹⁴ 基团中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基;

(rrrrr) A 选自式 Z-(CR¹²R¹³)_p-的基团和 R¹⁴,

其中 p 是 1、2 或 3(特别是 1 或 2),

可以相同或不同的各 R¹² 和 R¹³ 选自氢和(1-6C)烷基,

并且其中 R¹² 和 R¹³ 中任何一个中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基(特别是羟基)的取代基,

Z 选自氢、OR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷ 和(1-6C)烷基磺酰基, 其中可以相同或不同的各 R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 选自氢、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基羰基,

R¹⁴ 选自 OR¹⁹ 和 NR¹⁶R¹⁷, 其中 R¹⁹ 选自(1-6C)烷基和其中 R¹⁶ 和 R¹⁷ 的定义如上所述,

或者 R¹⁴ 是 Q⁴, 其中 Q⁴ 是(3-7C)环烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中 Z 或 R¹⁴ 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基和(1-6C)烷氧基,

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外, Z 或 R^{14} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基和(1-6C)烷氧基的取代基;

(sssss) A 选自式 $\text{Z}-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_p$ -的基团和 R^{14} ,

其中 p 是 1、2 或 3(特别是 1 或 2),

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-6C)烷基,

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基(特别是羟基)的取代基,

Z 选自氢、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 和(1-6C)烷基磺酰基, 其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基羰基,

R^{14} 选自 OR^{19} 和 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, 其中 R^{19} 选自(1-6C)烷基和其中 R^{16} 和 R^{17} 的定义如上所述,

或者 R^{14} 是 Q^4 , 其中 Q^4 是(3-7C)环烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、羟基、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基(特别是(1-6C)烷基),

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外, Z 或 R^{14} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基(特别是选自卤代和羟基的取代基);

(ttttt) A 选自式 $\text{Z}-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_p$ -的基团和 R^{14} ,

其中 p 是 1、2、3、或 4,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-7C)环烷基或(3-7C)环链烯基环,

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、

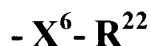
氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基氨基]的取代基，

并且其中 Z 选自氢、OR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷，其中可以相同或不同的各 R¹⁵、R¹⁶和 R¹⁷选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基，

并且其中 R¹⁴是 Q⁴，其中 Q⁴是杂环基，

并且其中 Z 或 R¹⁴取代基中任何(2-6C)亚烷基链中的毗邻碳原子任选地通过插入到选自 O、S、SO、SO₂、N(R²¹)、CO、-C=C-和-C≡C-的基团的链中被隔离开，其中 R²¹是氢或(1-6C)烷基，

并且其中 R¹⁴取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团：



其中 X⁶是一条直接的键或选自 O、CO、SO₂和 N(R²³)，其中 R²³是氢或(1-4C)烷基，和 R²²是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基，

并且其中 R¹⁴取代基中的任何杂环基任选地带有一个或两个氧代取代基，

并且其中除杂环基环中的 CH₂基团外，Z 或 R¹⁴基团中的任何 CH₂或 CH₃基团任选地在各所说的 CH₂或 CH₃基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基；

(uuuuu) A 选自式 Z-(CR¹²R¹³)_p-的基团和 R¹⁴，

其中 p 是 1 或 2，

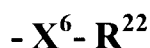
可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-6C)烷基，
或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-7C)环烷基环，

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基，

并且其中 Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ ，其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基，

并且其中 R^{14} 是 Q^4 ，其中 Q^4 是一种包含 1 个氮或氧杂原子和任选的 1 个选自氧、氮和硫的另外的杂原子的 4、5、6 或 7 员饱和或部分饱和的单环杂环基环，

并且其中 Q^4 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团：



其中 X^6 是一条直接的键或选自 O 和 $N(R^{23})$ ，其中 R^{23} 是氢或(1-4C)烷基，和 R^{22} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基，

并且其中 Q^4 任选地带有一个或两个氧代取代基，

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外， Z 或 R^{14} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基；

(vvvvv) A 选自式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团和 R^{14} ，

其中 p 是 1 或 2，

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-6C)烷基，

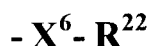
或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-7C)环烷基环，

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基,

并且其中 Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$, 其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

并且其中 R^{14} 是 Q^4 , 其中 Q^4 是包含 1 个氮或氧杂原子和任选的 1 个选自氧、氮和硫的另外的杂原子的 4、5、6 或 7 员饱和或部分饱和的单环杂环基环, 该环通过环碳原子被连接到式 I 中的羰基上,

并且其中 Q^4 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



其中 X^6 是一条直接的键或选自 O 和 N(R^{23}), 其中 R^{23} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{22} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 Q^4 任选地带有一个或两个氧代取代基,

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外, Z 或 R^{14} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基;

(www) A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-6C)烷基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-7C)环烷基环,

并且其中 Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 和(1-6C)烷基磺酰基, 其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基羰基,

并且其中 R^{12} 、 R^{13} 和 Z 中任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基;

(xxxxx) A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-6C)烷基,

并且其中 Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 和(1-6C)烷基磺酰基, 其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基羰基,

并且其中 R^{12} 、 R^{13} 和 Z 中任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代、(1-6C)烷基或羟基取代基;

(yyyyy) A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-4C)烷基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-7C)环烷基环,

并且其中 Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$, 其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

并且其中 R^{12} 、 R^{13} 和 Z 中任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基;

(zzzzz) A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-4C)烷基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-6C)环烷基环,

并且其中 Z 选自氢和 OR^{15} , 其中 R^{15} 选自氢和(1-6C)烷基,

并且其中 R^{12} 、 R^{13} 和 Z 中任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-4C)烷基取代基或选自羟基和(1-4C)烷氧基的取代基;

(aaaaa) A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-4C)烷基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-6C)环烷基环,

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-4C)烷基取代基或选自羟基和(1-4C)烷氧基的取代基,

并且其中 Z 是羟基;

(bbbbb) A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-4C)烷基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-7C)环烷基环,

并且其中 Z 是 $NR^{16}R^{17}$, 其中可以相同或不同的各 R^{16} 和各 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

并且其中 R^{12} 、 R^{13} 和 Z 中任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基;

(ccccc) A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-4C)烷基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-6C)环烷基环,

前提为(i) R^{12} 或 R^{13} 基团中至少一个是(1-4C)烷基, 或者(ii)连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-6C)环烷基环,

并且其中 Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 和(1-6C)烷基磺酰基, 其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基和(1-6C)烷氧基羰基,

并且其中 R^{12} 、 R^{13} 和 Z 中任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基;

(dddddd) A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-4C)烷基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-6C)环烷基环,

前提为(i) R^{12} 或 R^{13} 基团中至少一个是(1-4C)烷基, 或者(ii)连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-6C)环烷基环,

并且其中 Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$, 其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

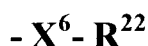
并且其中 R^{12} 、 R^{13} 和 Z 中任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基;

(eeeeee) A 是 R^{14} , 其中 R^{14} 选自 OR^{19} 和 $NR^{16}R^{17}$, 其中可以相同或不同的各 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基和(1-6C)烷氧基羰基, 并且其中 R^{19} 选自(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

或者 R^{14} 是 Q^4 , 其中 Q^4 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中 R^{14} 基团中的任何(2-6C)亚烷基链中毗邻的碳原子任选地通过插入到选自 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $N(R^{21})$ 、 CO 、 $-C=C-$ 和 $-C\equiv C-$ 的基团的链中被隔离开, 其中 R^{21} 是氢或(1-6C)烷基,

并且其中 R^{14} 基团中的任何杂环基任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



其中 X^6 是一条直接的键或选自 O 、 CO 、 SO_2 和 $N(R^{23})$, 其中 R^{23} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{22} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、 N -(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N -二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 R^{14} 基团中的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基,

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外, R^{14} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或 (1-6C) 烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(2-6C) 链烯基、(2-6C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰氧基、(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 氨磺酰基、(1-6C) 链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷烃磺酰基氨基的取代基;

(ffffff) A 是 R^{14} , 其中 R^{14} 选自 OR^{19} 和 $NR^{16}R^{17}$, 其中可以相同或不同的各 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C) 烷基和 (1-6C) 烷氧基羰基, 并且其中 R^{19} 选自 (1-6C) 烷基,

或者 R^{14} 是 Q^4 , 其中 Q^4 是 (3-7C) 环烷基、(3-7C) 环烷基-(1-6C) 烷基、杂环基或杂环基-(1-6C) 烷基,

并且其中 R^{14} 基团中的任何杂环基任选地带有 1 个或多个 (例如 1、2 或 3 个) 可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C) 烷基、(2-6C) 链烯基、(2-6C) 炔基和 (1-6C) 烷氧基,

并且其中 R^{14} 基团中的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基,

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外, R^{14} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或 (1-6C) 烷基取代基或选自羟基和 (1-6C) 烷氧基的取代基;

(gggggg) A 是 R^{14} , 其中 R^{14} 是 OR^{19} , 其中 R^{19} 是 (1-6C) 烷基 (特别是 (1-3C) 烷基、如甲基);

(hhhhhh) A 是 R^{14} , 其中 R^{14} 是 $NR^{16}R^{17}$, 其中可以相同或不同的各 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C) 烷基和 (1-6C) 烷氧基羰基,

并且其中 R^{16} 或 R^{17} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或 (1-6C) 烷基取代基或选

自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基;

(iiiiii) A 是 R^{14} , 其中 R^{14} 是 Q^4 , 其中 Q^4 是(3-7C)环烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

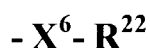
并且其中 R^{14} 基团中的任何杂环基任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基和(1-6C)烷氧基,

并且其中 R^{14} 基团中的任何杂环基任选地带有一个或两个氧代或硫代取代基,

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外, R^{14} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基;

(jjjjjj) A 是 Q^4 , 其中 Q^4 是包含 1 个氮或氧杂原子和任选的 1 个选自氧、氮和硫的另外的杂原子的 4、5、6 或 7 员饱和或部分饱和的单环杂环基环,

并且其中 Q^4 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基和(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



其中 X^6 是一条直接的键或选自 O 和 N(R^{23}), 其中 R^{23} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{22} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 Q^4 任选地带有一个或两个氧代取代基;

(kkkkkk) A 是 Q^4 , 其中 Q^4 是一种 5 或 6 员包含 1 个氮或氧杂原子和任选的 1 个选自氧、氮和硫的另外的杂原子的饱和或部分饱和的单环杂环基环,

并且其中 Q^4 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基和(1-6C)烷氧基,

并且其中 Q^4 任选地带带有 1 或 2 个氧代取代基;

(IIIIII) A 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基, 吡咯啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、四氢呋喃基和四氢吡喃基,

并且其中 A 任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自氟、氯、溴、氧代、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、三氟甲基、乙烯基、异丙烯基, 烯丙基、丁-2-烯基, 乙炔基、2-丙炔基、丁炔基, 甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、丙酰基、羟基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基和 2-乙氧基乙基;

(mmmmmm) A 选自环丙基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基和四氢呋喃基,

并且其中 A 任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基和异丁基(特别是甲基);

(nnnnnn) A 选自氮杂环丁烷基, 吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基、四氢呋喃基和四氢吡喃基,

并且其中 A 任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自氟、氯、溴、氧代、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、2-丙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基和乙酰基;

(oooooo) A 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、1-羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基丙-2-基、1,3-二羟基丙基、2-(羟基甲基)丙-2-基、2-羟基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、1-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、1-甲氧基丙基、2-甲氧基丙基、2-甲氧基丙-2-基、2-(甲氧基甲基)丙-2-基、2-甲氧基-2-甲基丙基、乙氧基甲基、2-乙氧基乙基、1-乙氧基乙基、1-羟基-3-溴丙基、(甲基磺酰基)甲基、氨基甲基、2-氨基乙基、1-氨基乙基、3-氨基丙基、1-氨基丙基、2-氨基丙基、2-氨基丙-2-基、2-(氨基甲基)丙-2-基、2-氨基-2-甲基丙基、N-甲基氨基甲基、2-(N-甲基氨基)乙基、1-(N-甲基氨基)乙基、3-(N-甲基氨基)丙基、1-(N-甲基氨基)丙基、2-(N-甲基氨基)丙基、2-(N-甲基氨基)丙-2-基、2-(N-甲基氨基甲基)丙-2-基、[(N-甲

基)-(N-叔-丁氧基羰基)氨基]甲基、2-(N-甲基氨基)-2-甲基丙基、N,N-二甲基氨基甲基、2-(N,N-二甲基氨基)乙基、1-(N,N-二甲基氨基)乙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基、1-(N,N-二甲基氨基)丙基、2-(N,N-二甲基氨基)丙基、2-(N,N-二甲基氨基)丙-2-基、2-(N,N-二甲基氨基甲基)丙-2-基、2-(N,N-二甲基氨基)-2-甲基丙基、甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、(2-氯乙基)氨基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-羟基环丙基、1-羟基环丁基、1-羟基环戊基、1-羟基环己基、1-羟基甲基环丙基、1-羟基甲基环丁基、1-羟基甲基环戊基、1-羟基甲基环己基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-2-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、氮杂环丁烷-2-基、氮杂环丁烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-2-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-2-基、1-甲基吡咯烷-3-基、吡咯烷-1-基甲基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-2-基、1-甲基哌啶-3-基、1-甲基哌啶-4-基、吗啉-4-基、吗啉-4-基甲基、1-甲基哌嗪-4-基甲基；

(pppppp) A 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、1-羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基丙-2-基、2-(羟基甲基)丙-2-基、2-羟基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、1-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、1-甲氧基丙基、2-甲氧基丙基、2-甲氧基丙-2-基、2-(甲氧基甲基)丙-2-基、2-甲氧基-2-甲基丙基、乙氧基甲基、2-乙氧基乙基、1-乙氧基乙基、氨基甲基、2-氨基乙基、1-氨基乙基、3-氨基丙基、1-氨基丙基、2-氨基丙基、2-氨基丙-2-基、2-(氨基甲基)丙-2-基、2-氨基-2-甲基丙基、N-甲基氨基甲基、2-(N-甲基氨基)乙基、1-(N-甲基氨基)乙基、3-(N-甲基氨基)丙基、1-(N-甲基氨基)丙基、2-(N-甲基氨基)丙基、2-(N-甲基氨基)丙-2-基、2-(N-甲基氨基甲基)丙-2-基、2-(N-甲基氨基)-2-甲基丙基、N,N-二甲基氨基甲基、2-(N,N-二甲基氨基)乙基、1-(N,N-二甲基氨基)乙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基、1-(N,N-二甲基氨基)丙基、2-(N,N-二甲基氨基)丙基、2-(N,N-二甲基氨基)丙-2-基、2-(N,N-二甲基氨基甲基)丙-2-基、2-(N,N-二甲基氨基)-2-甲基丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-羟基环丙基、1-羟基环丁基、1-羟基环戊基、1-羟基环己基、1-羟基甲基环丙基、1-羟基甲基环丁基、1-羟基甲基环戊基、1-羟基甲基环己基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-

基、四氢吡喃-2-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、氮杂环丁烷-2-基、氮杂环丁烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-2-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-2-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-2-基、1-甲基哌啶-3-基和1-甲基哌啶-4-基；

(qqqqqq) A 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、1-羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基丙-2-基、1,3-二羟基丙基、2-(羟基甲基)丙-2-基、2-羟基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、1-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、1-甲氧基丙基、2-甲氧基丙基、2-甲氧基丙-2-基、1-羟基-3-溴丙基、(甲基磺酰基)甲基、氨基甲基、2-氨基乙基、1-氨基乙基、3-氨基丙基、1-氨基丙基、2-氨基丙基、2-氨基丙-2-基、2-(氨基甲基)丙-2-基、2-氨基-2-甲基丙基、N-甲基氨基甲基、2-(N-甲基氨基)乙基、1-(N-甲基氨基)乙基、[(N-甲基)-(N-叔-丁氧基羰基)氨基]甲基、N,N-二甲基氨基甲基、2-(N,N-二甲基氨基)乙基、1-(N,N-二甲基氨基)乙基、甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、(2-氯乙基)氨基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、1-羟基环丙基、1-羟基环丁基、1-羟基甲基环丙基、1-羟基甲基环丁基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-2-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-2-基、1-甲基吡咯烷-3-基、吡咯烷-1-基甲基、吗啉-4-基、吗啉-4-基甲基、1-甲基哌嗪-4-基甲基；

(rrrrrr) A 选自甲基、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、1,3-二羟基丙基、2-(羟基甲基)丙-2-基、甲氧基甲基、1-甲氧基乙基、1-羟基-3-溴丙基、(甲基磺酰基)甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基、[(N-甲基)-(N-叔-丁氧基羰基)氨基]甲基、甲基氨基、(2-氯乙基)氨基、甲氧基、1-羟基环丙基、四氢呋喃-2-基、1-甲基吡咯烷-2-基、吡咯烷-1-基甲基、吗啉-4-基甲基、1-甲基哌嗪-4-基甲基；

(ssssss) A 选自羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、1-羟基丙基、2-羟基丙基、2-羟基丙-2-基、2-(羟基甲基)丙-2-基和2-羟基-2-甲基丙基；

(tttttt) A 选自甲基、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基和2-羟基丙-2-基；

(uuuuuu) A 选自甲基和羟基甲基;

(vvvvvv) A 是羟基甲基;

(wwwww) A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-3C)烷基,

并且其中 Z 是式 $NR^{16}R^{17}$ 的基团, 其中可以相同或不同的各 R^{16} 和 R^{17} 选自氢和(1-6C)烷基,

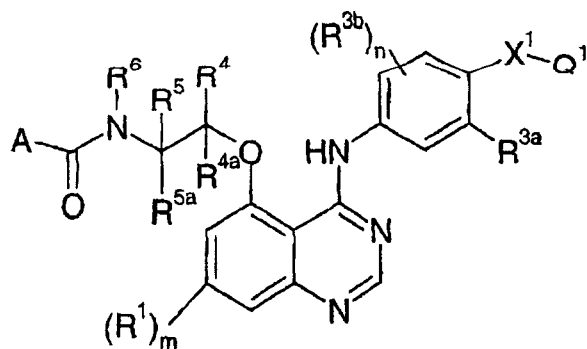
并且其中 R^{12} 、 R^{13} 和 Z 中任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基,

并且其中不与氮原子相连的 R^{12} 、 R^{13} 和 Z 中任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基;

(xxxxxx) A 选自氨基甲基、2-氨基乙基、1-氨基乙基、3-氨基丙基、1-氨基丙基、2-氨基丙基、2-氨基丙-2-基、2-(氨基甲基)丙-2-基、2-氨基-2-甲基丙基、N-甲基氨基甲基、2-(N-甲基氨基)乙基、1-(N-甲基氨基)乙基、3-(N-甲基氨基)丙基、1-(N-甲基氨基)丙基、2-(N-甲基氨基)丙基、2-(N-甲基氨基)丙-2-基、2-(N-甲基氨基甲基)丙-2-基、2-(N-甲基氨基)-2-甲基丙基、N,N-二甲基氨基甲基、2-(N,N-二甲基氨基)乙基、1-(N,N-二甲基氨基)乙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基、1-(N,N-二甲基氨基)丙基、2-(N,N-二甲基氨基)丙基、2-(N,N-二甲基氨基)丙-2-基、2-(N,N-二甲基氨基甲基)丙-2-基、2-(N,N-二甲基氨基)-2-甲基丙基和[(N-甲基)-(N-叔-丁氧基羰基)氨基]甲基; 和

(yyyyyy) A 选自氨基甲基、2-氨基乙基、N-甲基氨基甲基、2-(N-甲基氨基)乙基、N,N-二甲基氨基甲基、2-(N,N-二甲基氨基)乙基和[(N-甲基)-(N-叔-丁氧基羰基)氨基]甲基(特别是 A 是 N,N-二甲基氨基甲基)。

本发明一种特定的实施方案是式 Ia 的式 I 的喹唑啉衍生物:



Ia

其中:

m 是0、1或2;

可以相同或不同的各 R^1 选自羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基,

并且其中 R^1 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基,

R^{3a} 选自氰基、卤代、(1-4C)烷基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

n 是0、1或2;

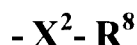
可以相同或不同的各 R^{3b} 选自氰基、卤代、(1-4C)烷基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基(特别是卤代和(1-4C)烷基);

X^1 选自O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^7)$ 、 $CH(OR^7)$ 、 $CON(R^7)$ 、 $N(R^7)CO$ 、 $SO_2N(R^7)$ 、 $N(R^7)SO_2$ 、 $OC(R^7)_2$ 、 $C(R^7)_2O$ 、 $SC(R^7)_2$ 、 $C(R^7)_2S$ 、CO、 $C(R^7)_2N(R^7)$ 和 $N(R^7)C(R^7)_2$, 其中可以相同或不同的各 R^7 是氢或(1-6C)烷基;

Q^1 是芳基、或杂芳基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如1、2或3个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、

N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(3-6C)链烯酰基、(3-6C)炔酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、和下式的基团：



其中 X^2 是一条直接的键或选自 O、CO 和 $N(R^9)$ ，其中 R^9 是氢或(1-6C)烷基，和 R^8 是卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基 氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

并且其中 $-X^1-Q^1$ 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2、或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基]的取代基；

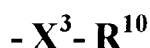
可以相同或不同的 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和(1-6C)烷基，或 R^4 和 R^{4a} 和其与之相连的碳原子一起形成一种(3-7C)环烷基环，或 R^5 和 R^{5a} 和其与之相连的碳原子一起形成一种(3-7C)环烷基环，

并且其中 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 中的任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基氨基]的取代基；

R^6 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)

烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



其中 X^3 是一条直接的键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R^{11}), 其中 R^{11} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{10} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或两个氧代或硫代取代基;

并且其中除杂环基中的 CH₂ 基团外, R^6 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基;

A 选自氢, 式 Z-(CR¹²R¹³)_p-的基团和 R¹⁴,

其中 p 是 1、2、3、或 4,

可以相同或不同的各 R¹² 和 R¹³ 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

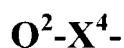
或者连接到相同碳原子上的 R¹² 和 R¹³ 基团形成一种(3-7C)环烷基或(3-7C)环链烯基环,

并且其中 R¹² 和 R¹³ 中任何一个中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代

或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基，

Z 选自氢、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基，其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基和(1-6C)烷氧基羰基，

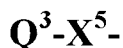
或者 Z 是下式的基团：



其中 X^4 选自 O、 $\text{N}(\text{R}^{18})$ 、 SO_2 和 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{18})$ ，其中 R^{18} 是氢或(1-6C)烷基，并且 Q^2 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环链烯基或杂环基，

R^{14} 选自氢、 OR^{19} 和 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ，其中 R^{19} 选自(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基，并且其中 R^{16} 和 R^{17} 的定义如上所述，

或者 R^{14} 是下式的基团：

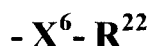


其中 X^5 选自 O 和 $\text{N}(\text{R}^{20})$ ，其中 R^{20} 是氢或(1-6C)烷基，并且 Q^3 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基，

或者 R^{14} 是 Q^4 ，其中 Q^4 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中任何(2-6C)亚烷基链中的毗邻碳原子任选地通过插入到选自 O、S、SO、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}^{21})$ 、CO、 $-\text{C}=\text{C}-$ 和 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 的基团的链中被隔离开，其中 R^{21} 是氢或(1-6C)烷基，

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团：



其中 X^6 是一条直接的键或选自 O、CO、 SO_2 和 $\text{N}(\text{R}^{23})$ ，其中 R^{23} 是氢或(1-4C)烷基，和 R^{22} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)

烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或两个氧代或硫代取代基,

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外, Z 或 R^{14} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基;

或其可药用的盐。

本发明的另一个实施方案是一种式 Ia 的喹唑啉衍生物, 其中:

m 是 0 或 1;

R^1 选自(1-4C)烷氧基(例如甲氧基或乙氧基),

并且其中 R^1 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个氟或氯取代基、或选自羟基和(1-3C)烷氧基的取代基;

R^{3a} 选自氢, 卤代、三氟甲基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

n 是 0、1 或 2;

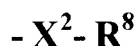
可以相同或不同的各 R^{3b} 选自卤代和(1-4C)烷基;

X^1 选自 O、S 和 $OC(R^7)_2$, 其中可以相同或不同的各 R^7 是氢或(1-6C)烷基;

Q^1 是芳基、或杂芳基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)

烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(3-6C)链烯酰基、(3-6C)炔酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、和下式的基团：



其中 X^2 是一条直接的键或选自 O、CO 和 $N(R^9)$ ，其中 R^9 是氢或(1-6C)烷基，和 R^8 是卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基 氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

并且其中 $-X^1-Q^1$ 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2、或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基]的取代基；

可以相同或不同的 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和(1-6C)烷基，或

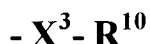
R^4 和 R^{4a} 和其与之相连的碳原子一起形成一种(3-7C)环烷基环，或

R^5 和 R^{5a} 和其与之相连的碳原子一起形成一种(3-7C)环烷基环，

并且其中 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 中的任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基氨基]的取代基；

R^6 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



其中 X^3 是一条直接的键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R^{11}), 其中 R^{11} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{10} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或两个氧代或硫代取代基;

并且其中除杂环基中的 CH₂ 基团外, R^6 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基;

A 选自式 Z-(CR¹²R¹³)_p-的基团和 R¹⁴,

其中 p 是 1、2 或 3,

可以相同或不同的各 R¹² 和 R¹³ 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

或者连接到相同碳原子上的 R¹² 和 R¹³ 基团形成一种(3-7C)环烷基环,

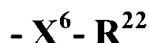
并且其中 R¹² 和 R¹³ 中任何一个中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地

在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基氨基]的取代基,

Z 选自氢、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 和 R^{14} , 其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

R^{14} 是包含 1 个氮或氧杂原子和任选的 1 个选自氧、氮和硫的另外的杂原子的 4、5、6 或 7 员饱和或部分饱和的单环杂环基环,

并且其中 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



其中 X^6 是一条直接的键或选自 O、CO、 SO_2 和 $\text{N}(\text{R}^{23})$, 其中 R^{23} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{22} 是卤代-(1-4C)烷基、羧基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一或 2 个氧代或硫代取代基,

并且其中 Z 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基;

或其可药用的盐。

在一个实施方案中, 在式 Ia 的化合物中, m 是 0 或 m 是 1 和 R^1 是(1-3C)烷氧基, 例如甲氧基。m 特别是 0。

在另一个实施方案中,在式 Ia 的化合物中, n 是 0 和 R^{3a} 选自卤代、三氟甲基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基。 R^{3a} 特别是选自卤代和(1-3C)烷基, R^{3a} 更特别地选自氯和甲基, R^{3a} 还更特别地是氯。在这种实施方案中, n 适宜地为 0 或 1。 n 特别是 0。

在另一个实施方案中,在式 Ia 的化合物中, X^1 选自 O、S 和 $OC(R^7)_2$, 其中 R^7 是氢或(1-3C)烷基, X^1 更特别地选自 O 和 $OC(R^7)_2$, 例如 X^1 选自 O、 OCH_2 和 $OC(CH_3)_2$ 。在另一个实施方案中,在式 Ia 的化合物中, X^1 选自 S 和 $OC(R^7)_2$, 其中 R^7 是氢或(1-3C)烷基, 更特定地是 X^1 是 $OC(R^7)_2$, 例如 X^1 是 OCH_2 。

在另一个实施方案中,在式 Ia 的化合物中, Q^1 选自苯基和 5-或 6-员单环杂芳基环,该环包含 1 个氮杂原子和任选的 1 个选自氧、氮和硫的另外的杂原子,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基,所说的取代基选自卤代、羟基、氰基、羧基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷硫基、(1-4C)烷基亚磺酰基、(1-4C)烷基磺酰基、(2-4C)烷酰基、N-(1-4C)烷基氨基、N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基、(1-4C)烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基、(2-4C)烷酰氧基、(2-4C)烷酰基氨基、N-(1-4C)烷基-(2-4C)烷酰基氨基、卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、羧基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基。

在另一个实施方案中,在式 Ia 的化合物中, Q^1 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基和异噻唑基,其任选地被 1、2、或 3 个可以相同或不同的取代基所取代,所说的取代基选自卤代(例如氟或氯)、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基。例如 Q^1 选自任选地被 1 或 2 个选自氟和氯的取代基取代的苯基或者 Q^1 选自 2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和异噻唑-3-基(特别是 2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基和异噻唑-3-基),并且其中 Q^1 中的任何杂环基团任选地带有一个或多个(例如 1、2、或 3 个)可以相同或不同的取代基,所说的取代基选自卤代(例如氟或氯)、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基。

在另一个实施方案中, 在式 Ia 的化合物中, Q^1 是吡啶基(例如 2-吡啶基或 3-吡啶基, 特别是 2-吡啶基), 其任选地带有 1、2、或 3 个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代(例如氟或氯)、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基。例如, Q^1 特别是任选地被 1 或 2 个(1-4C)烷基取代基(例如被 1 或 2 个甲基取代基)取代的吡啶基。

在另一个实施方案中, 在式 Ia 的化合物中, R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和(1-3C)烷基, 例如 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和甲基。

在另一个实施方案中, 在式 Ia 的化合物中, R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 都是氢。

在另一个实施方案中, 在式 Ia 的化合物中, R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 是氢和 R^4 是(1-3C)烷基, 例如甲基。

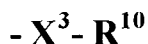
在另一个实施方案中, 在式 Ia 的化合物中, R^4 、 R^{4a} 和 R^{5a} 是氢和 R^5 是(1-3C)烷基, 例如甲基。

在另一个实施方案中, 在式 Ia 的化合物中, R^4 和 R^{4a} 都是氢和 R^5 和 R^{5a} 都是(1-3C)烷基, 例如甲基。

在另一个实施方案中, 在式 Ia 的化合物中, R^6 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基,

其中 R^6 中的任何杂环基是一种包含 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子的饱和或部分饱和的 4、5、6 或 7 员单环杂环基环,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自卤代、三氟甲基、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、和下式的基团:



其中 X^3 是一条直接的键或选自 O 和 N(R^{11}), 其中 R^{11} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{10} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代取代基。

在另一个实施方案中, 在式 Ia 的化合物中, R^6 选自氢、(1-6C)烷

基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、杂环基和杂环基-(1-4C)烷基,

其中 R^6 中的任何杂环基是一种包含 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子的饱和或部分饱和的 4、5、6 或 7 员单环杂环基环,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自氟、氯、溴, 羟基、(1-4C)烷基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基和(1-4C)烷氧基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个氧取代基,

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外, R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个选自氟和氯的取代基、或选自羟基和(1-4C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基。

在另一个实施方案中, 在式 Ia 的化合物中, R^6 选自氢和(1-4C)烷基。例如 R^6 是(1-3C)烷基如甲基。

在另一个实施方案中, 在式 Ia 的化合物中, R^6 选自氢、甲基、乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、丙基、异丙基、烯丙基、2-丙炔基、环丙基、环丁基、哌啶基、四氢吡喃基和环丙基甲基,

并且其中 R^6 中环烷基中的任何 CH_2 基团任选地在各 CH_2 基团上带有一个或两个选自羟基、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基的取代基,

并且其中 R^6 中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基, 所说的取代基选自氟、氯、溴、氧代、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和三氟甲氧基。

在另一个实施方案中, 在式 Ia 的化合物中, A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ - 的基团,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-4C)烷基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-6C)环烷基环,

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-4C)烷基取代基或选自羟基和(1-4C)烷氧基的取代基,

并且其中 Z 选自氢、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 和(1-6C)烷基磺酰基, 其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基羰基。

例如, 在一个实施方案中, Z 选自氢、羟基、甲氧基、N-甲基氨基、N,N-二甲基氨基、(N-甲基)-(N-叔-丁氧基羰基)氨基和甲基磺酰基(特别是 Z 是羟基)。

在另一个实施方案中, 在式 Ia 的化合物中, A 是式 $\text{Z}-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_p$ - 的基团,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-4C)烷基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-6C)环烷基环,

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-4C)烷基取代基或选自羟基和(1-4C)烷氧基的取代基,

并且其中 Z 选自氢、羟基和(1-3C)烷氧基。例如 Z 是氢或羟基, Z 特别是羟基。

在另一个实施方案中, 在式 Ia 的化合物中, A 选自甲基、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基和 2-羟基丙-2-基。A 特别是羟基甲基。

在另一个实施方案中, 在 Ia 的化合物中:

m 是 0;

R^{3a} 选自氟、氯和(1-3C)烷基(例如 R^{3a} 是氯或甲基, R^{3a} 特别是氯);

n 是 0;

X^1 选自 O 和 OCH_2 (例如 X^1 是 OCH_2);

R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和(1-3C)烷基, 例如 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和甲基(例如 R^{4a} 和 R^{5a} 是氢和 R^4 和 R^5 中的一个为甲基和 R^4 和 R^5 中的另一个是氢或 R^4 和 R^{4a} 都是氢和 R^5 和 R^{5a} 都是甲基); 或者

R^4 和 R^{4a} 和其与之相连的碳原子一起形成一种(3-6C)环烷基环, 或

R^5 和 R^{5a} 和其与之相连的碳原子一起形成一种(3-6C)环烷基环;

R^6 是氢或(1-3C)烷基, 例如 R^6 是氢或甲基(R^6 的一种特定值是甲基);

A 是式 $\text{Z}-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_p$ - 的基团,

其中 p 是 1 或 2,
可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-3C)烷基,
或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-6C)环烷基
环,

并且其中 Z 选自氢、羟基和(1-3C)烷氧基(例如 Z 是氢或羟基, Z 特别是羟基)。

在另一个实施方案中, 在式 Ia 的化合物中:

m 是 0;

R^{3a} 选自氟、氯和(1-3C)烷基(例如 R^{3a} 是氯或甲基、 R^{3a} 特别是氯);

n 是 0;

X^1 选自 O、 OCH_2 和 $OC(CH_3)_2$ (例如 X^1 是 OCH_2);

R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和(1-3C)烷基, 例如 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和甲基(例如 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 都是氢, 或者 R^{4a} 和 R^{5a} 都是氢和 R^4 和 R^5 中的一个甲基和 R^4 和 R^5 中的另一个是氢, 或者 R^4 和 R^{4a} 都是氢和 R^5 和 R^{5a} 都是甲基);

R^6 选自氢、(1-3C)烷基、(2-3C)链烯基、(2-3C)炔基、(3-5C)环烷基、(3-5C)环烷基-(1-3C)烷基和杂环基,

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个(1-6C)烷基取代基(例如 R^6 是氢或甲基(R^6 的一种特定值是甲基));

A 选自式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团和 R^{14} ,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-6C)烷基,

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基(特别是羟基)的取代基,

Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 和(1-6C)烷基磺酰基, 其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基羰基,

R^{14} 选自 OR^{19} 和 $NR^{16}R^{17}$, 其中 R^{19} 选自(1-6C)烷基和其中 R^{16} 和 R^{17} 的定义如上所述,

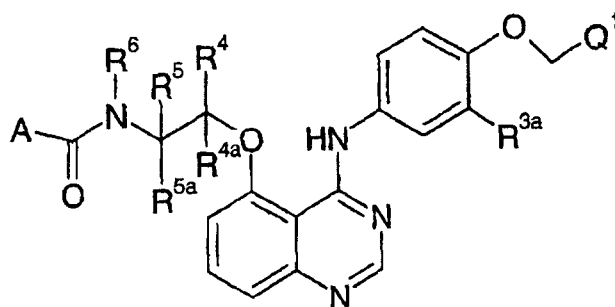
或者 R^{14} 是 Q^4 , 其中 Q^4 是(3-7C)环烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个

(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基,所说的取代基选自卤代、羟基、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基(特别是(1-6C)烷基),

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外, Z 或 R^{14} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基(特别是选自卤代和羟基的取代基)。

本发明另一个特定的实施方案是式Ib的式I的喹唑啉衍生物:



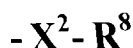
Ib

其中:

R^{3a} 选自氰基、卤代、(1-4C)烷基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

Q^1 是芳基、或杂芳基,

并且其中 Q^1 任选地带有一个或多个(例如1、2或3个)可以相同或不同的取代基,所说的取代基选自卤代、氰基、硝基、羧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(3-6C)链烯酰基、(3-6C)炔酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基、和下式的基团:



其中 X^2 是一条直接的键或选自 O、CO 和 $N(R^9)$ ，其中 R^9 是氢或 (1-6C)烷基，和 R^8 是卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基、氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

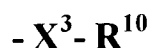
并且其中 $-X^1-Q^1$ 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2、或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基]的取代基；

可以相同或不同的 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和(1-6C)烷基，

并且其中 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 中的任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基氨基]的取代基；

R^6 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基，

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团：



其中 X^3 是一条直接的键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R¹¹), 其中 R¹¹ 是氢或(1-4C)烷基, 和 R¹⁰ 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 R⁶ 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基;

并且其中除杂环基中的 CH₂ 基团外, R⁶ 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基;

A 选自氢, 式 Z-(CR¹²R¹³)_p-的基团和 R¹⁴,

其中 p 是 1、2、3、或 4,

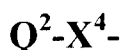
可以相同或不同的各 R¹² 和 R¹³ 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

或者连接到相同碳原子上的 R¹² 和 R¹³ 基团形成一种(3-7C)环烷基或(3-7C)环链烯基环,

并且其中 R¹² 和 R¹³ 中任何一个中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选地在各所说的 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基,

Z 选自氢、OR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基, 其中可以相同或不同的各 R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基和(1-6C)烷氧基羰基,

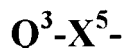
或者 Z 是下式的基团:



其中 X^4 选自 O、 $N(R^{18})$ 、 SO_2 和 $SO_2N(R^{18})$ ，其中 R^{18} 是氢或(1-6C)烷基，并且 Q^2 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环链烯基或杂环基，

R^{14} 选自氢、 OR^{19} 和 $NR^{16}R^{17}$ ，其中 R^{19} 选自(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基，并且其中 R^{16} 和 R^{17} 的定义如上所述，

或者 R^{14} 是下式的基团：

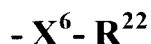


其中 X^5 选自 O 和 $N(R^{20})$ ，其中 R^{20} 是氢或(1-6C)烷基，并且 Q^3 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基，

或者 R^{14} 是 Q^4 ，其中 Q^4 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中任何(2-6C)亚烷基链中的毗邻碳原子任选地通过插入到选自 O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{21})$ 、CO、 $-C=C-$ 和 $-C\equiv C-$ 的基团的链中被隔离开，其中 R^{21} 是氢或(1-6C)烷基，

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团：



其中 X^6 是一条直接的键或选自 O、CO、 SO_2 和 $N(R^{23})$ ，其中 R^{23} 是氢或(1-4C)烷基，和 R^{22} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基，

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基，

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外，Z 或 R^{14} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)

烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基；

或其可药用的盐。

本发明另一个特定的实施方案是式 Ib 的式 I 的喹唑啉衍生物，其中：

R^{3a} 选自氢、氟、氯、三氟甲基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基；

Q^1 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基和异噻唑基，其可任选地被1、2、或3个可以相同或不同的取代基所取代，所说的取代基选自卤代(例如氟或氯)、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基；

可以相同或不同的 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和(1-3C)烷基，

并且其中 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 中的任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如1、2或3个)卤代取代基或选自羟基和(1-3C)烷氧基的取代基；

R^6 选自氢和(1-4C)烷基；

A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团，

其中 p 是 1 或 2，

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-4C)烷基，

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-6C)环烷基环，

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代取代基或选自羟基、和(1-3C)烷氧基的取代基，

Z 选自氢、 OR^{15} 和 $NR^{16}R^{17}$ ，其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢和(1-6C)烷基，

并且其中基团 Z 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个氟或氯取代基或选自羟基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基和(1-4C)烷氧基的取代基；

或其可药用的盐。

在一个实施方案中，在式 Ib 的化合物中， R^{3a} 选自氢、氯和(1-3C)烷基， R^{3a} 特别是氯或(1-3C)烷基(如甲基)， R^{3a} 更特定地是氯。

在另一个实施方案中，在式 Ib 的化合物中， Q^1 选自任选地被 1 或 2 个选自氟和氯的取代基取代的苯基，或者 Q^1 选自 2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和异噻唑-3-基(特别是 2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基和异噻唑-3-基)，

并且其中 Q^1 任选地带有 1、2、或 3 个可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自卤代(例如氟或氯)、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基。

在另一个实施方案中，在式 Ib 的化合物中， Q^1 是吡啶基(例如 2-吡啶基或 3-吡啶基，特别是 2-吡啶基)。

在另一个实施方案中，在式 Ib 的化合物中， R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和(1-3C)烷基，例如 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和甲基。

在另一个实施方案中，在式 Ib 的化合物中， R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 都是氢。

在另一个实施方案中，在式 Ib 的化合物中， R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 是氢和 R^4 是(1-3C)烷基，例如甲基。

在另一个实施方案中，在式 Ib 的化合物中， R^4 、 R^{4a} 和 R^{5a} 是氢和 R^5 是(1-3C)烷基，例如甲基。

在另一个实施方案中，在式 Ib 的化合物中， R^4 和 R^{4a} 都是氢和 R^5 和 R^{5a} 都是(1-3C)烷基，例如甲基。

在另一个实施方案中，在式 Ib 的化合物中， R^6 选自氢、甲基、乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、丙基、异丙基、烯丙基、2-丙炔基、环丙基、环丁基、哌啶基、四氢吡喃基和环丙基甲基，

并且其中 R^6 中环烷基中的任何 CH_2 基团任选地在各 CH_2 基团上带有 1 或 2 个选自羟基、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基的取代基，

并且其中 R^6 中的任何杂环基任选地带有 1 个或多个可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自氟、氯、溴、氧代、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和三氟甲氧基。

在另一个实施方案中,在式 Ib 的化合物中, A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ - 的基团,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-4C)烷基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-6C)环烷基环,

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-4C)烷基取代基或选自羟基和(1-4C)烷氧基的取代基,

并且其中 Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 和(1-6C)烷基磺酰基,其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基羰基。

例如,在一个实施方案中, Z 选自氢、羟基、甲氧基、N-甲基氨基、N,N-二甲基氨基、(N-甲基)-(N-叔-丁氧基羰基)氨基和甲基磺酰基(特别是 Z 是羟基)。

在另一个实施方案中,在式 Ib 的化合物中, A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ - 的基团,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-4C)烷基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-6C)环烷基环,

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-4C)烷基取代基或选自羟基和(1-4C)烷氧基的取代基,

并且其中 Z 选自氢、羟基和(1-3C)烷氧基。例如 Z 是氢或羟基、Z 特别是羟基。

在另一个实施方案中,在式 Ib 的化合物中, A 选自甲基和羟基甲基。A 特别是羟基甲基。

在另一个实施方案中,在式 Ib 的化合物中, A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ - 的基团,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-4C)烷基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-6C)环烷基环,

并且其中 Z 是 $NR^{16}R^{17}$, 其中可以相同或不同的各 R^{16} 和 R^{17} 选自氢和(1-4C)烷基(例如 Z 选自氨基、N-甲基氨基和 N,N-二甲基氨基、 Z 特别是 N,N-二甲基氨基)。

在另一个实施方案中, 在式 Ib 的化合物中:

Q^1 是吡啶基(例如 2-吡啶基);

R^{3a} 选自氯和甲基(特别是 R^{3a} 是氯);

可以相同或不同的 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和甲基; 和

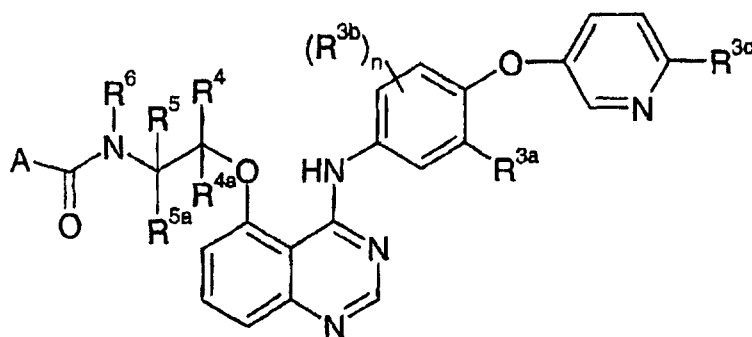
A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ -的基团,

其中 p 是 1 或 2,

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-3C)烷基(例如 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和甲基),

和 Z 选自氢和羟基(特别是 Z 是羟基)。

本发明一个特定的实施方案是式 Ic 的式 I 的喹唑啉衍生物:



Ic

其中:

R^{3a} 选自氰基、卤代、(1-4C)烷基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

n 是 0、1 或 2;

可以相同或不同的各 R^{3b} 选自氰基、卤代、(1-4C)烷基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

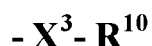
R^{3a} 选自卤代和(1-4C)烷基;

可以相同或不同的 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和(1-6C)烷基，或 R^4 和 R^{4a} 和与其与之相连的碳原子一起形成一种(3-7C)环烷基环，或 R^5 和 R^{5a} 和与其与之相连的碳原子一起形成一种(3-7C)环烷基环，

并且其中 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 中的任何一种中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如1、2或3个)卤代取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基氨基]的取代基；

R^6 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基，

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团：



其中 X^3 是一条直接的键或选自O、CO、 SO_2 和 $N(R^{11})$ ，其中 R^{11} 是氢或(1-4C)烷基，和 R^{10} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基，

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或两个氧代或硫代取代基；

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外， R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代

基;

A 选自氢, 式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ 的基团和 R^{14} ,

其中 p 是 1、2、3、或 4,

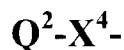
可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基,

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-7C)环烷基或(3-7C)环链烯基环,

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、氨基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基,

Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基, 其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基和(1-6C)烷氧基羰基,

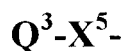
或者 Z 是下式的基团:



其中 X^4 选自 O、 $N(R^{18})$ 、 SO_2 和 $SO_2N(R^{18})$, 其中 R^{18} 是氢或(1-6C)烷基, 并且 Q^2 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环链烯基或杂环基,

R^{14} 选自氢、 OR^{19} 和 $NR^{16}R^{17}$, 其中 R^{19} 选自(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基和(2-6C)炔基, 并且其中 R^{16} 和 R^{17} 的定义如上所述,

或者 R^{14} 是下式的基团:

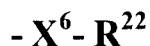


其中 X^5 选自 O 和 $N(R^{20})$, 其中 R^{20} 是氢或(1-6C)烷基, 并且 Q^3 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基,

或者 R^{14} 是 Q^4 , 其中 Q^4 是(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环链烯基、(3-7C)环链烯基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中任何(2-6C)亚烷基链中的毗邻碳原子任选地通过插入到选自 O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{21})$ 、CO、 $-C=C-$ 和 $-C\equiv C-$ 的基团的链中被隔离开, 其中 R^{21} 是氢或(1-6C)烷基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基,所说的取代基选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基和下式的基团:



其中 X^6 是一条直接的键或选自 O、CO、 SO_2 和 $N(R^{23})$, 其中 R^{23} 是氢或(1-4C)烷基, 和 R^{22} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

并且其中 Z 或 R^{14} 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或两个氧代或硫代取代基,

并且其中除杂环基环中的 CH_2 基团外, Z 或 R^{14} 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)链烷烃磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷烃磺酰基氨基的取代基;

或其可药用的盐。

在另一个实施方案中,在式 Ic 的化合物中, n 是 0 和 R^{3a} 选自卤代、三氟甲基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基。 R^{3a} 特别是选自卤代和(1-3C)烷基, R^{3a} 更特定地选自氯和甲基, R^{3a} 更特定地是氯。在这种实施方案中, n 适宜地为 0 或 1。n 特别是 0。

在另一个实施方案中,在式 Ic 的化合物中, R^{3c} 是(1-4C)烷基, 特别是甲基。

在另一个实施方案中,在式 Ic 的化合物中, R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和(1-3C)烷基, 例如 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 选自氢和甲基。

在另一个实施方案中，在式 Ic 的化合物中， R^4 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 都是氢。

在另一个实施方案中，在式 Ic 的化合物中， R^{4a} 、 R^5 和 R^{5a} 是氢和 R^4 是(1-3C)烷基，例如甲基。

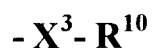
在另一个实施方案中，在式 Ic 的化合物中， R^4 、 R^{4a} 和 R^{5a} 是氢和 R^5 是(1-3C)烷基，例如甲基。

在另一个实施方案中，在式 Ic 的化合物中， R^4 和 R^{4a} 都是氢和 R^5 和 R^{5a} 都是(1-3C)烷基，例如甲基。

在另一个实施方案中，在式 Ic 的化合物中， R^6 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基-(1-6C)烷基，

其中 R^6 中的任何杂环基是一种包含 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子的饱和或部分饱和的 4、5、6 或 7 员单环杂环基环，

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自卤代、三氟甲基、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、和下式的基团：



其中 X^3 是一条直接的键或选自 O 和 N(R^{11})，其中 R^{11} 是氢或(1-4C)烷基，和 R^{10} 是卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基，

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个氧代取代基。

在另一个实施方案中，在式 Ic 的化合物中， R^6 选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、杂环基和杂环基-(1-4C)烷基，

其中 R^6 中的任何杂环基是一种包含 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子的饱和或部分饱和的 4、5、6 或 7 员单环杂环基环，

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自氟、氯、溴，羟基、(1-4C)烷基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基和(1-4C)烷氧基，

并且其中 R^6 取代基中的任何杂环基任选地带有 1 个氧代取代基，
并且其中除杂环基中的 CH_2 基团外， R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个选自氟和氯的取代基、或选自羟基和(1-4C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基。

在另一个实施方案中，在式 Ic 的化合物中， R^6 选自氢、甲基、乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、丙基、异丙基、烯丙基、2-丙炔基、环丙基、环丁基、哌啶基、四氢吡喃基和环丙基甲基，

并且其中 R^6 中环烷基中的任何 CH_2 基团任选地在各 CH_2 基团上带有 1 或 2 个选自羟基、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基的取代基，

并且其中 R^6 中的任何杂环基任选地带有一个或多个可以相同或不同的取代基，所说的取代基选自氟、氯、溴、氧代、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和三氟甲氧基。

在另一个实施方案中，在式 Ic 的化合物中，A 是式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ - 的基团，

其中 p 是 1 或 2，

可以相同或不同的各 R^{12} 和 R^{13} 选自氢和(1-4C)烷基，

或者连接到相同碳原子上的 R^{12} 和 R^{13} 基团形成一种(3-6C)环烷基环，

并且其中 R^{12} 和 R^{13} 中任何一个中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选地在各所说的 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代或(1-4C)烷基取代基或选自羟基和(1-4C)烷氧基的取代基，

并且其中 Z 选自氢、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 和(1-6C)烷基磺酰基，其中可以相同或不同的各 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 选自氢、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基羰基。

例如，在一个实施方案中，Z 选自氢、羟基、甲氧基、N-甲基氨基、N,N-二甲基氨基、(N-甲基)-(N-叔-丁氧基羰基)氨基和甲基磺酰基(特别是 Z 是羟基)。

本发明一种特定的化合物是例如一种或多种选自下面化合物的式 I 的喹唑啉衍生物：

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-

甲氧基-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-(二甲基氨基)-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺);

2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{3-甲基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-(2-{[4-(3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-甲氧基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-{[4-(3-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(2-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-

基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-{(1R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}乙酰胺;

N-{(1R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-{[4-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-乙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-乙基-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙

基}-N-丙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-丙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-异丙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-异丙基乙酰胺;

N-烯丙基-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-烯丙基-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丙基-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(环丙基甲基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(环丙基甲基)-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丁基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丁基-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(2-羟基乙基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙

基}-2-羟基-N-(2-羟基乙基)乙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-丙-2-炔-1-基乙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-丙-2-炔-1-基乙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基丙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基-四氢呋喃基-2-甲酰胺(carboxamide);
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N,1-二甲基脯氨酸酰胺(prolinamide);
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N,2-二甲基丙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-1-羟基-N-甲基环丙烷甲酰胺;
N¹-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N¹,N²-二甲基甘氨酸酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-3-羟基-N,2,2-三甲基丙酰胺;
N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-3-羟基-N-甲基丙酰胺;
N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;
N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-羟基乙酰胺;
N¹-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-N²,N²-二甲基甘氨酸酰胺;
N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]

丙基}-2-甲氧基乙酰胺;
N-((2S)-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;
N-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]乙基)-2-羟基乙酰胺;
N¹-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]乙基)-N²,N²-二甲基甘氨酸酰胺;
N-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]乙基)-2-甲氧基乙酰胺;
N-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]乙基)-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;
N-((2S)-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基乙酰胺;
N-((2S)-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;
N¹-((2S)-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N¹,N²,N²-三甲基甘氨酸酰胺;
N-((2S)-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺;
N-((2S)-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;
N-((2R)-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基乙酰胺;
N-((2R)-2-[(4-([3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基乙酰胺;
N-((2R)-2-[(4-([3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基乙酰胺;
N-((2R)-2-[(4-([3-氯-4-[(2-氟苄基)氧基]苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基乙酰胺;
N-((1R)-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;
N-((1R)-2-[(4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]-

1-甲基乙基}-N-甲基乙酰胺;
N-((1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;
N-((1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-N-甲基乙酰胺;
N-((1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺;
N-((1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2-羟基乙酰胺;
N-((1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)乙酰胺;
N¹-((1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-N²,N²-二甲基甘氨酸酰胺;
N¹-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N²,N²-二甲基甘氨酸酰胺;
(2S)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;
(2R)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;
(2R)-N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2,4-二羟基丁酰胺;
(2S)-N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2,4-二羟基丁酰胺;
(2R)-N-((2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2,4-二羟基丁酰胺;
(2S)-N-((2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2,4-二羟基丁酰胺;
(2S)-N-((1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2,4-二羟基丁酰胺;
(2R)-N-((1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2,4-二羟基丁酰胺;
(2R)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]

基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2S)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2R)-N-{(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2S)-N-{(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

N-甲基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-甲基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-甲基-N-(2-{[4-({3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}氨基)噻唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]-1,1-二甲基乙基}-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-{(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

2-羟基-N-{(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

N-((2R)-2-{[4-({4-[(3-氟苄基)氧基]-3-甲基苯基}氨基)噻唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-{(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)

氧基]丙基}乙酰胺;

N-((2R)-2-{{4-{{4-{{3-氟苄基}氧基}-3-甲基苄基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}丙基}乙酰胺;

N-((2R)-2-{{4-{{3-甲基-4-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)苄基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}丙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((2R)-2-{{4-{{3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苄基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}丙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((2R)-2-{{4-{{3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苄基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}丙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((2R)-2-{{4-{{3-甲基-4-((5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基)苄基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}丙基}乙酰胺;

N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-{{4-{{3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苄基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}乙基}乙酰胺;

N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-{{4-{{3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苄基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}乙基}乙酰胺;

N-((1R)-2-{{4-{{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苄基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}-1-甲基乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-{{4-{{3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苄基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-{{4-{{3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苄基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}乙基}乙酰胺;

N-((2R)-2-{{4-{{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苄基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}丙基}-1-羟基-N-甲基环丙烷甲酰胺;

(2S)-N-((2R)-2-{{4-{{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苄基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}丙基}-2-羟基-N-甲基丙酰胺;

N-((2R)-2-{{4-{{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苄基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}丙基}-2-羟基-N,2-二甲基丙酰胺;

(2R)-N-((2R)-2-{{4-{{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苄基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}丙基}-2-羟基-N-甲基丙酰胺;

(2R)-N-((2R)-2-{{4-{{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苄基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}丙基}-2-甲氧基-N-甲基丙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((2R)-2-{{4-{{3-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)苄基}

氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺;

N-甲基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺;

N¹,N²,N²-三甲基-N¹-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)甘氨酸;

N-甲基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-吡咯烷-1-基)乙酰胺;

N-甲基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-吗啉-4-基)乙酰胺;

N-甲基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((2S)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺;

N-甲基-N-((2S)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺;

N-甲基-N-((2S)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-吡咯烷-1-基)乙酰胺;

(2S)-2,4-二羟基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)丁酰胺;

(2S)-4-溴-2-羟基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)丁酰胺;

N-(2-氯乙基)-N'-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)脲;

2-羟基-N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((1S)-1-甲基-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

N-甲基-N-((1S)-1-甲基-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

甲基-{2-[4-({3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙

基}甲基氨基甲酸酯;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N,N'-二甲基脲;

N'-(2-氯乙基)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基脲;

N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N'-甲基脲;

[((R)-2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基氧基)丙基氨基甲酰基)甲基]甲基氨基甲酸叔-丁酯;

N¹-{(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-N²-甲基甘氨酸酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-(2-{[4-((3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基)氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

N-甲基-N-(2-{[4-((3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基)氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺; 和

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(1-甲基-1-吡啶-2-基乙氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺;

或其可药用的盐。

本发明一种特定的化合物是例如一种或多种选自下面化合物的式 Ia 的喹唑啉衍生物:

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-(二甲基氨基)-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺);

2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-(2-{[4-(3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-甲氧基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-{[4-(3-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(2-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-((1R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}乙酰胺;

N-((1R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-[[4-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基]丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-乙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-乙基-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-丙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-丙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-异丙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-异丙基乙酰胺;

N-烯丙基-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-烯丙基-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丙基-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(环丙基甲基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(环丙基甲基)-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丁基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丁基-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(2-羟基乙基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-(2-羟基乙基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-丙-2-炔-1-基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-丙-2-炔-1-基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基丙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基-四氢呋喃基-2-甲酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N,1-二甲基脯氨酸酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N,2-二甲基丙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-1-羟基-N-甲基环丙烷甲酰胺;

N¹-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N¹,N²-二甲基甘氨酸酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-3-羟基-N,2,2-三甲基丙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-3-羟基-N-甲基丙酰胺;

N-[(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]乙酰胺;

N-[(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-羟基乙酰胺;

N¹-[(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-N²,N²-二甲基甘氨酸酰胺;

N-[(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-甲氧基乙酰胺;

N-[(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基乙酰胺;

N¹-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N²,N²-二甲基甘氨酸酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-甲氧基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;

N-((2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基乙酰胺;

N-((2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N¹-((2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N¹,N²,N²-三甲基甘氨酸酰胺;

N-((2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺;

N-((2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-[(2-氟苄基)氧基]苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基乙酰胺;

N-((1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-((1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-((1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-((1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-((1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺;

N-((1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2-羟基乙酰胺;

N-((1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)乙酰胺;

N^1 -{(1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}- N^2,N^2 -二甲基甘氨酸酰胺;

N^1 -{(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}- N^2,N^2 -二甲基甘氨酸酰胺;

(2S)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2R)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2R)-N-{(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2S)-N-{(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2R)-N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2S)-N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2S)-N-{(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2R)-N-{(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2R)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2S)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2R)-N-{(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2S)-N-{(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

N-甲基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-甲基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-甲基-N-(2-{[4-({3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{2-[4-({3-甲基-4-(1,3-噁唑-2-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-{2-[4-({3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-{2-[4-({3-甲基-4-(1,3-噁唑-4-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基}乙酰胺;

N-{2-[4-({3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}-1,1-二甲基乙基}-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-{(2R)-2-[4-({3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基}乙酰胺;

2-羟基-N-{(2R)-2-[4-({3-甲基-4-(1,3-噁唑-4-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基}乙酰胺;

N-((2R)-2-{[4-({3-氟苄基}氧基)-3-甲基苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-{(2R)-2-[4-({3-甲基-4-(1,3-噁唑-2-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基}乙酰胺;

N-{(2R)-2-[4-({3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基}乙酰胺;

N-{(2R)-2-[4-({3-甲基-4-(1,3-噁唑-4-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基}乙酰胺;

N-((2R)-2-{[4-({3-氟苄基}氧基)-3-甲基苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺;

N-{(2R)-2-[4-({3-甲基-4-(1,3-噁唑-2-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{(2R)-2-[4-({3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{(2R)-2-[4-({3-甲基-4-(1,3-噁唑-4-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺;

N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基)乙酰胺;

N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基)乙酰胺;

N-((1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基)乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基)乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-1-羟基-N-甲基环丙烷甲酰胺;

(2S)-N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N-甲基丙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N,2-二甲基丙酰胺;

(2R)-N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N-甲基丙酰胺;

(2R)-N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-甲氧基-N-甲基丙酰胺;

甲基-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}甲基氨基甲酸酯;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N,N'-二甲基脲;

N'-(2-氯乙基)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基脲;

N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N'-甲基脲;

(((R)-2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基氧基)丙基氨基甲酰基)甲基]甲基氨基甲酸叔丁酯;

N¹-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N²-甲基甘氨酸; 和

N-{2-[(4-{3-氯-4-(1-甲基-1-吡啶-2-基乙氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺;

或其可药用的盐。

本发明一种特定的化合物是例如一种或多种选自下面化合物的式 Ib 的喹唑啉衍生物:

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-(二甲基氨基)-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺);

2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{3-甲基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-(2-{[4-(3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-甲氧基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-{[4-(3-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(2-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-

甲基乙酰胺;

N-[(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-羟基乙酰胺;

N-[2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基]-N-甲基乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-[2-[(4-{3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基]乙酰胺;

N-[(1R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基]乙酰胺;

N-[(1R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基]-2-羟基乙酰胺;

N-[2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-(2-{[4-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-[2-[(4-{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-[2-[(4-{3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-[2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基]乙酰胺;

N-[(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]乙酰胺;

N-[(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-[(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-[(2R)-2-{[4-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-[(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-[(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙

基}-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-乙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-乙基-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-丙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-丙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-异丙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-异丙基乙酰胺;

N-烯丙基-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-烯丙基-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丙基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丙基-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(环丙基甲基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(环丙基甲基)-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丁基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丁基-2-羟基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}

基}-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(2-羟基乙基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-(2-羟基乙基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-丙-2-炔-1-基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-丙-2-炔-1-基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基丙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基-四氢呋喃基-2-甲酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N,1-二甲基脯氨酸酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N,2-二甲基丙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-1-羟基-N-甲基环丙烷甲酰胺;

N¹-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N¹,N²-二甲基甘氨酸酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-3-羟基-N,2,2-三甲基丙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-3-羟基-N-甲基丙酰胺;

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]

丙基}乙酰胺;

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]

丙基}-2-羟基乙酰胺;

N¹-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]

丙基}-N²,N²-二甲基甘氨酸酰胺;

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]

丙基}-2-甲氧基乙酰胺;

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]

丙基}-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙

基}-2-羟基乙酰胺;

N¹-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙

基}-N²,N²-二甲基甘氨酸酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙

基}-2-甲氧基乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙

基}-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]

丙基}-N-甲基乙酰胺;

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]

丙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N¹-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]

丙基}-N¹,N²,N²-三甲基甘氨酸酰胺;

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]

丙基}-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺;

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]

丙基}-N-甲基-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]

丙基}-N-甲基乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]

丙基}-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-{[4-([3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基}

丙基)-N-甲基乙酰胺;

N-((2R)-2-([4-([3-氯-4-[(2-氟苄基)氧基]苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基)

丙基)-N-甲基乙酰胺;

N-((1R)-2-([4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基]-1-甲基乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-((1R)-2-([4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基]-1-甲基乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-((1S)-2-([4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基]-1-甲基乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

N-((1S)-2-([4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基]-1-甲基乙基)-N-甲基乙酰胺;

N-((1S)-2-([4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基]-1-甲基乙基)-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺;

N-((1S)-2-([4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基]-1-甲基乙基)-2-羟基乙酰胺;

N-((1S)-2-([4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基]-1-甲基乙基)乙酰胺;

N¹-((1S)-2-([4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基]-1-甲基乙基)-N²,N²-二甲基甘氨酸酰胺;

N¹-((2R)-2-([4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基]丙基)-N²,N²-二甲基甘氨酸酰胺;

(2S)-N-{2-([4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2R)-N-{2-([4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2R)-N-((2R)-2-([4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基]丙基)-2,4-二羟基丁酰胺;

(2S)-N-((2R)-2-([4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基]丙基)-2,4-二羟基丁酰胺;

(2R)-N-((2S)-2-([4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基]丙基)-2,4-二羟基丁酰胺;

(2S)-N-((2S)-2-([4-([3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)

氧基]丙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2S)-N-{(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2R)-N-{(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2R)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2S)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2R)-N-{(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

(2S)-N-{(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2,4-二羟基丁酰胺;

N-甲基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-甲基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-甲基-N-(2-{[4-({[3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1,1-二甲基乙基}-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-{(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

2-羟基-N-{(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

N-((2R)-2-{[4-({[3-氟苄基]氧基]-3-甲基苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}

丙基)-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-{(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

N-((2R)-2-[(4-{[4-{[3-氟苄基]氧基]-3-甲基苯基}氨基}噻唑啉-5-基]氧基]丙基)乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-((2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基]氨基}噻唑啉-5-基]氧基]丙基)乙酰胺;

N-甲基-N-{(1R)-1-甲基-2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-甲基-N-{(1R)-1-甲基-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-{(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{(1R)-1-甲基-2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

2-羟基-N-甲基-N-{(1R)-1-甲基-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]丙基}-1-羟基-N-甲基环丙烷甲酰胺;

(2S)-N-{(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-羟基-N-甲基丙酰胺;

N-{(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]

丙基}-2-羟基-N,2-二甲基丙酰胺;
 (2R)-N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N-甲基丙酰胺;
 (2R)-N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-甲氧基-N-甲基丙酰胺;
 甲基-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}甲基氨基甲酸酯;
 N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N,N'-二甲基脲;
 N'-(2-氯乙基)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基脲;
 N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N'-甲基脲;
 [((R)-2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基氧基)丙基氨基甲酰基]甲基]甲基氨基甲酸叔丁酯; 和
 N¹-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N²-甲基甘氨酸酰胺;
 或其可药用的盐。

本发明一种特定的化合物是例如一种或多种选自下面化合物的式Ic的喹唑啉衍生物:

2-羟基-N-甲基-N-((2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)乙酰胺;
 N-甲基-N-((2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)乙酰胺;
 N¹,N²,N²-三甲基-N¹-((2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)甘氨酸酰胺;
 N-甲基-N-((2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-吡咯烷-1-基乙酰胺;
 N-甲基-N-((2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-吗啉-4-基乙酰胺;
 N-甲基-N-((2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺;

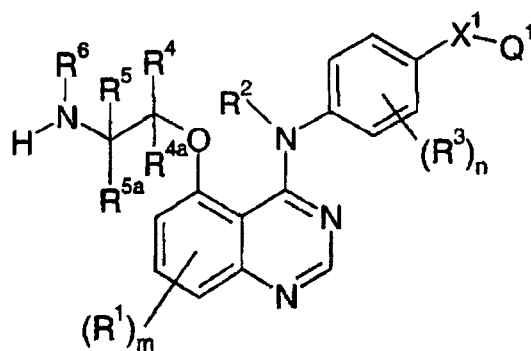
2-羟基-N-甲基-N-((2S)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺;
N-甲基-N-((2S)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺;
N-甲基-N-((2S)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-吡咯烷-1-基乙酰胺;
(2S)-2,4-二羟基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)丁酰胺;
(2S)-4-溴-2-羟基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)丁酰胺;
N-(2-氯乙基)-N'-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)脲;
2-羟基-N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;
N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;
2-羟基-N-甲基-N-((1S)-1-甲基-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;
N-甲基-N-((1S)-1-甲基-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;
2-羟基-N-甲基-N-(2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺; 和
N-甲基-N-(2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺;
或其可药用的盐。

式 I 的喹唑啉衍生物或其可药用的盐可以用已知适用于制备化学相关化合物的任何方法来进行制备。适宜的方法包括例如在国际专利申请 WO 96/15118、WO 01/94341、WO 03/040108 和 WO 03/040109 中所述的这些方法。当用于制备式 I 的喹唑啉衍生物时, 该类方法以本发明另一个特征的形式被提供并且用下面有代表性的方法变体对其进行了说明, 其中除非特别说明, 否则 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 X^1 、 Q^1 、A、m、和 n 具有上文所定义的任何含义。可以用有机化

学的标准操作来获得必需的起始材料。对下面典型方法的变型和所附实施例中该类起始材料的制备进行了描述。可以用与所述的有机化学家的普通技术内已说明的那些方法相似的方法来获得其它必需的起始材料。

方法(a)

在存在适宜碱的情况下方便地将式 II 的喹唑啉与式 III 的羧酸或其反应活性衍生物偶合：



II

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 X^1 、 Q^1 、 m 、和 n 具有上文所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来，

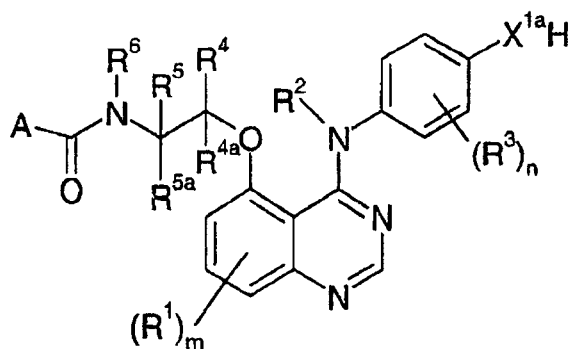


III

其中 A 具有上文所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来；

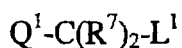
或者

方法(b) 对于其中 X^1 是 $OC(R^7)_2$ 、 $SC(R^7)_2$ 或 $N(R^7)C(R^7)_2$ 的这些式 I 化合物的制备而言，方便地在存在适宜碱的情况下将式 IV 的喹唑啉与式 V 的化合物或其盐进行反应：



IV

其中 X^{1a} 是 O、S 或 $N(R^7)$ 和 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^7 、A、m、和 n 具有上文所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来，



V

其中 L^1 是适宜的可置换基团并且 Q^1 和 R^7 具有上文所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来；

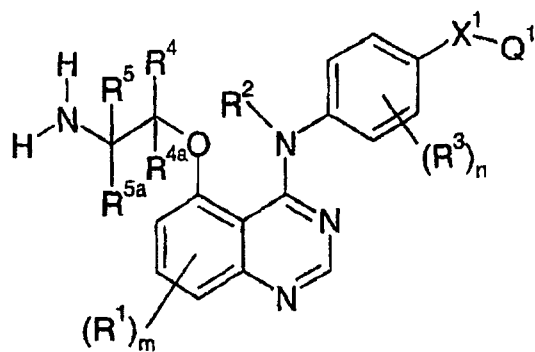
方法(c) 对于其中 A 是 R^{14} 和 R^{14} 是 NHR^{17} 或 Q^3-X^5 -(其中 R^{17} 和 Q^3 具有上文所定义的任何含义并且 X^5 是 NH)的这些式 I 的化合物的制备而言，将上面所定义的式 II 的喹唑啉与式 IIIa 的异氰酸酯偶合：



IIIa

其中 A 是本节中前面所定义的 R^{14} ，只是如果需要的话将任何官能团保护起来；

方法(d) 将其中 R^6 是氢的式 II 的喹唑啉与 α -羟基- γ -丁内酯(例如(S)-(-)- α -羟基- γ -丁内酯或(R)-(+)- α -羟基- γ -丁内酯)(其中如果需要的话将任何官能团保护起来)进行反应：

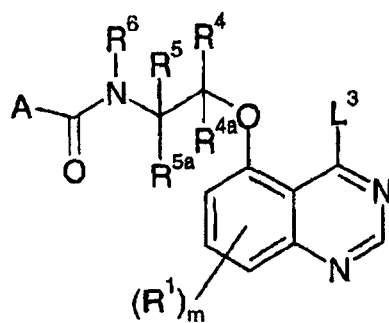


II

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 X^1 、 Q^1 、 m 、和 n 具有上文所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来；

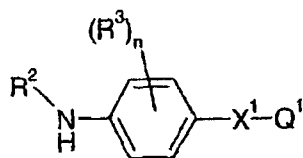
或者

方法(e) 将式 VI 的喹唑啉与式 IIb 的化合物进行偶合：



VI

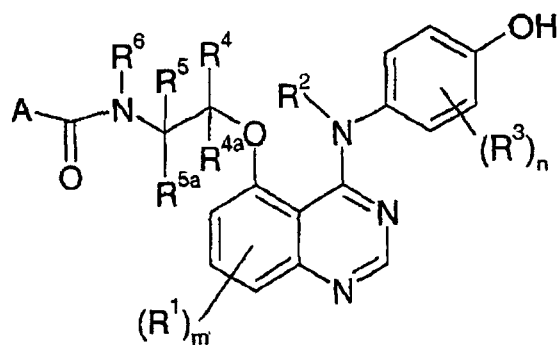
其中 R^1 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 A 和 m 具有上文所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来，



IIb

其中 R^2 、 R^3 、 X^1 、 Q^1 和 n 具有上文所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来；

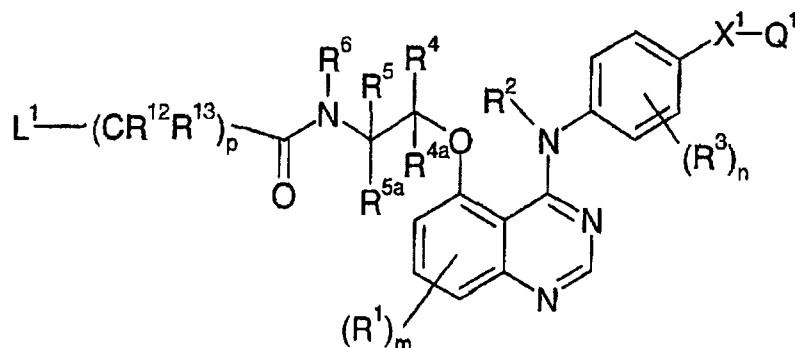
方法(f) 对于其中 X^1 是O和 Q^1 是2-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡嗪基或3-吡嗪基的这些式I化合物的制备而言，方便地在存在适宜碱和适宜催化剂的情况下将式VII的喹唑啉与2-溴吡啶、4-溴吡啶、2-氯嘧啶、4-氯嘧啶、2-氯吡嗪或3-氯吡嗪进行反应，



VII

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 A 、 m 和 n 具有上文所定义的任何含义，只是如果需要的话将任何官能团保护起来；或者

方法(g) 对于其中 A 是 $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ ，其中 Z 是 $NR^{16}R^{17}$ 的这些式I化合物的制备而言，方便地在存在适宜的碱的情况下将式VIII的喹唑啉与式IXa的化合物或其反应活性衍生物进行反应，



VIII

其中 L^1 是适宜的可置换基团和 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{13} 、 X^1 、 Q^1 、 m 、 n 和 p 具有上文所定义的任何含义，只是

如果需要的话将任何官能团保护起来,



IXa

其中 R^{16} 和 R^{17} 具有上文所定义的任何含义, 只是如果需要的话将任何官能团保护起来;

并且其后, 如果需要的话:

- (i) 将式 I 的喹唑啉衍生物转化成另一种式 I 的喹唑啉衍生物;
- (ii) 用常规方法除去所存在的任何保护基;
- (iii) 形成可药用的盐。

上面反应的特定条件如下:

方法(a)

该偶合反应是方便地在存在适宜的偶合剂, 如碳化二亚胺或者适宜的肽偶合剂, 例如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(uronium)六氟-磷酸盐(HATU)或碳化二亚胺如二环己基碳化二亚胺的情况下, 任选地在存在催化剂如二甲基氨基吡啶或 4-吡咯烷并吡啶的情况下进行的。

该偶合反应是方便地在存在适宜的碱的情况下进行的。适宜的碱有例如有机胺碱如, 例如, 吡啶、2,6-卢剔啶、可力丁、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、二-异丙基乙胺、N-甲基吗啉或二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、或例如碱金属或碱土金属碳酸盐, 例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钙。

该反应是方便地在存在适宜的惰性溶剂或稀释剂, 例如酯如乙酸乙酯、卤化溶剂如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳、醚如四氢呋喃或 1,4-二噁烷、芳族溶剂如甲苯、或偶极非质子溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砷的情况下进行的。该反应是方便地在例如 0 至 120°C 下的温度范围进行的, 方便地是在环境温度或接近环境温度的温度下进行的。

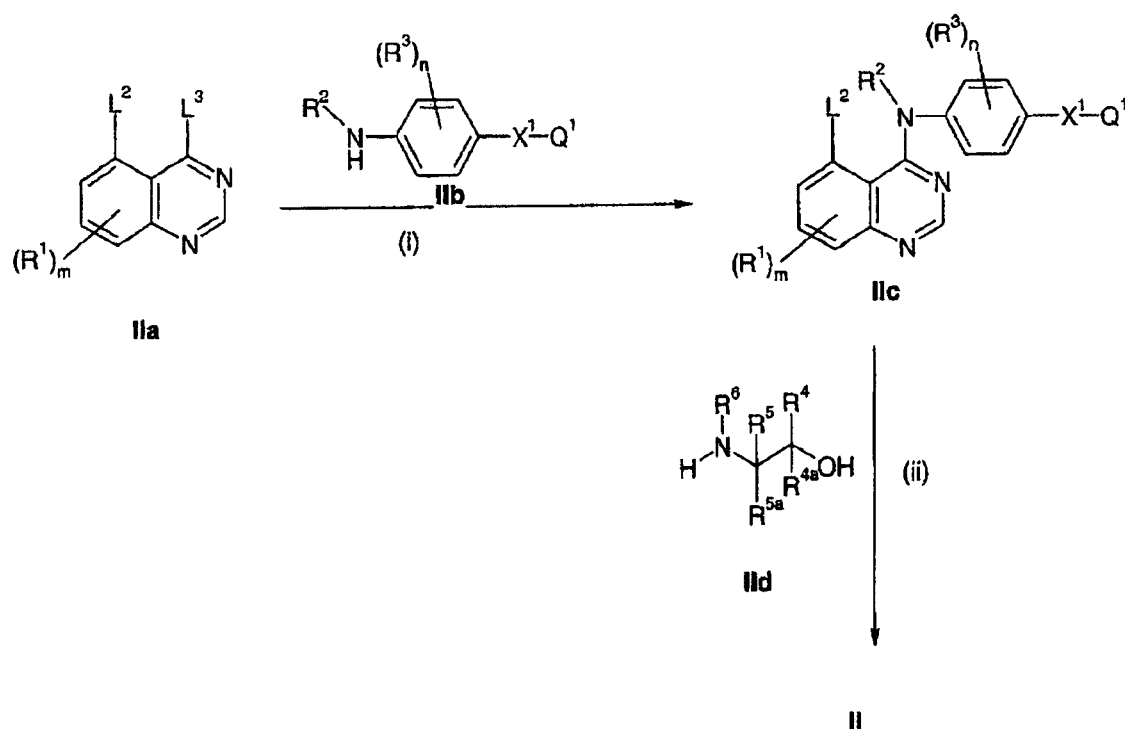
术语式 III 的羧酸的“反应活性衍生物”指的是能与式 II 的喹唑啉反应从而得到相应的酰胺的羧酸衍生物。适宜的式 III 的羧酸的反应活

性衍生物有例如酰卤，例如通过将酸与无机酰基氯，例如亚硫酸氯进行反应形成的酰氯；混合酸酐，例如通过将该酸和氯甲酸酯如氯甲酸异丁酯进行反应所形成的酸酐；活性酯，例如通过将所说的酸与苯酚如五氟苯酚进行反应所形成的酯、酯如三氟醋酸五氟苯酯或醇如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇或N-羟基苯并三唑；酰叠氮，例如通过将所说的酸与叠氮化物如二苯基磷酰基叠氮化物进行反应所形成的叠氮化物；酰肼，例如通过将酸与肼化物如二乙基磷酰基肼化物进行反应所形成的肼化物；或者乙酰氧基乙酰氯。该类羧酸的反应活性衍生物与胺(例如式II的化合物)的反应在现有技术中是众所周知的，例如其可以在存在碱如上述这些碱的情况下和在适宜的溶剂如上述这些溶剂中进行反应。该反应可以方便地在上述温度下进行。

方法(a)起始材料的制备

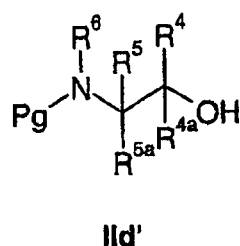
式III的化合物(以及其反应活性衍生物)是可通过商业途径获得的化合物或者其在文献中是已知的，或者其可以用文献中已知的标准方法来进行制备。

式II的喹唑啉可以用常规方法获得。例如，如反应路线1所述：



反应路线 1

其中 L^2 和 L^3 是适宜的可置换基团, 前提是 L^3 比 L^2 更不稳定, 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 X^1 、 Q^1 、 m 、和 n 具有上文所定义的任何含义, 只是如果需要的话在上述反应过程中可以对任何官能团进行保护, 如果需要的话, 在反应路线 1 的适宜阶段除去这些保护基(们)。例如, 代替反应路线 1 步骤(ii)中使用的式 IIId 的化合物, 可以使用化合物 IIId'(包括保护基):



然后, 用本领域技术人员已知的适宜方法除去所说的保护基。

适宜的可置换基团 L^2 是例如卤代或磺酰氧基, 例如氟、氯、甲基磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基, 特别是氟。适宜的可置换基团 L^3 是例如卤代(如氟或氯)或烷氧基、芳氧基, 巯基、烷巯基、芳巯基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基磺酰氧基或芳基磺酰氧基, 例如氟、溴、甲氧基、苯氧基、五氟苯氧基、甲巯基、甲磺酰基、甲磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基。 L^2 和 L^3 优选地都是卤代, 例如 L^2 是氟和 L^3 是氯。

反应路线 1 的注释:

步骤(i)

该反应是方便地在存在酸的情况下进行的。适宜的酸包括例如氯化氢气体(被方便地溶解于适宜的惰性溶剂如乙醚或二噁烷中)或盐酸。

或者, 其中 L^3 是卤代(例如氯)的式 IIa 的喹唑啉衍生物可以在不存在酸或碱的情况下与式 IIb 的化合物进行反应。在这种反应中, 卤代离去基团 L^3 的置换在原位形成了酸 HL^3 并使得该反应自催化。

或者, 式 IIa 的喹唑啉衍生物与式 IIb 化合物的反应可以在存在适宜碱的情况下进行。适宜的碱为例如有机胺碱如, 例如吡啶、2,6-卢剔

啉、可力丁、4-二甲基氨基吡啉、三乙胺、二-异丙基乙胺、N-甲基吗啉或二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯，或，例如，碱金属或碱土金属碳酸盐，例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钙、或例如，碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠。

上述反应是方便地在存在适宜的惰性溶剂或稀释剂，例如醇或酯如甲醇、乙醇、异丙醇或乙酸乙酯、卤化溶剂如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳、醚如四氢呋喃或1,4-二噁烷、芳族溶剂如甲苯、或偶极非质子溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砷的情况下进行的。上述反应是方便地在例如0至250°C，方便地为40至80°C的温度下，或者优选地在所用溶剂的回流温度或接近其回流温度的温度下进行的。

步骤(ii)

式IIc的喹唑啉和式IIId的醇的反应是适宜地在存在适宜的碱，例如非亲核性强碱如碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠、或碱金属氢氧化物，例如二-异丙基氨基化锂(LDA)的情况下进行的。

式IIc的喹唑啉和式IIId的醇的反应是适宜地在存在适宜的惰性溶剂或稀释剂，例如卤化溶剂如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳、醚如四氢呋喃或1,4-二噁烷、芳族溶剂如甲苯、或偶极非质子溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砷的情况下进行的。该反应是方便地在例如10至250°C，优选40至150°C的温度下进行的。这种反应还可以通过在密封容器中用适宜的加热装置如微波加热器对反应物进行加热来进行。

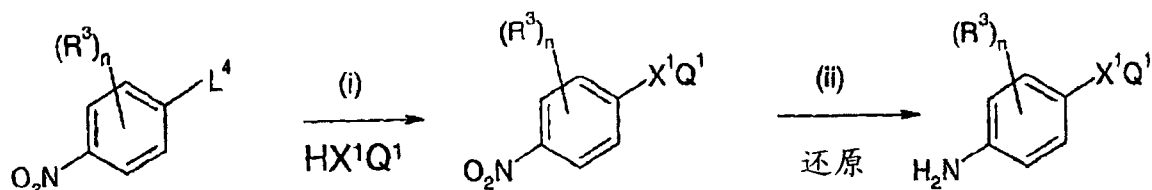
式IIc的喹唑啉和式IIId的醇的反应是在存在适宜的催化剂，例如冠醚如15-冠-5的情况下进行的。

反应路线1的起始材料

可以用常规方法来获得式IIa的喹唑啉，例如，当m是0、L²是氟和L³是卤代(例如氯)时，可以将5-氟-3,4-二氢喹唑啉-4-酮与适宜的卤化剂如亚硫酸氯、磷酸氯或四氯化碳和三苯基磷的混合物进行反应。该5-氟-3,4-二氢喹唑啉起始材料可以通过商业途径获得或者可以用常规方法来进行制备，例如如J. Org. Chem., 1952, 17, 164-176中所述那样来进行制备。

式IIb的化合物是可以通过商业途径获得的化合物或者在文献中是

已知的, 或者可以用现有技术中已知的标准方法来进行制备。例如, 其中 R^2 是氢和其中 X^1 是O、S、SO、SO₂、N(R⁷)、OC(R⁷)₂、SC(R⁷)₂或N(R⁷)C(R⁷)₂的式IIb的化合物可以根据反应路线2来进行制备:



反应路线 2

其中 L^4 是上文所定义的适宜的可置换基团(例如卤代如氯)并且 Q^1 、 X^1 、 R^3 和 n 的定义如上所述, 只是如果需要的话可以将任何官能团保护起来, 并且如果需要的话可以用常规方法在反应路线 2 的适宜阶段除去反应路线 2 中存在的任何保护基。

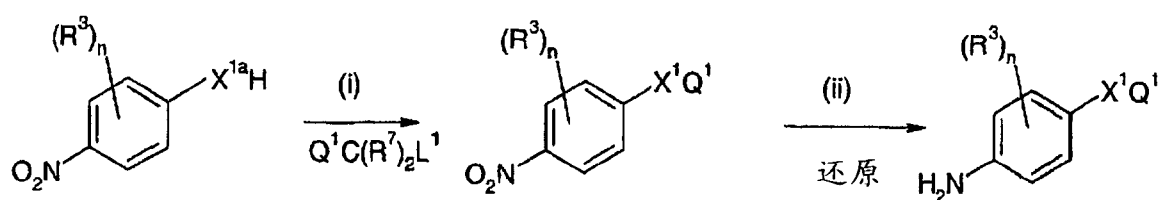
反应路线 2 的注释

步骤(i): 式 HX^1Q^1 的化合物是可以通过商业途径获得的或者在文献中是已知的、或者可以用现有技术中众所周知的方法来进行制备。例如式 $\text{Q}^1\text{CH}_2\text{OH}$ 的化合物可以用已知的方法来进行制备, 例如可以通过将其中 R 是例如(1-6C)烷基、或苄基的式 Q^1COOR 的相应酯用适宜的还原剂, 例如硼氢化钠还原, 然后酯水解来进行制备。

步骤(i)中的反应是方便地在存在适宜的碱和存在适宜的惰性稀释剂或溶剂的情况下进行的。步骤(i)中所用的适宜的反应条件、溶剂和碱与下面所述方法(b)中所用的这些条件、溶剂和碱相似。

步骤(ii): 可以在标准条件下进行步骤(ii)中硝基的还原, 例如可以通过在铂/碳、钯/碳或镍催化剂上催化氢化, 用金属如铁、二氯化钛、氯化亚锡(II)或铟进行处理或者用另外的适宜的还原剂如连二亚硫酸(dithionite)钠进行处理来进行还原。

其中 X^1 是OC(R⁷)₂、SC(R⁷)₂或N(R⁷)C(R⁷)₂的式IIb的化合物例如可以根据反应路线3来进行制备:



反应路线3

其中 L^1 是下文方法(b)中定义的适宜离去基团, X^{1a} 的定义如下文方法(b)中所述, 并且 R^3 、 R^7 、 Q^1 、 X^1 和 n 的定义如上所述, 只是如果需要的话可以对任何官能团进行保护, 并且如果需要的话可以用常规方法在反应路线3的适宜阶段除去反应路线3中存在的任何保护基。

反应路线3的注释

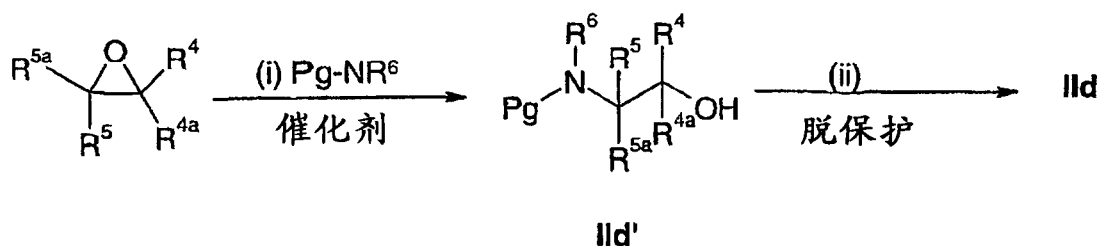
步骤(i): 条件与方法(b)中所用这些条件相似

步骤(ii): 条件与反应路线2中所用这些条件相似

在例如 WO 03/040108 中公开了用于制备式 IIb 化合物的其它适宜方法并且在这里的实施例中对其进行了描述。

其中 X^1 是 $OC(R^7)_2$ 的式 IIb 的化合物还可以通过将反应路线3中的适宜的起始材料硝基苯酚($X^{1a}H$ 是 OH)与式 $Q^1C(R^7)_2OH$ 的化合物偶合, 方便地在存在适宜脱水剂的情况下进行偶合来进行制备。适宜的脱水剂有例如碳化二亚胺试剂如二环己基碳化二亚胺或 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺或偶氮化合物如偶氮二甲酸二乙基或二-叔-丁基酯和膦如三苯基膦的混合物。该反应是方便地在存在适宜的惰性溶剂或稀释剂, 例如卤化溶剂如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳的情况下和在例如 0 至 150°C 的温度下, 优选地在环境温度或接近环境温度的温度下进行的。

反应路线1中所用的式 II d 的醇类可以通过商业途径获得的化合物或者在文献中是已知的、或者可以用现有技术中已知的标准方法来进行制备。例如, 式 II d 的醇类可以根据反应路线4来进行制备:



反应路线 4

其中 Pg 是适宜的胺保护基如烯丙基, 并且 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 和 R^6 的定义如上所述。

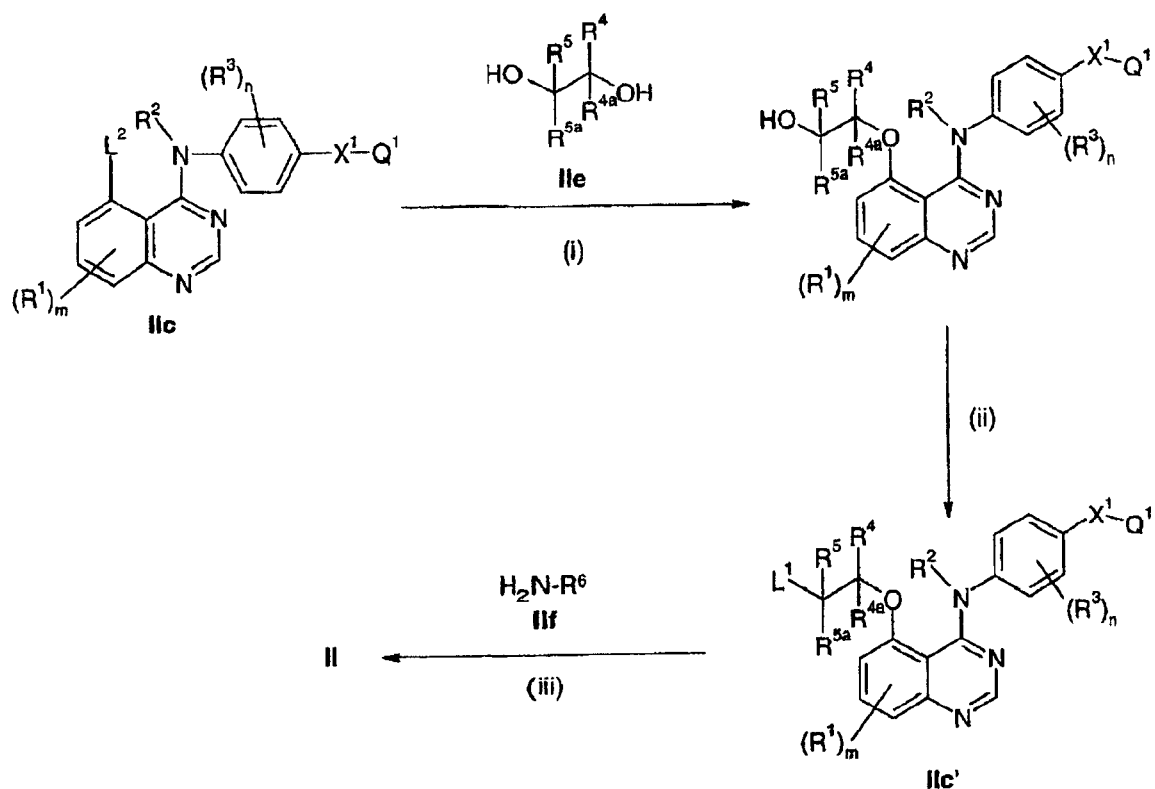
反应路线 4 的注释

步骤(i):该偶合和开环反应是方便地在存在适宜的金属催化剂如三氟甲磺酸铱(III)的情况下进行的。该反应可以适宜地在存在惰性溶剂或稀释剂如二噁烷的情况下进行。该反应优选地在升高的温度, 例如 50 至约 150°C 下进行的。

步骤(ii):可以用常规方法除去保护基 Pg, 例如当 Pg 是烯丙基时, 可以通过金属催化的裂解来除去。适宜的催化剂有例如, 氯代三(三苯基膦)铑(I)。

如之前所讨论的那样, 在一些实施方案中, 在反应路线 4 中的式 IIId' 的醇可以被直接用于方法(a)(或者下面方法(b)中所用中间体的制备)中。在这种实施方案中, 可以在对式 III 的酸进行偶合前在该方法方便的步骤中除去所说的胺保护基——Pg。

或者, 式 II 的喹唑啉可以用常规方法获得, 例如如反应路线 1a 中所述那样来获得:



反应路线 1a

其中 L^1 和 L^2 是适宜的可置换基团并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 X^1 、 Q^1 、 m 和 n 具有上文所定义的任何含义，只是如果需要的话在上述反应过程中可以对任何官能团进行保护，如果需要的话可以在反应路线 1a 的适宜阶段除去这些保护基（们）。

适宜的可置换基团 L^2 有例如卤代或磺酰氧基，例如氟、氯、甲基磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基，特别是氟。 L^2 优选地是卤代，例如 L^2 是氟。

在式 IIc' 的化合物中，适宜的可置换基团 L^1 为例如卤代或磺酰氧基，例如氟、氯、甲基磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基。特定的基团 L^1 是氟、氯或甲基磺酰氧基，特别是氯。

反应路线 1a 的注释：

步骤(i): 条件与反应路线 1 步骤(ii)中所用这些条件相似。

步骤(ii): 用适宜的转化反应来进行。例如当 L^1 是氯时，步骤(ii)是用适宜的氯化剂，例如亚硫酸氯来进行的。

步骤(iii): 式 IIc' 的化合物与式 IIIf 的胺的反应可以方便地在存在适宜碱

的情况下进行。适宜的碱有例如有机胺碱如吡啶、2,6-卢剔啶、可力丁、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、二-异丙基乙胺、N-甲基吗啉或二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、或碱金属或碱土金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钙、或碱金属氢化物如氢化钠。或者，该反应可以用过量式 II f 的胺代替上述适宜的碱。

如果需要的话，该反应可以方便地在存在适宜的催化剂，例如碘化四丁基铵的情况下进行。

式 II c' 的化合物与式 II f 的胺的反应是方便地在存在适宜的惰性溶剂或稀释剂，例如醚如四氢呋喃或 1,4-二噁烷、芳族溶剂如甲苯、或偶极非质子溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砷的情况下进行的。该反应是方便地在例如 25 至 150°C 的温度下进行的，方便地是在约 100°C 下进行的。

反应路线 1a 的起始材料

式 II c 的化合物可以用常规方法来进行制备，例如可以如上面反应路线 1 中所讨论的那样来进行制备。

式 II e 和 II f 的化合物是可以通过商业途径获得的化合物或者在文献中是已知的、或者可以用现有技术中已知的标准方法来进行制备。

方法(b)

式 V 化合物中适宜的可置换基团 L^1 有例如卤代或磺酰氧基，例如氟、氯、甲基磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基。特定的基团 L^1 为氟、氯或甲基磺酰氧基。

式 IV 的喹唑啉与式 V 化合物的反应是方便地在存在适宜碱的情况下进行的。适宜的碱包括例如有机胺碱如例如吡啶、2,6-卢剔啶、可力丁、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、二-异丙基乙胺、N-甲基吗啉或二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯，或者例如碱金属或碱土金属碳酸盐，例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钙、或，例如碱金属氢化物，例如氢化钠。一种特定的碱是碱金属或碱土金属碳酸盐，例如碳酸钾。

式 IV 的喹唑啉和式 V 化合物的反应是方便地在存在适宜的惰性溶剂或稀释剂，例如卤化溶剂如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳、醚如四氢呋喃或 1,4-二噁烷、芳族溶剂如甲苯、或偶极非质子溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砷的情况下进行的。该反应是方便地在例如 25 至 100°C 的温度下进行的，方便

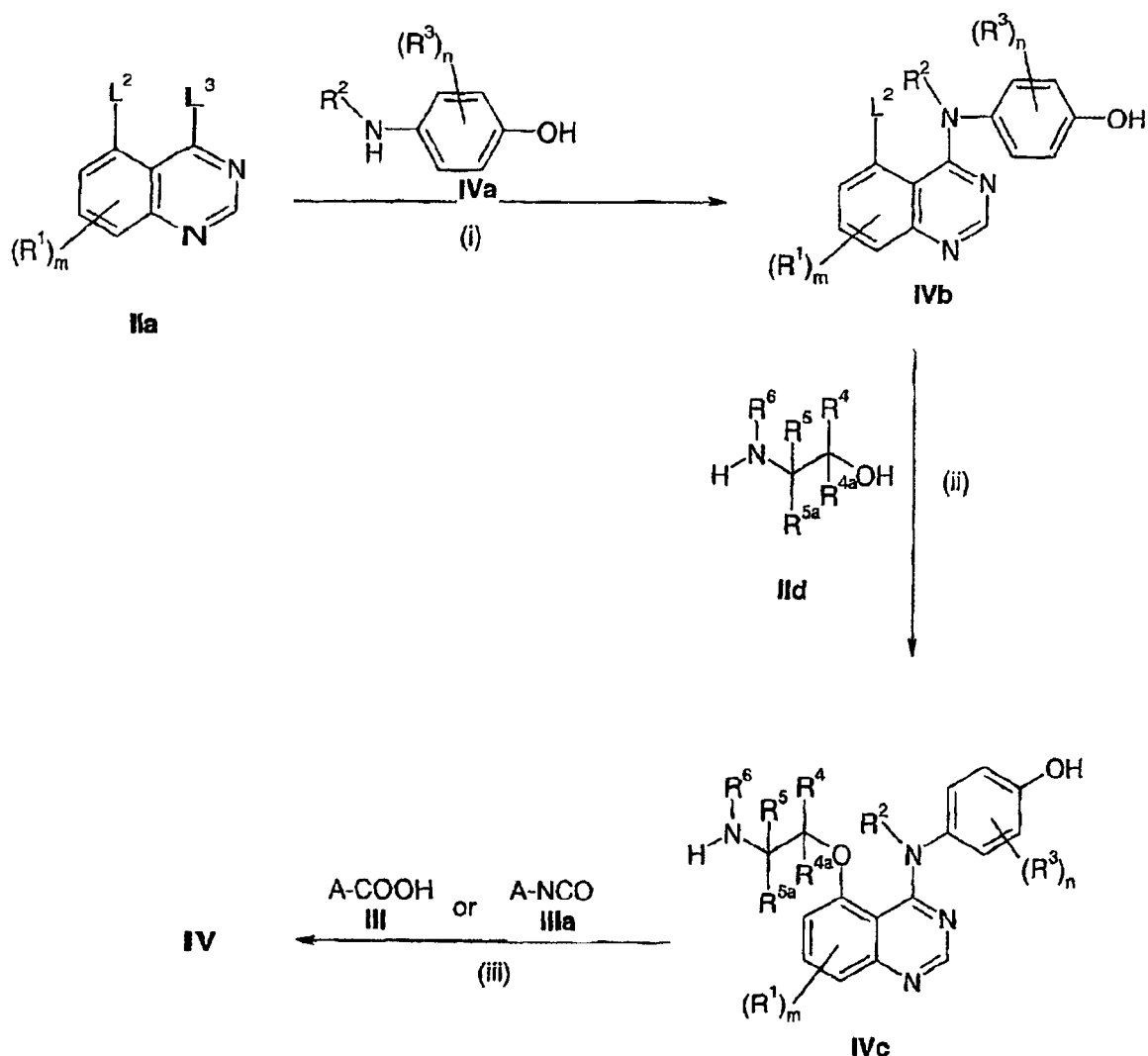
地是在环境温度或接近环境温度的温度下进行的。

式 IV 的喹唑啉和式 V 化合物的反应是方便地在存在适宜的催化剂，例如冠醚如 18-冠-6 的情况下进行的。

方法(b)起始材料的制备

式 V 的化合物可以通过商业途径获得的化合物或者在文献中是已知的、或者可以用现有技术中已知的标准方法来进行制备。

式 IV 的喹唑啉可以用常规方法来进行制备，例如，当 X^{1a} 是 O 时，可以按照反应路线 5 来进行制备：



反应路线5

其中 L^2 和 L^3 是适宜的可置换基团，前提是如上面反应路线 1 中所

定义的那样, L^3 比 L^2 更不稳定, 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、A、m、和 n 具有上文所定义的任何含义, 只是如果需要的话在上述反应过程中可以对任何官能团进行保护, 如果需要的话可以在反应路线 5 中的适宜阶段除去这些保护基。

反应路线5的注释:

步骤(i): 条件与反应路线1步骤(i)中所用这些条件相似。

步骤(ii): 条件与反应路线1步骤(ii)中所用这些条件相似。

步骤(iii): 条件与方法(a)或方法(c)中所用这些条件相似。如在方法(a)中所讨论的那样, 式III的化合物可以如反应路线5中所示那样以游离酸形式被使用或者可以以式III化合物反应活性衍生物的形式被使用。式III化合物适宜的反应活性衍生物如上面方法(a)中所述。

反应路线5起始材料的制备

IIa和IId的化合物可以如上面所讨论的那样用常规方法获得。

式IVa的苯胺类化合物可以通过商业途径获得的化合物或者在文献中是已知的、或者可以用现有技术中已知的标准方法来进行制备。

方法(c)

式II的化合物与式IIIa的异氰酸酯的反应时方便地在存在适宜的惰性溶剂或稀释剂, 例如酯如乙酸乙酯、卤化溶剂如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳、醚如四氢呋喃或1,4-二噁烷、芳族溶剂如甲苯、或偶极非质子溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砷的情况下进行的。该反应是方便地在例如0至50°C的温度下进行的。

方法(c)起始材料的制备

式II的喹唑啉可以如上面所讨论的那样用常规方法获得。

式IIIa的化合物可以通过商业途径获得的化合物或者在文献中是已知的、或者可以用现有技术中已知的标准方法来进行制备。

方法(d)

式II的化合物和 α -羟基- γ -丁内酯的反应是方便地在存在适宜的惰性溶剂或稀释剂, 例如二甲苯、甲苯或二氯苯(特别是二甲苯)的情况下进行的。该反应是方便地在例如100至180°C的温度范围下进行的。

方法(d)起始材料的制备

式II的喹唑啉可以如上面所讨论的那样用常规方法获得。

α -羟基- γ -丁内酯类化合物可以通过商业途径获得的化合物或者在文献中是已知的、或者可以用现有技术中已知的标准方法来进行制备。

方法(e)

式VI的化合物和式IIb的化合物的反应是方便地用与上面反应路线1步骤(i)所述这些条件相似的条件来进行的。

方法(e)起始材料的制备

式VI的喹唑啉可以如上面所讨论的那样用常规方法获得。

式IIb的化合物可以如上面所讨论的那样用常规方法获得。

方法(f)

对于式VII的喹唑啉和2-氯嘧啶、4-氯嘧啶、2-氯吡嗪或3-氯吡嗪的反应而言,适宜的催化剂为例如冠醚如18-冠-6。

对于式VII的喹唑啉和2-溴吡啶或4-溴吡啶的反应而言,适宜的催化剂为钯催化剂,例如通过双(二亚苄基丙酮)钯和9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)咕吨之间的反应而在原位形成的催化剂。

该反应是方便地在存在适宜碱的情况下进行的。适宜的碱有例如碱金属或碱土金属碳酸盐,例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯或碳酸钙。

该反应是方便地在适宜的惰性溶剂或稀释剂,例如醚如四氢呋喃或1,4-二噁烷、或偶极非质子溶剂如乙腈中进行的。

该反应是适宜地在例如0至180°C,特别是20°C至溶剂/稀释剂回流温度的温度下进行的。该反应还可以方便地通过在密封的容器中用适宜的加热装置如微波加热器对反应物进行加热来进行。

方法(f)起始材料的制备

式VII的喹唑啉可以如上面所讨论的那样用常规方法获得。

2-溴吡啶、4-溴吡啶、2-氯嘧啶、4-氯嘧啶、2-氯吡嗪和3-氯吡嗪试剂可以通过商业途径获得的化合物或者在文献中是已知的、或者可以用现有技术中已知的标准方法来进行制备。

方法(g)

式VIII的化合物和式IXa的胺的反应可以方便地用与反应路线1a步骤(iii)中所用这些条件相似的条件来进行。

方法(g)起始材料的制备

式VIII的喹唑啉可以如上面所讨论的那样用常规方法获得。

式IXa的胺可以通过商业途径获得的化合物或者在文献中是已知的、或者可以用现有技术中已知的标准方法来进行制备。

式I的喹唑啉衍生物可以由上面的方法以游离碱的形式获得，或者其可以以盐如酸加成盐的形式被获得。当希望由式I化合物的盐获得游离碱时，可以将该盐用适宜的碱，例如碱金属或碱土金属碳酸盐或氢氧化物，例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化钾进行处理或者用氨例如用甲醇性氨溶液如位于甲醇中的7 N的氨进行处理。

上述方法中所用的保护基通常可选自文献中所述的或者化学领域普通技术人员已知的适于对所讨论的基团进行保护的任基团并且可以通过常规方法被引入。可以用文献中所述的或者化学领域普通技术人员已知的适于除去所讨论保护基的任何常规方法来除去这些保护基，所选择的方法是使得可以在对该分子其它基团产生最低程度的干扰的情况下除去所说保护基的该类方法。

为了方便，在下面给出了保护基的特定实例，其中如低级烷基中所用的“低级”指的是其所应用的基团优选地具有1至4个碳原子。应当清楚的是这些实例并不是穷尽列举。在下面给出用于除去保护基的方法的特定实例的情况中，其同样也不是穷尽列举。当然，没有特定提及的保护基的应用和去保护方法也在本发明的范围内。

羧基保护基可以是成酯性脂族或芳基脂族醇的残基或者成酯性甲硅烷醇的残基(所说的醇或甲硅烷醇优选地包含1至20个碳原子)。羧基保护基的实例包括直链或支链(1-12C)烷基(例如异丙基、和叔-丁基);低级烷氧基-低级烷基(例如甲氧基甲基、乙氧基甲基和异丁氧基甲基);低级酰氧基-低级烷基(例如乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基);低级烷氧基羧基-低级烷基(例如1-甲氧基羧基乙基和1-乙氧基羧基乙基);芳基-低级烷基(例如苄基、4-甲氧基苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯甲基和2-苯并[c]呋喃酮基);三(低级烷基)甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔-丁基二甲基甲硅烷基);三(低级烷基)甲硅烷基-低级烷基(例如三甲基甲硅烷基乙基);和(2-6C)链烯基(例如烯丙基)。特别适于除去羧基保护基的方法包括例如酸-、碱-、金属-或酶催化的裂解。

羟基保护基的实例包括低级烷基(例如叔-丁基)、低级链烯基(例如烯丙基);低级烷酰基(例如乙酰基);低级烷氧基羧基(例如叔-丁氧基羧

基); 低级链烯氧基羰基(例如烯丙氧基羰基); 芳基-低级烷氧基羰基(例如苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基和4-硝基苄氧基羰基); 三(低级烷基)甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔-丁基二甲基甲硅烷基)和芳基-低级烷基(例如苄基)。

氨基保护基的实例包括甲酰基、芳基-低级烷基(例如苄基和被取代的苄基、4-甲氧基苄基、2-硝基苄基和2,4-二甲氧基苄基、和三苯基甲基); 低级链烯基(例如烯丙基); 二-4-茴香基甲基和呋喃基甲基; 低级烷氧基羰基(例如叔-丁氧基羰基); 低级链烯氧基羰基(例如烯丙氧基羰基); 芳基-低级烷氧基羰基(例如苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基和4-硝基苄氧基羰基); 低级烷酰氧基烷基(例如新戊酰氧基甲基); 三烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔-丁基二甲基甲硅烷基); 亚烷基(alkylidene)(例如亚甲基)和亚苄基以及被取代的亚苄基。

适于除去羟基和氨基保护基的方法包括例如, 酸-、碱-、金属-或酶催化水解这些基团如2-硝基苄氧基羰基和烯丙基、基团如苄基的氢化和基团如2-硝基苄氧基羰基的光解。例如可以通过用三氟醋酸进行酸催化的水解来从氨基上除去叔-丁氧基羰基保护基。

对于反应条件和制剂的一般性指导而言, 读者可参考“高级有机化学(Advanced Organic Chemistry)”, 第4版, J. March, John Wiley & Sons 1992年出版, 对于保护基的一般性指导而言, 读者可参考“有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)”, 第2版, T. Green等人., 也由John Wiley & Son出版。

将意识到可以用标准的芳族取代反应来引入本发明化合物各种环取代基中的一些取代基或者这些取代基可以通过在进行上述方法之前或者之后立即进行常规的官能团修饰来产生, 并且该类反应和修饰也被包含在本发明的方法方面中。 该类反应和修饰包括例如通过芳族取代反应引入取代基、对取代基进行还原、取代基的烷基化和取代基的氧化。 该类方法的试剂和反应条件在化学领域中是众所周知的。 芳族取代反应的特定实例包括用浓硝酸引入硝基、在Friedel Crafts条件下用例如酰卤和路易斯酸(如三氯化铝)引入酰基; 在Friedel Crafts条件下用烷基卤和路易斯酸(如三氯化铝)引入烷基; 和引入卤代基团。

当需要式I的喹唑啉衍生物的可药用盐, 例如酸加成盐时, 例如可

以通过用常规方法使所说的喹唑啉衍生物与适宜的酸进行反应来获得。

如上所述的本发明的一些化合物可包含一个或多个手性中心，并且因此可以以立体异构体的形式存在(例如当 R^4 是烷基和 R^{4a} 是氢时)。可以用常规技术例如色谱法或分级结晶对这些立体异构体进行分离。可以通过对外消旋体进行分离例如通过分级结晶、拆分或HPLC对其进行分离来分离对映异构体。可以通过利用非对映异构体不同的物理性质进行分离来对非对映异构体进行分离，例如可以用分级结晶、HPLC或闪柱色谱来进行分离。或者，可以通过在不会造成外消旋化或差向异构的条件下由手性起始材料开始进行手性合成或者通过用手性试剂进行衍生化来制备特定的立体异构体。当特定的立体异构体被分离出来时，其适宜地被分离成基本没有其它立体异构体，例如包含低于20%，特别是低于10%并且更特定地为低于5%重量其它的立体异构体。

在上面涉及式I的喹唑啉衍生物的制备的部分中，“惰性溶剂”的表达指的是不与起始材料、试剂、中间体或产物以对所需产物的收率产生不利影响的方式起作用的溶剂。

本领域技术人员将意识到为了获得本发明的化合物，在一些情况中上文所述的各加工步骤可以更方便地以不同的顺序进行，和/或各反应可以在整个途径的不同阶段进行(即特定反应可以对与之有关的不同中间体进行化学转化)。

上述方法中所用的某些中间体是新的并且形成了本发明的另一个特征。因此，本发明提供了上文所定义的式IV的化合物或其盐。该中间体可以为中间体的盐的形式。该类盐不需要是可药用的盐。例如其可用于制备非可药用盐形式的中间体，如果例如该类盐可用于制造式I的化合物。

生物学实验

在用异种移植研究对所说化合物的体内活性进行评估前，用非细胞基础的蛋白酪氨酸激酶试验以及细胞基础的增生试验对其抑制活性进行评估。

a) 蛋白酪氨酸激酶磷酸化作用试验

本试验测量了试验化合物抑制 erb 受体酪氨酸激酶对包含多肽底

物的酪氨酸的磷酸化作用的能力。

克隆 EGFR、erbB2 和 erbB4(登记号分别为 X00588、X03363 和 L07868)的重组的细胞内片段并将其表达到杆状病毒/Sf21 系统中。通过用冰冷的溶胞缓冲液(20mM N-2-羟基乙基哌嗪(piperizine)-N'-2-乙磺酸(HEPES)pH7.5, 150mM NaCl, 10% 甘油, 1% Triton X-100, 1.5mM MgCl₂, 1mM 乙二醇-二(β-氨基乙基醚)N',N',N',N'-四醋酸(EGTA)加蛋白酶抑制剂进行处理来制备溶胞产物, 然后通过离心使其澄清。

用其磷酸化一种合成肽(由谷氨酸、丙氨酸和酪氨酸(比例为 6:3:1)的无规共聚物所组成)的能力来测定这些重组蛋白的组成激酶活性。特定地, 将 MaxisorbTM 96-孔免疫板用合成肽(0.2μg 在 4°C 下培养了一整夜的位于 200μl 磷酸缓冲的盐水(PBS)溶液中的肽)涂覆。将这些板在 50mM HEPES pH 7.4 中在室温下进行洗涤以除去任何过量的未结合的合成肽。通过在室温下在涂有所说肽的板中进行 20 分钟培养来对 EGFR 或 erbB2 活性进行评估, 所说的培养是在具有位于 DMSO(终浓度为 2.5%)中的试验化合物的 100mM HEPES pH 7.4(室温)、三磷酸腺苷(ATP)(浓度为各酶的 K_m 浓度)、10mM MnCl₂、0.1 mM Na₃VO₄、0.2 mM DL-二硫苏糖醇(DTT)、0.1% Triton X-100 中进行的。通过除去该试验的液体组分, 然后用 PBS-T(具有 0.5%吐温 20 的磷酸盐缓冲的盐水)对这些板进行洗涤来结束反应。

用免疫性方法来探测所说反应被固定的磷酸-肽产物。首先, 将这些板在室温下用在小鼠中饲养的(raised)抗-磷酸酪氨酸初级抗体(4G10, 得自 Upstate Biotechnology)培养 90 分钟。在进行充分洗涤后, 将这些板在室温下用辣根过氧化物酶(HRP)耦合的绵羊抗-小鼠次级抗体(NXA931, 得自 Amersham)处理 60 分钟。在再次进行洗涤后, 用 22'-连氨基-二-[3-乙基苯并噻唑啉磺酸(6)]二铵盐晶体(ABTSTM, 得自 Roche)作为底物, 对该板各孔中的 HRP 活性进行比色测量。

通过在 Molecular Devices ThermoMax 微量滴定板读数器上在 405 nm 下测量吸光度来对颜色发展和由此表现出的酶活性进行定量。用 IC₅₀ 值来表示给定化合物的激酶抑制作用。其是通过计算在这种试验中对磷酸化作用给出 50%抑制所需的化合物的浓度来进行测定的。所计算的磷酸化作用的范围为从阳性(基质加 ATP)至阴性(基质减 ATP)对照值。

b)EGFR 驱动的 KB 细胞增生试验

本试验测量了试验化合物抑制 KB 细胞(得自 American Type Culture Collection(ATCC)的人鼻-pharangeal 癌)的增生能力。

将 KB 细胞在包含 10%胎牛血清、2 mM 谷氨酰胺和非必需氨基酸的达尔伯克(氏)改良伊格尔(氏)培养基(Dulbecco's modified Eagle's medium)(DMEM)中在 37°C 下在 7.5% CO₂ 空气恒温箱中进行培养。用胰蛋白酶/乙二胺四乙酸(EDTA)由储备烧瓶中收集细胞。用血球计测量细胞密度并在接种前,在 37°C 和 7.5% CO₂ 下以每个 96 孔板的孔中 1.25×10^3 个细胞的密度在包含 2.5%炭剥夺血清、1mM 谷氨酰胺和非必需氨基酸的 DMEM 中用台盼蓝溶液对其活力进行计算并使之沉降 4 小时。

在粘附到所说板上之后,将这些细胞用或不用 EGF(终浓度为 1ng/ml)和用或不用一系列浓度的位于二甲基亚砜(DMSO)(终浓度为 0.1%)的化合物进行处理,然后将其培养 4 天。在该培养期后,通过加入 50 μ l 溴化 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓(MTT)(储备 5mg/ml)2 小时来对细胞数目进行测定。然后,剥离出 MTT 溶液,将该板轻轻沥干并通过加入 100 μ l DMSO 使细胞溶解。

在 540 nm 下用 Molecular Devices ThermoMax 微量滴定板读数器对被溶解的细胞的吸光度进行读数。用 IC₅₀ 值来表示对增生的抑制作用。其是通过计算对增生作用给出 50%抑制所需的化合物的浓度来进行测定的。所计算的增生的范围为阳性(基质加 EGF)和阴性(基质减 EGF)对照值。

c)细胞 EGFR 磷酸化作用试验

本试验测量了试验化合物抑制 KB 细胞(得自 American Type Culture Collection(ATCC)的人鼻-pharangeal 癌)中 EGFR 磷酸化作用的能力。

将 KB 细胞在包含 10%胎牛血清、2 mM 谷氨酰胺和非必需氨基酸的达尔伯克(氏)改良伊格尔(氏)培养基(Dulbecco's modified Eagle's medium)(DMEM)中在 37°C 下在 7.5% CO₂ 空气恒温箱中进行培养。用胰蛋白酶/乙二胺四乙酸(EDTA)由储备烧瓶收集细胞。用血球计测量细胞密度和用台盼蓝溶液对其活力进行计算,然后在 37°C 和 7.5% CO₂ 下,以每个 6 孔板的孔中 2×10^5 个细胞的密度将其接种到包含 2.5%炭

剥夺血清、2mM 谷氨酰胺和非必需氨基酸的 DMEM 中并使之沉降 72 小时。

在该 72 小时培养期后，将该包含剥夺血清的培养基用不含血清的培养基(包含 2mM 谷氨酰胺和非必需氨基酸的 DMEM)代替并将其在 37°C 下在 7.5% CO₂ 中培养 72 小时。在该培养期后，将细胞用或不用位于二甲基亚砜(DMSO)(终浓度为 0.1%)的一系列浓度的化合物在不含血清的 DMEM 中进行处理。在将其在 37°C 下在 7.5% CO₂ 中培养 1.5 小时后，将这些细胞用 EGF(终浓度为 1μg/ml)进行处理并将其在 37°C 下在 7.5% CO₂ 下培养 3 分钟。除去培养基并将这些细胞用冰冷的磷酸盐缓冲的盐水洗涤两次，然后用 1ml 冰冷的包含 120mM NaCl₂、25mM HEPES, pH 7.6、5mM B-甘油磷酸酯、2.5mM MgCl₂、1mM EGTA、0.2mM EDTA、1mM Na₃VO₄、1% Triton X-100、100mM NaF、1mM DTT、1mM PMSF、10μg/ml 亮肽素和 10μg/ml 苜蓿的溶胞缓冲液将细胞溶解。将该溶胞产物在 microfuge 中在 13000 rpm 下离心 15 分钟，取出上清液，然后用夹心酶联免疫分析(sandwich Elisa)进行分析。

通过以 0.16μg/ml 的浓度在 100μl 50mM 碳酸盐/碳酸氢盐缓冲液, pH 9.6 中进行培养而将 Nunc Maxisorb F96 免疫板用 EGFR 捕获抗体(sc-120, Santa Cruz Biotechnology, Inc.)涂覆。在轻轻振动下将这些板在 4°C 下培养一整夜。在培养一整夜后，将这些板用包含 0.05% 吐温的 PBS 广泛洗涤，然后用 Superblock(Pierce)阻断。然后，向各孔中加入 100μl 溶胞产物并将其在 4°C 下培养一整夜，然后将其用包含 0.05% 吐温的 PBS 充分洗涤。

然后，用抗磷酸酪氨酸 HRP 耦联的抗体(4G10, Upstate Biotechnology Inc.)在 1/800 的稀释下在包含 0.05% 吐温加 0.5% 牛血清白蛋白的 PBS 中探测被固定的 EGFR。在再次进行洗涤后，用位于包含 10%DMSO 作为底物的磷酸盐-枸橼酸盐-过硼酸盐缓冲液中的得自 Bushranger(Roche Applied Sciences)的四甲基联苯胺(TMB)比色测定该板各孔中的 HRP 活性。在 12 分钟后，通过加入 100ul 1M H₂SO₄ 来停止该反应并通过用 Molecular Devices ThermoMax 微量滴定板读数器测量在 450nm 下吸光度来对其进行定量。

用 IC₅₀ 值来表示给定化合物对 EGFR 磷酸化作用的抑制作用。其

是通过计算在这种试验中对磷酸化作用给出 50%抑制所需的化合物的浓度来进行测定的。所计算的磷酸化作用的范围为阳性(基质加 EGF)和阴性(基质减 EGF)对照值。

d)无性系 24 磷酸-erbB2 细胞试验

这种免疫荧光终点试验测量了试验化合物抑制得自 MCF7(乳癌)衍生的细胞系(其是通过用标准方法用全长型 erbB2 基因对 MCF7 细胞进行转染从而得到过度表达全长型野生型 erbB2 蛋白而获得的细胞系(其在下文被称为‘无性系 24’细胞(‘Clone 24’ cells)))中 erbB2 磷酸化作用的能力。

将无性系 24 细胞在生长培养基(包含 10%胎牛血清、2 mM 谷氨酰胺和 1.2mg/ml G418 的不含酚红的达尔伯克(氏)改良伊格尔(氏)培养基(DMEM))中在 7.5% CO₂ 空气恒温器中在 37°C 下进行培养。通过在 PBS(磷酸盐缓冲的盐水, pH7.4, Gibco No. 10010-015)中洗涤一次来从 T75 储备烧瓶中收获细胞并用 2mls 胰蛋白酶(1.25mg/ml)/乙二胺四乙酸(EDTA)(0.8mg/ml)溶液进行收获。将这些细胞重新混悬于生长培养基中。用血球计测量细胞密度和用台盼蓝溶液来对其活力进行计算, 然后将其用生长培养基进一步稀释并以每孔 1×10^4 个细胞的密度(体积为 100ul)接种到透明底 96 孔板(Packard, No. 6005182)中。

3 天后, 从这些孔中除去生长培养基并代之以 100ul 含有或不含有 erbB 抑制剂化合物的试验培养基(不含酚红的 DMEM, 2mM 谷氨酰胺, 1.2mg/ml G418)。将这些板重新放到恒温箱中培养 4 小时, 然后向各孔中加入 20ul 位于 PBS 中的 20%甲醛溶液并使所说的板在室温下放置 30 分钟。用多道移液管除去这种固定液, 向各孔中加入 100ul PBS, 然后用多道移液管将其除去, 然后向各孔中加入 50ul PBS。然后, 将这些板密封并将其在 4°C 下储存最高至 2 周。

在室温下进行免疫染色。用板洗涤器将这些孔用 200ul PBS/吐温 20(通过向 1L 重蒸馏 H₂O 中加入 1 个 PBS/吐温干粉囊剂(sachet)(Sigma, No. P3563)制得的)洗涤一次, 然后向其中加入 200ul 阻断溶液(5%位于 PBS/吐温 20 中的 Marvel dried 脱脂乳(Nestle))并将其培育 10 分钟。用板洗涤器除去阻断溶液并向其中加入 200ul 0.5% Triton X-100/PBS 以渗透(permeabilise)这些细胞。在 10 分钟后, 将这些板用 200ul PBS/吐温 20 洗涤, 然后再次向其中再加入一次 200ul 阻断溶液并将其培养

15 分钟。在用板洗涤器除去阻断溶液后,向各孔中加入 30 μ l 用阻断溶液以 1:250 稀释的兔多克隆抗-磷酸 ErbB2 IgG 抗体(表位磷酸-Tyr 1248, SantaCruz, No. SC-12352-R)并将其培养 2 小时。然后,用板洗涤器从这些孔中除去这种初级抗体溶液,然后用板洗涤器用两份 200 μ l PBS/吐温 20 对其进行洗涤。然后,向各孔中加入 30 μ l 用阻断溶液以 1:750 稀释的 Alexa-Fluor 488 山羊抗-兔 IgG 次级抗体(Molecular Probes, No. A-11008)。从现在开始,在可能的情况中,保护这些板不与光接触,这一步是通过用黑色带基密封来进行的。将这些板培养 45 分钟,然后从这些孔中除去该次级抗体溶液,然后用板洗涤器用两份 200 μ l PBS/吐温 20 对其进行洗涤。然后,向各板中加入 100 μ l PBS,培养 10 分钟,然后用板洗涤器将其除去。然后,再向各板中加入 100 μ l PBS,然后不延长培养,用板读数器将其除去。然后,向各孔中加入 50 μ l PBS 并用黑色带基将这些板再密封,并在进行分析前将其在 4°C 下储存最高至 2 天。

用 Acumen Explorer Instrument(Acumen Bioscience Ltd.)——一种可用来迅速地地对激光扫描图象产生的特征进行定量的板读数器——来对各孔的荧光信号进行测量。将该仪器设定为测量高于预定阈值上的荧光物体数,并且其为 erbB2 蛋白的磷酸化状态提供了一种度量。将用各化合物获得的荧光剂量响应数据输出到适宜的软件包(如 Origin)中以便于进行曲线拟合分析。用 IC₅₀ 值来表示对 erbB2 磷酸化作用的抑制作用。其是通过计算对 erbB2 磷酸化信号给出 50% 抑制所需的化合物的浓度来进行测定的。

e)体内 BT-474 异种移植试验

本试验测量了试验化合物抑制 BT-474 肿瘤细胞异种移植物(得自 Dr Baselga, Laboratorio Recerca Oncologica, Paseo Vall D'Hebron 119-129, Barcelona 08035, Spain 的人乳癌)在雌性 Swiss 无胸腺小鼠(Alderley Park, nu/nu 基因型)体内生长的能力(Baselga, J. 等人.(1998)Cancer Research, 58, 2825-2831)。

饲养雌性 Swiss 无胸腺(nu/nu 基因型)小鼠并将其维持在 Alderley Park, 负压 Isolators(PFI Systems Ltd.)中。小鼠被饲养在具有 12 小时光/暗循环的屏障设施中并使其自由进食(进行了灭菌的食物)进水。所有的操作都是用至少 8 周大的小鼠进行的。通过给每只动物皮下注射

1×10^7 个位于 100 μ l 具有 50% Matrigel 的不含血清的培养基中的新培养的细胞来在供体小鼠的后肋腹中建立 BT-474 肿瘤细胞异种移植物。在移植后第 14 天, 将小鼠随机分为 10 组, 然后用化合物或基质对照对其进行处理(以 0.1ml/10g 体重的剂量每天给药一次)。通过双侧游标卡尺测量每周对肿瘤体积进行两次评估, 用公式: (长度 $\times$ 宽度) $\times \sqrt{(\text{长度} \times \text{宽度}) \times (\pi/6)}$ 来进行评估, 其中长度为横跨肿瘤的最长直径, 宽度为相应的垂线长度。通过将肿瘤体积的平均变化与对照和治疗组进行比较来计算由开始治疗获得的生长抑制, 并且用 Students t 检验对两组间的统计学显著性进行评估。

f) hERG-编码的钾通道抑制试验

本试验测定了试验化合物抑制流经人 ether-a-go-go-related-gene(hERG)-编码的钾通道的尾电流的能力。

使表达 hERG-编码的通道的人胚胎肾(HEK)细胞在补加了 10% 胎牛血清(Labtech International; 产品号为 4-101-500)、10% 无血清的 M1 添加物(Egg Technologies; 产品号为 70916)和 0.4 mg/ml Geneticin G418(Sigma-Aldrich; 目录号 G7034)的最低必需培养基 Eagle(EMEM; Sigma-Aldrich 目录号 M2279)中进行培养。在各实验前一或两天, 用标准的组织培养方法用 Accutase(TCS Biologicals)将这些细胞从组织培养烧瓶中分离出来。然后, 将其放到安放于 12 孔板的孔中的玻璃盖玻片上并用 2 ml 生长培养基对其进行覆盖。

对于记录的各细胞而言, 将包含这些细胞的玻璃盖玻片在室温下 ($\sim 20^\circ\text{C}$) 放到包含浴溶液(见下)的 Perspex 室的底部。将这种室固定到倒置相差显微镜的载物台中。在将 Coverslip 放在室中后立即以 $\sim 2 \text{ ml/min}$ 的速率从重力饲料的储器中将浴溶液灌注到该室中, 灌注 2 分钟。其后, 停止灌注。

用移液管溶液(见下文)对用 P-97 微量移液管拔具(Sutter Instrument Co.)由硼硅酸盐玻璃管(GC120F, Harvard Apparatus)制得的 patch 移液管进行填充。通过银/氯化银导线将该移液管连接到膜片箴放大器(Axopatch 200B, Axon Instruments)的头端上。将其接地的头端(headstage ground)连接到接地电极上。其由被包埋到 3% 琼脂(由 0.85% 氯化钠组成)中的银/氯化银导线所组成。

在膜片钳技术的全细胞构象中对所说细胞进行记录。在“打断”(其

是在-80 mV(由所说的放大器设定的)的保持电位下进行的)后, 和在对串联电容和电容控制器进行适宜调节后, 用电生理学软件(Clampex, Axon Instruments)来设定一种保持电位(-80 mV)和传递一种电压方案。这种方案每隔 15 秒被应用并且由 1 s 跨至+40 mV, 然后由 1 s 跨至-50 mV。在 1 kHz 下用放大器过滤掉对所施加的各电压方案产生的低通电流响应。然后, 通过将这种得自具有数字转换器类似物的放大器的类似信号数字化来在线获取被过滤的信号。然后, 在计算机运行的 Clampex 软件(Axon Instruments)上捕获该被数字化的信号。在保持电位和至+40 mV 的跨距期间, 在 1 kHz 下对电流抽样。然后, 对于该电压方案的剩余部分而言, 将取样速率设定为 5 kHz。

浴溶液和移液管溶液的组成、pH和渗透压如下表所示。

盐	移液管溶液(mM)	浴溶液(mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1.8
HEPES	10	10
葡萄糖	-	10
Na ₂ ATP	5	-
EGTA	5	-

参数	移液管	浴
pH	7.18 - 7.22	7.40
pH 调节	1M KOH	1M NaOH
渗透压(mOsm)	275-285	285-295

用 Clampex 软件(Axon Instruments)在线记录在从+40 mV 跨越到-50 mV 后 hERG-编码的钾通道尾电流的振幅。在该尾电流振幅稳定后, 向这些细胞应用包含用于试验物质的基质的浴溶液。提供对尾电流振幅没有显著影响的基质施用, 然后构建所说化合物的累积浓度作用曲线。

通过将存在给定浓度试验化合物情况下的尾电流振幅表示为存在基质情况下尾电流振幅的百分比来对试验化合物各浓度的作用进行定量。

通过用标准数据拟合软件包将构成浓度-作用的抑制百分比值拟合成一种四参数 Hill 方程来确定试验化合物的功效(IC_{50})。如果在最高试验浓度下观察到的抑制水平未超过 50%，则产生了无功效值并且引用该浓度下的抑制百分比值。

虽然如预期的那样，式 I 化合物的药理学性质将随着所示结构的不同而发生变化，但是在上述试验(a)、(b)、(c)和(d)的一种或多种中在下面的浓度或剂量下可以证明式 I 的化合物普遍具有活性： -

试验(a):- IC_{50} 范围为，例如，0.001 -5 μM ;

试验(b):- IC_{50} 范围为，例如，0.001 -5 μM ;

试验(c):- IC_{50} 范围为，例如，0.001 -5 μM ;

试验(c):- IC_{50} 范围为，例如，0.001 -5 μM ;

试验(d):- 活性范围为，例如，1-200 mg/kg/day;

在试验(d)中在本发明所试验化合物的有效剂量下没有观察到生理学上不可接受的毒性。因此，当以下文所定义的剂量范围将上文所定义的式 I 的化合物或其可药用的盐进行给药时，预期没有事与愿违的毒理学作用。

例如，表 A 阐明了本发明典型化合物的活性。表 A 的第 2 列表示得自试验(a)的 IC_{50} 数据：对 EGFR 酪氨酸激酶蛋白磷酸化作用的抑制作用的数据；第 3 列表示得自试验(a)的 IC_{50} 数据：对 erbB2 酪氨酸激酶蛋白磷酸化作用的抑制作用的 IC_{50} 数据；和第 4 列表示上述试验(d)中对得自 MCF7 细胞系中的 erbB2 磷酸化作用的抑制作用的 IC_{50} 数据：

表 A

实施例序号	IC ₅₀ (μM) 试验(a): 对 EGFR 酪氨酸激酶蛋白磷酸化作用的抑制作用	IC ₅₀ (μM) 试验(a): 对 erbB2 酪氨酸激酶蛋白磷酸化作用的抑制作用	IC ₅₀ (μM) 试验(d): 对 erbB2 酪氨酸激酶蛋白磷酸化作用的抑制作用
21	0.414	0.002	0.009
28	0.197	0.002	0.112
104	1.876	0.017	0.021

本发明另一方面提供了一种上文所定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其可药用的盐和与其结合的可药用的稀释剂或载体的药物组合物。

本发明的组合物可以为适于口服应用的形式(例如片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性混悬液、乳液、可分散的粉末或颗粒、糖浆或酞剂)、可以为适于局部应用的形式(例如乳膏、软膏、凝胶、或水性或油性溶液或混悬液)、通过吸入进行给药的形式(例如分割得很细的粉末或液体气雾剂)、通过吹入进行给药的形式(例如分割得很细的粉末形式)或者可以为胃肠外给药的形式(例如无菌的静脉内、皮下或肌内给药的水性或油性溶液或者用于直肠给药的栓剂)。

本发明的组合物可以用常规方法,用现有技术中众所周知的常规药用赋形剂来获得。因此,用于口服应用的组合物可包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

与一种或多种赋形剂相结合来制备单一剂型的活性成分的数量必需根据所治疗的主体和特定给药途径来进行变化。例如,用于口服给药于人的制剂通常包含例如0.5 mg至0.5 g(更适宜地为0.5至100 mg,例如1至30 mg)与适宜和常规数量赋形剂混合的活性剂,所说赋形剂的适宜和常规数量可以为总组合物重量的约5至约98%。

用于治疗或预防目的的式I的喹唑啉衍生物的剂量范围自然将根据众所周知的医学原则,根据所说情况的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及给药途径来进行变化。

在为了治疗或预防目的而使用式I的喹唑啉衍生物时，其给药的日剂量通常为例如0.1 mg/kg至75 mg/kg体重，如果需要的话可以以分割剂量形式进行给药。当使用胃肠外途径时通常将给予更低的剂量。因此，例如，对于静脉内给药而言，所用剂量范围通常为例如0.1 mg/kg至30 mg/kg体重。类似地，对于吸入给药而言，使用的剂量范围为例如0.05 mg/kg至25 mg/kg体重。但是，优选口服给药，特别是以片剂形式进行的口服给药。单位剂型典型地包含约0.5 mg至0.5 g本发明的化合物。

我们发现本发明的化合物具有抗增生性如抗癌性，认为这种活性是由其erb-B，特别是EGFR并且更特别地是erbB2受体酪氨酸激酶抑制活性所产生的。此外，本发明的某些化合物对erbB2受体酪氨酸激酶的效力远远高于对其它酪氨酸激酶，如EGFR酪氨酸激酶的效力。该类化合物具有充分对抗erbB2受体酪氨酸激酶的效力，其可以以足以抑制erbB2受体酪氨酸激酶同时对其它酪氨酸激酶如EGFR几乎没有活性或者活性显著降低的数量进行应用。该类化合物同样可用于选择性抑制erbB2受体酪氨酸激酶，并因此可用于有效治疗例如erbB2驱动的肿瘤。因此，预期本发明的化合物可用于治疗仅由任何erb-B，特别是erbB2受体酪氨酸激酶单独介导或者部分由其介导的疾病或医学情况，即该化合物可用于在需要该类治疗的温血动物体内产生erb-B，特别是erbB2受体酪氨酸激酶抑制作用。因此，本发明的化合物提供了一种治疗恶性细胞的方法，其特征为抑制erb-B，特别是erbB2，受体酪氨酸激酶。本发明的化合物特别是可用于产生仅由erb-B，特别是erbB2受体酪氨酸激酶的抑制所单独介导的或者部分由其介导的抗增生和/或前细胞凋亡(pro-apoptotic)和/或抗攻击作用。特别是预期本发明的化合物可用于预防或治疗这些对在驱动这些肿瘤细胞的增生和存活信号转导步骤中涉及的erb-B，特别是erbB2受体酪氨酸激酶的抑制敏感的肿瘤。因此，预期本发明的化合物可通过提供抗增生作用来用于治疗/或预防许多过度增生性疾病。这些病症包括例如牛皮癣、良性前列腺增生(BPH)、动脉粥样硬化以及再狭窄，并且特别是erb-B，更特别是erb-B2受体酪氨酸激酶驱动的肿瘤。该类良性或恶性肿瘤可以影响任何组织并包括非实体瘤如白血病、多发性骨髓瘤或淋巴瘤，并且还包括实体瘤，例如胆管、骨、膀胱、脑/CNS、乳房、结肠直肠、宫颈、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、肌肉、神经元、食管、卵巢、胰腺、

胸膜/腹膜、前列腺、肾、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫和外阴肿瘤。

根据本发明的这一方面，其提供了用作药物的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐。

因此，根据本发明的这一方面，其提供了上文所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐在制备用于在温血动物如人体内产生抗增生作用的药物中的应用。

根据本发明这一方面的另一个特征，其提供了一种在需要该类治疗的温血动物如人体内产生抗增生作用的方法，其包括给所说的动物施用有效量的上文所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐。

本发明另一方面提供了一种用于在温血动物如人体内产生抗增生作用的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐。

根据本发明的另一个方面，其提供了上文所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐在制备用于在温血动物如人体内产生抗增生作用的药物中的应用，所说的抗增生作用是仅由或部分由抑制erbB2受体酪氨酸激酶所产生的。

根据本发明这一方面的另一个特征，其提供了一种在需要该类治疗的温血动物如人体内产生抗增生作用的方法，其中所说的抗增生作用是仅由或部分由抑制erbB2受体酪氨酸激酶所产生的，其包括给所说的动物施用有效量的上文所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐。

本发明另一方面提供了一种用于在温血动物如人体内产生抗增生作用的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐，其中所说的抗增生作用是仅由或部分由抑制erbB2受体酪氨酸激酶所产生的。

本发明另一方面提供了上文所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐在制造用于治疗仅由或者部分由erb-B，特别是erbB2受体酪氨酸激酶介导的疾病或医学情况(例如这里所提及的癌症)的药物中的应用。

根据本发明这一方面的另一个特征，其提供了一种治疗需要该类治疗的温血动物如人仅由或者部分由erb-B，特别是erbB2受体酪氨酸激酶介导的疾病或医学情况(例如这里所提及的癌症)的方法，其包括给所说的动物使用有效量上文所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐。

本发明另一方面提供了一种用于治疗仅由或者部分由erb-B，特别是erbB2受体酪氨酸激酶介导的疾病或医学情况(例如这里所提及的癌症)式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐。

根据本发明的另一个方面，其提供了上文所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐在制备用于预防或治疗这些对导致肿瘤细胞增生的信号转导步骤中所涉及的erbB2受体酪氨酸激酶的抑制敏感的肿瘤的药物中的应用。

根据本发明这一方面的另一个特征，其提供了一种预防或治疗需要该类治疗的温血动物如人体内这些对导致肿瘤细胞增生和/或存活的信号转导步骤中所涉及的erbB2受体酪氨酸激酶的抑制敏感的肿瘤的方法，其包括给所说的动物施用有效量的上文所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐。

本发明另一方面提供了一种用于预防或治疗这些对导致肿瘤细胞增生和/或存活的信号转导步骤中所涉及的erbB2受体酪氨酸激酶的抑制敏感的肿瘤的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐。根据本发明的另一个方面，其提供了上文所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐在制备用于提供erbB2受体酪氨酸激酶抑制作用的药物中的应用。

根据本发明这一方面的另一个特征，其提供了一种为需要该类治疗的温血动物如人提供erbB2受体酪氨酸激酶抑制作用的方法，其包括给所说的动物施用有效量的上文所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐。

本发明另一方面提供了一种用于提供erbB2受体酪氨酸激酶抑制作用的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐。

根据本发明的另一个方面，其提供了上文所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐在制备用于提供选择性erbB2激酶抑制作用的药物中的应用。

根据本发明这一方面的另一个特征，其提供了一种为需要该类治疗的温血动物如人提供选择性erbB2激酶抑制作用的方法，其包括给所说的动物施用有效量的上文所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐。

本发明另一方面提供了一种用于提供选择性erbB2激酶抑制作用的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐。

“选择性erbB2激酶抑制作用”指的是式I的喹唑啉衍生物对erbB2受体酪氨酸激酶的效力比对其它激酶更强。本发明的一些化合物特别是对erbB2受体激酶的效力比对其他酪氨酸激酶如其它erb-B受体酪氨酸激酶，特别是EGFR酪氨酸激酶的效力更强。例如，如由在适宜试验中的相对IC₅₀值测定的那样(例如对于上述给定的试验化合物而言，将得自测量对细胞中erb-B2磷酸化作用的抑制作用的上述无性系24磷酸-erbB2细胞试验(试验d)的IC₅₀值与得自测量对细胞中EGFR磷酸化作用的抑制作用的上述KB细胞EGFR磷酸化作用试验(试验c)的IC₅₀进行比较)，本发明的选择性erb-B2激酶抑制剂对erbB2受体酪氨酸激酶的效力比其对EGFR酪氨酸激酶的效力高至少5倍，优选至少10倍，更优选至少100倍。

本发明另一方面提供了上文所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐在制备用于治疗癌症，例如选自白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、胆管、骨、膀胱、脑/CNS、乳房、结肠直肠、宫颈、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、肌肉、神经元、食管、卵巢、胰腺、胸膜/腹膜、前列腺、肾、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫和外阴癌的癌症的药物中的应用。

根据本发明这一方面的另一个特征，其提供了一种治疗需要该类治疗的温血动物如人的癌症，例如选自白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、胆管、骨、膀胱、脑/CNS、乳房、结肠直肠、宫颈、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、肌肉、神经元、食管、卵巢、胰腺、胸膜/腹膜、前列腺、肾、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫和外阴癌的癌症的方法，其包括给所说的动物施用有效量的上文所定义的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐。

本发明另一方面提供了一种用于治疗癌症，例如选自白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、胆管、骨、膀胱、脑/CNS、乳房、结肠直肠、宫颈、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、肌肉、神经元、食管、卵巢、胰腺、胸膜/腹膜、前列腺、肾、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫和外阴癌的癌症的式I的喹唑啉衍生物或其可药用的盐。

上文所定义的抗增生作用可以作为唯一疗法的形式被应用，或者除本发明的喹唑啉衍生物外，还可以涉及常规手术或放疗或化疗。该类化疗可包括一种或多种下类抗肿瘤剂：

如上所述的那样，治疗或预防性治疗特定疾病所需剂量的大小将必需根据所治疗的宿主、给药途径以及被治疗疾病的严重程度而进行变化。

上文所定义的抗增生治疗可以以单一疗法的形式被应用或者除本发明的喹唑啉衍生物外，还可以涉及常规手术或放疗或化疗。该类化疗可包括一种或多种下类抗肿瘤剂：-

(i) 抗增生/抗肿瘤药以及其组合，如医疗肿瘤学中所用的物质，如烷化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝基脲类)；抗代谢物(例如抗叶酸剂如氟嘧啶类物质如5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷和羟基脲)；抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素如阿霉素、博莱霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、更生霉素和光辉霉素)；抗有丝分裂剂(例如长春花属生物碱如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨以及紫杉烷类如紫杉酚和紫杉醇)；和拓扑异构酶抑制剂(例如鬼臼乙叉甙类物质(epipodophyllotoxins)如依托泊苷和替尼泊苷、安吖啶、托泊替康和喜树碱)；

(ii) 细胞抑制剂如抗雌激素药(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和iodoxyfene)、雌激素受体下调剂(例如氟维斯群)、抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、vorazole和依西美坦)和5 α -还原酶抑制剂如非那雄胺；

(iii) 抑制癌细胞侵袭的药剂(例如金属蛋白酶抑制剂如马立马司他和尿激酶纤溶酶原激活剂受体功能抑制剂)；

(iv) 生长因子功能抑制剂，例如该类抑制剂包括生长因子抗体、生长因子受体抗体(例如抗-erbB2抗体曲妥单抗[Herceptin™]和抗-erbB1抗体西妥昔单抗[C225])、法尼基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂，例如其它表皮生长因子族抑制剂(例如EGFR族酪氨酸激酶抑制剂如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(gefitinib, AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(erlotinib, OSI-774)和6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，例如血小板衍生生长因

子族的抑制剂并且例如肝细胞生长因子族抑制剂;

(v) 抗血管生成剂如这些抑制血管内皮生长因子的作用的物质(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗[Avastin™], 化合物如国际专利申请WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354中所公开的这些化合物)以及通过其它机理起作用的化合物(例如利诺胺、整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能的抑制剂和血管他丁(angiotatin));

(vi) 血管损害剂如布考它汀A4和在国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434以及WO 02/08213中所公开的化合物;

(vii)反义疗法, 例如这些指向于上面所列目标的疗法, 如ISIS 2503, 一种反义抗-ras(anti-ras antisense);

(viii)基因疗法, 包括例如替代迷行基因如迷行p53或迷行BRCA1或BRCA2的方法、GDEPT法(基因-定向的酶前体药物治疗)如这些使用胞嘧啶脱氨基酶、胸腺嘧啶核苷激酶或细菌硝基还原酶的方法以及增加患者对化疗或放疗的耐受性的方法如多元抗药性基因疗法; 和

(ix)免疫疗法, 包括例如用于增加患者肿瘤细胞免疫原性的离体和体内方法, 如用细胞因子如白介素2、白介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子进行转染、用于增加T-细胞无反应性的方法、使用被转染的免疫细胞如细胞因子-转染的树状突细胞的方法、使用细胞因子-转染的细胞肿瘤系的方法以及使用抗独特型抗体的方法。

该类联合治疗可以通过将各治疗组分同时、顺序或独立给药来进行。该类组合产品使用位于上述剂量范围中的本发明的化合物和位于其所批准的剂量范围内的其它药物活性剂。

根据本发明的这一方面, 其提供了一种包含上文所定义的式I的喹唑啉衍生物和用于联合治疗癌症的上文所定义的另外的抗肿瘤剂的药品。

虽然式I化合物的主要价值是作为用于温血动物(包括人)的治疗剂, 但是其也可用于需要抑制erbB受体酪氨酸蛋白激酶作用的任何情况。因此, 其可用作用于建立新生物学试验的药理学标准品和用作用于探查新药理学物质的药理学标准品。

具体实施方式

现在将用下面的非限制性实施例对本发明进行说明, 其中, 除非

特别说明, 否则:

(i)温度是以摄氏度($^{\circ}\text{C}$)为单位给出的; 操作是在室温或环境温度, 即18-25 $^{\circ}\text{C}$ 范围的温度下进行的;

(ii)有机溶液是用无水硫酸镁进行干燥的; 溶剂的蒸发是用旋转蒸发器在减压(600-4000 帕斯卡; 4.5-30mmHg)下用最高至80 $^{\circ}\text{C}$ 的浴温进行的;

(iii)色谱法指的是使用硅胶的闪式色谱; 薄层色谱(TLC)是在硅胶板上进行的;

(iv)通常用TLC和/或分析LC-MS来对反应过程进行监测, 并且所给出的反应时间仅仅是为了进行说明;

(v)终产品具有令人满意的质子核磁共振(NMR)光谱和/或质谱数据;

(vi)给出的收率仅仅是为了进行说明, 并且不一定是这些可以通过勤勉的过程开发获得的收率; 如果需要更多的材料的话可以重复进行制备;

(vii)所给出的NMR数据为主要特征(diagnostic)质子的 δ 值的形式, 其是以相对于作为内标的四甲基硅烷(TMS)而言每百万的份数(ppm)的形式给出的, 除非特别说明, 否则其是在300 MHz下用全氘代二甲基亚砷(DMSO-d_6)作为溶剂测得的; 使用下面的缩写: s, 单峰; d, 双峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; b, 宽峰;

(viii)化学符号具有其通常的含义; 使用SI单位和符号;

(ix)溶剂比例是以体积:体积(v/v)给出的; 和

(x)质谱是用70电子伏特的电子能量以化学电离(CI)方式用直接暴露探针(direct exposure probe)运行的; 其中所示的电离是通过电子轰击(EI)、快速原子轰击(FAB)或电喷射(ESP)来完成的; 给出了m/z值; 通常仅报告表示母体质量的离子; 并且除非特别说明, 否则所引用的质量离子是 $(\text{MH})^+$, 其指的是质子化的质量离子; M^+ 是通过丧失电子所产生的质量离子; 和 M-H^+ 指的是通过丧失质子所产生的质量离子;

(xi)除非特别说明, 否则对包含不对称取代的碳和/或硫原子的化合物不进行拆解;

(xii)在合成被描述为与前面实施例中所述相似的情况中, 所用数量为与前面实施例中所用数量等价的毫摩尔比例当量;

(xiii)所有的微波反应都是在CEM DiscoverTM微波合成器或CEM Marrs

微波合成器中进行的;

(xiv)制备性高效液相色谱法(HPLC)是在Gilson仪器上在下面的条件下进行的:

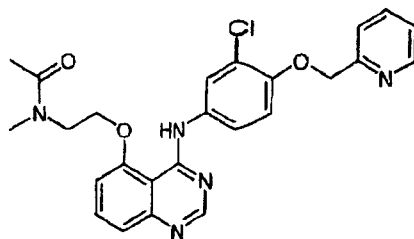
柱: 21 mm x 10 cm Hichrom RPB
 溶剂 A: 水 + 0.1% 三氟醋酸,
 溶剂 B: 乙腈 + 0.1% 三氟醋酸
 流速: 18 ml/min
 运行时间: 15 分钟, 其中 10 分钟为 5-95% B 梯度洗脱
 波长: 254 nm, 频带宽度为 10 nm
 注射体积: 2.0-4.0 ml;

(xv)一直使用下面的缩写:

HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 鎓(uronium)六氟磷酸盐; 和
THF	四氢呋喃;
DMF	N,N-二甲基甲酰胺;
DMA	N,N-二甲基乙酰胺;
DCM	二氯甲烷;
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺;
DMSO	二甲基亚砷;
IPA	异丙醇; 和
醚	乙醚。

实施例 1

N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺



将 HATU(197 mg)、二异丙基乙胺(90 μ l)、醋酸(22 μ l)和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(150 mg)

在 DCM(20 ml)中的混合物搅拌 2 小时。将该溶液用水,然后用盐水进行洗涤并将其真空浓缩。将残余物用色谱法进行纯化,用 DCM-5% 甲醇作为洗脱剂,得到白色固体形式的标题化合物(114 mg, 69%); NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.95 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 4.48 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.85 (dt, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 9.70 (bs, 1H); 质谱 MH^+ 478.5.

被用作起始材料的 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺的制备如下:

将 DMF(0.2 ml)加入到 5-氯-3,4-二氢-3H-喹唑啉-4-酮(1.64 g)在亚硫酸氯(10 ml)中的混悬液中并将该混合物在 80°C 下搅拌加热 6 小时。通过蒸发除去挥发性物质并将残余物与甲苯(20 ml)一起共沸。将所得的固体分批加入到强烈进行着搅拌的饱和碳酸氢钠(50 ml)、碎冰(50 g)和 DCM(50 ml)的混合物中,从而使得其温度被保持在低于 5°C 的温度上。将有机相分离出来,干燥并浓缩,得到固体形式的 4-氯-5-氟喹唑啉(1.82 g, 99%); 将其在不进行纯化的情况下进行使用; NMR 光谱 (CDCl₃) 7.35 - 7.45 (m, 1H), 7.85 - 7.95 (m, 2H), 9.0 (s, 1H).

将 4-氯-5-氟喹唑啉(6.75 g)加入到进行着搅拌的 3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺(9.27 g, 如 WO 96/15118 的实施例 15-21(注释 u)所述那样获得的)在 IPA(200 ml)中的溶液中,并将该溶液在回流下搅拌加热 8 小时。使该溶液冷却至环境温度一整夜,将沉淀出来的固体滤出,用丙酮洗涤并对其进行干燥。将该固体加入到 50% 甲醇水溶液(400 ml)并将该混合物在蒸气浴上加热至全部固体已溶解。通过小心加入氨水(0.880)将该溶液碱化,并将该混合物浓缩以除去甲醇。向其中加入水(300 ml)并用 DCM(600 ml)对该混合物进行萃取。将该萃取物用水,然后用盐水进行洗涤,然后对其进行干燥。通过蒸发除去溶剂得到一种固体,用乙酸乙酯、四氢呋喃和异己烷的混合物再次对其进行沉淀,得到米色固体形式的 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-氟喹唑啉-4-胺(6.75 g, 48%);

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 5.3 (s, 2H), 7.2 - 7.3 (d, 1H), 7.35 - 7.5 (m, 2H), 7.5 - 7.65 (m, 3H), 7.8 - 7.95 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.55 - 8.6 (d, 1H), 9.1 - 9.2 (bs, 1H); 质谱 MH^+ 381.

将氢化钠(60%位于矿物油中的分散体, 0.63 g)加入到位于 DMA(25 ml)中的 2-(甲基氨基)乙醇(0.95 ml), 15-冠-5(100 μ l)和 N-[3-氯-4-(吡啶-

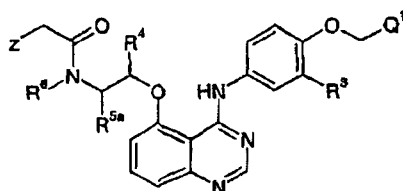
2-基甲氧基)苯基]-5-氟喹唑啉-4-胺(1.5 g)中并将该反应在 100°C 下加热 2 小时。使该反应冷却,用饱和氯化铵水溶液淬熄至 pH 7-8。加入少量饱和碳酸氢钠水溶液,形成一种沉淀,将其滤出,用水洗涤并对其进行干燥。用色谱法对该固体进行纯化,用 DCM-5% 甲醇/7N 氨水作为洗脱剂,得到黄色固体形式的 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(0.27 g, 45%);

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 10.57 (bs, 1H); 质谱 MH^+ 436.5.

实施例 2

用于实施例 1 所述方法相似的方法,将适宜的喹唑啉与适宜的酸进行反应,得到表 I 中所示的化合物:

表 I



序号 和 注释	Q^1	R^3	R^4	R^{5a}	R^6	Z
[1]	2-吡啶基	Cl	H	H	甲基	甲氧基
[2]	2-吡啶基	Cl	H	H	甲基	二甲基氨基
[3]	2-吡啶基	Cl	(R)-甲基	H	甲基	甲氧基
[4]	2-吡啶基	Cl	H	(R)-甲基	H	H
[5]	2-吡啶基	Cl	H	(R)-甲基	H	OH
[6]	2-吡啶基	Cl	H	H	H	H
[7]	2-吡啶基	Cl	(R)-甲基	H	甲基	H

[1] N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-

甲氧基-N-甲基乙酰胺. 通过将甲氧基醋酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 1, 起始材料的制备中所述那样制得的)进行反应来进行制备, 收率为 52%; NMR 光谱

(DMSO-d₆) 3.00 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.50 (t, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.85 (dt, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 9.70 (bs, 1H); 质谱 MH⁺ 508.5.

[2] N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-(二甲基氨基)-N-甲基乙酰胺. 通过将 N,N-二甲基甘氨酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(其制备如实施例 1, 起始材料的制备所述)进行反应来进行制备, 收率为 13%;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 2.68 (s, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.53 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.86 (dt, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 9.70 (bs, 1H); 质谱 MH⁺ 521.6.

[3] N-{(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺. 通过将甲氧基醋酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺反应而以 31%的收率制得;质谱 MH⁺ 522.4.

用作起始材料的 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺的制备如下所述:

将(2R)-2-甲基环氧乙烷(13.76 g)加入到 N-甲基丙-2-烯-1-胺(25 ml)和三氟甲磺酸镱(III)(100 mg)在二噁烷(100 ml)中的混悬液中并将其在微波辐射下加热至 140°C 加热 1 小时. 将该溶液真空浓缩并将残余物在水(100 ml)和乙酸乙酯(200 ml)之间进行分配. 将有机萃取物干燥并在真空下除去溶剂, 得到黄色油状物形式的(2R)-1-[烯丙基(甲基)氨基]丙-2-醇(8.8 g, 29%);

NMR 光谱 (CDCl₃) 1.20 (d, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 – 2.46 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 5.19 – 5.29 (m, 2H), 5.90 (m, 1H); 质谱 M⁺ 129.

用与实施例 1 所述的用于制备 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺的方法相似的方法使(2R)-1-[烯丙基(甲基)氨基]丙-2-醇与 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-氟喹唑啉-4-胺进行反应, 得到 5-((1R)-2-[烯丙基(甲基)氨基]-1-甲基乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺, 收率为 53%;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.45 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.92 – 3.07 (m, 2H), 4.93 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.64 (m, 1H), 7.20 – 7.40 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.32 (bs, 1H).

用与下面实施例 4-11(起始材料的制备)中所述方法相似的方法, 将 5-((1R)-2-[烯丙基(甲基)氨基]-1-甲基乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺在乙腈/水中在存在氯代三(三苯基膦)铑(I)的情况下进行加热, 得到 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-((1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺, 收率为 15%; 质谱 M⁺ 450.

[4] N-((1R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基)乙酰胺. 通过将5-((2R)-2-氨基丙基)氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺和醋酸进行反应来进行制备, 收率为 99%;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.20 (d, 3H), 1.70 (s, 3H), 4.2 – 4.3 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.3 – 7.6 (m, 6H), 7.8 (m, 1H), 7.85 – 8.00 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.8 (s, 1H);

质谱 MH⁺ 478.

用作起始材料的 5-((2R)-2-氨基丙基)氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺是用与实施例 1 所述的方法相似的方法(N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺的制备), 通过将(R)-(-)-2-氨基-1-丙醇和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-氟喹唑啉-4-胺进行反应来进行制备的, 以 63% 的收率得到 5-((2R)-2-氨基丙基)氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.20 (d, 3H), 3.4 (m, 1H), 4.0 (t, 1H), 4.2 (dd, 1H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H); 质谱 MH⁺ 436.

[5] N-{(1R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2-羟基乙酰胺. 通过将乙醇酸和 5-[(2R)-2-氨基丙基]氧基}-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺进行反应来进行制备的, 收率为 93%;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.20 (d, 3H), 3.6 - 3.8 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.25 - 7.60 (m, 6H), 7.80 - 7.95 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.75 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 494.

[6] N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺. 通过将醋酸与 5-(2-氨基乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺进行反应来进行制备的, 收率为 63%; NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.78 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 4.34 (t, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.59 (m, 1H) 9.87 (bs, 1H); 质谱 MH⁺ 464.

用作起始材料的 5-(2-氨基乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺是用于实施例 1 中制备 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺时所述方法相似的方法, 通过将乙醇胺和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-氟喹唑啉-4-胺进行反应来进行制备的, 以 49% 的收率得到 5-(2-氨基乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 3.12 (t, 2H), 3.29 (2H 被隐藏在水下), 4.28 (t, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.87 (t, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.58 (d, 1H); 质谱 MH⁺ 422.

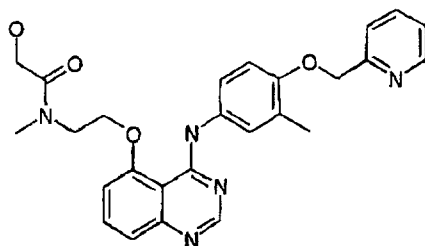
[7] N-{(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-N-甲基乙酰胺. 通过将醋酸与 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(其制备如实施例 2-3 所述)

进行反应来进行制备，以 50 % 的收率得到了标题化合物；NMR 光谱

(CDCl₃) 1.47 (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 9.82 (bs, 1H); 质谱 MH⁺ 492.5.

实施例 3

2-羟基-N-甲基-N-[2-[(4-{3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基]乙酰胺



将 2-羟基-N-[2-[(4-[4-羟基-3-甲基苯胺基]喹唑啉-5-基)氧基]乙基]-N-甲基乙酰胺(100 mg)、盐酸皮考基氯(60 mg)和碳酸钾(120 mg)在 DMF(5 ml)中进行搅拌，向其中加入 18-冠-6(10 mg)。将该反应在室温下搅拌 2 天。在真空下除去 DMF，向其中加入水(5 ml)，然后将该混悬液用 DCM(2 x 5 ml)进行萃取。用色谱法对该 DCM 级分进行纯化，用 2.5 – 5 % 10:1 DCM/包含 0.5 % 氨水(0.880)的甲醇作为洗脱剂。对适宜的级分进行蒸发，将残余物用 DCM/乙醚沉淀，得到淡黄色固体形式的标题产物(28 mg, 23%);

NMR 光谱 (DMSO-d₆, 100°C) 2.29 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.50 (t, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.83 (td, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.62 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 474.

用作起始材料的 2-羟基-N-[2-[(4-[4-羟基-3-甲基苯胺基]喹唑啉-5-基)氧基]乙基]-N-甲基乙酰胺的制备如下所述:

将 4-氯-5-氟喹唑啉(6.76 g)溶解于异丙醇(200 ml)中并向其中加入 4-氨基-2-甲基苯酚(5.00 g)。将该混合物在回流下加热 2 小时，使得沉

淀出一种黄色固体。使该混合物冷却至环境温度并通过过滤收集固体。将该固体溶解于煮沸的甲醇(500 ml)和水(100 ml)的混合物中,得到一种褐色溶液。在强烈搅拌的情况下,将该溶液用氨水(0.880, 10 ml)碱化,使得沉淀出一种淡褐色固体。将该混合物真空浓缩至所有的甲醇都被除去的该类体积,从而得到位于水溶液中的混悬液形式的产物。将该混悬液冷却;通过过滤收集固体,用乙酸乙酯研磨并在真空烘箱中用 P_2O_5 干燥,得到淡褐色固体形式的 2-甲基-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(8.18 g, 82%);

NMR 光谱 (DMSO- d_6) 3.30 (s, 3H), 6.78 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.22 (s, 1H);
质谱 MH^+ 270.

将 N-甲基氨基乙醇(0.80 g)在 DMA(5 ml)中的溶液滴加到氯化钠(60%位于矿物油中的分散体, 0.43 g)在 DMA(20 ml)中的混悬液中。将该反应搅拌 30 分钟, 然后向其中加入 15-冠-5(50 mg), 然后加入 2-甲基-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(1.00 g)。将该反应在 110°C 下加热 2.5 小时。使该反应冷却, 用饱和氯化铵淬熄并将其真空浓缩。向其中加入饱和碳酸氢钠溶液, 沉淀出一种固体, 通过过滤对其进行收集, 用水洗涤, 由乙酸乙酯进行沉淀, 得到灰色固体形式的 2-甲基-4-({5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚(0.60 g, 50%);

NMR 光谱 (DMSO- d_6) 2.16 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 4.32 (t, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.66 (t, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.36 (s, 1H); 质谱 M^+ 325.

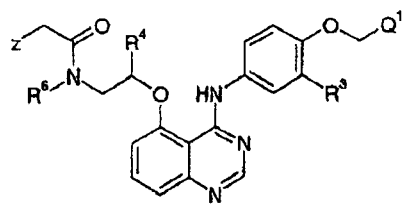
将乙醇酸(100 mg)在 DMF(2 ml)中的溶液滴加到 2-甲基-4-({5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚(400 mg)在 DMF(4 ml)中的溶液中并将该混合物超声 5 分钟。然后, 向其中加入 HATU(519 mg)在 DMF(2ml)中的溶液并将该溶液在环境温度下搅拌 16 小时, 然后将其真空浓缩。将残余物用水进行处理, 沉淀出一种褐色固体, 通过过滤对其进行收集, 用水洗涤, 得到褐色固体形式的 2-羟基-N-[2-({4-[4-羟基-3-甲基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺(406 mg, 86%);

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.48 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.49 (s, 1H); 质谱 M⁺ 383.

实施例 4

用与实施例 3 所述方法相似的方法, 将适宜的 4-(4-羟基苯胺基)喹唑啉与适宜的式 Q¹-CH₂-L¹ 的化合物进行反应, 从而得到下面的表 2 所示的化合物, 其中 Q¹ 是表 2 中所指定的基团并且 L¹ 是氯或如表 2 注释中所指定的甲磺酸酯。

表 2



序号 和 注释	Q ¹	R ³	R ⁴	R ⁶	Z
[1]	2-吡嗪基	甲基	H	甲基	OH
[2]	1,3-噻唑-4-基	甲基	H	甲基	OH
[3]	5-甲基异噁唑-3-基	甲基	H	甲基	OH
[4]	2-吡啶基	Cl	(R)-甲基	H	甲氧基
[5]	2-吡啶基	Cl	H	甲基	OH
[6]	3-氟苯基	Cl	H	甲基	OH
[7]	1,3-噻唑-4-基	Cl	H	甲基	OH
[8]	6-甲基吡啶-2-基	Cl	H	甲基	OH
[9]	2-吡嗪基	Cl	H	甲基	OH
[10]	2-吡啶基	Cl	(R)-甲基	H	H
[11]	2-吡啶基	Cl	(R)-甲基	甲基	OH
[12]	2-吡嗪基	Cl	(R)-甲基	甲基	OH
[13]	6-甲基吡啶-2-基	Cl	(R)-甲基	甲基	OH
[14]	3-氟苯基	Cl	(R)-甲基	甲基	OH
[15]	1,3-thi zol-4-基	Cl	(R)-甲基	甲基	OH
[16]	6-甲基吡啶-2-基	Cl	H	甲基	H
[17]	2-氟苯基	Cl	H	甲基	H
[18]	3-氟苯基	Cl	H	甲基	H
[19]	1,3-噻唑-4-基	Cl	H	甲基	H
[20]	2-吡嗪基	Cl	H	甲基	H
[21]	2-吡啶基	Cl	(R)-甲基	H	OH

[1] 2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{3-甲基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺. 通过将 2-羟基-N-[2-({4-[4-羟基-3-甲基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺和甲磺酸吡嗪-2-基甲酯进行反应来进行制备, 以 34% 的收率得到了淡黄色固体形式的标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆, 100°C) 2.26 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.92 (t, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.51 (t, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.63 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 475.

用作起始材料的甲磺酸吡嗪-2-基甲酯的制备如下所述:

在 0°C 下, 将二-异-丙基乙胺(175 μl)和甲磺酰氯(80 μl)滴加到 2-(羟基甲基)-吡嗪(110 mg, 其制备如 *Anales De Quimica* 1979, 第 899 页所述)在 DCM(5 ml)中的溶液中, 使反应加温至室温并将其搅拌 30 分钟。在真空下除去 DCM 并在不进行进一步纯化的情况下使用所得的残余物。

[2] 2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{3-甲基-4-(1,3-噁唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺. 通过将 2-羟基-N-[2-({4-[4-羟基-3-甲基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺和 4-(氯甲基)-噁唑盐酸盐进行反应来进行制备, 以 20% 的收率得到了白色固体形式的标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆, 100°C) 2.23 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.49 (t, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.63 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 480.

[3] 2-羟基-N-甲基-N-(2-{[4-(3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺. 通过将 2-羟基-N-[2-({4-[4-羟基-3-甲基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺和 3-(氯甲基)-5-甲基异噁唑进行反应来进行制备, 以 30% 的收率得到了淡灰色固体形式的标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆, 100°C) 2.22 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.92 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.48 (t, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 478.

[4] N-[(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-甲氧基乙酰胺. 通过将 N-[(2R)-2-[(4-{3-氯-4-羟基苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-甲氧基乙酰胺和盐酸皮考基氯进行反应来进行制备, 收率为 43%;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.19 (d, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.21 (dt, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 4.93 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.86 (td, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.97 (s, 1H) 质谱 MH⁺ 508.

用作起始材料的 N-[(2R)-2-[(4-{3-氯-4-羟基苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-甲氧基乙酰胺的制备如下所述:

用与实施例 1 制备 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺)所述方法相似的方法将(R)-1-氨基-2-丙醇与 2-氯-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(其制备如实施例 4-4, 起始材料的制备所述)进行反应, 以 64% 的收率得到了 4-[(5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基)氨基]-2-氯苯酚;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 2.88 - 3.03 (m, 2H), 3.72 - 3.85 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.69, (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.45 (s, 1H) 质谱 MH⁺ 345.

用与实施例 3(起始材料的制备)所述方法相似的方法将 4-[(5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基)氨基]-2-氯苯酚与甲氧基醋酸进行反应, 以 83% 的收率得到了 N-[(2R)-2-[(4-{3-氯-4-羟基苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-甲氧基乙酰胺;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.4 (d, 3H), 3.1 (s, 3H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 3.72 - 3.85 (m, 3H), 4.95 - 5.05 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.8 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.74 (s, 1H) 质谱 MH⁺ 417.

[5] N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺。通过将盐酸皮考基氯和 N-[2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺进行反应来进行制备, 收率为 66%;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 2.96 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 4.04 (d, 2H), 4.26 (t, 1H), 4.40 (t, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.73 (bs, 1H);

质谱 MH⁺ 494.

用作起始材料的 N-[2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺的制备如下所述:

用与实施例 3 制备 2-甲基-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚所述方法相似的方法将 4-氯-5-氟喹唑啉与 4-氨基-2-氯苯酚进行反应, 以 85% 的收率得到了 2-氯-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 6.97 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.03 (d, 1H), 10.07 (bs, 1H);

质谱 MH⁺ 290.

用与实施例 3 制备 2-甲基-4-({5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚所述方法相似的方法将 2-氯-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚与 N-甲基氨基乙醇进行反应, 以 96% 的收率得到了 2-氯-4-({5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 2.41 (s, 3H), 3.05 (t, 2H), 4.36 (t, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.63 (1H, dd), 7.70 (t, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H) 10.47 (bs, 1H);

质谱 MH⁺ 345.

用与实施例 3 所述方法相似的方法将 2-氯-4-({5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚与乙醇酸进行反应, 以 58% 的收率得到了 N-[2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 2.96 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.05 (m, 3H), 4.41 (t, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 10.00 (bs, 1H); 质谱 MH⁺ 403.

[6] N-(2-({4-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基)噻唑啉-5-基}氧基)乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺. 通过将 3-氟苄基氯和 N-[2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]噻唑啉-5-基}氧基)乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺进行反应来进行制备, 以 59% 的收率得到了标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆, 100°C) 2.91 (s, 3H), 3.83 (t, 2H), 3.99 (bs, 3H), 4.42 (t, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.00 - 7.30 (m, 6H), 7.36 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.62 (bs, 1H); 质谱 MH⁺ 511.

[7] N-{2-[(4-{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}噻唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺. 通过将 4-(氯甲基)-1,3-噻唑盐酸盐和 N-[2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]噻唑啉-5-基}氧基)乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺进行反应来进行制备, 以 54% 的收率得到了标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆, 100°C) 2.99 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 4.07 (bs, 3H), 4.50 (t, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 9.70 (bs, 1H); 质谱 MH⁺ 500.

[8] N-(2-({4-(3-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基)噻唑啉-5-基}氧基)乙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺. 将甲磺酰氯(0.034 ml)、三乙胺(0.077 ml)和(6-甲基吡啶-2-基)甲醇(44 mg)的混合物在 DCM(10 ml)中搅拌一整夜. 将该溶液真空浓缩并向其中加入 DMF(20 ml), 然后向其中加入 N-[2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]噻唑啉-5-基}氧基)乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺(125 mg)和碳酸钾(150 mg)并将该混合物搅拌 2 天. 将该溶液真空浓缩, 向其中加入水(50 ml)并将该混合物用 DCM(60 ml)进行萃取. 将萃取物干燥并将其真空浓缩, 将残余物用色谱法进行纯化, 用 DCM - 10% 甲醇(2M 氨水)进行洗脱, 得到白色固体形式的标题化合物(99 mg, 54%);

NMR 光谱 (DMSO-

d6, 100°C) 2.50 (s, 3H, 被DMSO隐藏), 2.99 (s, 3H), 3.92 (t, 2H), 4.06 (bs, 3H), 4.49 (t, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.13 - 7.26 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.70 (bs, 1H); 质谱 MH^+ 508.

[9] N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺. 通过将吡嗪-2-基甲基磺酸酯与 N-[2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺进行反应来进行制备, 以 60% 的收率得到了标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d6, 100°C)

2.99 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 4.07 (bs, 3H), 4.49 (t, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.64 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.72 (bs, 1H); 质谱 MH^+ 495.

[10] N-{(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺. 通过将 N-[(2R)-2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]乙酰胺和盐酸皮考基氯进行反应来进行制备, 收率为 76%;

NMR 光谱 (DMSO-d6) 1.40 (d, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.21 - 7.40 (m, 4H), 7.57 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.00 (bs, 1H); 质谱 MH^+ 478.

用作起始材料的 N-[(2R)-2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]乙酰胺是通过用与实施例 3 制备 2-羟基-N-甲基-N-{2-[(4-{3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺所述方法相似的方法将 4-({5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-氯苯酚(其制备如实施例 4-4 所述)与醋酸进行反应来进行制备的, 以 28% 的收率得到了 N-[(2R)-2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]乙酰胺;

NMR 光谱 (DMSO-

d₆) 1.40 (d, 3H), 1.78 (s, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 10.02 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 387.

[11] N-[(2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺. 通过将N-[(2R)-2-[(4-{3-氯-4-羟基苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺和盐酸皮考基氯进行反应来进行制备, 收率为 61%;

NMR 光谱 (DMSO-d₆, 100°C) 1.44 (d,

3H), 2.99 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.58 (bd, 1H), 9.87 (bs, 1H); 质谱 MH⁺ 508.

用作起始材料的 N-[(2R)-2-[(4-{3-氯-4-羟基苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺的制备如下所述:

将 2-氯-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(2 g)加入到进行着搅拌的 (2R)-1-[烯丙基(甲基)氨基]丙-2-醇(2.24 g, 其制备如实施例 2-3 所述)在 DMA(100 ml)和氢化钠(60%位于油中的分散体, 692 mg)中的溶液中并将该混合物加热至 110°C 加热 16 小时。将该混合物真空浓缩, 然后向其中加入饱和碳酸氢钠溶液(200 ml)并用 DCM(300 ml)进行萃取。将萃取物用盐水洗涤, 干燥并将其真空浓缩, 将残余物用色谱法纯化, 用 DCM - 10% 甲醇/2N 氨水作为洗脱剂, 得到黄色固体形式的 4-[(5-{(1R)-2-[烯丙基(甲基)氨基]-1-甲基乙氧基}喹唑啉-4-基)氨基]-2-氯苯酚(1.88 g, 68%);

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.43 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.54 (dd, 1H),

2.97 (m, 3H), 4.94 (m, 1H), 5.00 (dd, 1H), 5.10 (dd, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.01 (bs, 1H), 10.26 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 399.

将氯代三(三苯基膦)铑(I)(40 mg)加入到 4-[(5-{(1R)-2-[烯丙基(甲基)

氨基]-1-甲基乙氧基}喹唑啉-4-基)氨基]-2-氯苯酚(841 mg)在乙腈/水(5:1, 4 ml)中的溶液中, 并通过微波辐射将该混合物加热至 130°C 加热 10 分钟。将冷却的混合物用离子交换色谱法进行处理并用甲醇/2M 氨水对产物进行洗脱, 得到褐色固体形式的 2-氯-4-({5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚(776 mg, 100%);

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.40 (d, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 3.29 (1H 被隐藏在水中), 4.88 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.51 (bs, 1H); 质谱 MH⁺ 359.

起始材料 N-[(2R)-2-({4-[3-氯-4-羟基苯基]氨基}喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺是通过用与实施例 3 制备 2-羟基-N-[2-({4-[4-羟基-3-甲基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺所述方法相似的方法将 2-氯-4-({5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚与乙醇酸进行反应来进行制备的, 以 57% 的收率得到了 N-[(2R)-2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.39 (dd, 1H), 4.04 (d, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.99 (bs, 1H); 质谱 MH⁺ 417.

[12] N-[(2R)-2-({4-[3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺。通过将吡嗪-2-基甲基磺酸酯和 N-[(2R)-2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺进行反应来进行制备, 以 20% 的收率得到了标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.41 (d, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.42 (dd, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.25 - 7.38 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.68 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 509.

[13] N-((2R)-2-{{4-[3-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基]喹唑啉-

5-基]氧基}丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺。通过用与实施例 4-8(在原位形成甲磺酸(6-甲基吡啶-2-基)甲酯)所述方法相似的方法将(6-甲基吡啶-2-基)甲醇与 N-[(2R)-2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺进行反应来进行制备,以 48%的收率得到了标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.40 (d, 3H), 2.50 (3H, 被DMSO隐藏), 2.98 (s, 3H), 3.37 (dd, 1H), 4.06 (d, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.41 (t, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.20 - 7.30 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.70 - 7.80 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.95 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 522.

[14] N-((2R)-2-{{4-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基}氧基}丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺。通过将 1-(氯甲基)-3-氟苯和 N-[(2R)-2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺进行反应来进行制备,以 61%的收率得到了标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.40 (d, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.37 (dd, 1H), 4.06 (d, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.41 (t, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.22 - 7.38 (m, 5H), 7.47 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.94 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 525.

[15] N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺。通过将 4-(氯甲基)-1,3-噻唑盐酸盐和 N-[(2R)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺进行反应来进行制备,以 61%的收率得到了标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.41 (d, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.38 (dd, 1H), 4.06 (d, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.42 (t, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 9.95 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 514.

[16] N-(2-{{4-(3-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基}氧基}乙基)-N-甲基乙酰胺。通过用实施例 4-8(在原位形成甲磺酸(6-甲基吡啶-2-基)甲酯)所述的方法将(6-甲基吡啶-2-基)甲醇和 N-[2-({4-

[3-氯-4-羟基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺进行反应来进行制备, 以 67% 的收率得到了标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-

d6) 1.94 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.84 - 3.96 (m, 2H), 4.35 - 4.45 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.70 - 7.79 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.74 (s, 1H); 质谱 MH^+ 492.

用作起始材料的 N-[2-({4-[(3-氯-4-羟基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺的制备如下所述:

用与实施例 3 制备 2-羟基-N-[2-({4-[4-羟基-3-甲基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺所述方法相似的方法将醋酸与 2-氯-4-({5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚(其制备如实施例 4-5, 起始材料的制备所述)进行反应, 以 56% 的收率得到了标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d6) 1.96 (s,

3H), 2.48 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.36 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.62 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H); 质谱 MH^+ 370.

[17] N-(2-({4-(3-氯-4-[(2-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基}氧基)乙基)-N-甲基乙酰胺. 通过将 2-氟苄基氯与 N-[2-({4-[(3-氯-4-羟基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺进行反应来进行制备, 以 71% 的收率得到了标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d6) 1.94 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 4.40 (t, 2H),

5.27 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.22 - 7.39 (m, 4H), 7.41 - 7.48 (m, 1H), 7.56 - 7.65 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.74 (s, 1H); 质谱 MH^+ 495.

[18] N-(2-({4-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯胺基)喹唑啉-5-基}氧基)乙基)-N-甲基乙酰胺. 通过将 3-氟苄基氯和 N-[2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-N- 进行反应来进行制备, 以 80% 的收率得到了标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.94 和 1.97(各自为 s,一起为 3H), 2.90 和 3.05(各自为 s,一起为 3H), 3.89 和 3.91(各自为 t,一起为 2H), 4.40 和 4.55(各自为 t,一起为 2H), 5.27 (s, 2H), 7.14 - 7.27 (m, 3H), 7.29 - 7.39 (m, 3H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.73 和 7.76(各自为 t,一起为 1H), 7.91 和 8.04(各自为 d,一起为 1H), 8.45 和 8.50(各自为 s,一起为 1H), 9.73 和 9.77(各自为 s,一起为 1H); 质谱 MH⁺ 495.

[19] N-{2-[(4-{3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯胺基}噻唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺. 通过将 4-(氯甲基)-1,3-噻唑和 N-[2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]噻唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺进行反应来进行制备, 以 67% 的收率得到了标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.94 和 1.96 (各自为 s,一起为 3H), 2.90 和 3.05(各自为 s,一起为 3H), 3.89 和 3.92(各自为 t,一起为 2H), 4.40 和 4.55(各自为 t,一起为 2H), 5.35 (s, 2H), 7.16 和 7.24 (各自为 d,一起为 1H), 7.34 和 7.37(各自为 d,一起为 2H), 7.56 和 7.59(各自为 dd,一起为 1H), 7.73 和 7.76(各自为 t,一起为 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90 和 8.02 (各自为 d,一起为 1H), 8.44 和 8.50 (各自为 s,一起为 1H), 9.16 (d, 1H), 9.73 和 9.76 (各自为 s,一起为 1H); 质谱 MH⁺ 484.

[20] N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺基}噻唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺. 通过将甲磺酸吡嗪-2-基甲酯(其制备如实施例 4-1, 起始材料的制备所述)和 N-[2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]噻唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺进行反应来进行制备, 以 60% 的收率得到了标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.94 和 1.96 (各自为 s,一起为 3H), 2.90 和 3.05 (各自为 s,一起为 3H), 3.89 和 3.92 (各自为 t,一起为 2H), 4.40 和 4.55 (各自为 t,一起为 2H), 5.40 (s, 2H), 7.16 和 7.24(各自为 d,一起为 1H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.58 和 7.60 (各自为 dd,一起为 1H), 7.73 和 7.76(各自为 t,一起为 1H), 7.93 和 8.05(各自为 d,一起为 1H), 8.44 和 8.51(各自为 s,一起为 1H), 8.68 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.74 和 9.77 (各自为 s,一起为 1H); 质谱 MH⁺ 479.

[21] N-((2R)-2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}噻唑啉-5-基)氧基]丙基)-2-羟基乙酰胺. 通过将 N-[(2R)-2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]噻唑啉-5-基}氧基)丙基]-2-羟基乙酰胺和盐酸皮考基氯进行反应来进行制备, 以 61% 的收率得到了标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 3.45 - 3.47 (m, 1H), 3.70 - 3.83 (m, 3H), 4.86 - 4.99 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.48 (t, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 2H), 7.28 - 7.39 (m, 2H), 7.54 - 7.64 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 8.11 - 8.21 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.98 (s, 1H) 质谱 MH⁺ 494.

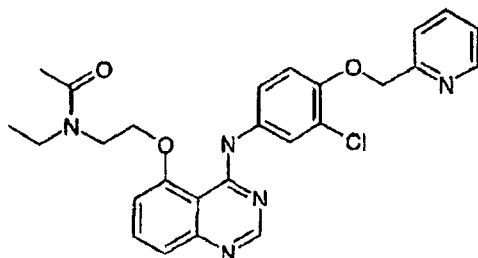
用作起始材料的 N-[(2R)-2-({4-[3-氯-4-羟基苯胺基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-2-羟基乙酰胺的制备如下所述:

用与实施例 1 制备 N-{2-[(4-{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺所述方法相似的方法将 4-({5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-氯苯酚(其制备如实施例 4-4, 起始材料的制备所述)与乙醇酸进行反应, 以 61% 的收率得到了标题产物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 3.70 - 3.80 (m, 3H), 4.90 - 4.97 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 10.15 (s, 1H) 质谱 MH⁺ 403.

实施例 5

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-乙基乙酰胺



将 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(乙基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(58 mg)在 DCM(3 ml)中用乙酰氯(15 mg)和 DIPEA(39 mg)进行处理并将其搅拌一整夜。用色谱法对该溶液进行纯化, 用 DCM 至 10% 7N 甲醇中氨的 DCM 溶液进行洗脱, 在用乙醚进行研磨后, 得到 N-

{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-乙基乙酰胺(39 mg, 61%);

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.12 (t, 3H), 1.98 (s, 3H), 3.37 - 3.42 (m, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.39 (t, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.55 - 7.61 (m, 2H), 7.71 - 7.75 (m, 1H), 7.87 - 7.91 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.80 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 492.

用作起始材料的 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(乙基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺的制备如下所述:

将乙二醇(150 ml)用氢氧化钠(60%, 位于油中, 3.15 g)进行处理, 并用冰浴控制放热至约 10 °C。分小份向其中加入 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-氟喹唑啉-4-胺(如实施例 1, 起始材料的制备所述那样获得的, 12 g)并将该混合物在 120 °C 下加热 1 小时。将该结晶浆液冷却, 倾倒入水/饱和氯化铵(1.5 升)中, 收集固体并对其进行干燥, 得到 2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙醇(12.6 g, 95%);

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 3.89 - 3.98 (m, 2H), 4.33 (t, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.37 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 2H), 7.83 - 7.90 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.41 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 422.

在环境温度下, 向进行着搅拌的 2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙醇(20 g)在 DCM(200 ml)和 THF(200 ml)中的溶液中加入亚硫酸氯(20 ml)。然后, 将该溶液在回流下加热 2 小时。将该溶液冷却并将产物滤出, 得到其盐酸盐形式的 5-(2-氯乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(25 g, 98%);

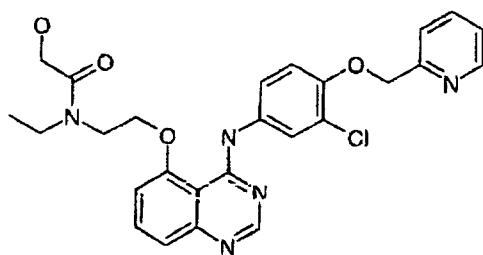
NMR 光谱 (DMSO-d₆) 4.20-4.40 (t, 2H), 4.60-4.80 (t, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.20-7.60 (m, 3H), 7.60-7.80 (m, 3H), 7.90-8.10 (m, 3H), 8.60-8.70 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 10.65-10.83 (bs, 1H); 质谱 MH⁺ 441.

将 5-(2-氯乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺

(0.400 g)和乙胺(1.2 g)在 50℃下加热过夜,然后用色谱法对该溶液进行纯化,用 DCM 至 10% 7N 甲醇中氨的 DCM 溶液进行洗脱,得到 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(乙基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺;质谱 MH^+ 450。

实施例 6

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-乙基-2-羟基乙酰胺

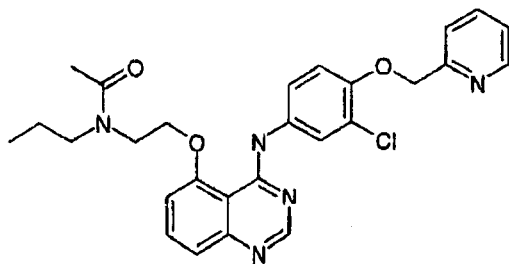


用乙醇酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(乙基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 5, 起始材料的制备所述那样获得)重复实施例 1 所述的操作,以 70% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO- d_6) 1.10 (t, 3H), 3.29-3.45 (m, 2H), 3.80-3.95 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.30-4.55 (m, 2H), 4.42 (t, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.70-7.78 (m, 1H), 7.82-7.92 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.80 (s, 1H); 质谱 MH^+ 508.

实施例 7

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-丙基乙酰胺



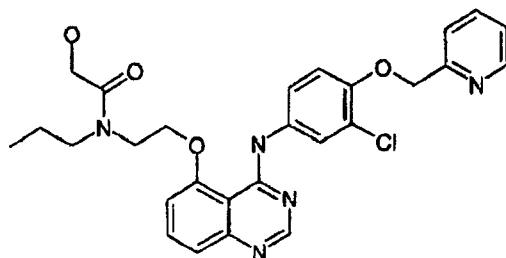
用 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(丙基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺和乙酰氯重复实施例 5 所述的操作, 以 70% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 0.82 (t, 3H), 1.53 - 1.59 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.39 (t, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.58 - 7.60 (m, 2H), 7.71 - 7.75 (m, 1H), 7.87 - 7.91 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.80 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 506.

用作起始材料的 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(丙基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺是如实施例 5(起始材料的制备)所述那样用 5-(2-氯乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 5, 起始材料的制备所述那样获得的)和丙胺来进行制备的; 质谱 MH⁺464.

实施例 8

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-丙基乙酰胺



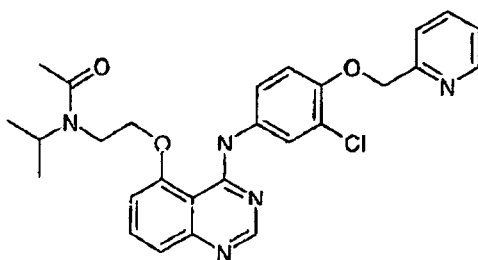
用乙醇酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(丙基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 7, 起始材料的制备所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 26% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 1.53 - 1.65 (m, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.14 (d, 2H), 4.38 (t, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.53 - 4.58 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 2H), 7.63 - 7.67 (m, 2H), 7.76 - 7.81 (m, 1H), 7.92 - 7.96 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.87 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 522.

实施例 9

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}

基}-N-异丙基乙酰胺



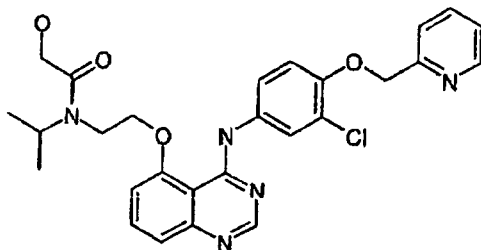
用 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(异丙基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺和乙酰氯重复实施例 5 所述的操作, 以 49% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.19 (d, 6H), 2.07 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 4.06 - 4.14 (m, 1H), 4.34 (t, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 2H), 7.57 - 7.63 (m, 2H), 7.69 - 7.75 (m, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 10.00 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 506.

用作起始材料的 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(异丙基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺是如实施例 5(起始材料的制备)所述那样用 5-(2-氯乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 5, 起始材料的制备所述那样获得的)和异丙胺来进行制备的; 质谱 MH⁺ 464.

实施例 10

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-异丙基乙酰胺



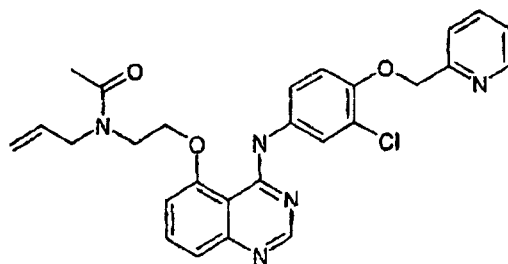
用乙醇酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(异丙基氨基)

乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 9, 起始材料的制备所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 11% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.19 (d, 6H), 3.81 (t, 2H), 3.93 - 4.01 (m, 1H), 4.14 - 4.18 (m, 2H), 4.35 - 4.47 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.56 - 7.63 (m, 2H), 7.70 - 7.76 (m, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 10.02 (s, 1H); 质谱 MH^+ 522.

实施例 11

N-烯丙基-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺



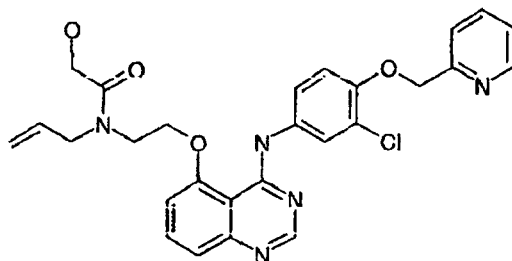
用 5-[2-(烯丙基氨基)乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺和乙酰氯重复实施例 5 所述的操作, 以 47% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.95 (s, 3H), 3.86 (t, 2H), 4.02 - 4.06 (m, 2H), 4.38 (t, 2H), 5.07 - 5.18 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.82 - 5.92 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.55 - 7.61 (m, 2H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.76 (s, 1H); 质谱 MH^+ 504.

用作起始材料的 5-[2-(烯丙基氨基)乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺是如实施例 5(起始材料的制备)所述那样用 5-(2-氯乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 5, 起始材料的制备所述那样获得的)和烯丙胺来进行制备的; 质谱 MH^+ 462.

实施例 12

N-烯丙基-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基乙酰胺

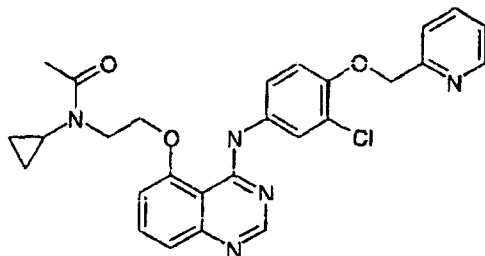


用乙醇酸和5-[2-(烯丙基氨基)乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 11, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 24% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 3.79 - 4.19 (m, 6H), 4.38 - 4.63 (m, 3H), 5.06 - 5.19 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.69 - 5.90 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.56 - 7.63 (m, 2H), 7.70 - 7.76 (m, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.80 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 520.

实施例 13

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丙基乙酰胺



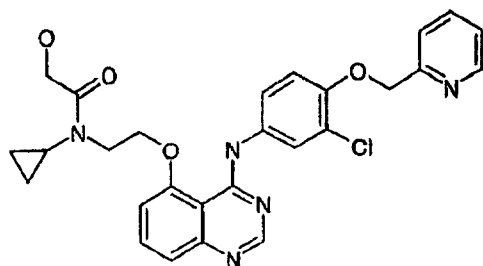
用 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(环丙基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺和乙酰氯重复实施例 5 所述的操作, 以 38% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 0.76 - 0.82 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.76 - 2.83 (m, 1H), 3.87 (t, 2H), 4.42 (t, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 7.94 - 7.96 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.76 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 504.

用作起始材料的 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(环丙基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺是如实施例 5(起始材料的制备)所述的那样用 5-(2-氯乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 5, 起始材料的制备所述那样获得的)和环丙胺来进行制备的;质谱 MH⁺ 462。

实施例 14

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丙基-2-羟基乙酰胺

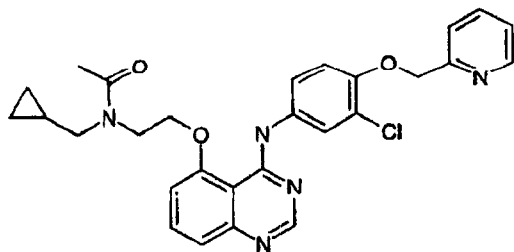


用乙醇酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(环丙基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 13, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 19% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 0.73 - 0.80 (m, 4H), 2.73 - 2.80 (m, 1H), 3.90 (t, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.44 (t, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.80 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 520.

实施例 15

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(环丙基甲基)乙酰胺



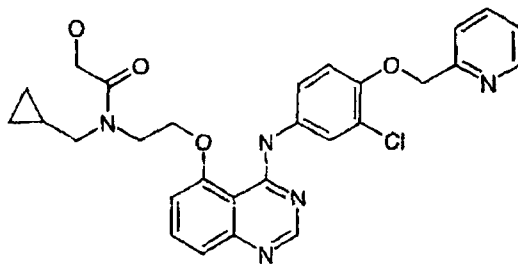
用 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-{2-[(环丙基甲基)氨基]乙氧基}喹唑啉-4-胺和乙酰氯重复实施例 5 所述的操作,以 58% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 0.16 - 0.27 (m, 2H), 0.36 - 0.52 (m, 2H), 0.97 - 1.06 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 3.24 - 3.29 (m, 2H), 3.93 - 4.02 (m, 2H), 4.33 - 4.56 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.13 - 7.18 (m, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 7.54 - 7.62 (m, 2H), 7.69 - 7.79 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 7.93 - 7.96 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.81 (s, 1H); 质谱 MH^+ 518.

用作起始材料的 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-{2-[(环丙基甲基)氨基]乙氧基}喹唑啉-4-胺是如实施例 5(起始材料的制备)所述的那样用 5-(2-氯乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 5, 起始材料的制备所述那样获得的)和(环丙基甲基)胺来进行制备的;质谱 MH^+ 476。

实施例 16

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(环丙基甲基)-2-羟基乙酰胺



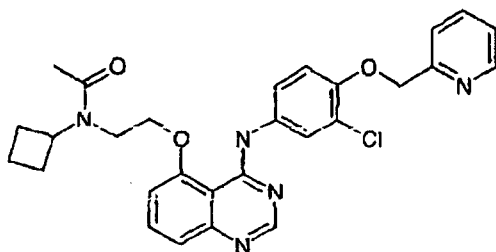
用乙醇酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-{2-[(环丙基甲基)氨基]乙氧基}喹唑啉-4-胺(如实施例 15, 起始材料的制备中所述那样获

得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 23% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) -0.04 - 0.04 (m, 2H), 0.13 - 0.29 (m, 2H), 0.74 - 0.83 (m, 1H), 2.98 (d, 1H), 3.66 - 3.80 (m, 2H), 3.85 - 3.93 (m, 2H), 4.12 - 4.32 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 1H), 7.73 - 7.82 (m, 1H), 8.21 - 8.29 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.62 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 534.

实施例 17

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丁基乙酰胺



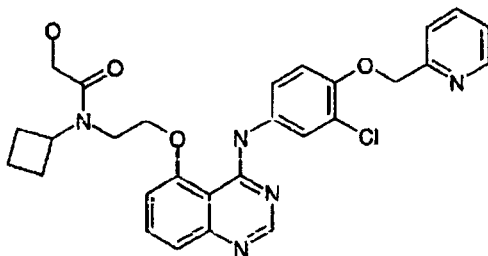
用 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(环丁基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺和乙酰氯重复实施例 5 所述的操作, 以 42% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.50 - 1.65 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.12 - 2.21 (m, 4H), 3.94 (t, 2H), 4.28 - 4.38 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.69 - 7.76 (m, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.90 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 518.

用作起始材料的 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(环丁基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺是如实施例 5(起始材料的制备)所述的那样用 5-(2-氯乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 5, 起始材料的制备所述那样获得的)和环丁胺来进行制备的; 质谱 MH⁺ 476.

实施例 18

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-环丁基-2-羟基乙酰胺

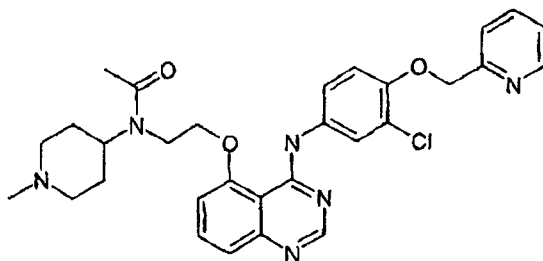


用乙醇酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(环丁基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 17, 起始材料的制备所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 22% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.49 - 1.65 (m, 2H), 2.08 - 2.27 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 4.12 (d, 2H), 4.20 - 4.29 (m, 1H), 4.32 - 4.43 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.57 - 7.63 (m, 2H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.92 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 534.

实施例 19

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺



用 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-{2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]乙氧基}喹唑啉-4-胺和乙酰氯重复实施例 5 所述的操作, 以 41% 的收率得到了标题化合物;

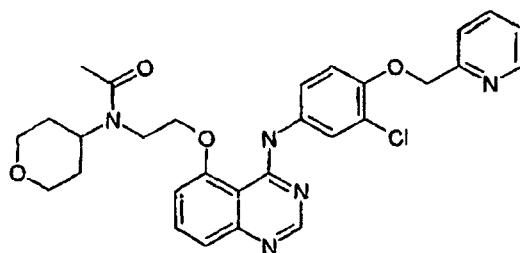
NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.62 -

1.90 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.15 - 2.43 (m, 4H), 2.79 - 3.13 (m, 3H), 3.76 - 3.83 (m, 2H), 3.86 - 3.92 (m, 1H), 4.30 - 4.47 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.69 - 7.75 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 7.98 - 8.00 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.95 (s, 1H); 质谱 MH^+ 561.

用作起始材料的 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-{2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]乙氧基}喹唑啉-4-胺是如实施例 5(起始材料的制备)所述的那样用 5-(2-氯乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 5, 起始材料的制备所述那样获得的)和 1-甲基哌啶-4-胺来进行制备的; 质谱 MH^+ 519.

实施例 20

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺



用 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺和乙酰氯重复实施例 5 所述的操作, 以 68% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.49 -

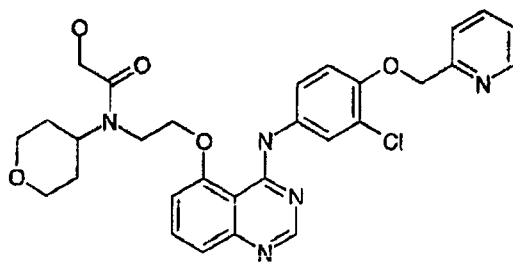
1.71 (m, 2H), 1.75 - 1.98 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 3.36 - 3.45 (m, 2H), 3.78 - 3.96 (m, 5H), 4.26 - 4.46 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 2H), 7.69 - 7.75 (m, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.98 (s, 1H); 质谱 MH^+ 548.

用作起始材料的 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺是如实施例 5(起始材料的制备)所述

的那样用 5-(2-氯乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 5, 起始材料的制备所述那样获得的)和四氢-2H-吡喃-4-胺来进行制备的; 质谱 MH^+ 506。

实施例 21

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺



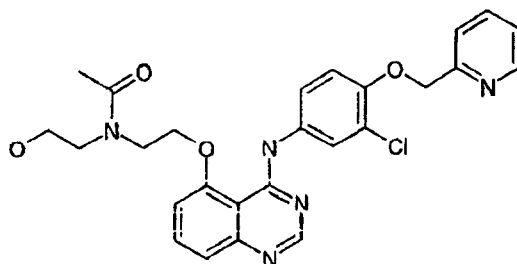
用乙醇酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 20, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 12% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.53

- 1.69 (m, 2H), 1.77 - 2.07 (m, 2H), 3.34 - 3.42 (m, 2H), 3.73 - 3.92 (m, 5H), 4.14 - 4.25 (m, 2H), 4.31 - 4.54 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.57 - 7.63 (m, 2H), 7.70 - 7.76 (m, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.99 (s, 1H); 质谱 MH^+ 564.

实施例 22

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(2-羟基乙基)乙酰胺



用 2-({2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}氨基)乙醇和乙酰氯重复实施例 5 所述的操作, 以 21% 的收率得到了标题化合物;

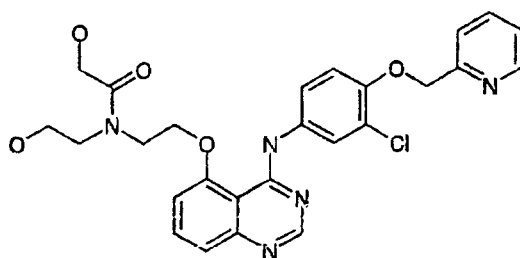
NMR 光谱 (DMSO-d₆) 2.00 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.54 - 3.59 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.85 (t, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.83 (s, 1H);

质谱 MH⁺ 508.

用作起始材料的 2-({2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}氨基)乙醇是如实施例 5(起始材料的制备)所述的那样用 5-(2-氯乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 5, 起始材料的制备所述那样获得的)和 2-氨基乙醇来进行制备的; 质谱 MH⁺ 466.

实施例 23

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-(2-羟基乙基)乙酰胺

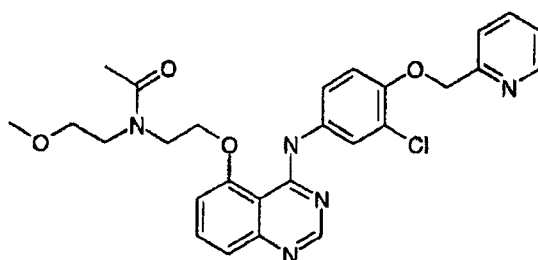


将 2-({2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}氨基)乙醇(如实施例 22, 起始材料的制备中所述的那样获得的)(0.208 g)在 DCM(10 ml)中用乙酸(2-氯-2-氧代乙基)酯(0.091 g)和 DIPEA(0.173 g)进行处理并将其搅拌 30 分钟。向其中加入 7N 甲醇中的氨(20 ml)并将该溶液搅拌过夜。将该混合物蒸发并用色谱法对其进行纯化, 用 DCM 至 8% 7N 甲醇中氨的 DCM 溶液进行洗脱, 以 30% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 3.37 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.11 - 4.17 (m, 2H), 4.25 (t, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.91 (t, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.70 - 7.76 (m, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.85 (s, 1H); 质谱 MH^+ 524.

实施例 24

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺



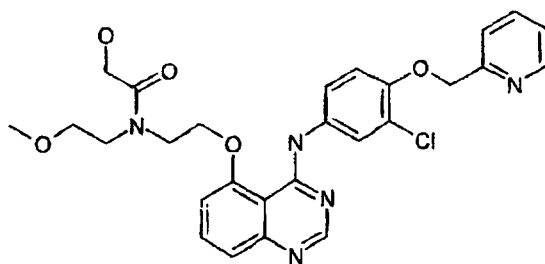
用 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-{2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基}喹唑啉-4-胺和乙酰氯重复实施例 5 所述的操作, 以 30% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.99 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 3.52 - 3.57 (m, 2H), 3.88 - 3.98 (m, 2H), 4.37 - 4.43 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.55 - 7.63 (m, 2H), 7.71 - 7.78 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.86 (s, 1H); 质谱 MH^+ 522.

用作起始材料的 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-{2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基}喹唑啉-4-胺是如实施例 5(起始材料的制备)所述的那样用 5-(2-氯乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 5, 起始材料的制备所述那样获得的)和(2-甲氧基乙基)胺来进行制备的; 质谱 MH^+ 480.

实施例 25

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺

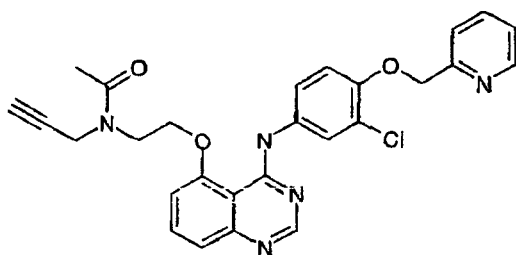


用乙醇酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-{2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基}喹唑啉-4-胺(如实施例 24, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 27% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 3.18 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.55 - 3.60 (m, 1H), 3.86 - 3.98 (m, 2H), 4.10 - 4.15 (m, 2H), 4.32 (t, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.51 - 4.57 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.57 - 7.63 (m, 2H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.84 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 538.

实施例 26

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-丙-2-炔-1-基乙酰胺



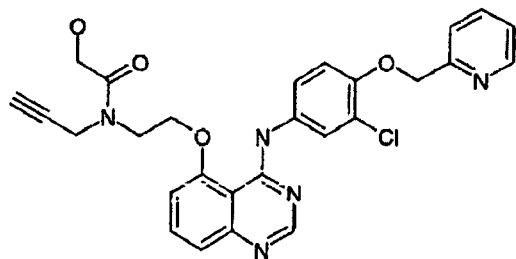
用 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(丙-2-炔-1-基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺和乙酰氯重复实施例 5 所述的操作, 以 53% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 2.03 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.93 - 4.04 (m, 2H), 4.24 - 4.32 (m, 2H), 4.43 (t, 1H), 4.56 - 4.63 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 2H), 7.70 - 7.79 (m, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.69 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 502.

用作起始材料的 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(丙-2-炔-1-基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺是如实施例 5(起始材料的制备)所述的那样用 5-(2-氯乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 5, 起始材料的制备所述那样获得的)和丙-2-炔-1-胺来进行制备的; 质谱 MH⁺460.

实施例 27

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-丙-2-炔-1-基乙酰胺

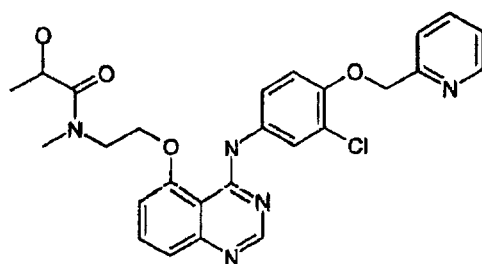


用乙醇酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(丙-2-炔-1-基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 26, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 26% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 3.98 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.55 - 4.66 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.70 - 7.78 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 7.97 - 8.06 (m, 1H), 8.43 - 8.51 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.76 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 518.

实施例 28

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N-甲基丙酰胺

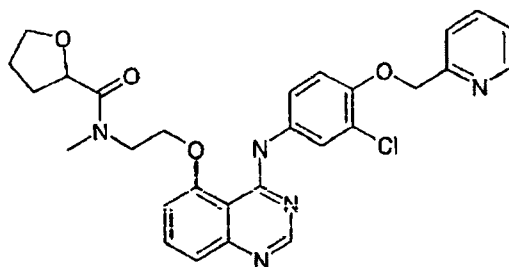


用 2-羟基丙酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 1, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 56% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.08 (d, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.82 - 4.12 (m, 2H), 4.36 - 4.47 (m, 3H), 4.52 - 4.72 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.52 - 7.62 (m, 2H), 7.70 - 7.76 (m, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 1H), 7.94 - 7.97 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.75 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 508.

实施例 29

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基-四氢呋喃-2-甲酰胺



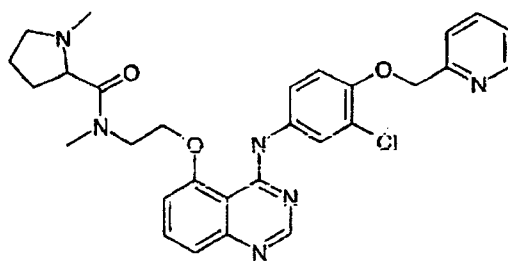
用四氢呋喃-2-甲酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 1, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 89% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.64

- 1.94 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.57 - 3.70 (m, 2H), 3.82 - 3.97 (m, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.60 - 4.66 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 1H), 7.52 - 7.57 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.70 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 534.

实施例 30

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N,1-二甲基脯氨酸酰胺



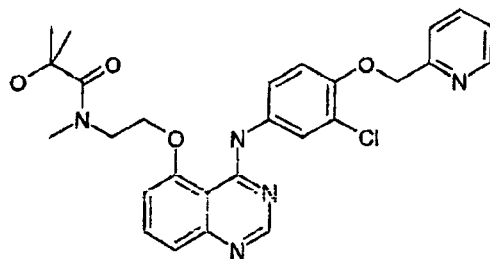
用 1-甲基脯氨酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 1, 起始材料的制备中所述的那样)重复实施例 1 所述的操作, 以 38% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.55 - 1.68 (m, 3H), 1.92 - 2.03 (m,

2H), 2.12 (s, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.87 - 4.03 (m, 2H), 4.40 - 4.61 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 1H), 7.57 - 7.63 (m, 2H), 7.69 - 7.75 (m, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.76 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 547.

实施例 31

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基-N,2-二甲基丙酰胺



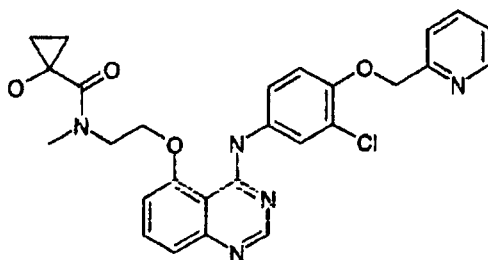
用 2-羟基-2-甲基丙酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 1, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 39% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.20

(s, 6H), 3.34 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.53 - 7.57 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.70 - 7.76 (m, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.59 - 8.61 (m, 1H), 9.75 (s, 1H); 质谱 MH^+ 522.

实施例 32

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-1-羟基-N-甲基环丙烷甲酰胺



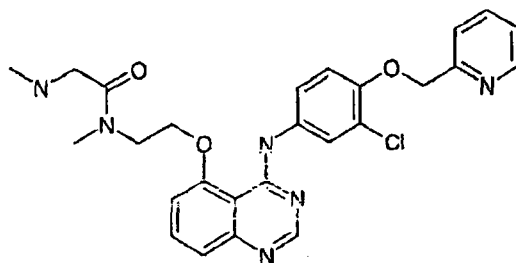
用 1-羟基环丙烷甲酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 1, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 54% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 0.68

- 0.80 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.84 - 3.96 (m, 2H), 4.37 - 4.49 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.16 - 6.23 (m, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 2H), 8.40 - 8.47 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.68 - 9.75 (m, 1H); 质谱 MH^+ 520.

实施例 33

N^1 -{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}- N^1,N^2 -二甲基甘氨酸酰胺

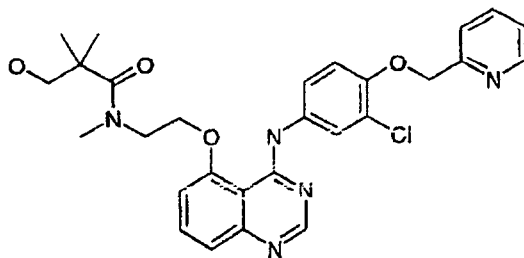


用 N-甲基甘氨酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 1, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 25% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 3.06 (s, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.90 (t, 2H), 4.33 - 4.42 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.53 - 7.57 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.74 (s, 1H); 质谱 MH^+ 507.

实施例 34

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-3-羟基-N, 2,2-三甲基丙酰胺



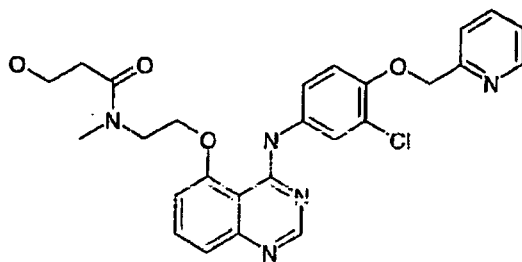
用 3-羟基-2,2-二甲基丙酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 1, 起始材料的制备中所述的那样)重复实施例 1 所述的操作, 以 25% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.07

(s, 6H), 3.15 (s, 3H), 3.35 (d, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.41 - 4.48 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.81 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 536.

实施例 35

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-3-羟基-N-甲基丙酰胺(AZ12240261)

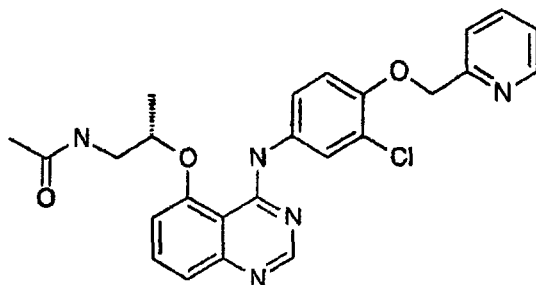


用 3-羟基丙酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 1, 起始材料的制备中所述的那样)重复实施例 1 所述的操作, 以 24% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 2.13 - 2.26 (m, 2H), 2.65 - 2.79 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.87 - 3.97 (m, 2H), 4.13 - 4.25 (m, 1H), 4.34 - 4.61 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 2H), 7.53 - 7.57 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 - 7.76 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.70 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 508.

实施例 36

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}乙酰胺



用醋酸和 5-[(1S)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺重复实施例 1 所述的操作, 以 60% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.40 (d, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.87 (td, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.00 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 478.

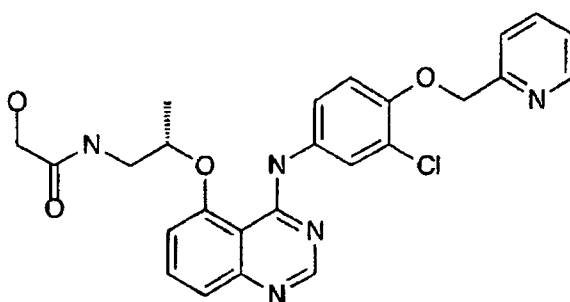
用作起始材料的 5-[(1S)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺的制备如下所述:

用(S)-(+)-1-氨基-2-丙醇和 5-氯-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 1, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1(起始材料的制备)中所述的操作, 以 46% 的收率得到了 5-[(1S)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 2.96 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.86 (dt, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.60 (bs, 1H); 质谱 MH⁺ 435.

实施例 37

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-羟基乙酰胺

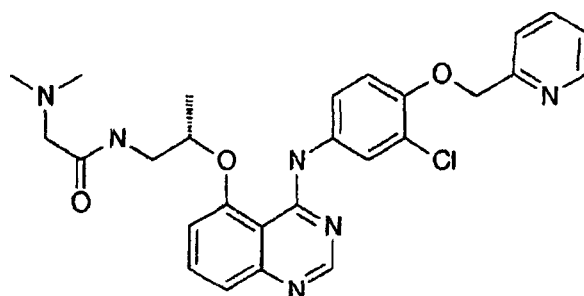


用乙醇酸和 5-[(1S)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 36, 起始材料的制备所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 47% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.20 (d, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.78 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.48 (t, 1H), 7.23 (dd, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.87 (td, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.98 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 494.

实施例 38

N¹-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-N², N²-二甲基甘氨酸酰胺

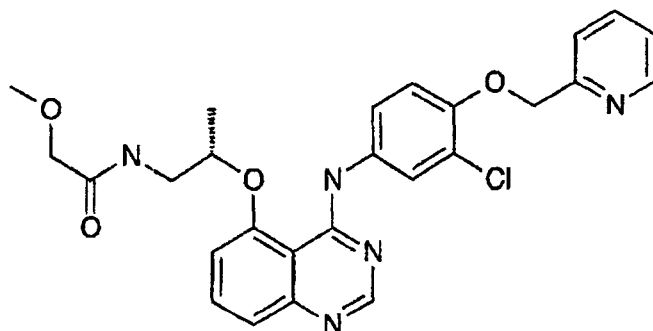


用 N,N-二甲基甘氨酸和 5-[(1S)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 36, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 49% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.38 (d, 3H), 2.07 (s, 6H), 2.80 (s, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.86 (td, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.96 (s, 1H); 质谱 MH^+ 521.

实施例 39

N-[(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-甲氧基乙酰胺

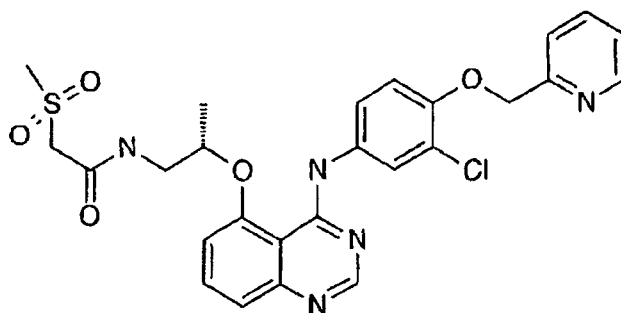


用甲氧基醋酸和 5-[(1S)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 36, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 53% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 4.93 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.86 (dt, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 9.97 (s, 1H); 质谱 MH^+ 508.

实施例 40

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-(甲基磺酰基)乙酰胺

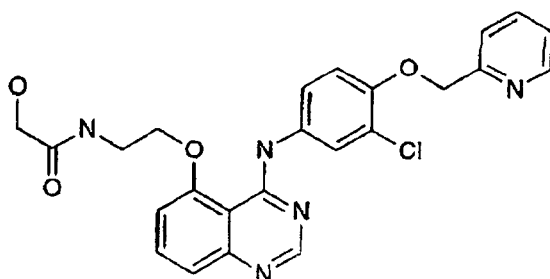


用甲磺酰基醋酸和 5-[(1S)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 36, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 72% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.42 (d, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.86 (dt, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.71 (t, 1H), 9.93 (s, 1H); 质谱 MH^+ 556.

实施例 41

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-羟基乙酰胺

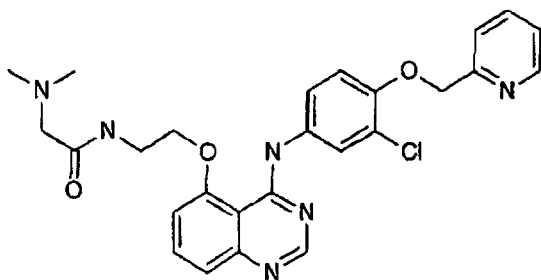


用乙醇酸和 5-(2-氨基乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.6, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 60% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 3.71 (q, 2H), 3.78 (d, 2H), 4.36 (t, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.49 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.82 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 480.

实施例 42

N¹-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N², N²-二甲基甘氨酸酰胺

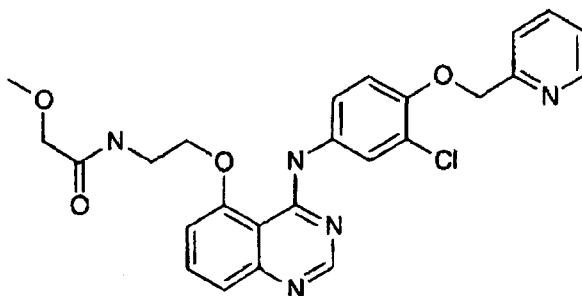


用 N,N-二甲基甘氨酸和 5-(2-氨基乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.6, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 31% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 2.08 (s, 6H), 2.79 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 4.36 (t, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.86 (dt, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.11 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.80 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 507.

实施例 43

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-甲氧基乙酰胺

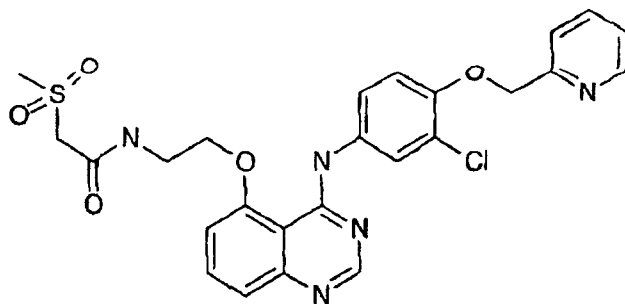


用甲氧基醋酸和 5-(2-氨基乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.6, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 50% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 3.20 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.81 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 494.

实施例 44

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2-(甲基磺酰基)乙酰胺



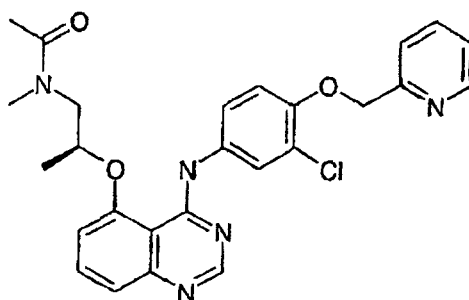
用甲磺酰基醋酸和 5-(2-氨基乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.6, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 51% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 2.99 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.34 (t, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.87 (dt, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.76 (t, 1H), 9.79 (s, 1H);

质谱 MH^+ 542.

实施例 45

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-N-甲基乙酰胺

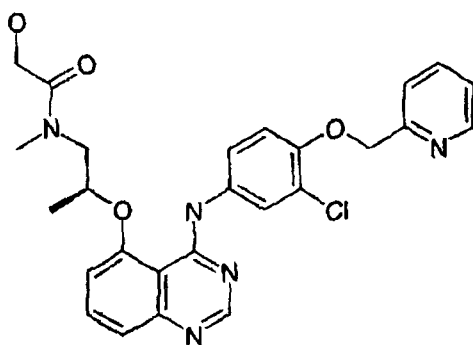


用醋酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1S)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.3 中 R-对映体, 起始材料的制备中所述的那样, 用(2S)-2-甲基环氧乙烷获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 51% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.36 (d, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.32 (1H, 被 H₂O 隐藏), 4.20 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.87 (dt, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.94 (s, 1H); **质谱** MH⁺ 492.

实施例 46

N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺



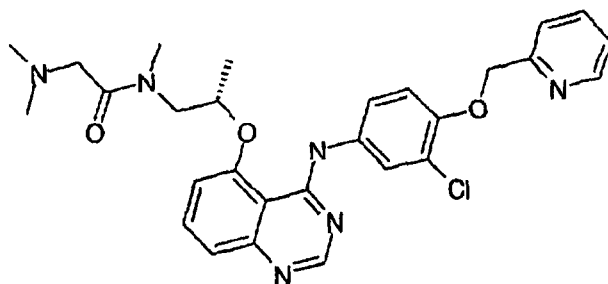
用乙醇酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1S)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.3 中 R-对映体, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 53 % 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱

(DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.36 (dd, 1H), 4.04 (d, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.37 (t, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.87 (dt, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.93 (s, 1H); **质谱** MH⁺ 508.

实施例 47

N¹-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-N¹, N², N²-三甲基甘氨酸酰胺



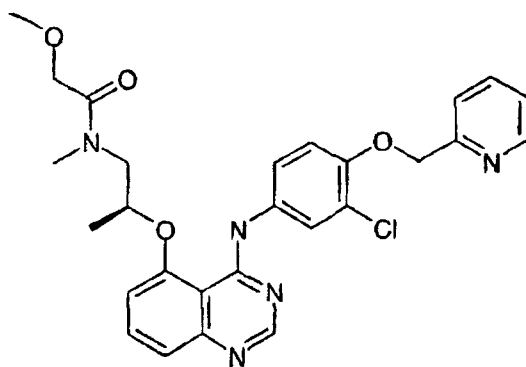
用 N,N-二甲基甘氨酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1S)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.3 中 R-对映体, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 27% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.37 (d, 3H), 2.06 (s, 6H), 3.08 (s, 3H), 3.23 (dd, 1H), 3.25 (s, 2H), 4.26 (dd, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.87 (dt, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.90 (s, 1H);

质谱 MH⁺ 535.

实施例 48

N-[(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺



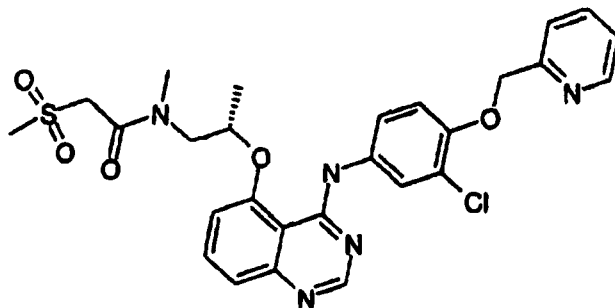
用甲氧基醋酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1S)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.3 中 R-对映体, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 39% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱

(DMSO-d₆) 1.38 (d, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.27 (1H 被 H₂O 隐藏), 4.03 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.86 (dt, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.90 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 522.

实施例 49

N-((2S)-2-[(4-[[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基]喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基-2-(甲磺酰基)乙酰胺

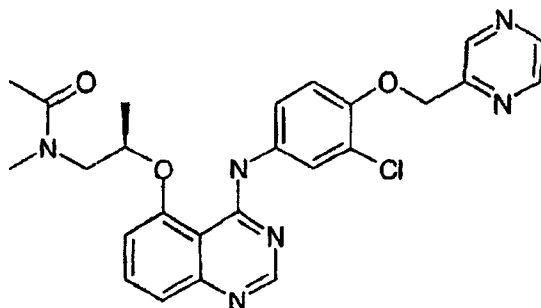


用甲磺酰基醋酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1S)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.3 中 R-对映体, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 61% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.38 (d, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.37 (dd, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.41 (d, 2H), 5.11 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.86 (dt, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.88 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 570.

实施例 50

N-((2R)-2-[(4-[[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基]喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-N-甲基乙酰胺



用 N-[(2R)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-N-甲基乙酰胺和甲磺酸吡嗪-2-基甲酯重复实施例 4.1 中所述的方法, 以 61% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-

d6) 1.3 (d, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.37 (1H, 被 H₂O 隐藏), 4.21 (dd, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.66 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 9.94 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 493.

用作起始材料的 N-[(2R)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-N-甲基乙酰胺的制备如下所述:

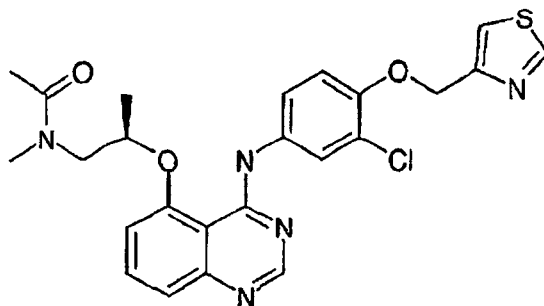
用醋酸和 2-氯-4-({5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚(如实施例 4.11, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3(起始材料的制备)中所述的操作, 以 45% 的收率得到了 N-[(2R)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-N-甲基乙酰胺;

NMR 光谱 (DMSO-d6) 1.37 (d, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.03

(s, 3H), 3.31 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 5.06 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.98 (bs, 1H); 质谱 MH⁺ 401.

实施例 51

N-[(2R)-2-[(4-[(3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基)氨基]喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-N-甲基乙酰胺

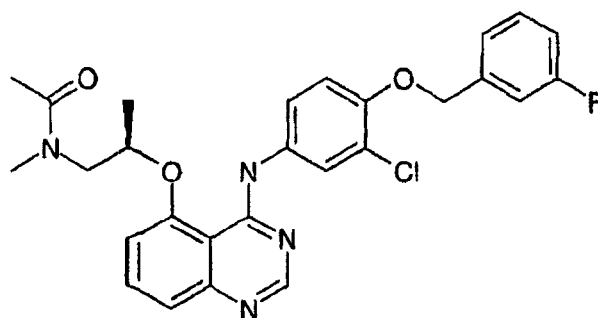


用 N-[(2R)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-N-甲基乙酰胺(如实施例 50, 起始材料的制备中所述那样获得的)和 4-(氯甲基)-噻唑盐酸盐重复实施例 3 中所述的操作, 以 17% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.36 (d, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.30 (1H, 被 H₂O 隐藏), 4.21 (dd, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 498.

实施例 52

N-((2R)-2-{[4-({3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-N-甲基乙酰胺

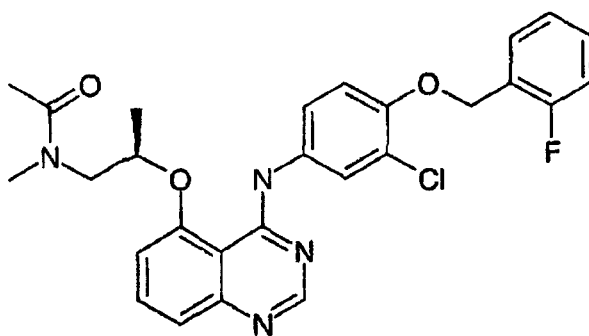


用 N-[(2R)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-N-甲基乙酰胺(如实施例 50, 起始材料的制备中所述那样获得的)和 3-氟苄基氯重复实施例 3 中所述的操作, 以 87% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.36 (d, 3H), 1.93 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.27 (1H obscured by H₂O), 4.22 (dd, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.45 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.93 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 509.

实施例 53

N-((2R)-2-{{4-({3-氯-4-[(2-氟苄基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基}氧基}丙基)-N-甲基乙酰胺

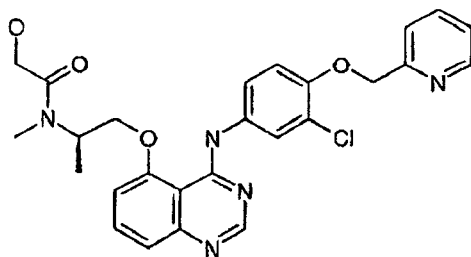


用 N-[(2R)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-N-甲基乙酰胺(如实施例 50, 起始材料的制备中所述那样获得的)和 2-氟苄基氯重复实施例 3 中所述的操作, 以 72% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.37 (d, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.30 (1H, 被 H₂O 隐藏), 4.20 (dd, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.27 (m, 5H), 7.43 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.93 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 509.

实施例 54

N-{{(1R)-2-[(4-{{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基}氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2-羟基-N-甲基乙酰胺



用盐酸皮考基氯和 N-[(1R)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺重复实施例3中所述的操作, 以8%的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.19 (d, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.87 - 4.26 (m, 3H), 4.38 - 4.48 (m, 2H), 5.11 - 5.22 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.18 - 7.25 (m, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.58 (s, 1H);
质谱 MH⁺ 508.3.

用作起始材料的 N-[(1R)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺的制备如下所述:

用(2R)-2-(甲基氨基)丙-1-醇(如 Becker 等人., J.Chem.Soc.1957,858 所述那样获得的)和 2-氯-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(如实施例 4.5, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以>100%的收率得到了 2-氯-4-[(5-[(2R)-2-(甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-基)氨基]苯酚;

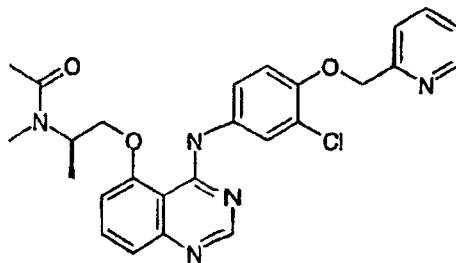
NMR 光谱

(DMSO-d₆) 1.20 (d, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.50 (s, 1H);
质谱 MH⁺ 359.1

用乙醇酸和 2-氯-4-[(5-[(2R)-2-(甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-基)氨基]苯酚重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以 100%的收率得到了 N-[(1R)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺; 质谱 MH⁺416.9。

实施例 55

N-[(1R)-2-[(4-[(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基]喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基]-N-甲基乙酰胺



用盐酸皮考基氯和 N-[(1R)-2-[(4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基]-N-甲基乙酰胺重复实施例 3 中所述的操作, 以 7% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱

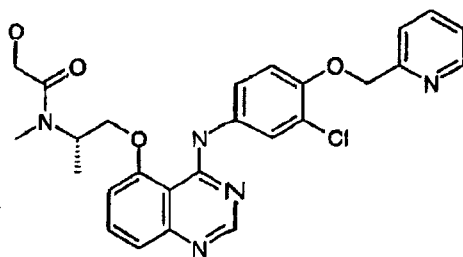
(DMSO-d₆) 1.18 (d, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 4.19 - 4.43 (m, 2H), 5.14 - 5.24 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.16 - 7.27 (m, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.87 (t, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.53 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 492.3.

用作起始材料的 N-[(1R)-2-[(4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基]-N-甲基乙酰胺的制备如下所述:

用醋酸和 2-氯-4-[(5-[(2R)-2-(甲基氨基)丙基]氧基]喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(如实施例 54, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以 100% 的收率得到了 N-[(1R)-2-[(4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基]-N-甲基乙酰胺; 质谱 MH⁺ 401.

实施例 56

N-[(1S)-2-[(4-[(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基]喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺



用盐酸皮考基氯和 N-[(1S)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺重复实施例 3 中所述的操作, 以 57% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.20 (dd, 3H), 2.80 (d, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.80-4.20 (m, 2H), 4.20-4.50 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.80-7.95 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.60 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 508.2.

用作起始材料的 N-[(1S)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺的制备如下所述:

用 (2S)-2-(甲基氨基)丙-1-醇 (如 Chacchio 等人., Tetrahedron, 1995, 51, 5689 所述那样获得的) 和 2-氯-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚 (如实施例 4.5, 起始材料的制备中所述那样获得的) 重复实施例 3 (起始材料的制备) 所述的操作, 以 >100% 的收率得到了 2-氯-4-[(5-{[(2S)-2-(甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-基)氨基]苯酚;

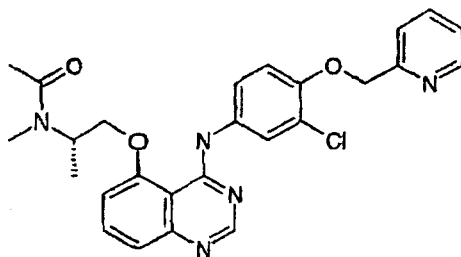
NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.20 (d, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.30 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.50 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 359.4.

用乙醇酸和 2-氯-4-[(5-{[(2S)-2-(甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-基)氨基]苯酚重复实施例 3 (起始材料的制备) 所述的操作, 以 48% 的收率得到了 N-[(1S)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺; 质谱 MH⁺ 417.3.

实施例 57

N-[(1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-

1-甲基乙基}-N-甲基乙酰胺



用盐酸皮考基氯和 N-[(1S)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-N-甲基乙酰胺重复实施例 3 中所述的操作, 以 34 % 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱

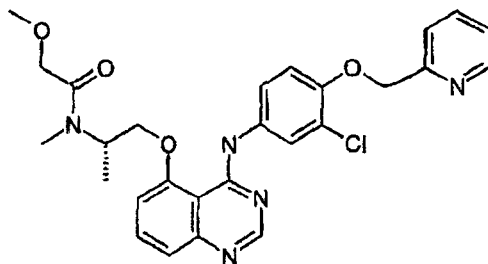
(DMSO-d₆, 373K) 1.20 (d, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.60 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 492.2.

用作起始材料的 N-[(1S)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-N-甲基乙酰胺的制备如下所述:

用醋酸和 2-氯-4-[(5-[(2S)-2-(甲基氨基)丙基]氧基]喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(如实施例 56, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以 27 % 的收率得到了 N-[(1S)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-N-甲基乙酰胺; 质谱 MH⁺ 401.3。

实施例 58

N-[(1S)-2-[(4-[(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基]喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基]-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺



用盐酸皮考基氯和 N-[(1S)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺重复实施例 3 中所述的操作, 以 39% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆, 373K) 1.20 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.60 (s, 1H);

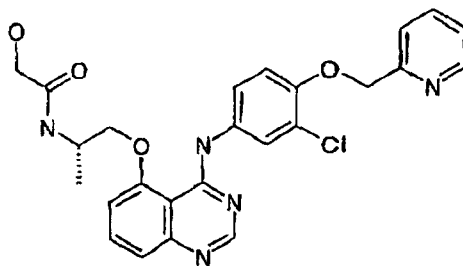
质谱 MH⁺ 522.2.

用作起始材料的 N-[(1S)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺可以如下那样获得:

用甲氧基醋酸和 2-氯-4-[(5-[(2S)-2-(甲基氨基)丙基]氧基]喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(如实施例 56, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以 49% 的收率得到了 N-[(1S)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-2-甲氧基-N-甲基乙酰胺; 质谱 MH⁺ 429.2.

实施例 59

N-[(1S)-2-[(4-[(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基]喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基]-2-羟基乙酰胺



用盐酸皮考基氯和 N-[(1S)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-

基}氧基)-1-甲基乙基]-2-羟基乙酰胺重复实施例3中所述的操作,以57%的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱

(DMSO-d₆) 1.23 (d, 3H), 3.64 - 3.81 (m, 2H), 4.24 - 4.36 (m, 2H), 4.45 - 4.59 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.45 (t, 1H), 7.13 - 7.23 (m, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.49 - 7.53 (m, 1H), 7.56 - 7.59 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.99 - 8.02 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.75 (s, 1H);

质谱 MH^+ 493.95.

用作起始材料的N-[(1S)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-2-羟基乙酰胺的制备如下所述:

用(2S)-2-氨基丙-1-醇和2-氯-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(如实施例4.5,起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例3(起始材料的制备)所述的操作,以54%的收率得到了4-[(5-{[(2S)-2-氨基丙基]氧基}喹唑啉-4-基)氨基]-2-氯苯酚;

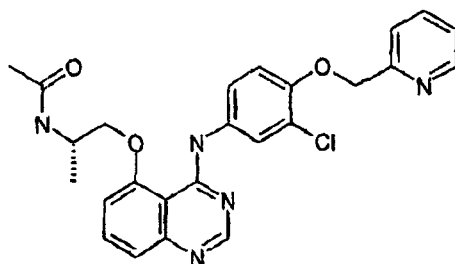
NMR 光谱

(DMSO-d₆); 1.30 (d, 3H), 3.30 (bs, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.45 (s, 1H); 质谱 MH^+ 345.1.

用乙醇酸和4-[(5-{[(2S)-2-氨基丙基]氧基}喹唑啉-4-基)氨基]-2-氯苯酚重复实施例3(起始材料的制备)所述的操作,以73%的收率得到了N-[(1S)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-2-羟基乙酰胺;质谱 MH^+ 403.0.

实施例 60

N-{[(1S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}乙酰胺



用盐酸皮考基氯和 N-[(1S)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]乙酰胺重复实施例 3 中所述的操作, 以 63% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆)

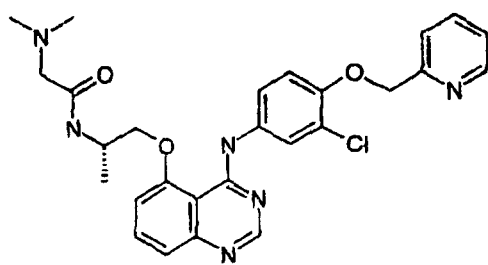
1.21 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 4.12 - 4.30 (m, 2H), 4.33 - 4.43 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.51 - 7.59 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.80 (s, 1H); 质谱 MH^+ 478.0.

用作起始材料的 N-[(1S)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]乙酰胺的制备如下所述:

用醋酸和 4-[(5-{{(2S)-2-氨基丙基}氧基}喹唑啉-4-基)氨基]-2-氯苯酚(如实施例 59, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以 >100% 的收率得到了 N-[(1S)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]乙酰胺; 质谱 MH^+ 387.0.

实施例 61

N¹-{(1S)-2-[(4-{{3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基}氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-N², N²-二甲基甘氨酸



用 N,N-二甲基甘氨酸和 5-{{(2S)-2-氨基丙基}氧基}-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺重复实施例 1 所述的操作, 以 42% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.21 (d, 3H), 2.05 (s,

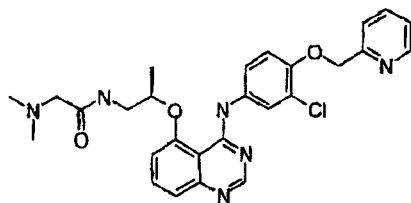
6H), 2.60-2.80 (m, 2H), 4.20-4.40 (m, 2H), 4.40-4.60 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.76 (s, 1H); 质谱 MH^+ 521.4.

用作起始材料的 5-[(2S)-2-氨基丙基]氧基}-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺的制备如下所述:

用(2S)-2-氨基丙-1-醇和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-氟喹唑啉-4-胺(如实施例 1, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 2.4(起始材料的制备)所述的操作, 以 51% 的收率得到了 5-[(2S)-2-氨基丙基]氧基}-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺; 质谱 MH^+ 436.4。

实施例 62

N^1 -(2R)-2-[(4-[(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基]喹唑啉-5-基)氧基]丙基]- N^2, N^2 -二甲基甘氨酸酰胺



用 N^1 -(2R)-2-[(4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基)氧基]丙基]- N^2, N^2 -二甲基甘氨酸酰胺和盐酸皮考基氯重复实施例 3 中所述的操作, 以 59% 的收率得到标题化合物;

NMR 光谱 ($CDCl_3$) 1.47

(d, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.88 (s, 2H), 3.50-3.63 (m, 1H), 3.64-3.78 (m, 1H), 4.76-4.90 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.36-7.49 (m, 2H), 7.52-7.72 (m, 4H), 7.90 (d, 1H), 8.55 (m, 2H), 9.82 (s, 1H); 质谱 MH^+ 521.0.

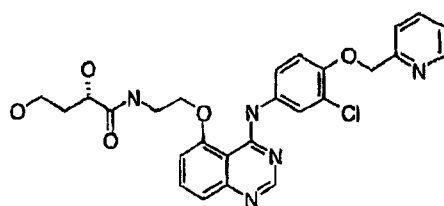
用作起始材料的 N^1 -(2R)-2-[(4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基)氧基]丙基]- N^2, N^2 -二甲基甘氨酸酰胺的制备如下所述:

用 4-[(5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基)氨基]-2-氯苯酚(如实施例 4.4, 起始材料的制备中所述那样获得的)和 N,N-二甲基甘氨酸重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以 11% 的收率得到了 N^1 -(2R)-2-[(4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]喹唑啉-5-基)氧基]丙基]- N^2, N^2 -二甲基甘氨酸酰胺;

NMR 光谱 (CDCl_3) 1.46 (d, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.84 (d, 2H), 3.52-3.75 (m, 2H), 4.77-4.89 (m, 1H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.76 (s, 1H); 质谱 MH^+ 430.0.

实施例 63

(2S)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺

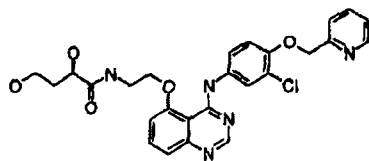


将 5-(2-氨基乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.6, 起始材料的制备中所述那样获得的, 0.5 g, 1.19 mmol)在二甲苯(20 ml)中加热至 130℃ 直至其溶解。向其中加入(S)-(-)- α -羟基- γ -丁内酯(0.10 ml, 1.31 mmol)并将其在 130℃ 下搅拌 3 小时。再向其中加入一些(S)-(-)- α -羟基- γ -丁内酯(0.05 ml, 0.66 mmol)并将该混合物再搅拌 2 小时。在该混合物仍然热的时候将所得的沉淀滤出, 用乙醚(3 x 10 ml)洗涤并对其进行干燥, 得到固体形式的标题化合物(430 mg, 69%);

NMR 光谱 (DMSO-d_6) 1.38-1.55 (m, 1H), 1.69-1.85 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.61-3.77 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 1H), 4.28-4.45 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 5.51 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.28-7.41 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.14-8.25 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.82 (s, 1H); 质谱 MH^+ 523.9.

实施例 64

(2R)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺

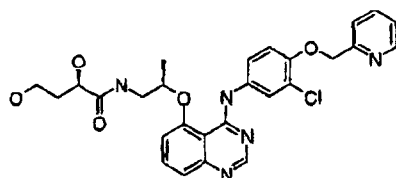


用 5-(2-氨基乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.6, 起始材料的制备中所述那样获得的)和(R)-(+)- α -羟基- γ -丁内酯重复实施例 63 中所述的操作, 以 55% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO- d_6) 1.38-1.55 (m, 1H), 1.69-1.85 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.61-3.77 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 1H), 4.28-4.45 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 5.51 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.28-7.41 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.14-8.25 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.82 (s, 1H); 质谱 MH^+ 523.9.

实施例 65

(2R)-N-((2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基)-2,4-二羟基丁酰胺



用 5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺和(R)-(+)- α -羟基- γ -丁内酯重复实施例 63 中所述的操作, 以 54% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO- d_6) 1.39 (d, 3H), 1.43-1.57 (m, 3H), 1.71-1.86 (m, 1H), 3.33-3.53 (m, 3H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.88-4.00 (m, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.85-4.96 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.45 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.28-7.41 (m, 2H), 7.59 (t, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 8.10-8.21 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.99 (s, 1H); 质谱 MH^+ 537.9.

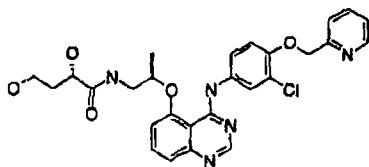
用作起始材料的 5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺的制备如下所述:

将苯甲醛(1.46 ml, 14.3 mmol)加入到 4-({5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-氯苯酚(如实施例 4.4, 起始材料的制备中所述那样获得的, 4.5 g, 13.08 mmol)在 DMF(50 ml)中的溶液中并将该混合物搅拌 20 分钟。向其中加入碳酸钾(7.23 g, 52.32 mmol)、盐酸皮考基氯(2.57 g, 15.70 mmol)和 1,4,7,10,13,16-六氧杂环十八烷(18-冠-6/催化量)并将该反应混合物强烈搅拌 16 小时。将该反应混合物浓缩, 将残余物在水(250 ml)中进行搅拌并将沉淀出来的固体滤出。将该固体溶解于 1M HCl(150 ml)中并用乙酸乙酯(3 x 50 ml)对该溶液进行洗涤。将水相用 2M NaOH 碱化并将所得的沉淀滤出, 从而得到 5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(5.69 g, 100%);

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 2.88-3.05 (m, 2H), 4.74-4.86 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.70 (dt, 1H), 7.87 (dt, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.56-8.61 (m, 1H).

实施例 66

(2S)-N-{(2R)-2-[(4-({3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2,4-二羟基丁酰胺



用 5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 65, 起始材料的制备所述那样获得的)和(S)-(-)- α -羟基- γ -丁内酯重复实施例 63 中所述的操作, 以 78% 的收率得到了标题化合物;

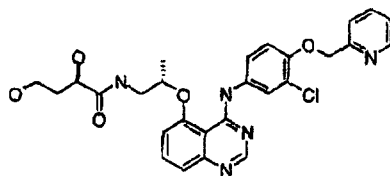
NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.31-1.47

(m, 4H), 1.64-1.77 (m, 1H), 3.33-3.50 (m, 3H), 3.71-3.84 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.32 (t, 1H), 4.87-4.98 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.48 (d, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.28-7.40 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.87 (dt, 1H), 8.10-8.21 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.95 (s, 1H);

质谱 MH^+ 537.9.

实施例 67

(2R)-N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2,4-二羟基丁酰胺



用 5-[1S)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 36, 起始材料的制备中所述那样获得的)和(R)-(+)- α -羟基- γ -丁内酯重复实施例 63 中所述的操作, 以 62% 的收率得到了标题化合物;

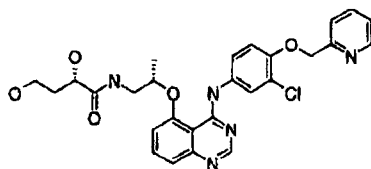
NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.31-1.47

(m, 4H), 1.64-1.77 (m, 1H), 3.33-3.50 (m, 3H), 3.71-3.84 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.32 (t, 1H), 4.87-4.98 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.48 (d, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.28-7.40 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.87 (dt, 1H), 8.10-8.21 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.95 (s, 1H);

质谱 MH^+ 537.9.

实施例 68

(2S)-N-{(2S)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2,4-二羟基丁酰胺

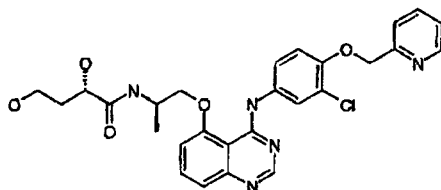


用 5-[(1S)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 36, 起始材料的制备中所述那样获得的)和(S)-(-)- α -羟基- γ -丁内酯重复实施例 63 中所述的操作, 以 60% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 1.43-1.57 (m, 3H), 1.71-1.86 (m, 1H), 3.33-3.53 (m, 3H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.88-4.00 (m, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.85-4.96 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.45 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.28-7.41 (m, 2H), 7.59 (t, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 8.10-8.21 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.99 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 537.9.

实施例 69

(2S)-N-[(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基]-2,4-二羟基丁酰胺



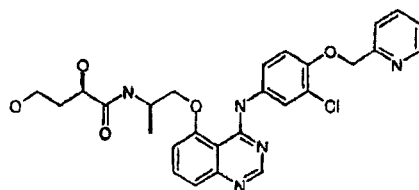
用 5-[(2R)-2-氨基丙基]氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.4, 起始材料的制备中所述那样获得的)和(S)-(-)- α -羟基- γ -丁内酯重复实施例 63 中所述的操作, 以 79% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ 400MHz) 1.24 (d, 3H), 1.30-1.41 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 1H), 3.32-3.46 (m, 2H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.31 (t, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.47-4.57 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.43 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.61 (d, 1H) 9.79 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 538.0.

实施例 70

(2R)-N-[(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-

5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2,4-二羟基丁酰胺

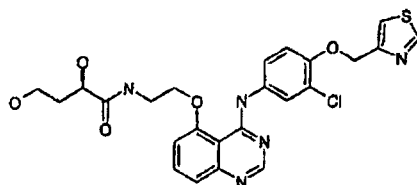


用 5-[[[(2R)-2-氨基丙基]氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.4, 起始材料的制备中所述那样获得的)和(R)-(+)- α -羟基- γ -丁内酯重复实施例 63 中所述的操作, 以 77% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.22 (d, 3H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 1H), 3.38-3.51 (m, 2H), 3.83-3.93 (m, 1H), 4.20-4.40 (m, 3H), 4.42-4.55 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.39 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.74 (s, 1H); 质谱 MH^+ 538.0.

实施例 71

(2R)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺



用 5-(2-氨基乙氧基)-N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺和(R)-(+)- α -羟基- γ -丁内酯重复实施例 63 中所述的操作, 以 69% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ 400MHz)

1.44-1.55 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.65-3.77 (m, 2H), 3.93-4.02 (m, 1H), 4.31-4.48 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 5.50 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (t, 2H), (7.60 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.85 (s, 1H);

质谱 MH⁺ 529.9.

用作起始材料的 5-(2-氨基乙氧基)-N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺的制备如下所述:

用 2-氯-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(如实施例 4.5, 起始材料的制备中所述那样获得的)和乙醇胺重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以 84 % 的收率得到了 4-[[5-(2-氨基乙氧基)喹唑啉-4-基]氨基]-2-氯苯酚。

NMR 光谱 (DMSO-

d₆) 3.12 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.47 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 331.0.

用 4-[[5-(2-氨基乙氧基)喹唑啉-4-基]氨基]-2-氯苯酚和 4-(氯甲基)-1,3-噻唑盐酸盐重复实施例 65(起始材料的制备)所述的操作, 以 91 % 的收率得到了 5-(2-氨基乙氧基)-N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;

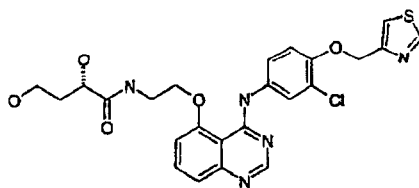
NMR 光谱 (DMSO-d₆

400MHz) 3.02-3.19 (bs, 2H), 4.22-4.36 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.27-7.40 (m, 2H), 7.67-7.86 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.15 (s, 1H) (3个可替换的);

质谱 MH⁺ 427.9.

实施例 72

(2S)-N-{2-[(4-[[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基]喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-2,4-二羟基丁酰胺

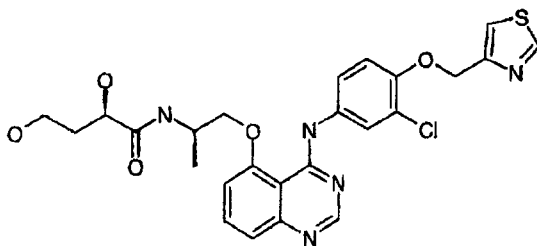


用 5-(2-氨基乙氧基)-N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 71, 起始材料的制备中所述那样获得的)和(S)-(-)- α -羟基- γ -丁内酯重复实施例 63 中所述的操作, 以 66% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ 400MHz) 1.44-1.55 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.65-3.77 (m, 2H), 3.93-4.02 (m, 1H), 4.31-4.48 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 5.50 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (t, 2H), (7.60 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.85 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 529.9.

实施例 73

(2R)-N-{(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2,4-二羟基丁酰胺



用 5-[(2R)-2-氨基丙基]氧基-N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺和(R)-(+)- α -羟基- γ -丁内酯重复实施例 63 中所述的操作, 以 73% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱

(DMSO-d₆) 1.22 (d, 3H), 1.46-1.61 (m, 1H), 1.72-1.87 (m, 1H), 3.40-3.54 (m, 2H), 3.84-3.97 (m, 1H), 4.19-4.41 (m, 3H), 4.42-4.58 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.40 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.92-8.05 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 9.75 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 543.9.

用作起始材料的 5-{[(2R)-2-氨基丙基]氧基}-N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺的制备如下所述:

用 2-氯-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(如实施例 4.5, 起始材料的制备中所述那样获得的)和(2R)-2-氨基丙-1-醇重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以 100% 的收率得到了 4-[(5-{[(2R)-2-氨基丙基]氧基}喹唑啉-4-基)氨基]-2-氯苯酚;

NMR 光谱

(DMSO-d₆) 1.16 (d, 3H), 3.29-3.44 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.22 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.47 (s, 1H) (4 个可替换的); 质谱 MH⁺ 344.9.

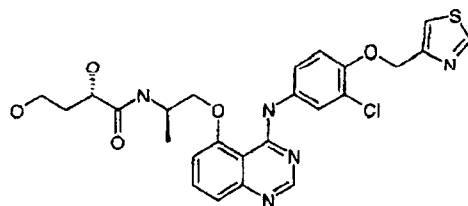
用 4-[(5-{[(2R)-2-氨基丙基]氧基}喹唑啉-4-基)氨基]-2-氯苯酚和 4-(氯甲基)-1,3-噻唑盐酸盐重复实施例 65(起始材料的制备)所述的操作, 以 65% 的收率得到了 5-{[(2R)-2-氨基丙基]氧基}-N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;

NMR 光谱

(DMSO-d₆) 1.17 (d, 3H), 3.33-3.45 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 5.32 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.67-7.82 (m, 3H), 8.23 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.14 (d, 1H); 质谱 MH⁺ 441.9.

实施例 74

(2S)-N-{(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基}-2,4-二羟基丁酰胺



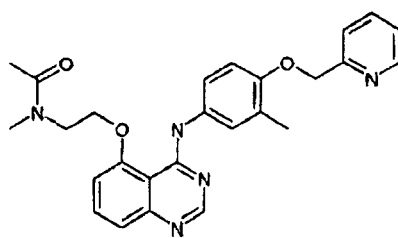
用 5-[[[(2R)-2-氨基丙基]氧基]-N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 73, 起始材料的制备中所述那样获得的)和 (S)-(-)- α -羟基- γ -丁内酯重复实施例 63 中所述的操作, 以 58% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-

d6) 1.23 (d, 3H), 1.27-1.40 (m, 1H), 1.60-1.62 (m, 1H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.87-3.97 (m, 1H), 4.19-4.41 (m, 3H), 4.42-4.58 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.40 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.92-8.05 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 9.75 (s, 1H); 质谱 MH^+ 543.9.

实施例 75

N-甲基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺



用 2-(氯甲基)吡啶和 N-[2-((4-{[4-羟基-3-甲基苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺重复实施例 3 中所述的操作, 以 11% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱

(DMSO-d₆ 373K) 1.94 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.88 (t, 2H), 4.46 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.83 (td, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.63 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 458.

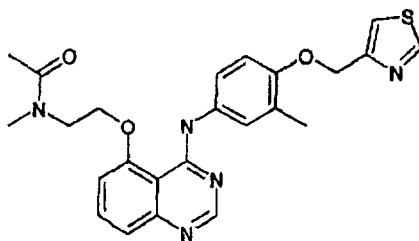
用作起始材料的 N-[2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺的制备如下所述:

用醋酸和 2-甲基-4-({5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚(如实施例 3, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以 100% 的收率得到了淡褐色固体形式的 N-[2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.90 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.52 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 367.

实施例 76

N-甲基-N-{2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺



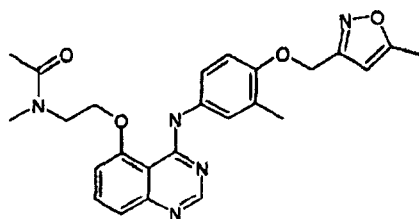
用 4-(氯甲基)-1,3-噻唑和 N-[2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺(如实施例 75, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3 中所述的操作, 以 5% 的收率得到了灰白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ 373K)

1.94 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.87 (t, 2H), 4.46 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.63 (s, 1H); 质谱 MH^+ 464.

实施例 77

N-甲基-N-(2-([4-({3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基)乙基)乙酰胺



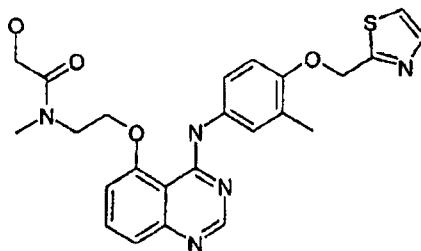
用 3-(氯甲基)-5-甲基异噁唑和 N-[2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺(如实施例 75, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3 中所述的操作, 以 14% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱

(DMSO-d₆ 373K) 1.95 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.88 (t, 2H), 4.47 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.64 (s, 1H); 质谱 MH^+ 462.

实施例 78

2-羟基-N-甲基-N-{2-([4-({3-甲基-4-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基)乙基}乙酰胺



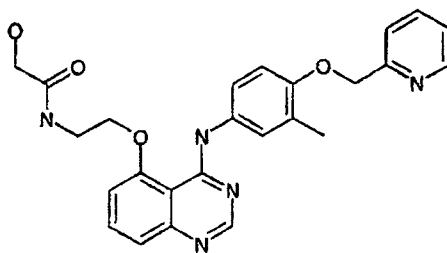
用 2-(氯甲基)-1,3-噻唑和 2-羟基-N-[2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]噻唑啉-5-基}氧基)乙基]-N-甲基乙酰胺(如实施例 3, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3 中所述的操作, 以 38% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-

d₆ 373K) 2.27 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.47 (t, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.67 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.63 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 480.

实施例 79

2-羟基-N-{2-[4-([3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基]噻唑啉-5-基}氧基]乙基}乙酰胺



用 2-(氯甲基)吡啶和 2-羟基-N-[2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]噻唑啉-5-基}氧基)乙基]乙酰胺重复实施例 3 中所述的操作, 以 27% 的收率得到了黄色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 2.27 (s, 3H), 3.71 (q, 2H), 3.77 (d, 2H), 4.38 (t, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.49 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.85 (td, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.75 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 460.

用作起始材料的 2-羟基-N-[2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]噻唑啉-5-基}氧基)乙基]乙酰胺的制备如下所述:

用乙醇胺和 4-[(5-氟噻唑啉-4-基)氨基]-2-甲基苯酚(如实施例 3, 起

始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作,以 23% 的收率得到了灰色固体形式的 4-([5-(2-氨基乙氧基)喹唑啉-4-基]氨基}-2-甲基苯酚;

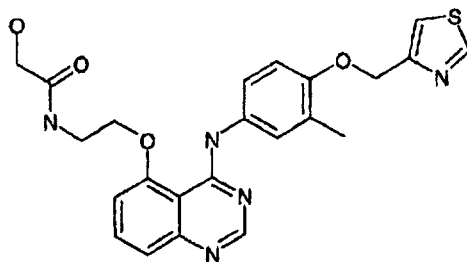
NMR 光谱 (DMSO-d₆) 2.14 (s, 3H), 3.09 (d, 2H), 3.28 (s, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.31 (s, 1H);
质谱 MH⁺ 311.

用乙醇酸和 4-([5-(2-氨基乙氧基)喹唑啉-4-基]氨基}-2-甲基苯酚重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作,以 58% 的收率得到了淡褐色固体形式的 2-羟基-N-[2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]乙酰胺;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 2.16 (s, 3H), 3.69 (q, 2H), 3.76 (d, 2H), 4.43 (t, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.90 (t, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 10.55 (s, 1H);
质谱 MH⁺ 369.

实施例 80

2-羟基-N-[2-({4-([3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基]乙酰胺



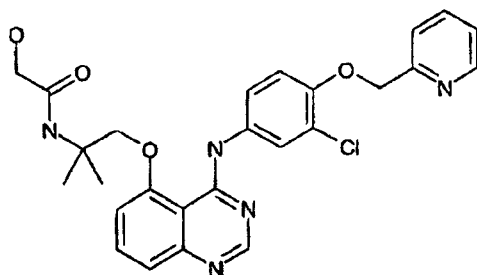
用 4-(氯甲基)-1,3-噻唑和 2-羟基-N-[2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)乙基]乙酰胺(如实施例 79, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3 中所述的操作,以 21% 的收率得到了黄色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-

d6) 2.20 (s, 3H), 3.71 (q, 2H), 3.77 (d, 2H), 4.38 (t, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.49 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 9.77 (s, 1H); 质谱 MH^+ 466.

实施例 81

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]-1,1-二甲基乙基}-2-羟基乙酰胺



用 2-(氯甲基)吡啶和 2-羟基-N-[2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1,1-二甲基乙基]乙酰胺重复实施例 3 中所述的操作, 以 16% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d6) 1.46 (s, 6H), 3.72 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.34 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.87 (td, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.83 (s, 1H); 质谱 MH^+ 508.

用作起始材料的 2-羟基-N-[2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1,1-二甲基乙基]乙酰胺的制备如下所述:

用 2-氨基-2-甲基丙-1-醇和 4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]-2-甲基苯酚 (如实施例 3, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以 78% 的收率得到了白色固体形式的 4-{[5-(2-氨基-2-甲基丙氧基)喹唑啉-4-基]氨基}-2-甲基苯酚;

NMR 光谱 (DMSO-d6) 1.34 (s, 6H), 4.23 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.50 (s, 1H); 质谱 MH^+ 360.

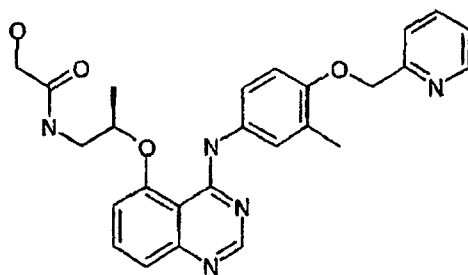
用乙醇酸和 4-([5-(2-氨基-2-甲基丙氧基)喹唑啉-4-基]氨基)-2-甲基苯酚重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作,以 53% 的收率得到了淡褐色固体形式的 2-羟基-N-[2-([4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基]氧基)-1,1-二甲基乙基]乙酰胺;

NMR 光谱

(DMSO-d₆) 1.47 (s, 6H), 3.69 (d, 2H), 4.47 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.67 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 417.

实施例 82

2-羟基-N-((2R)-2-([4-([3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基]氧基)丙基)乙酰胺



用 2-(氯甲基)吡啶和 2-羟基-N-[(2R)-2-([4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基]氧基)丙基]乙酰胺重复实施例 3 中所述的操作,以 29% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.40 (d, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.43 (dt, 1H), 3.72 (dt, 1H), 3.80 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.46 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.68 (t, 1H), 7.85 (td, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.94 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 474.

用作起始材料的 2-羟基-N-[(2R)-2-([4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基]氧基)丙基]乙酰胺的制备如下所述:

用(R)-(-)-1-氨基-丙-2-醇和 4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]-2-甲基苯酚(如实施例 3, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作,以 65% 的收率得到了褐色固体形式的 4-([5-

[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚;

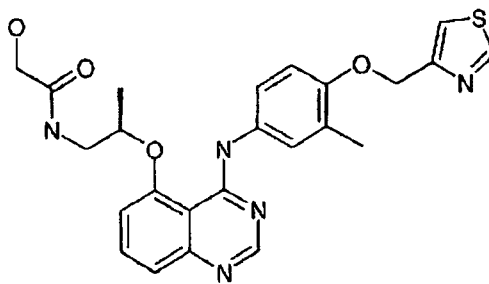
NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 4.96 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.50 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 325.

用乙醇酸和 4-({5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以 59% 的收率得到了深褐色固体形式的 2-羟基-N-[(2R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]乙酰胺;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.41 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.43 (dt, 1H), 3.75 (dt, 1H), 3.78 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.54 (d, 1H), 10.78 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 383.

实施例 83

2-羟基-N-[(2R)-2-[(4-[(3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基]喹唑啉-5-基)氧基]丙基]乙酰胺



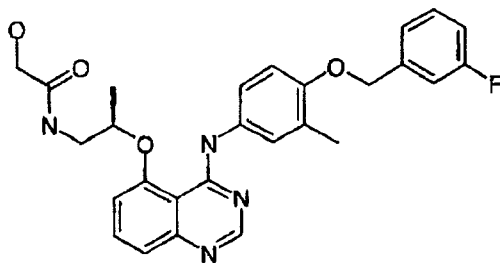
用 4-(氯甲基)-1,3-噻唑和 2-羟基-N-[(2R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]乙酰胺(如实施例 82, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3 中所述的操作, 以 13% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-

d₆) 1.39 (d, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.42 (dt, 1H), 3.71 (dt, 1H), 3.79 (d, 2H), 4.95 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.48 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 9.95 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 480.

实施例 84

N-((2R)-2-{{4-{{4-[(3-氟苄基)氧基]-3-甲基苯基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}丙基)-2-羟基乙酰胺



用 1-(氯甲基)-3-氟苯和 2-羟基-N-[(2R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]乙酰胺(如实施例 82, 起始材料的制备中所述的那样获得的)重复实施例 3 中所述的操作, 以 25% 的收率得到了淡黄色固体形式的标题化合物;

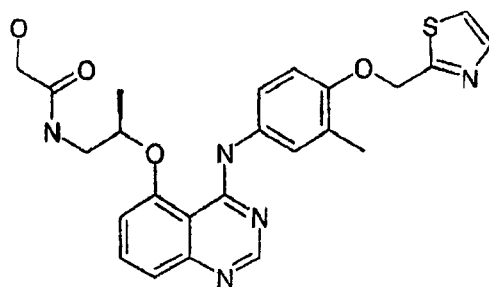
NMR 光谱

(DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.42 (dt, 1H), 3.72 (dt, 1H), 3.81 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.47 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.16 (td, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.94 (s, 1H);

质谱 MH⁺ 491.

实施例 85

2-羟基-N-{{(2R)-2-[(4-{{3-甲基-4-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)苯基}氨基}喹唑啉-5-基}氧基}丙基}乙酰胺



用 2-(氯甲基)-1,3-噻唑和 2-羟基-N-[(2R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]乙酰胺(如实施例 82, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3 中所述的操作, 以 31% 的收率得到了淡褐色固体形式的标题化合物;

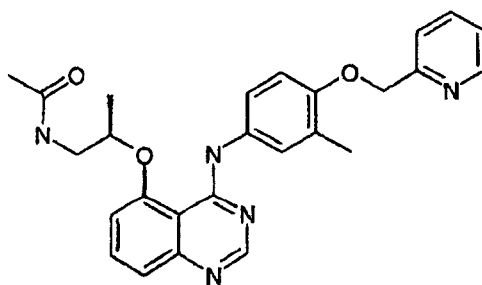
NMR 光谱

(DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.42 (dt, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.79 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.47 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.96 (s, 1H);

质谱 MH^+ 480.

实施例 86

N-[(2R)-2-[(4-[(3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基]喹唑啉-5-基)氧基]丙基]乙酰胺



用 2-(氯甲基)吡啶和 N-[(2R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]乙酰胺重复实施例 3 中所述的操作, 以 43% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.41 (d, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.41 (dt, 1H), 3.58 (dt, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.85 (td, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.97 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 458.

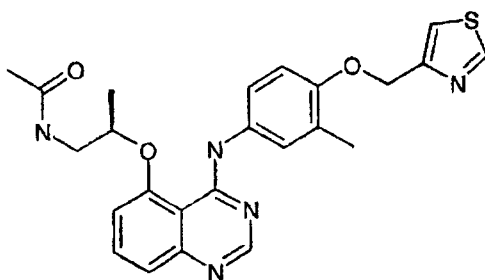
用作起始材料的 N-[(2R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]乙酰胺的制备如下所述:

用醋酸和 4-({5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚(如实施例 82, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以 90% 的收率得到了姜黄色固体形式的 N-[(2R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]乙酰胺;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.41 (d, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.41 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.96 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 10.77 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 367.

实施例 87

N-[(2R)-2-[(4-({3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-5-基}氧基)丙基]乙酰胺



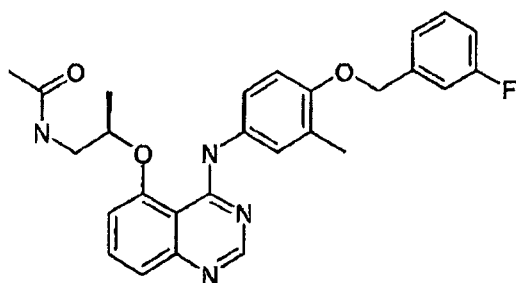
用 4-(氯甲基)-1,3-噻唑和 N-[(2R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]乙酰胺(如实施例 86, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3 中所述的操作, 以 20% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-

d6) 1.41 (d, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.41 (dt, 1H), 3.58 (dt, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 9.96 (s, 1H); 质谱 MH^+ 464.

实施例 88

N-((2R)-2-[[4-((3-氟苄基)氧基)-3-甲基苯基]氨基]喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺



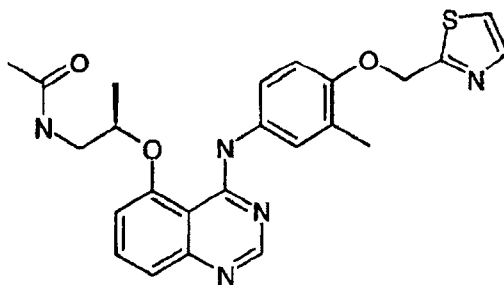
用 1-(氯甲基)-3-氟苯和 N-[(2R)-2-((4-((4-羟基-3-甲基苯基)氨基)喹唑啉-5-基)氧基)丙基]乙酰胺(如实施例 86, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3 中所述的操作, 以 46% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-

d6) 1.41 (d, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.41 (dt, 1H), 3.58 (dt, 1H), 4.86 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.16 (td, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.95 (s, 1H); 质谱 MH^+ 475.

实施例 89

N-((2R)-2-[[4-[[3-甲基-4-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)苯基]氨基]喹唑啉-5-基]氧基]丙基)乙酰胺



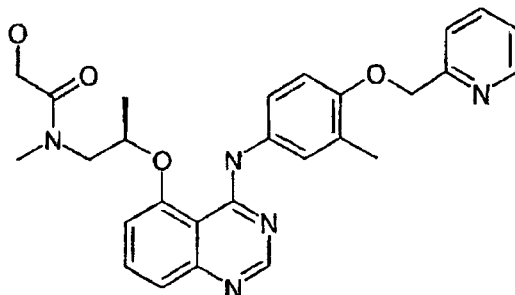
用 2-(氯甲基)-1,3-噻唑和 N-[(2R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]乙酰胺(如实施例 86, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3 中所述的操作, 以 25% 的收率得到了淡褐色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱

(DMSO-d₆) 1.41 (d, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.42 (dt, 1H), 3.60 (dt, 1H), 4.88 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.97 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 464.

实施例 90

2-羟基-N-甲基-N-[(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]乙酰胺



用 2-(氯甲基)吡啶和 2-羟基-N-[(2R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-N-甲基乙酰胺重复实施例 3 中所述的操作, 以 17% 的收率得到了淡黄色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ 373K) 1.43 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 4.08 (m, 3H), 5.11 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.67 (t, 1H), 8.83 (td, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.81 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 488.

用作起始材料的 2-羟基-N-[(2R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-N-甲基乙酰胺的制备如下所述:

用(2R)-1-[烯丙基(甲基)氨基]丙-2-醇(如实施例 2.3, 起始材料的制备中所述的那样获得的)和 4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]-2-甲基苯酚(如实施例 3, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以 86 % 的收率得到了褐色油状物形式的 4-[(5-{(1R)-2-[烯丙基(甲基)氨基]-1-甲基乙氧基}喹唑啉-4-基)氨基]-2-甲基苯酚;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.43 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.54 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 3.00 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 5.01 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.16 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 379.

用氯代三(三苯基膦)铑(I)和 4-[(5-{(1R)-2-[烯丙基(甲基)氨基]-1-甲基乙氧基}喹唑啉-4-基)氨基]-2-甲基苯酚重复实施例 2.3(起始材料的制备)所述的操作, 以 56 % 的收率得到了 2-甲基-4-({5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-苯酚;

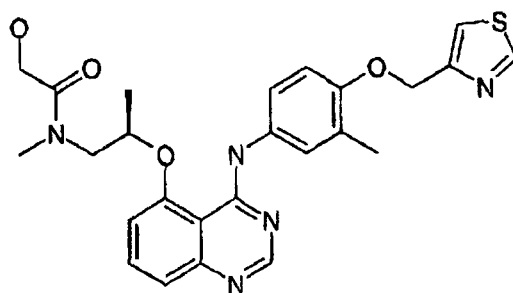
NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.41 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.35 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 339.

用乙醇酸和 2-甲基-4-({5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以 81 % 的收率得到了橙色固体形式的 2-羟基-N-[(2R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)丙基]-N-甲基乙酰胺;

NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.38 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.35 (dd, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.21 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 10.68 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 397.

实施例 91

2-羟基-N-甲基-N-[(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]乙酰胺



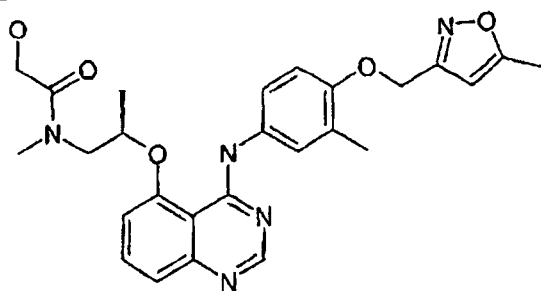
用 4-(氯甲基)-1,3-噻唑和 2-羟基-N-[(2R)-2-[(4-{[4-羟基-3-甲基苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-N-甲基乙酰胺(如实施例 90, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3 中所述的操作, 以 41% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱

(DMSO-d₆ 373K) 1.43 (d, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 4.07 (m, 3H), 5.13 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.82 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 494.

实施例 92

2-羟基-N-甲基-N-[(2R)-2-[(4-{[3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]乙酰胺

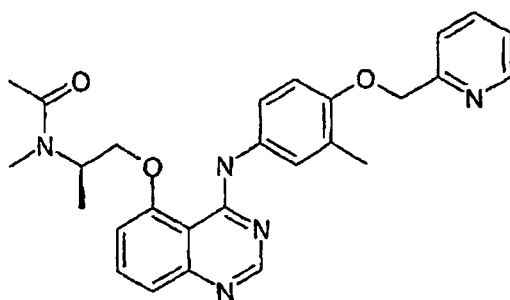


用 3-(氯甲基)-5-甲基异噻唑和 2-羟基-N-[(2R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]噻唑啉-5-基}氧基)丙基]-N-甲基乙酰胺(如实施例 90, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3 中所述的操作, 以 7% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ 373K) 1.44 (d, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 4.17 (m, 3H), 5.11 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.83 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 492.

实施例 93

N-甲基-N-[(1R)-1-甲基-2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]乙基]乙酰胺



用 2-(氯甲基)吡啶和 N-[(1R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]噻唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-N-甲基乙酰胺重复实施例 3 中所述的操作, 以 43% 的收率得到了淡米色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ 373K) 1.21 (d, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 4.34 (m, 1H), 4.40 (t, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.82 (td, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.50 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 472.

用作起始材料的 N-[(1R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]噻唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-N-甲基乙酰胺的制备如下所述:

用(2R)-2-(甲基氨基)丙-1-醇(如 Becker 等人., J.Chem.Soc.1957,858 所述那样获得的)和 4-[(5-氟噻唑啉-4-基)氨基]-2-甲基苯酚(如实施例 3,

起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3(起始材料的制备)所述的操作, 以 80% 的收率得到了褐色固体形式的 2-甲基-4-[(5-[(2R)-2-(甲基氨基)丙基]氧基]喹唑啉-4-基)氨基]苯酚;

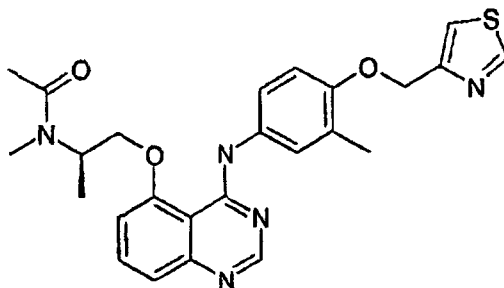
NMR 光谱 (DMSO-d₆) 1.16 (d, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.24 (bs, 1H), 4.08 (dd, 1H), 4.25 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.37 (s, 1H); 质谱 MH^+ 339.

向三乙胺(420 μ l)和 2-甲基-4-[(5-[(2R)-2-(甲基氨基)丙基]氧基]喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(450 mg)在 DCM(5 ml)中的混合物中加入乙酰氯(190 μ l)。将该反应搅拌 30 分钟, 然后用水将其熄灭并用 DCM(x2)对其进行萃取。将残余物溶解于 7N MeOH/NH₃ 中并将其在室温下搅拌 30 分钟。在真空下除去溶剂并向其中加入水。将该混合物用 DCM(x2)萃取, 过滤, 然后除去溶剂, 从而得到了粉红色泡沫形式的 N-[(1R)-2-[(4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基]氧基)-1-甲基乙基]-N-甲基乙酰胺(365 mg, 72%);

NMR 光谱 (DMSO-d₆ 373K) 1.41 (d, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 4.36 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.67 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.43 (s, 1H); 质谱 MH^+ 381.

实施例 94

N-甲基-N-[(1R)-1-甲基-2-[(4-[(3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基]喹唑啉-5-基)氧基]乙基]乙酰胺



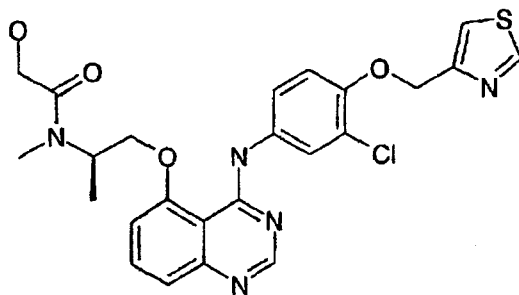
用 4-(氯甲基)-1,3-噻唑和 N-[(1R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]噻唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-N-甲基乙酰胺(如实施例 93, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3 中所述的操作, 以 13% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱

(DMSO-d₆ 373K) 1.22 (d, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 4.33 (m, 1H), 4.42 (t, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.51 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 478.

实施例 95

N-[(1R)-2-[(4-{[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]-1-甲基乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺

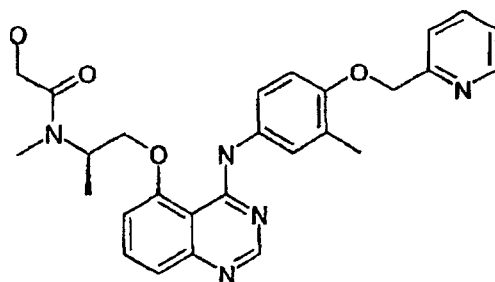


用 4-(氯甲基)-1,3-噻唑和 N-[(1R)-2-({4-[(3-氯-4-羟基苯基)氨基]噻唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-2-羟基-N-甲基乙酰胺(如实施例 54, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3 中所述的操作, 以 64% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ 373K) 1.25 (d, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.57 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 514.

实施例 96

2-羟基-N-甲基-N-[(1R)-1-甲基-2-[(4-{[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}噻唑啉-5-基)氧基]乙基]乙酰胺



用 2-(氯甲基)吡啶和 2-羟基-N-[(1R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-N-甲基乙酰胺重复实施例 3 中所述的操作, 以 15% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ 373K) 1.25 (d, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.97 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.83 (td, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.48 (s, 1H);
质谱 MH⁺ 488.

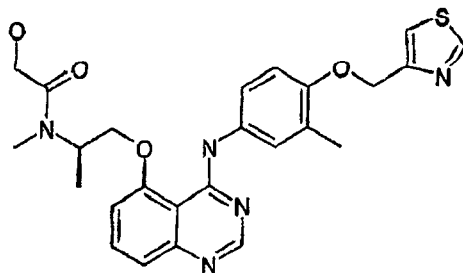
作为起始材料的 2-羟基-N-[(1R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-N-甲基乙酰胺的制备如下所述:

用乙酰氧基乙酰氯和 2-甲基-4-[(5-[(2R)-2-(甲基氨基)丙基]氧基]喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(如实施例 93, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 94(起始材料的制备)所述的操作, 以 75% 的收率得到了橙色泡沫形式的 2-羟基-N-[(1R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-N-甲基乙酰胺;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ 373K) 1.25 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.33 (dd, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.95 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.67 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.43 (s, 1H);
质谱 MH⁺ 397.

实施例 97

2-羟基-N-甲基-N-[(1R)-1-甲基-2-[(4-[[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]氨基]喹唑啉-5-基]氧基]乙基]乙酰胺

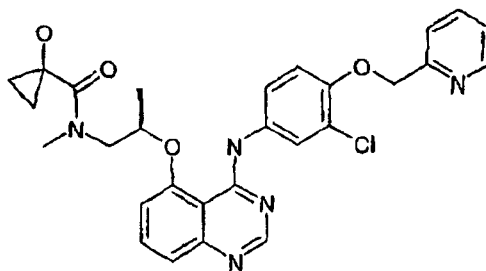


用 4-(氯甲基)-1,3-噻唑和 2-羟基-N-[(1R)-2-({4-[(4-羟基-3-甲基苯基)氨基]噻唑啉-5-基}氧基)-1-甲基乙基]-N-甲基乙酰胺(如实施例 96, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 3 中所述的操作, 以 29 % 的输率形式得到了泡沫形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ 373K) 1.26 (d, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.95 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.50 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 494.

实施例 98

N-[(2R)-2-[(4-[(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基]噻唑啉-5-基)氧基]丙基]-1-羟基-N-甲基环丙烷甲酰胺



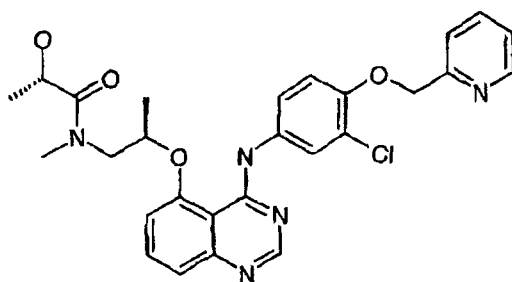
用羟基-1-环丙烷甲酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]噻唑啉-4-胺(如实施例 2.3, 起始材料的制备中所述的那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 19 % 的收率得到了泡沫形式的标题化合物;

NMR 光谱

(DMSO-d₆) 0.70 (s, 4H), 1.40 (d, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.87 (dt, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.86 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 534.

实施例 99

(2S)-N-{(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-羟基-N-甲基丙酰胺



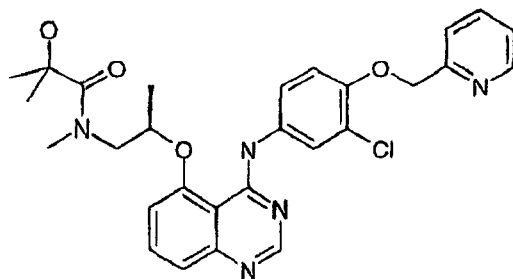
用 L-(+)-乳酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.3, 起始材料的制备中所述的那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 35% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ 373K) 1.07 (d, 3H),

1.45 (d, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.84 (dt, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.93 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 522.

实施例 100

N-{(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-羟基-N,2-二甲基丙酰胺



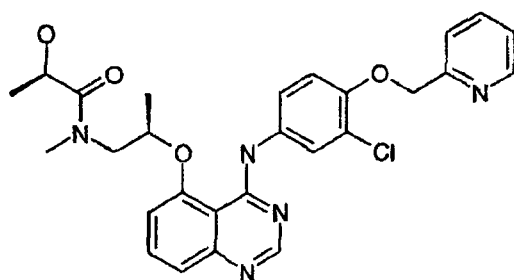
用 2-羟基-异-丁酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.3, 起始材料的制备中所述的那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 28% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱

(DMSO-d₆ 373K) 1.25 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 4.16 (dd, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.83 (dt, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.88 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 536.

实施例 101

(2R)-N-[(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基]-2-羟基-N-甲基丙酰胺

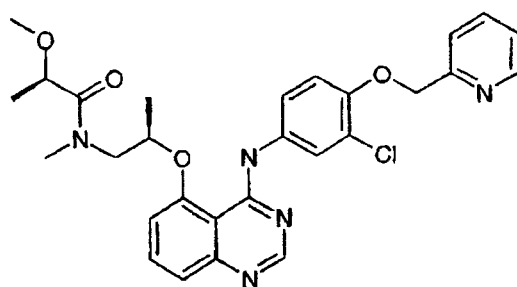


用 D-(-)-乳酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.3, 起始材料的制备中所述的那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 26% 的收率得到了白色固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ 373K) 1.15 (d, 3H), 1.44 (d, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.84 (dt, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.90 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 522.

实施例 102

(2R)-N-{(2R)-2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-2-甲氧基-N-甲基丙酰胺

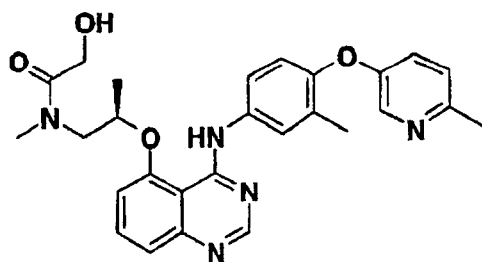


用(R)-(+)-2-甲氧基丙酸和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 2.3, 起始材料的制备中所述的那样获得的)重复实施例 1 所述的操作, 以 44% 的收率得到了褐色树胶状形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ 373K) 1.11 (d, 3H), 1.37 (d, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 4.17 (q, 1H), 4.26 (dd, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.86 (dt, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.89 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 536.

实施例 103

2-羟基-N-甲基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺



用乙醇酸和 5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺重复实施例 1 所述的操作, 以 86 % 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (CDCl_3)

1.55 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.59 (dd, 1H), 4.16-4.07 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.87 (s, 1H); 质谱 MH^+ 488.

作为起始材料的 5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺的制备如下所述:

在保持在低于 40℃ 的情况下, 将氢氧化钠(25.6 g, 60% 位于油中的分散体, 0.64 mol)分批加入到 5-羟基-2-甲基吡啶(70 g, 0.64 mol)在 DMA(700 ml)中的溶液中。在加入结束后, 将该混合物在室温下搅拌 1 小时并向其中缓慢加入位于 DMA(100 ml)中的 2-氟-5-硝基甲苯(91.3 g, 0.59 mol)。将该混合物在 80℃ 下搅拌 3 小时, 然后将其冷却。在真空下蒸发掉溶剂并将残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。将有机层用水和盐水进行洗涤, 用 MgSO_4 干燥。在蒸发掉溶剂后, 将残余物用硅胶色谱法进行纯化(洗脱剂: 30% 位于石油醚中的乙酸乙酯), 得到油状物形式的 2-甲基-5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶(141 g, 98%);

NMR 光谱 (CDCl_3); 2.43 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 7.21 (d, 1H),

7.27 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.32 (s, 1H).

将 2-甲基-5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶(141 g, 0.58 mol)和 10% 钨披炭(13 g)在乙酸乙酯(200 ml)和乙醇(700 ml)中的混合物在氢气气氛(1.2 巴)下搅拌 5 小时。在反应完全后, 将该混合物用氮气净化并将催

化剂滤出。将滤液蒸发至干燥,得到白色固体形式的 3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯胺(120.6 g,98%);质谱 MH^+ 215。

将 3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯胺(6.42 g, 30 mmol)和位于二噁烷(7.55 ml, 30 mmol)中的 4N 氯化氢加入到 4-氯-5-氟喹唑啉(5 g, 27.5 mmol; 如 PCT 国际申请 WO2001094341, AstraZeneca 中所述那样获得的)在乙腈(100 ml)中的混悬液中。将该混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时。在冷却后,将沉淀用乙腈洗涤。将这种沉淀在 DCM 和 5%碳酸氢钠水溶液之间进行分配并将其 pH 调至 8。将有机层用盐水洗涤并用 $MgSO_4$ 干燥。蒸发掉溶剂,得到深色树胶状物形式的 5-氟-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(9.3 g, 94%),其在静置时结晶;

NMR 光谱 ($CDCl_3$); 2.30 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 6.93 (d, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.71 (s, 1H).

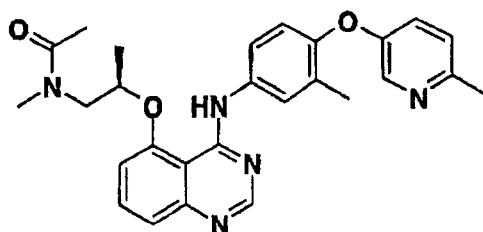
将氢化钠(960 mg, 60% 位于油中的分散体, 20 mmol)分批加入到冰冷的(2R)-1-[烯丙基(甲基)氨基]丙-2-醇(3.87 g, 30 mmol, 如实施例 2.3, 起始材料的制备中所述的那样获得的)和 5-氟-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(3.6 g, 10 mmol)在 THF(25 ml)中的溶液中。将该混合物在 65℃ 下加热 24 小时。在冷却后,在真空下蒸发掉溶剂。将该混合物用 DCM 稀释并用水和盐水进行洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥。在蒸发掉溶剂后,将残余物用硅胶色谱法进行纯化(洗脱剂: 2 至 4% 甲醇的 DCM 溶液),得到褐色油状物形式的 5-[(1R)-2-[烯丙基(甲基)氨基]-1-甲基乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(2.4 g,51%);质谱: MH^+ 470。

将 5-[(1R)-2-[烯丙基(甲基)氨基]-1-甲基乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(2.25 g, 4.8 mmol)和氯代三(三苯基膦)铑(I)(463 mg, 0.48 ml)在乙腈-水(17 ml: 3 ml)中的混合物在回流下加热 3 小时。在冷却后,在真空下蒸发掉溶剂。将残余物用硅胶色谱法进行纯化(洗脱剂: 2 至 4% 甲醇的 DCM 溶液),得到 5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉

啉-4-胺(1.70 g, 83 %); 质谱: MH^+ 430。

实施例 104

N-甲基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺

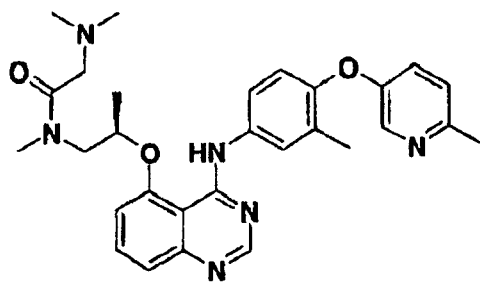


将乙酰氯(24 μ l, 0.33 mmol)滴加到 5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(129 mg, 0.30 mmol, 如实施例 103, 起始材料的制备中所述那样获得的)和 DIPEA(105 μ l, 0.6 mmol)在 DCM(5 ml)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌 2 小时并用 DCM 稀释。将该溶液用水和盐水洗涤, 并将其用 $MgSO_4$ 干燥。在蒸发掉溶剂后, 将残余物用硅胶色谱法进行纯化(洗脱剂: 2 到 4% 甲醇的 DCM 溶液), 得到苍白色固体形式的标题化合物(84 mg, 60%);

NMR 光谱 ($CDCl_3$) 1.55 (d, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.56 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 5.09 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H); 质谱 : MH^+ 472.

实施例 105

N^1, N^2 -三甲基- N^1 -((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)甘氨酸酰胺

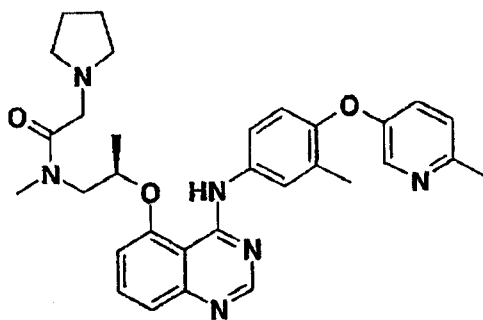


将氯代乙酰氯(33 μ l, 0.42 mmol)滴加到 5-[(1R)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(172 mg, 0.40 mmol, 如实施例 103, 起始材料的制备中所述那样获得的))和 DIPEA(139 μ l, 0.8 mmol)在 DCM(2 ml)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌 1 小时。向该溶液中加入 THF(5 ml)并向该反应混合物中用二甲胺鼓泡。在 30 分钟后, 在真空下蒸发掉溶剂。将该混合物用 DCM 稀释, 用水和盐水洗涤, 并将其用 MgSO_4 干燥。在蒸发掉溶剂后, 将残余物用硅胶色谱法进行纯化(洗脱剂: 2 至 4% 7N 甲醇性氨的 DCM 溶液), 得到苍白色固体形式的标题化合物(85 mg, 41%);

NMR 光谱 (CDCl_3) 1.53 (d, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 5H), 3.54 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 5.10 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H); 质谱 : MH^+ 515.

实施例 106

N-甲基-N-((2R)-2-{[4-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基]喹唑啉-5-基}氧基}丙基)-2-吡咯烷-1-基乙酰胺



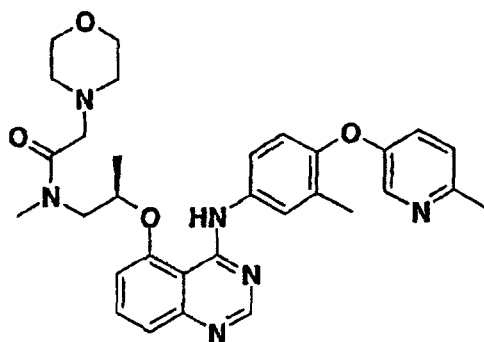
用吡咯烷(4 当量)代替二甲胺重复实施例 105 所述的操作, 以 57%

的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (CDCl_3) 1.53 (d, 3H), 1.75 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.55 (m, 7H), 3.13 (s, 3H), 3.27 (d, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H);
质谱 : MH^+ 541.

实施例 107

N-甲基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-吗啉-4-基乙酰胺

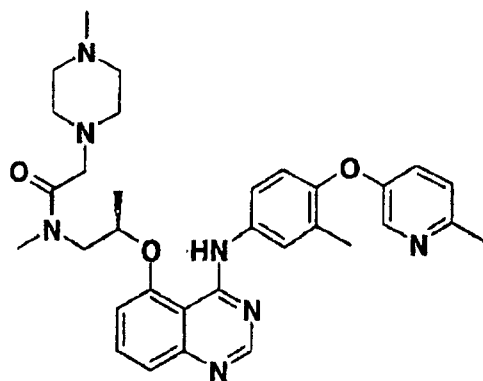


用吗啉(4 当量)代替二甲胺重复实施例 105 所述的操作,以 63 % 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (CDCl_3) 1.53 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 3.15 (m, 5H), 3.53 (dd, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.97 (dd, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.14-7.07 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.93 (s, 1H);
质谱 : MH^+ 557.

实施例 108

N-甲基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺

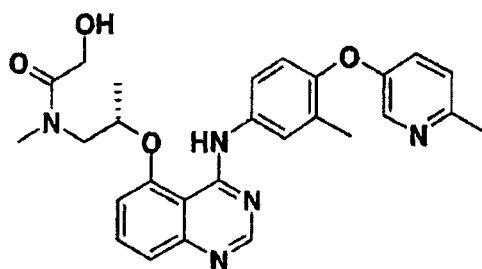


用 N-甲基哌嗪(4 当量)代替二甲胺重复实施例 105 所述的操作,以 68% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (CDCl_3) 1.53 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.5-2.2 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 3.15 (m, 5H), 3.54 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.14-7.07 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H); 质谱 : MH^+ 570.

实施例 109

2-羟基-N-甲基-N-((2S)-2-[[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺



用乙醇酸和 5-[(1S)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺重复实施例 1 所述的操作,以 46% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (CDCl_3) 1.55 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.59 (dd, 1H), 4.16-4.07 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.87 (s, 1H); 质谱 : MH^+ 488.

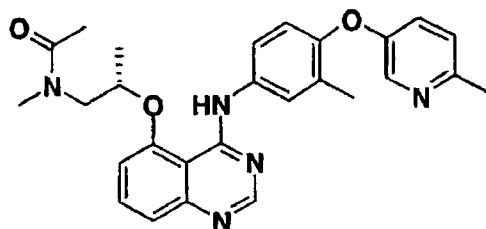
用作起始材料的 5-[(1S)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺制备如下所述:

用(2S)-1-[烯丙基(甲基)氨基]丙-2-醇(如实施例 2.3 中 R-对映体, 起始材料的制备中所述那样获得的)和 5-氟-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(如实施例 103, 起始材料的制备中所述那样获得的)重复实施例 103, 起始材料的制备所述的操作, 以 92% 的收率得到了树胶状物形式的 5-[(1S)-2-[烯丙基(甲基)氨基]-1-甲基乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺; 质谱: MH^+ 470。

用 5-[(1S)-2-[烯丙基(甲基)氨基]-1-甲基乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺重复实施例 103, 起始材料的制备所述的操作, 以 56% 的收率得到了 5-[(1S)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺; 质谱: MH^+ 430。

实施例 110

N-甲基-N-((2S)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)乙酰胺

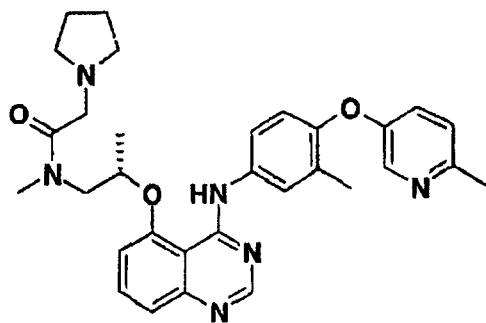


用 5-[(1S)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(如实施例 109, 起始材料的制备所述那样获得的)和醋酸酐重复实施例 104 所述的操作, 以 64% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 ($CDCl_3$) 1.55 (d, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.56 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 5.09 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H); 质谱 : MH^+ 472.

实施例 111

N-甲基-N-((2S)-2-([4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基)丙基)-2-吡咯烷-1-基乙酰胺



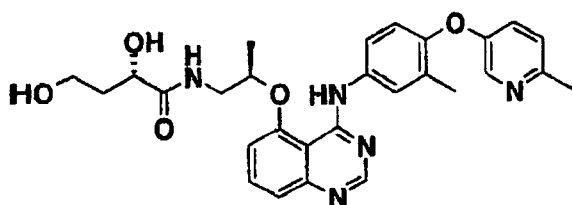
用 5-[(1S)-1-甲基-2-(甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(如实施例 109, 起始材料的制备中所述的那样获得的)和吡咯烷(4 当量)代替二甲胺重复实施例 105 所述的操作, 以 51% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (CDCl_3) 1.53 (d, 3H), 1.75 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.55 (m, 7H), 3.13 (s, 3H), 3.27 (d, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H);

质谱 : MH^+ 541.

实施例 112

(2S)-2,4-二羟基-N-((2R)-2-([4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基)丙基)丁酰胺



用 5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺和(S)- α -羟基丁内酯重复实施例 63 中所述的操作, 以 53% 的收率得到了固体形式的标题化合物;

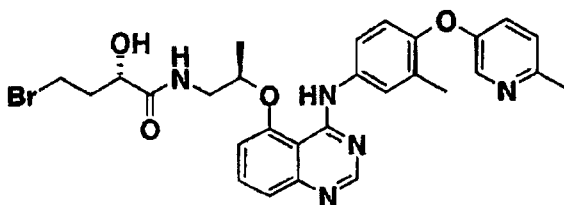
NMR 光谱 (CDCl_3) 1.55 (d, 3H), 1.79 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.90-3.65 (m, 4H), 4.21 (dd, 1H), 4.94 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); **质谱** : MH^+ 518.

用作起始材料的 5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺的制备如下所述:

用 5-氟-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(如实施例 103, 起始材料的制备中所述那样获得的)和(2R)-1-氨基丙-2-醇重复实施例 103(起始材料的制备)所述的操作, 以 77% 的收率得到了 5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺;质谱: MH^+ 416.

实施例 113

(2S)-4-溴-2-羟基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)丁酰胺



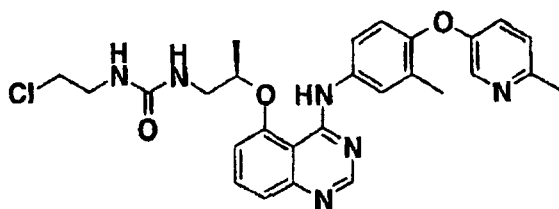
在 30 分钟内, 将三苯基膦(650 mg, 2.5 mmol)分批加入到(2S)-2,4-二羟基-N-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)丁酰胺(856 mg, 1.65 mmol, 如实施例 112 所述那样获得的)和四溴化碳(658 mg, 2 mmol)在 DCM(10 ml)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌过夜。在蒸发掉溶剂后, 将残余物用硅胶色谱法进行纯化(洗脱剂: 2%至 5% 7N 甲醇性氨的 DCM 溶液), 得到固体形式的标题化合物(712 mg, 74%);

NMR 光谱

(CDCl₃) 1.53 (d, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 4.34 (dd, 1H), 4.95 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.44 (s, 1H); 质谱 : MH⁺ 580, 582.

实施例 114

N-(2-氯乙基)-N'-((2R)-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}丙基)脲



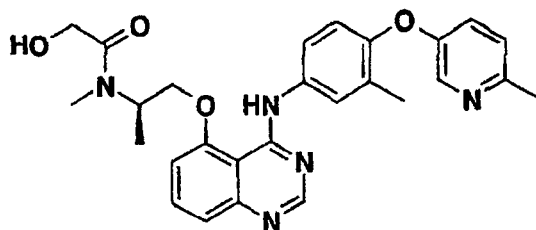
将氯乙基异氰酸酯(116μl, 1.36 mmol)滴加到冰冷的 5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(516 mg, 1.24 mmol, 如实施例 112, 起始材料的制备中所述那样获得的)在 DCM(10 ml)中的溶液中。将该混合物在 0℃下搅拌 30 分钟, 在室温下搅拌 1 小时。在蒸发掉溶剂后, 将残余物用硅胶色谱法进行纯化(洗脱剂: 3%至 5% 7N 甲醇性氨的 DCM 溶液), 得到标题化合物(584 mg, 74%);

NMR 光谱 : (CDCl₃) 1.46 (d, 3H), 2.28 (s,

3H), 2.52 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 4.00 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.82 (s, 1H); 质谱 : MH⁺ 521.

实施例 115

2-羟基-N-甲基-N'-((1R)-1-甲基-2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺



将乙酰氧基乙酰氯(70 μ l, 0.64 mmol)滴加到冰冷的 5-[(2R)-2-(甲基氨基)丙基]氧基}-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(250 mg, 0.58 mmol)、三乙胺(97 μ l, 0.70 mmol)在 DCM(7 ml)中的溶液中。将该混合物加温至室温并搅拌 2 小时。在真空下蒸发掉溶剂, 然后将残余物用吡咯烷(0.50 ml, 6 mmol)稀释并将该混合物在 65 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时。在将该混合物蒸发至干燥后, 将残余物注射到制备性 HPLC-MS 系统的 HPLC 柱(C18, 5 微米, 直径为 19 mm, 长度为 100 mm)上, 用水(包含 5% 甲醇和 1% 醋酸)和乙腈的混合物进行洗脱(梯度洗脱)。在蒸发掉溶剂后, 将固体在 DCM 中进行稀释。将该溶液用碳酸氢钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥, 得到标题化合物(140 mg, 49%);

NMR 光谱 : (CDCl₃) 1.34 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.36 (s, 1H); 质谱 : MH⁺ 488.

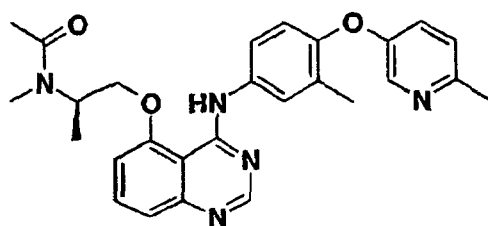
用作起始材料的 5-[(2R)-2-(甲基氨基)丙基]氧基}-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺的制备如下所述:

用 5-氟-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(如实施例 103, 起始材料的制备中所述那样获得的)和(2R)-2-(甲基氨基)丙-1-醇(如 Becker 等人, J.Chem.Soc.1957, 858 所述那样获得的)重复实施例 103, 起始材料的制备所述的操作, 以 75% 的收率得到了 5-[(2R)-2-(甲基氨基)丙基]氧基}-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺;

NMR 光谱 : (CDCl₃) 1.30 (d, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.3 (bs, 1H);
质谱 : MH⁺ 430.

实施例 116

N-甲基-N-((1R)-1-甲基-2-{{4-{{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氧基}喹唑啉-5-基}氧基}乙基)乙酰胺

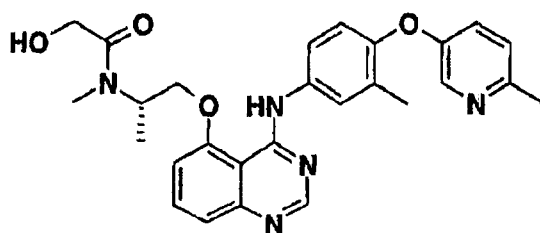


将醋酸酐(66μl, 0.70 mmol)滴加到 5-{{[(2R)-2-(甲基氨基)丙基]氧基}-N-{{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(250 mg, 0.58 mmol,如实施例 115, 起始材料的制备中所述那样获得的)和碳酸钾(161 mg, 1.16 mmol)在丙酮(10 ml)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌 2 小时。在蒸发掉溶剂后, 将残余物在 DCM 中进行稀释。将该溶液用碳酸氢钠水溶液中洗涤并用硫酸镁干燥。在蒸发掉溶剂后, 将残余物用硅胶色谱法进行纯化(洗脱剂: 2 至 5% 7N 甲醇性氨的 DCM 溶液), 得到标题化合物(230 mg, 84%);

NMR 光谱 : (CDCl₃) 1.28 (d, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 4.30-4.10 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.51 (s, 1H);
质谱 : MH⁺ 472.

实施例 117

2-羟基-N-甲基-N-((1S)-1-甲基-2-{{4-{{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氧基}喹唑啉-5-基}氧基}乙基)乙酰胺



用 5-[[[(2S)-2-(1-甲基氨基)丙基]氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺重复实施例 115 所述的操作, 以 72% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 : (CDCl₃) 1.34 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.36 (s, 1H); 质谱 : MH⁺ 488.

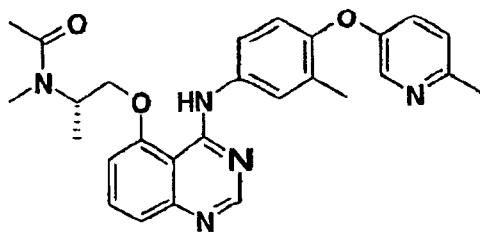
用作起始材料的 5-[[[(2S)-2-(1-甲基氨基)丙基]氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺的制备如下所述:

用 5-氟-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(如实施例 103, 起始材料的制备中所述那样获得的)和(2S)-2-(1-甲基氨基)丙-1-醇(如 Chacchio 等人., Tetrahedron, 1995,51, 5689 所述那样获得的)重复实施例 103, 起始材料的制备所述的操作, 以 71% 的收率得到了 5-[[[(2S)-2-(1-甲基氨基)丙基]氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺;

NMR 光谱 : (CDCl₃) 1.30 (d, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.63 (s, 1H); 质谱 : MH⁺ 430.

实施例 118

N-甲基-N-((1S)-1-甲基-2-[[4-((3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基)氧基)喹唑啉-5-基]氧基]乙基)乙酰胺

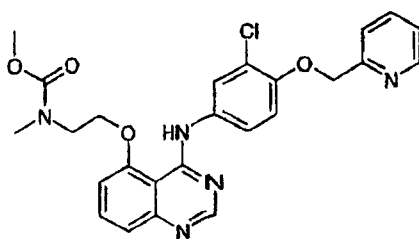


用 5-[[[(2S)-2-(甲基氨基)丙基]氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(如实施例 117, 起始材料的制备所述那样获得的)和醋酸酐重复实施例 116 所述的操作, 以 88% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱: (CDCl₃) 1.28 (d, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 4.30-4.10 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.51 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 472.

实施例 119

{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}甲基氨基甲酸甲酯



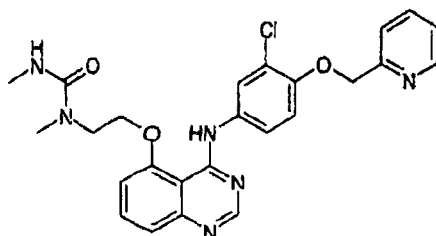
将 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 1, 起始材料的制备中所述的那样获得, 217 mg)和 DIPEA(0.2ml)在 DCM(20 ml)中进行搅拌。缓慢向其中加入氯甲酸甲酯(0.043 ml)并将所得的溶液搅拌 18 小时。对该溶液进行蒸发并将残余物用色谱法纯化, 用浓度增加的甲醇的乙酸乙酯溶液(5-10%)进行洗脱。对适当的级分进行蒸发, 得到一种油状物, 将其用乙腈研制, 得到固体形式的标题化合物(43 mg, 17%);

NMR 光谱

(DMSO-d₆ @ 373K) 2.88 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.75-3.85 (t, 2H), 4.35-4.55 (bs, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.10-7.30 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.70-7.78 (t, 1H), 7.80-7.95 (m, 2H), 8.43 (bs, 1H), 8.75-8.80 (d, 1H), 9.60-9.80 (bs, 1H); 质谱 MH⁺ 494.0.

实施例 120

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N,N'-二甲基脲



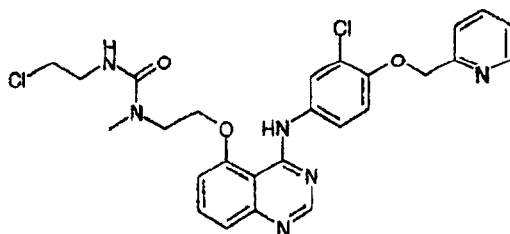
将异氰酸甲酯(0.035 ml)缓慢加入到进行着搅拌的 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 1, 起始材料的制备中所述那样获得的, 217 mg)在 DCM(10 ml)中的溶液中。将所得的溶液搅拌 2 小时, 然后对其进行蒸发。将残余物用乙腈研制并将所得的固体用乙醚进行洗涤, 得到固体形式的标题化合物(205 mg, 83%);

NMR 光谱 (DMSO-d₆ @ 373K) 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.75-3.85 (t,

2H), 4.35-4.45 (t, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.90-6.00 (bs, 1H), 7.10-7.15 (d, 1H), 7.15-7.25 (d, 1H), 7.30-7.37 (t, 2H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.65-7.73 (t, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.94-7.99 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.55-8.60 (d, 1H), 9.80 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 493.4.

实施例 121

N'-(2-氯乙基)-N-{2-[(4-{[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基脲

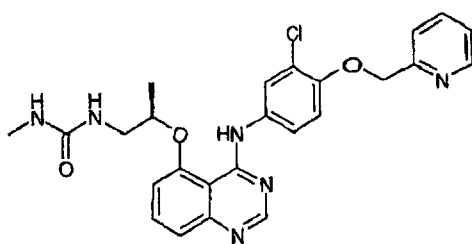


用异氰酸 2-氯乙酯和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺(如实施例 1, 起始材料的制备中所述的那样获得)重复实施例 120 所述的操作, 以 80% 的收率得到了固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ @ 373K) 2.90 (s, 3H), 3.15-3.25 (q, 2H), 3.43-3.50 (t, 2H), 3.75-3.85 (t, 2H), 4.35-4.45 (t, 2H), 5.25, 6.35 (bs, 1H), 7.08-7.13 (d, 1H), 7.13-7.30 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.50-7.65 (m, 2H), 7.65-7.80 (m, 1H), 7.80-7.90 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.55-8.60 (d, 1H), 9.80 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 541.3.

实施例 122

N-((2R)-2-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)喹唑啉-5-基)氧基)丙基)-N'-甲基脲

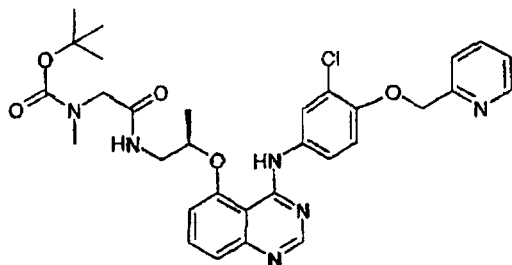


用异氰酸甲酯和 5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 65, 起始材料的制备所述那样获得的)重复实施例 120 所述的操作, 以 43% 的收率得到了固体形式的标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆ @ 373K) 1.40-1.45 (d, 3H), 2.50-2.55 (d, 3H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 4.83-4.92 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.55-5.65 (bs, 1H), 6.00-6.10 (bs, 1H), 7.19-7.24 (dd, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.66-7.73 (t, 1H), 7.81-7.88 (dt, 1H), 8.06-8.08 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.55-8.60 (d, 1H), 9.95-10.05 (bs, 1H); 质谱 MH^+ 493.4.

实施例 123

[(R)-2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基氨基]喹唑啉-5-基氧基}丙基氨基甲酰基)甲基]甲基氨基甲酸叔-丁酯

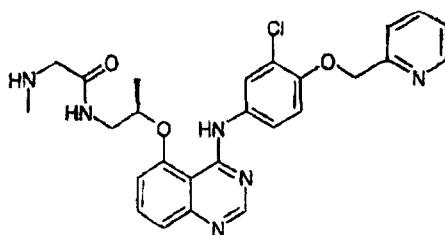


将 5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(如实施例 65, 起始材料的制备所述那样获得的, 868 mg)在 DCM(40 ml)中与 DIPEA(1 ml)一起进行搅拌。向其中加入 N-(叔-丁氧基羰基)肌氨酸(400 mg)和 HATU(800 mg)并将该混合物搅拌 18 小时。通过蒸发除去挥发性物质并用色谱法对该残余物进行纯化, 用浓度增加的甲醇的乙酸乙酯溶液(0-10%)进行洗脱。对适宜的级分进行蒸发, 得到泡沫形式的标题化合物(0.50 g);

NMR 光谱 (DMSO-d₆ @ 373k) 1.10 (s, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.40-1.42 (d, 3), 2.72 (s, 3H), 3.40-3.60 (d, 1H, (被 H₂O 隐藏)), 3.60-3.75 (q, 2H), 3.75-3.80 (d, 1H), 4.90-5.00 (bs, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.28-7.34 (q, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.42-7.46 (d, 1H), 7.50-7.62 (m, 2H), 7.85-7.91 (dt, 1H), 7.91-7.99 (m, 2H), 8.24-8.34 (bs, 1H), 8.57-8.62 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.60-10.70 (bs, 1H); 质谱 MH^+ 607.

实施例 124

N¹-{(2R)-2-[(4-[(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基)喹唑啉-5-基)氧基]丙基}-N²-甲基甘氨酸酰胺

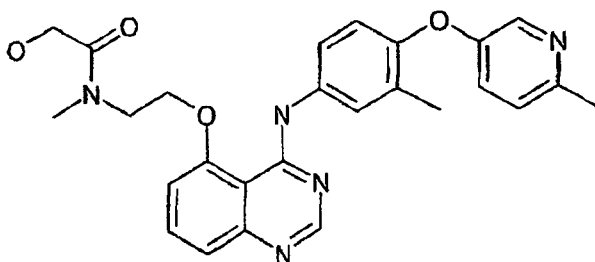


将[[(R)-2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基氨基]喹唑啉-5-基氧基}丙基氨基甲酰基)甲基]甲基氨基甲酸叔-丁酯(如实施例 123 中所述那样获得的, 0.50 g)在三氟醋酸(5ml)中搅拌 20 小时。通过蒸发除去挥发性物质并将残余物用柱色谱法进行纯化, 用氨水(0.880)、甲醇、DCM(1: 10: 90)进行洗脱。对适宜的级分进行蒸发, 得到固体形式的标题化合物(60 mg, 15%);

(DMSO-d₆ @ 373K) 1.47-1.50 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.45-3.55 (q, 1H), 3.55-3.65 (q, 1H), 4.85-5.00 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.15-7.25 (q, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.55-7.65 (t, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.55-8.60 (d, 1H), 9.85-9.95 (bs, 1H); 质谱 MH^+ 507.

实施例 125

2-羟基-N-甲基-N-(2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺



将 5-[2-(甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(32 mg, 0.077 mmol)和乙醇酸(6 mg, 0.085 mmol)溶解于 DMA(10 ml)中。向其中加入 HATU(32 mg, 0.085 mmol)并将该混合物在环境温度下搅拌 16 小时。将该混合物真空浓缩, 用反相 HPLC 对残余物进行纯化, 用 5 至 50% 位于包含 0.2% TFA 的水中的乙腈进行洗脱。

对适宜的级分进行蒸发，并将残余物溶解于甲醇/DCM(1: 1,25 ml)中。通过与聚合物结合的碳酸四烷基铵一起搅拌过夜来对该混合物进行中和。对该混合物过滤，将滤液蒸发。用乙酸乙酯/异己烷结晶，得到白色晶状固体形式的 2-羟基-N-甲基-N-(2-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-5-基]氧基}乙基)乙酰胺(22 mg, 60%);

NMR 光谱 (DMSO-

d₆, 400 MHz, 373K) 2.26 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.95 (t, 2H), 4.02-4.11 (m-3H), 4.55 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.77 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 473.9

用作起始材料的 5-[2-(甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺的制备如下所述:

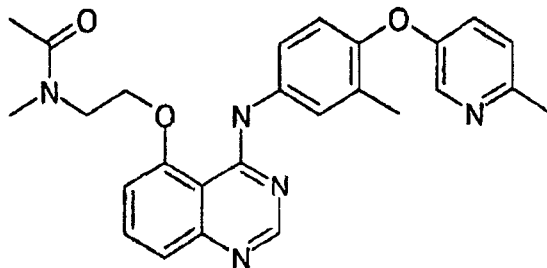
将氢化钠(60%位于矿物油中的分散体, 28 mg, 0.69 mmol)混悬于 DMA(10 ml)中并在氮气气氛向其中加入 N-甲基乙醇胺(56μl, 0.69 mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌 20 分钟，并向其中加入 5-氟-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(如实施例 103, 起始材料的制备中所述那样获得的, 100 mg, 0.28 mmol)。将该混合物在氮气气氛下在 110℃下加热 1 小时，然后在 125℃下加热 14 小时。将该混合物冷却至环境温度，用 TFA 酸化。将该混合物真空浓缩，将残余物用反相 HPLC 进行纯化，用 5 至 50%位于 H₂O 中的乙腈进行洗脱。将适宜的级分蒸发至所有的乙腈都被除去的这样的类体积。将所得的水溶液用浓氨水碱化，并用 DCM(4 x 20 ml)进行萃取。将所合并的萃取物用硅酮处理的滤纸过滤，真空浓缩，得到黄色固体形式的 5-[2-(甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(40 mg, 34%);

NMR 光谱 (CDCl₃, 400 MHz) 2.20 (s, 3H), 2.44

(s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.26 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 416.0

实施例 126

N-甲基-N-(2-[[4-((3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基)氨基)喹唑啉-5-基]氧基]乙基)乙酰胺



将 N-{2-[(4-氯喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺(38 mg, 0.136 mmol)和 3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯胺(如实施例 103, 起始材料的制备中所述那样获得的, 32 mg, 0.150 mmol)溶解于异丙醇中并将该混合物加热回流 1 小时。将该混合物真空浓缩并将残余物用色谱法纯化, 用 0 至 5.5%位于乙酸乙酯中的(10: 1-甲醇/浓 NH_3 (水))进行洗脱。对适宜的级分进行蒸发, 得到干燥薄膜形式的 N-甲基-N-(2-[[4-((3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基)氨基)喹唑啉-5-基]氧基]乙基)乙酰胺(24 mg, 39%);

NMR 光谱 (DMSO-d_6 , 400 MHz), 373K 1.96 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (t, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.76 (s, 1H);

质谱 MH^+ 458.4.

用作起始材料的 N-{2-[(4-氯喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺的制备如下所述:

将氢化钠(60%位于矿物油中的分散体, 732 mg, 18.3 mmol)混悬于 DMA(50 ml)中并在氮气气氛下向其中加入 N-甲基乙醇胺(734 μl , 9.15 mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌 30 分钟, 向其中加入 5-氯喹唑啉-4(3H)-酮(1.0 g, 6.10 mmol)。将该混合物在氮气气氛下在 85 $^\circ\text{C}$ 下加热 90 分钟。将该混合物冷却至环境温度, 将所得的浆液倾倒入甲醇(100 ml)中。向其中加入 Dowex 树脂(50WX4-400, 25g), 将该混合物在环境温度下搅拌 1 小时。通过过滤收集树脂并用甲醇(100 ml)对其进行洗涤。将

该数值混悬于氨在甲醇中的溶液(2.3 N, 150 ml)中并将该混合物搅拌 30 分钟。将该混合物过滤并将残余物用位于甲醇中的氨(2.3 N, 100 ml)进行洗涤。将所合并的滤液真空浓缩, 真空干燥(1 mbar, 60℃)16 小时, 得到灰白色固体形式的 5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4(3H)-酮(1.09 g, 82%);

NMR 光谱 (DMSO-d₆, 400 MHz) 2.36 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 5.11 (t, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 220.

将 5-[2-(甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4(3H)-酮(823 mg, 3.76 mmol)溶解于吡啶(25 ml)中并将该溶液冷却至 0℃。向其中滴加醋酸酐(1.20 ml, 12.70 mmol); 将该溶液温热至环境温度并将其搅拌 90 分钟。将该混合物真空浓缩, 并将残余物用色谱法纯化, 用 4%至 7%位于 DCM 中的(10: 1-甲醇/浓 NH₃(水))进行洗脱。对适宜的级分进行蒸发, 得到白色泡沫形式的 N-甲基-N-{2-[(4-氧代-3, 4-二氢喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺(970 mg, 99%);

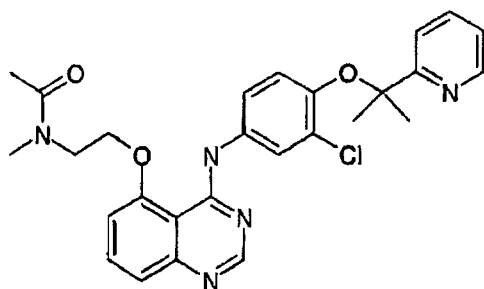
NMR 光谱 (DMSO-d₆, 400 MHz, 373K) 2.05 (bs, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.71 (bt, 2H), 4.20 (bt, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.89 (s, 1H); 质谱 M+NH₄⁺ 284.0 (ES-) M-H⁺ 260.0.

将 N-甲基-N-{2-[(4-氧代-3, 4-二氢喹唑啉-5-基)氧基]乙基}乙酰胺(261 mg, 1.00 mmol)和二异-丙基乙胺(522μl, 3.00 mmol)溶解于 DCM(25 ml)中并将该混合物冷却至 0℃。向其中滴加三氯氧化磷(930μl, 10 mmol); 将该溶液温热至环境温度并搅拌 2 小时。将该混合物冷却至 0℃, 在强烈搅拌的情况下向其中加入饱和碳酸氢钠溶液(30 ml)。在 20 分钟内, 使该进行着搅拌的混合物温热至环境温度。将 DCM 层分离出来, 用饱和碳酸氢钠溶液(30 ml)、水(30 ml)和盐水(30 ml)进行洗涤, 用硅酮处理的滤纸过滤, 蒸发, 得到橙色固体形式的 N-{2-[(4-氯喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺(90 mg, 32%);

NMR 光谱 (DMSO-d₆, 400MHz, CDCl₃) 2.05 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.87 (s, 1H);
质谱 276.4 MH⁺ (4-OMe 衍生物-在仪器中用 MeOH 熄灭的产物)。

实施例 127

N-{2-[(4-{[3-氯-4-(1-甲基-1-吡啶-2-基乙氧基)苯基]氨基}喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺



用 N-{2-[(4-氯喹唑啉-5-基)氧基]乙基}-N-甲基乙酰胺(如实施例 126, 起始材料的制备中所述那样获得的, 47 mg, 0.170 mmol)和 3-氯-4-(1-甲基-1-吡啶-2-基乙氧基)苯胺(49 mg, 0.187 mmol)重复实施例 126 所述的方法, 以 31% 的收率得到了标题化合物;

NMR 光谱 (DMSO-d₆, 400 MHz, 373K) 1.75 (s, 6H), 1.92 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 6.62 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.83 (ddd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H), 9.70 (s, 1H);
质谱 MH⁺ 506.0.

用作起始材料的 3-氯-4-(1-甲基-1-吡啶-2-基乙氧基)苯胺的制备如下所述:

将氢化钠(60%位于矿物油中的分散体, 220 mg, 5.50 mmol)混悬于 DMA(30 ml)中并在氮气气氛下向其中加入 2-吡啶-2-基丙-2-醇(如 Organometallics, 1997, 16,3303, 754 mg, 5.50 mmol 中所述那样获得的)。将该混合物在环境温度下搅拌 30 分钟, 然后将其冷却至 0℃。以位于 DMA(15 ml)中的溶液形式向其中加入 3-氯-4-氯硝基苯(878 mg, 5.00 mmol); 将该混合物温热至室温并搅拌 2 小时。将该混合物真空浓缩, 并将残余物在乙酸乙酯(75ml)和水(75 ml)之间进行分配。将水层用

乙酸乙酯(75 ml)萃取并将该萃取物与有机层合并。将所合并的有机物用 MgSO_4 干燥并将其真空浓缩。将残余物用色谱法纯化,用 0 至 20% 位于异己烷中的乙酸乙酯进行洗脱,得到淡黄色固体形式的 2-[1-(2-氯-4-硝基苯氧基)-1-甲基乙基]吡啶(810 mg,55%);

NMR 光谱(DMSO- d_6 , 400 MHz, CDCl_3) 1.91 (s, 6H), 6.40 (d, 1H), 7.25 (ddd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (ddd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.65 (d, 1H); 质谱 MH^+ 293.0, 295.0.

将 2-[1-(2-氯-4-硝基苯氧基)-1-甲基乙基]吡啶(800 mg, 2.74 mmol) 溶解于乙酸乙酯(50 ml)中。将该混合物用氮气吹扫,向其中加入铂披活性碳(10%, 100 mg)。用填充有氢的滴定管将该混合物氢化 6 小时。将该系统脱气并用氮气对其进行吹扫,通过过滤除去催化剂。将滤液真空浓缩并将残余物用色谱法纯化,用 20%至 30%位于异己烷中的乙酸乙酯进行洗脱。将适宜的级分蒸发,得到稻草色油状物形式的 3-氯-4-(1-甲基-1-吡啶-2-基乙氧基)苯胺(452 mg,63%);

NMR 光谱(DMSO- d_6 , 400 MHz, CDCl_3) 1.63 (s, 6H), 3.41 (bs, 2H), 6.25 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.11 (ddd, 1H), 7.63 (ddd, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.50 (d, 1H).

实施例 128

药物组合物

下面对这里所定义的本发明的典型药物剂型进行了说明(活性成分被称为“化合物 X”),其可被制备成用于人类的治疗或预防性应用:

(a)	片剂 I	mg/片剂
	化合物 X	100
	乳糖, 欧洲药典	182.75
	交联羧甲基纤维素钠	12.0
	玉米淀粉糊(5% w/v 糊)	2.25
	硬脂酸镁	3.0
(b)	注射剂 I	(50 mg/ml)
	化合物 X	5.0% w/v
	1M 氢氧化钠溶液	15.0% v/v
	0.1M 盐酸(将 pH 调至 7.6)	
	聚乙二醇 400	4.5% w/v
	注射用水加至 100%。	

上述组合物可以用药学领域中众所周知的常规方法进行制备。例如, 片剂 I 可以通过将这些组分混合到一起并将所得混合物压制成片剂来进行制备。