

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480017046.9

[51] Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 239/94 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 100406453C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.4.20

[21] 申请号 200480017046.9

[30] 优先权

[32] 2003.4.22 [33] GB [31] 0309009.9

[86] 国际申请 PCT/GB2004/001713 2004.4.20

[87] 国际公布 WO2004/093880 英 2004.11.4

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.19

[73] 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 R·H·布拉德布里

J·G·克特尔

[56] 参考文献

US5821246A 1998.10.13

WO03040108A1 2003.5.15

WO9703069A1 1997.1.30

CN1211240A 1999.3.17

审查员 陈 宁

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 段晓玲

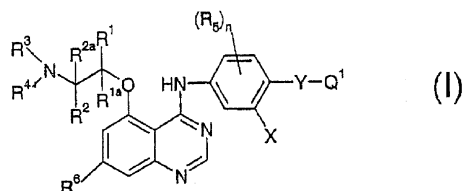
权利要求书 13 页 说明书 127 页

[54] 发明名称

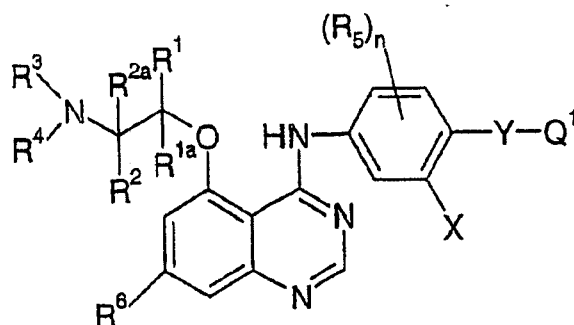
抗增殖药 4-苯胺基-喹唑啉衍生物

[57] 摘要

其中取代基如说明书中所定义的式(I)喹唑啉衍生物用于在温血动物例如人中产生抗增殖作用，该作用通过单独或部分抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶产生。



1. 一种式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐:



I

其中:

各 R^1 和 R^2 可相同或不同, 选自氢、羧基、氰基、甲酰基、(1-3C)烷基、(2-3C)烷酰基、(1-3C)烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(1-3C)烷基氨基甲酰基和 N,N-二-[(1-3C)烷基]氨基甲酰基;

各 R^{1a} 和 R^{2a} 可相同或不同, 选自氢和(1-3C)烷基;

各 R^3 和 R^4 可相同或不同, 选自氢、(1-3C)烷基和(2-4C)烯基;

且其中在任一 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 和 R^4 中的任何 CH、CH₂ 或 CH₃ 任选在各所述 CH、CH₂ 或 CH₃ 上连接一个或多个 卤素取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、(1-3C)烷氧基、氨基、(2-3C)烷酰基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基;

X 选自氢、卤素、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基和(2-4C)炔基;

各 R^5 可相同或不同, 选自卤素、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基和(2-4C)炔基;

Y 选自直键、O、S、OC(R⁷)₂、SC(R⁷)₂、SO、SO₂、N(R⁷)、CO 和 N(R⁷)C(R⁷)₂, 其中各 R⁷ 独立为氢或(1-6C)烷基;

Q¹ 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,

且其中 Q¹ 任选连接一个或多个可相同或不同的取代基, 选自卤

素、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)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯基氧基、(2-6C)炔基氧基、(1-6C)烷基硫基、(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、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)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)烷磺酰基氨基和N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，

R^6 选自氢、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯基氧基和(2-6C)炔基氧基，

且其中 R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在各所述 CH_2 或 CH_3 基团上连接一个或多个卤素或(1-6C)烷基取代基或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基；

n 为 0、1、2 或 3。

2. 权利要求 1 定义的式 I 喹唑啉衍生物，其中 R^1 选自氢、甲基和乙基， R^2 选自氢、羧基、氰基、甲基、乙基、乙酰基、甲氧基羰基、氨基甲酰基、N-甲基氨基甲酰基和 N,N-二-甲基氨基甲酰基，且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自为氢。

3. 权利要求 1 定义的式 I 喹唑啉衍生物，其中 R^2 选自氢、甲基和乙基， R^1 选自氢、羧基、氰基、甲基、乙基、乙酰基、甲氧基羰基、氨基甲酰基、N-甲基氨基甲酰基和 N,N-二-甲基氨基甲酰基，且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自为氢。

4. 权利要求 1 定义的式 I 喹唑啉衍生物，其中 R^1 和 R^{1a} 各自为氢， R^2 选自氢、羧基、氰基、甲基、乙基、乙酰基、甲氧基羰基、氨基甲酰基、N-甲基氨基甲酰基和 N,N-二-甲基氨基甲酰基，且 R^{2a} 选自氢和(1-3C)烷基。

5. 权利要求 1 定义的式 I 喹唑啉衍生物，其中 R^2 和 R^{2a} 各自为氢，

R^1 选自氢、羧基、氰基、甲基、乙基、乙酰基、甲氧基羰基、氨基甲酰基、N-甲基氨基甲酰基和N,N-二-甲基氨基甲酰基,且 R^{1a} 选自氢和(1-3C)烷基。

6. 权利要求1、2、3和5中任一项所定义的式I喹唑啉衍生物,其中 R^1 为甲基,且 R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 各自为氢。

7. 权利要求1-4中任一项所定义的式I喹唑啉衍生物,其中 R^2 为甲基,且 R^1 、 R^{1a} 和 R^{2a} 各自为氢。

8. 权利要求1或权利要求5所定义的式I喹唑啉衍生物,其中 R^1 和 R^{1a} 各自为甲基,且 R^2 和 R^{2a} 各自为氢。

9. 权利要求1或权利要求4所定义的式I喹唑啉衍生物,其中 R^2 和 R^{2a} 各自为甲基,且 R^1 和 R^{1a} 各自为氢。

10. 权利要求1-5中任一项所定义的式I喹唑啉衍生物,其中各 R^3 和 R^4 可相同或不同,选自(1-3C)烷基,其中在任一 R^3 和 R^4 中的任何CH、CH₂或CH₃任选在各所述CH、CH₂或CH₃上连接一个或多个选自羟基和(1-3C)烷氧基的取代基。

11. 权利要求1-5中任一项所定义的式I喹唑啉衍生物,其中各 R^3 和 R^4 可相同或不同,选自氢、甲基、乙基、丙烯基、2-甲氧基乙基和2-羟基乙基。

12. 权利要求11所定义的式I喹唑啉衍生物,其中各 R^3 和 R^4 可相同或不同,选自甲基、乙基、丙烯基、2-甲氧基乙基和2-羟基乙基。

13. 权利要求11所定义的式I喹唑啉衍生物,其中 R^3 为甲基,且 R^4 选自甲基、乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基和丙烯基。

14. 权利要求10所定义的式I喹唑啉衍生物,其中 R^3 和 R^4 各自为甲基。

15. 权利要求10所定义的式I喹唑啉衍生物,其中 R^3 为乙基,且 R^4 为2-羟基乙基。

16. 权利要求1-5中任一项所定义的式I喹唑啉衍生物,其中X选自氢、卤素、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基。

17. 权利要求 16 所定义的式 I 喹唑啉衍生物, 其中 X 选自氢、氟、氯、甲基和甲氧基。

18. 权利要求 16 所定义的式 I 喹唑啉衍生物, 其中 X 选自甲基和氯。

19. 权利要求 18 所定义的式 I 喹唑啉衍生物, 其中 X 为氯。

20. 权利要求 18 所定义的式 I 喹唑啉衍生物, 其中 X 为甲基。

21. 权利要求 1-5 中任一项所定义的式 I 喹唑啉衍生物, 其中 Y 选自 O、S 和 $\text{OC}(\text{R}^7)_2$, 其中各 R^7 独立为氢或(1-4C)烷基。

22. 权利要求 21 所定义的式 I 喹唑啉衍生物, 其中 Y 选自 O、S 和 OCH_2 。

23. 权利要求 21 所定义的式 I 喹唑啉衍生物, 其中 Y 为 O。

24. 权利要求 21 所定义的式 I 喹唑啉衍生物, 其中 Y 为 S。

25. 权利要求 21 所定义的式 I 喹唑啉衍生物, 其中 Y 为 OCH_2 。

26. 权利要求 1-5 中任一项所定义的式 I 喹唑啉衍生物, 其中 n 为 0。

27. 权利要求 1-5 中任一项所定义的式 I 喹唑啉衍生物, 其中 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、1H-咪唑-2-基和异噁唑-3-基, 且其中 Q^1 任选连接一个或多个可相同或不同的权利要求 1 定义的取代基。

28. 权利要求 27 所定义的式 I 喹唑啉衍生物, 其中 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、1H-咪唑-2-基和 3-异噁唑基, 且其中 Q^1 任选连接一个或多个可相同或不同的选自氟和(1-4C)烷基的取代基。

29. 权利要求 27 所定义的式 I 喹唑啉衍生物, 其中 Q^1 选自 3-氟苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1-甲基-1H-咪唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和 5-甲基-3-异噁唑基。

30. 权利要求 1-5 中任一项所定义的式 I 喹唑啉衍生物, 其中 R^6 为氢。

31. 一种喹唑啉衍生物, 所述喹唑啉衍生物选自一种或多种下列化合物或其药学上可接受的盐:

- 1) 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉;
- 2) 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)喹唑啉;
- 3) 4-(3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉;
- 4) 4-(3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-2-甲基乙氧基)喹唑啉;
- 5) 4-(4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉;
- 6) 4-(4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)喹唑啉;
- 7) 4-(3-氯-4-(2-吡嗪基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉;
- 8) 4-(3-氯-4-(2-吡嗪基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)喹唑啉;
- 9) 4-(3-氯-4-(5-甲基异噁唑-3-基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉;
- 10) 4-(3-氯-4-(5-甲基异噁唑-3-基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)喹唑啉;
- 11) 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-(N-乙基-N-甲基氨基)乙氧基)喹唑啉;
- 12) 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉;
- 13) 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-[2-(N-(2-羟乙基)-N-甲基氨基)乙氧基]喹唑啉;
- 14) 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-(N-乙基-N-甲基氨基

- 基)乙氧基)喹唑啉;
- 15) 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-(N-(2-羟乙基)-N-甲基氨基)乙氧基)喹唑啉;
- 16) 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-2-甲基乙氧基)喹唑啉;
- 17) 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-2-甲基乙氧基)喹唑啉;
- 18) N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]-5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 19) N-[3-氯-4-(吡啶-2-基氧基)苯基]-5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 20) N-[3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1S)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 21) N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-5-[(1S)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 22) N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 23) N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 24) N-[3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 25) N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 26) N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(二甲基氨基)-2-甲基丙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 27) N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]-5-[2-(二甲基氨基)-2-甲基丙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 28) N-{3-氯-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}-5-[2-(二甲基

- 氨基)-2-甲基丙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 29) 5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 30) 5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 31) 5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}喹唑啉-4-胺;
- 32) 5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]-N-[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 33) 5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]-N-[3-甲基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 34) 5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]-N-[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 35) 5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}喹唑啉-4-胺;
- 36) 5-[2-(二甲基氨基)-2-甲基丙氧基]-N-[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 37) 5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲氧基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}喹唑啉-4-胺;
- 38) 5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-[3-甲氧基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 39) 5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-[3-氟-4-(1,3-噻唑-5-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 40) N-[3-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1S)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 41) N-[3-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-{[(2S)-2-(二甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 42) N-[3-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-{[(2R)-2-(二甲基氨基)

- 丙基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 43) 5-{2-[烯丙基(甲基)氨基]乙氧基}-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 44) 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](乙基)氨基]乙醇;
- 45) N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1S)-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 46) N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-2-[乙基(甲基)氨基]-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 47) 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;
- 48) 5-[(1S)-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;
- 49) N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-5-[(2S)-2-(二甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 50) N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-5-[(2R)-2-(二甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 51) N-{3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}-5-[(2S)-2-(二甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 52) N-{3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}-5-[(2R)-2-(二甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 53) N-{3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}-5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 54) 5-[2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]-N-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺;
- 55) N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(二甲基氨基)-1,1-二甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺。
32. 一种药用组合物, 所述组合物包含权利要求 1-31 中任一项所

定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐与组合应用的药学上可接受的稀释剂或载体。

33. 权利要求 1-31 中任一项所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗温血动物的癌症的药物中的用途。

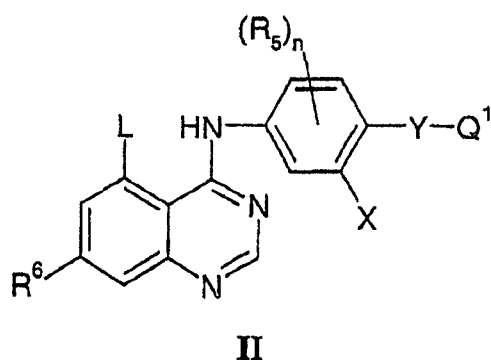
34. 权利要求 1-31 中任一项所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物中产生抗增殖作用的药物中的用途, 该作用单独或部分通过抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶产生。

35. 权利要求 1-31 中任一项所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物中产生 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制作用的药物中的用途。

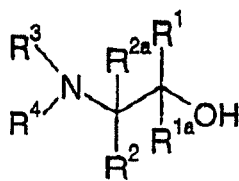
36. 权利要求 1-31 中任一项所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物中产生选择性 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制作用药物中的用途。

37. 一种制备权利要求 1 定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐的方法, 所述方法包括:

(a) 适当在合适碱的存在下, 使式 II 喹唑啉:



其中 R^5 、 R^6 、 Q^1 、 X 、 Y 和 n 如权利要求 1 所定义, 不同之处在于如需要保护任何官能团, 且 L 为可置换基团, 与式 III 醇反应

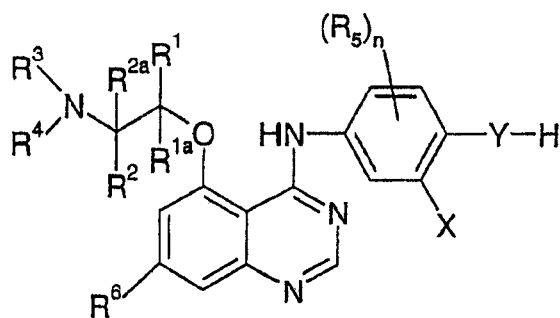


III

其中 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 和 R^4 如权利要求 1 所定义，不同之处在于如需要保护任何官能团；

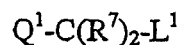
或

(b) 为制备其中 Y 为 $OC(R^7)_2$ 、 $SC(R^7)_2$ 或 $N(R^7)C(R^7)_2$ 的那些式 I 化合物，适当在合适碱的存在下，使式 IV 喹唑啉：



IV

其中 Y 为 O、S 或 $N(R^7)$ ，且 X、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 n 如权利要求 1 所定义，不同之处在于如需要保护任何官能团，与式 V 化合物反应：

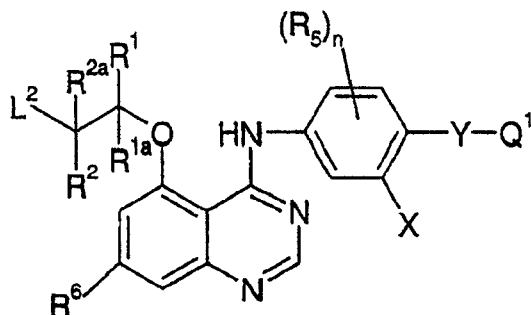


V

其中 L^1 为合适的可置换基团，且 Q^1 和 R^7 如权利要求 1 所定义，不同之处在于如需要保护任何官能团；

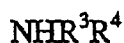
或

(c) 使式 VI 喹唑啉：



VI

其中 L^2 为合适的可置换基团, 且 Q^1 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^5 、 R^6 和 n 如权利要求 1 所定义, 不同之处在于如需要保护任何官能团, 与式 VII 胺反应:

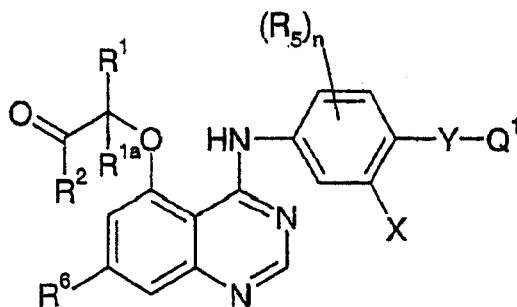


VII

其中 R^3 和 R^4 如权利要求 1 所定义, 不同之处在于如需要保护任何官能团;

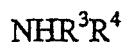
或

(d) 为制备其中 R^{2a} 为氢的那些式 I 化合物, 在合适的还原剂存在下, 使式 VIII 醛或酮:



VIII

其中 Q^1 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^5 、 R^6 和 n 如权利要求 1 所定义, 不同之处在于如需要保护任何官能团, 与式 VII 胺进行还原胺化反应:

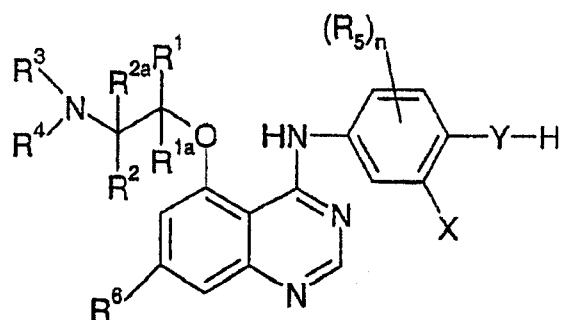


VII

其中 R^3 和 R^4 如权利要求 1 所定义, 不同之处在于如需要保护任何官能团;

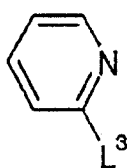
或

(e)为制备其中 Y 为 O 或 N(R⁷)和 Q¹ 为 2-吡啶基或 4-吡啶基的那些式 I 化合物, 在合适催化剂的存在下, 使式 IV 喹唑啉:

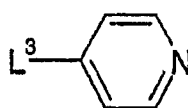


IV

其中 Y 为 O 或 N(R⁷)且 X、R¹、R^{1a}、R²、R^{2a}、R³、R⁴、R⁵、R⁶和 n 如权利要求 1 所定义, 不同之处在于如需要保护任何官能团, 与式 IVa 或式 IVb 的胺反应:



IVa

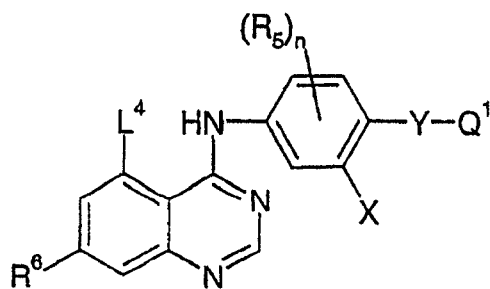


IVb

其中 L³ 为合适的可置换基团;

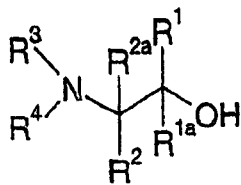
或

(f)适当在合适的磷和合适的重氮化合物存在下, 使式 II 喹唑啉:



II

其中 R⁵、R⁶、Q¹、X、Y 和 n 如权利要求 1 所定义, 不同之处在于如需要保护任何官能团, 且 L⁴ 为羟基, 与式 III 醇反应:



其中 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 和 R^4 如权利要求 1 所定义，不同之处在于如需要保护任何官能团；

且其后，如需要：

- (i) 将式 I 噻唑啉衍生物转化为另一种式 I 噻唑啉衍生物；
- (ii) 通过常规方法除去任何存在的保护基团；
- (iii) 形成药学上可接受的盐。

抗增殖药 4-苯胺基-喹唑啉衍生物

本发明涉及具有抗肿瘤活性并且因此用于治疗人体或动物体方法的某些新的喹唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐。本发明也涉及制备所述喹唑啉衍生物的方法、含所述喹唑啉衍生物的药用组合物及其在治疗方法中的用途，例如在制备用于预防或治疗温血动物例如人实体肿瘤疾病的药物中的用途。

许多由细胞增殖的异常调节产生的疾病例如银屑病和癌症目前的治疗方案为使用抑制 DNA 合成及细胞增殖的化合物。迄今为止，用于此类治疗的化合物通常对细胞有毒性，但是它们对迅速分裂的细胞例如肿瘤细胞增强的作用可是有益的。这些细胞毒抗肿瘤药的替代方法目前正在研究，例如选择性细胞信号途径抑制剂。此类抑制剂可能具有增强的对肿瘤细胞的选择性潜力，并也可能减少具有不必要副作用疗法的可能性。

真核细胞不断地对许多能在生物体细胞间沟通的、不同的细胞外信号做出响应。这些信号在细胞内调节各种物理反应，包括增殖、分化、细胞凋亡和运动性。细胞外信号表现为不同的可溶性因子形式，包括生长因子以及旁分泌及内分泌因子。通过结合于特定的跨膜受体，这些配体使细胞外信号与细胞内信号途径成为一体，因此能越过质膜转导信号并使每个细胞对其细胞外信号作出反应。许多这些信号转导过程采用涉及促进这些不同细胞反应的、可逆的蛋白质磷酸化方法。目标蛋白质的磷酸化状况通过特殊的激酶和磷酸酶调节，这些酶负责调节约三分之一的由哺乳动物基因组编码的所有蛋白质。因为磷酸化是信号转导过程中如此重要的调节机制，所以这些细胞内途径的失常导致非正常细胞生长和分化并如此促进细胞转化是不令人惊讶的(在 Cohen 等, Curr Opin Chem Biol, 1999, 3, 459-

465 中综述)。

已广泛显示：许多此类酪氨酸激酶变异成构成的活性形式和/或当过度表达时导致各种人细胞的转化。激酶的这些变异的、过度表达的形式在较大比例的人肿瘤中出现(在 Kolibaba 等, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248 中综述)。因为酪氨酸激酶在各种组织的增殖和分化中扮演重要的角色，大量的注意力集中于这些酶在发展新的抗癌疗法中的用途。这类酶可分成两组 - 受体及非受体酪氨酸激酶，例如分别为 EGF 受体和 SRC 类受体。从包括人基因组计划在内的大量研究结果中，人基因组中约 90 种酪氨酸激酶已被确定，其中 58 种为受体类型而 32 种为非受体类型。这些可划分成 20 种受体酪氨酸激酶和 10 种非受体酪氨酸激酶亚型(Robinson 等, *Oncogene*, 2000, 19, 5548-5557)。

受体酪氨酸激酶对传送引发细胞复制的促有丝分裂信号特别重要。这些跨越细胞质膜的大糖蛋白具有其特定配体的细胞外结合区域(例如 EGF 受体的表皮生长因子(EGF))。配体的结合导致受体的激酶活性的激活，该酶通过受体的细胞内部分编码。该活性使目标蛋白质中的关键酪氨酸氨基酸磷酸化，导致跨越细胞质膜的增殖信号转换。

已知受体酪氨酸激酶的 erbB 族，包括 EGFR、erbB2、erbB3 及 erbB4 经常涉及驱动肿瘤细胞的增殖和生存(在 Olayioye 等, *EMBO J.*, 2000, 19, 3159 中综述)。可以实现该增殖和生存的一种机制是通过蛋白质水平的受体的过度表达完成，通常为基因放大的结果。这已在许多常见的人癌症中被观察到(在 Klapper 等, *Adv. Cancer Res.*, 2000, 77, 25 中综述)，例如乳腺癌(Sainsbury 等, *Brit. J. Cancer*, 1988, 58, 458; Guerin 等, *Oncogene Res.*, 1988, 3, 21; Slamon 等, *Science*, 1989, 244, 707; Klijn 等, *Breast Cancer Res. Treat.*, 1994, 29, 73 及在 Salomon 等, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1995, 19, 183 中综述)，非小细胞肺癌(NSCLCs)包括腺癌(Cerny 等, *Brit. J. Cancer*, 1986, 54, 265; Reubi 等,

Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch 等, Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender 等, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850)以及其他肺癌(Hendler 等, Cancer Cells, 1989, 7, 347; Ohsaki 等, Oncol. Rep., 2000, 7, 603), 膀胱癌(Neal 等, Lancet, 1985, 366; Chow 等, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957, Zhau 等, Mol Carcinog., 3, 254), 食管癌(Mukaida 等, Cancer, 1991, 68, 142), 胃肠癌例如结肠、直肠或胃癌(Bolen 等, Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapitanovic 等, Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross 等, Cancer Invest., 2001, 19, 554), 前列腺癌(Visakorpi 等, Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar 等, 2000, 32, 73; Scher 等, J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866), 白血病(Konaka 等, Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero 等, Cancer Genet Cytogenet., 2001, 127, 174), 卵巢癌(Hellstrom 等, Cancer Res., 2001, 61, 2420), 头颈癌(Shiga 等, Head Neck, 2000, 22, 599)或胰腺癌(Ovotny 等, Neoplasma, 2001, 48, 188)。因为测试了更多的人肿瘤组织的受体酪氨酸激酶 erbB 族的表达, 期望将来其广泛流行和重要性将进一步提高。

错误调节一种或多种这些受体(特别是 erbB2)的结果, 普遍认为: 许多肿瘤在临床上变得更有侵袭力, 因此与患者的更差的预后相联系(Brabender 等, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross 等, Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu 等, Bioessays, 2000, 22.7, 673)。受体错误调节似乎是独立的现象, 如 erbB 受体表达模式的不同范围已在肿瘤组织例如 NSCLC (Brabender 等, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850)中被监测到。除了这些临床发现外, 很多临床前资料表明受体酪氨酸激酶 erbB 族涉及细胞转化。这包括观察到许多肿瘤细胞系过度表达一种或多种 erbB 受体, 并且观察到当转染到非肿瘤细胞中时, EGFR 或 erbB2 具有转化这些细胞的能力。当过度表达 erbB2 的转基因小鼠在乳腺中自发产生肿瘤时, 该肿瘤发生潜力进一步被证实。除此之外, 许多临床前研究已显示出抗增殖作用可通过用小分子抑制剂、显性阴性或抑制性抗体剔除一种或多种 erbB 活性来诱导(在

Mendelsohn 等, *Oncogene*, 2000, 19, 6550 中综述)。因此认为: 这些受体酪氨酸激酶抑制剂作为哺乳动物癌细胞增殖的选择性抑制剂应是有价值的(Yaish 等 *Science*, 1988, 242, 933, Kolibaba 等, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi 等, 2000, *Oncogene*, 19, 5690-5701; Mendelsohn 等, 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565)。除该临床前数据外, 使用抗 EGFR 及 erbB2 抑制性抗体的发现(分别为 c-225 和曲妥单抗)证实临床上治疗经选择的实体肿瘤是有益的(在 Mendelsohn 等, 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565 中综述)。因此, 正如在这些研究中所概述的, 使用抑制仅一个受体 erbB 族成员的药物可获得良好的临床反应率。确实, 选择性受体调节剂的使用将增加给药方案的灵活性使其发挥抗肿瘤的最大效果, 而毒理学作用降到最低。

已监测到 ErbB 型受体酪氨酸激酶成员的扩大和/或活性, 因此暗示其在许多非恶性增殖性疾病中起作用, 例如银屑病(Ben-Bassat, *Curr. Pharm. Des.*, 2000, 6, 933; Elder 等, *Science*, 1989, 243, 811), 良性前列腺增生(BPH) (Kumar 等, *Int. Urol. Nephrol.*, 2000, 32, 73), 动脉粥样硬化及再狭窄(Bokemeyer 等, *Kidney Int.*, 2000, 58, 549)。因此期望 ErbB 型受体酪氨酸激酶抑制剂将用于这些疾病及其他非恶性细胞过度增殖性疾病的治疗。

国际专利申请 WO 96/33977、WO 96/33978、WO 96/33979、WO 96/33980 及 WO 96/33981 公开了某些具有 4-位苯胺基取代基的喹唑啉衍生物具有受体酪氨酸激酶抑制活性。

G. W. Rewcastle 等在一篇综述中公开了各种喹唑啉衍生物的构效关系(*J. Med. Chem.* 1995, 38, 3428-3487), 包括许多 5-取代化合物。然而, 据称此类 5-取代化合物与 6-及 7-位取代的喹唑啉相比, 具有较低的体内 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂活性。

WO 96/09294 公开了 4-苯胺基喹唑啉衍生物, 包括作为蛋白质酪氨酸激酶抑制剂的 5-氯及 5-甲氧基取代的喹唑啉衍生物。

WO 96/15118 公开了某些在苯胺上由某些芳基或杂芳基取代的 4-苯胺基喹唑啉衍生物。据称这些化合物为 1 类受体酪氨酸激酶抑制剂。国际专利申请 WO 97/03069 也公开了某些 4-取代喹唑啉衍生物并声称此类化合物为 erbB2 酪氨酸激酶抑制剂。

WO 97/30034 描述了在苯胺上由某些芳基或杂芳基取代的 4-苯胺基喹唑啉衍生物，并也在喹唑啉 6-位由某些芳基或杂芳基取代。这些化合物也是 I 类受体酪氨酸激酶抑制剂。

然而，在 WO 96/15118、WO 97/03069 或 WO 97/30034 中未公开在喹唑啉环 5-位取代的化合物。

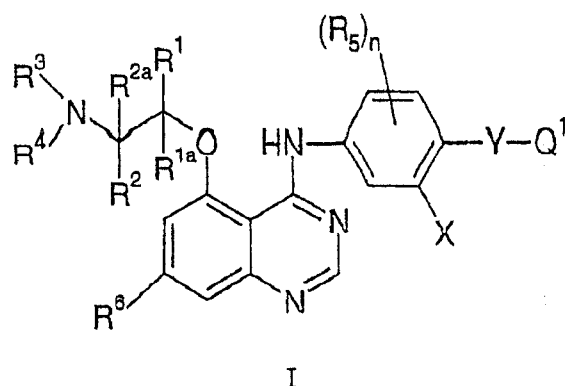
国际专利申请 WO 01/94341 公开了某些具有 5-取代基喹唑啉衍生物为非受体酪氨酸激酶 Src 族例如 c-Src、c-Yes 及 c-Fyn 的抑制剂。

无先有技术公开了于 5-位由取代或未取代的 2-氨基乙氧基取代的 4-苯胺基喹唑啉。

我们现在发现：意外地是某些 5-取代的喹唑啉衍生物具有有效的抗肿瘤活性。特别是本发明化合物为高度有效的 erbB2 酪氨酸激酶抑制剂，同时显示显著更低的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂活性。相应地，预期本发明化合物可用于选择性抑制 erbB2 酪氨酸激酶。没有期望本发明中公开的化合物仅通过作用于单一生物过程的优点而具有药理活性，认为化合物经由抑制涉及导致肿瘤细胞增殖的信号转导步骤的 erbB2 受体酪氨酸激酶而提供抗肿瘤作用。认为本发明化合物经由抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶而提供抗肿瘤作用，同时具有对其他激酶例如 EGFR 酪氨酸激酶较小有效抑制活性，因此对 erbB2 驱动的肿瘤潜在地提供有效的治疗。某些本发明化合物也展示出有利的物理性质，例如溶解性，同时保持高度的抗增殖活性。

此外，许多本发明化合物在 hERG 测试中无活性或仅有微弱活性。

根据本发明的第一方面，提供了式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐：



其中:

各 R^1 及 R^2 可相同或不同, 选自氢、羧基、氰基、甲酰基、(1-3C)烷基、(2-3C)烷酰基、(1-3C)烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(1-3C)烷基氨基甲酰基和 N,N-二-[(1-3C)烷基]氨基甲酰基;

各 R^{1a} 和 R^{2a} 可相同或不同, 选自氢和(1-3C)烷基;

各 R^3 和 R^4 可相同或不同, 选自氢、(1-3C)烷基和(2-4C)烯基;

且其中在任一 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 和 R^4 中的任何 CH 或 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、(1-3C)烷氧基、氨基、(2-3C)烷酰基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

X 选自氢、卤素、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基和(2-4C)炔基;

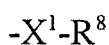
各 R^5 可相同或不同, 选自卤素、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基和(2-4C)炔基;

Y 选自直键、O、S、 $OC(R^7)_2$ 、 $SC(R^7)_2$ 、SO、 SO_2 、 $N(R^7)$ 、CO 和 $N(R^7)C(R^7)_2$, 其中各 R^7 独立为氢或(1-6C)烷基;

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,

且其中 Q^1 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 选自卤素、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)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯基氧基、(2-6C)炔基氧基、(1-6C)烷基巯基、(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、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)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)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，或选自下式的基团：



其中 X^1 为直键或选自 O、CO 和 $N(R^9)$ ，其中 R^9 为氢或(1-6C)烷基， R^8 为卤素-(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、(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、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

且其中 Q^1 上取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素或(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^6 选自氢、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯基氧基和(2-6C)炔基氧基，

且其中 R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在各所述 CH_2 或 CH_3 基团上具有一个或多个卤素或(1-6C)烷基取代基，或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基；

n 为 0、1、2 或 3。

根据本发明再一方面，提供了式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中各 X 、 R^5 、 Y 、 Q^1 、 R^6 和 n 具有上文中所定义的任

何含意;

各 R^1 和 R^2 可相同或不同, 选自氢、羧基、氰基、甲酰基、(1-3C)烷基、(2-3C)烷酰基、(1-3C)烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(1-3C)烷基氨基甲酰基和 N,N-二-[(1-3C)烷基]氨基甲酰基;

各 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 和 R^4 可相同或不同, 选自氢和(1-3C)烷基;

且其中在任一 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 和 R^4 中的任何 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、(1-3C)烷氧基、氨基、(2-3C)烷酰基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基。

在本说明书中, 一般术语“烷基”包括直链和支链烷基例如丙基、异丙基和叔丁基, 和(3-6C)环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。然而对个别烷基而言, 例如“丙基”仅特别指直链型, 对个别支链烷基而言, 例如“异丙基”仅特别指支链型, 而对个别环烷基而言, 例如“环己基”仅特别指 6 元环。类似的惯例应用于其他一般术语, 例如(1-6C)烷氧基包括甲氧基、乙氧基、环丙氧基和环戊氧基, (1-6C)烷氨基包括甲氨基、乙氨基、环丁氨基和环己氨基, 和二-[(1-6C)烷基]氨基包括二甲氨基、二乙氨基、N-环丁基-N-甲基氨基和 N-环己基-N-乙基氨基。

应理解: 在某些如上所定义的式 I 化合物的范围内由于有一个或多个不对称碳原子, 可存在光学活性或外消旋形式, 本发明在其定义中包括任何具有如上所提及活性的光学活性或外消旋形式。光学活性形式的合成可通过本领域中众所周知的标准有机化学技术进行, 例如通过从光学活性起始原料合成或通过外消旋形式的拆分。类似地, 如上所提及的活性可采用下文中提及的标准实验室技术评价。

应理解: 本发明在其定义中包括任何和所有具有如上所提及活性的式 I 化合物的互变异构体形式。

应理解: 至于某些式 I 化合物可以溶剂化形式以及非溶剂化形

式存在,例如水合形式,本发明包括任一和所有具有如上所提及活性的此类溶剂化形式。

上文和下文中提及的一般基团的合适值包括如下所提出的那些值。

任一 'R' 基团(R^1 - R^9)、X、Y 或 Q^1 中的任一各种基团的合适值包括: -

卤素: 氟、氯、溴和碘;

(1-6C)烷基: 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基;

(2-8C)烯基: 乙烯基、异丙烯基、烯丙基和丁-2-烯基;

(2-8C)炔基: 乙炔基、2-丙炔基和丁-2-炔基;

(1-6C)烷氧基: 甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基;

(2-6C)烯氧基: 烯氧基和烯丙氧基;

(2-6C)炔氧基: 乙炔氧基和 2-丙炔氧基;

(1-6C)烷硫基: 甲硫基、乙硫基和丙硫基;

(1-6C)烷亚磺酰基: 甲亚磺酰基和乙亚磺酰基;

(1-6C)烷磺酰基: 甲磺酰基和乙磺酰基;

(1-6C)烷基氨基: 甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基和丁氨基;

二-[(1-6C)烷基]氨基: 二甲氨基、二乙氨基、N-乙基-N-甲基氨基和二异丙氨基;

(1-6C)烷氧基羰基: 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基和叔丁氧基羰基;

N-(1-6C)烷基氨基甲酰基: N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N-丙基氨基甲酰基和 N-异丙基氨基甲酰基;

N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基: 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;

(2-6C)烷酰基: 乙酰基和丙酰基;

(2-6C)烷酰氧基: 乙酰氧基和丙酰氧基;

(2-6C)烷酰氨基: 乙酰氨基和丙酰氨基;

N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰氨基: N-甲基乙酰氨基和 N-甲基丙酰氨基;

(3-6C)烯酰氨基: 丙烯酰氨基、甲基丙烯酰氨基和丁烯酰氨基;

N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯酰氨基: N-甲基丙烯酰氨基和 N-甲基丁烯酰氨基;

(3-6C)炔酰氨基: 丙炔酰氨基;

N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰氨基: N-甲基丙炔酰氨基;

N-(1-6C)烷基氨磺酰基: N-甲基氨磺酰基和 N-乙基氨磺酰基;

N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基: N,N-二甲基氨磺酰基;

(1-6C)烷磺酰氨基: 甲磺酰氨基和乙磺酰氨基;

N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰氨基: N-甲基甲磺酰氨基和 N-甲基乙磺酰氨基;

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

N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基: 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;

N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基: 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;

卤素-(1-6C)烷基: 氯甲基、2-氯乙基、1-氯乙基和 3-氯丙基;

羟基-(1-6C)烷基: 羟甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、2-羟基丙基和 3-羟基丙基;

(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基: 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;

羧基-(1-6C)烷基: 羧甲基和 2-羧基乙基;

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

氨基甲酰基-(1-6C)烷基：氨基甲酰甲基和 2-氨基甲酰基乙基；

烷酰基-(1-6C)烷基：乙酰甲基和 2-乙酰基乙基；

N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基：N-甲基氨基甲酰甲基、N-乙基氨基甲酰甲基和 2-N-甲基氨基甲酰乙基；

N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基：N,N-二甲基氨基甲酰甲基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰甲基和 2-N,N-二乙基氨基甲酰乙基；

(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基：甲氧基羰基甲基、2-甲氧基羰基乙基和 2-乙氧基羰基乙基；

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

(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基：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；

当在本说明书中提及(1-3C)烷基或(1-4C)烷基时，应理解为此类基团指分别含最多达 3 或 4 个碳原子的烷基，例如甲基、乙基、异丙基或，在 C4 烷基的情况下指丁基和叔丁基。类似的惯例适用于如上所列的其他基团，例如(1-3C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基和(2-3C)烷酰基。

如上文中所定义，当在式 Y 基团例如为 $OC(R^7)_2$ 连接基团时，是 $OC(R^7)_2$ 连接基团的氧原子而不是碳原子与式 I 中的苯环相连接，碳原子与 Q^1 基团连接。当 Y 为 $SC(R^7)_2$ 或 $N(R^7)C(R^7)_2$ 时应用类似的惯例。

如上文中所定义，当在 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 或 R^4 基团内任何 CH 或 CH_2 或 CH_3 基团任选在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 基团上具有一个或多个卤素取代基时，在各所述 CH 基团上合适的有 1 个卤素取代基，在各所述 CH_2 基团上合适的有 1 或 2 个卤素取代基，而在各所述 CH_3 基团上合适的有 1、2 或 3 个此类取代基。

如上文中所定义，当在 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 或 R^4 基团内任何 CH 或 CH_2 或 CH_3 基团在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 基团上任选带如上文

中所定义的取代基时，所形成的合适取代基包括例如羟基-取代的烷基例如羟甲基或 2-羟基乙基，卤素取代的烷基例如二氟甲基、三氟甲基和 2,2-二氟乙基，(1-3C)烷氧基取代的烷基例如 2-甲氧基乙基或氨基取代的烷基例如 2-氨基乙基。

如上文中所定义，当在 Q^1 上的取代基内任何 CH_2 或 CH_3 基团在各所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选带如上文中所定义的取代基时，所形成的合适取代基包括例如羟基-取代的烷基例如羟甲基或 2-羟基乙基，羟基取代的(2-6C)烷酰基例如羟乙酰基，卤素取代的烷基例如二氟甲基和 2,2-二氟乙基，卤素取代的(2-6C)烷酰基例如氟乙酰基或三氟乙酰基，氨基取代的烷基例如 2-氨基乙基或氨基取代的(2-6C)烷酰基如氨基乙酰基。

类似原则应用于 R^6 基团内的取代基。

合适的式 I 喹唑啉衍生物药学上可接受的盐为例如式 I 喹唑啉衍生物的酸加成盐，例如与无机酸或有机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、三氟乙酸、柠檬酸或马来酸的酸加成盐；或例如具有充分酸性的式 I 喹唑啉衍生物的盐，例如碱金属盐或碱土金属盐例如钙或镁盐，或铵盐，或有机碱例如甲胺、二甲胺、三甲胺、吡啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺的盐。

本发明特别新的化合物包括例如式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中，除非另外说明，各 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 n 、 X 、 Y 和 Q^1 具有任一上文中所定义的含义或具有下文中段落(a)-(xxxxxxx)所定义的含义：

- (a) 各 R^{1a} 和 R^{2a} 可相同或不同，选自氢和甲基；
- (b) R^{1a} 为(1-3C)烷基(特别是甲基)， R^{2a} 为氢；
- (c) R^{2a} 为(1-3C)烷基(特别是甲基)， R^{1a} 为氢；
- (d) R^{1a} 和 R^{2a} 均为氢；
- (e) R^1 选自氢和(1-3C)烷基(特别是氢和甲基)；
- (f) R^2 选自氢和(1-3C)烷基(特别是氢和甲基)；

(g) R^1 选自氢和(1-3C)烷基, 且

R^2 选自氢、羧基、氰基、(1-3C)烷基、(2-3C)烷酰基、(1-3C)烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(1-3C)烷基氨基甲酰基和 N,N-二-[(1-3C)烷基]氨基甲酰基,

其中在任一 R^1 和 R^2 中的任何 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、(1-3C)烷氧基、氨基、(2-3C)烷酰基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

(h) R^1 选自氢、甲基和乙基, 且

R^2 选自氢、羧基、氰基、甲基、乙基、乙酰基、甲氧基羰基、氨基甲酰基、N-甲基氨基甲酰基和 N,N-二-甲基氨基甲酰基,

其中在任一 R^1 和 R^2 内的与两个碳原子连接的任何 CH_2 或与碳原子连接的任何 CH_3 任选在各所述 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、(1-3C)烷氧基、氨基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

(i) R^1 选自氢、甲基和乙基,

R^2 选自氢、羧基、氰基、甲基、乙基、乙酰基、甲氧基羰基、氨基甲酰基、N-甲基氨基甲酰基和 N,N-二-甲基氨基甲酰基, 和

R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

(j) R^1 和 R^{1a} 为氢,

R^2 选自氢、羧基、氰基、甲基、乙基、乙酰基、甲氧基羰基、氨基甲酰基、N-甲基氨基甲酰基和 N,N-二-甲基氨基甲酰基, 和

R^{2a} 选自氢和(1-3C)烷基;

(k) R^2 选自氢和(1-3C)烷基, 和

R^1 选自氢、羧基、氰基、(1-3C)烷基、(2-3C)烷酰基、(1-3C)烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(1-3C)烷基氨基甲酰基和 N,N-二-[(1-3C)烷基]氨基甲酰基,

其中在任一 R^1 和 R^2 中的任何 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH_2 或 CH_3

上具有一个或多个(例如 1,2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、(1-3C)烷氧基、氨基、(2-3C)烷酰基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

(l) R^2 选自氢、甲基和乙基, 和

R^1 选自氢、羧基、氰基、甲基、乙基、乙酰基、甲氧基羰基、氨基甲酰基、N-甲基氨基甲酰基和 N,N-二-甲基氨基甲酰基,

其中在任一 R^1 和 R^2 内的与两个碳原子连接的任何 CH_2 或与碳原子连接的任何 CH_3 任选在各所述 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1, 2 或 3)卤素取代基或选自羟基、(1-3C)烷氧基、氨基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

(m) R^2 选自氢、甲基和乙基,

R^1 选自氢、羧基、氰基、甲基、乙基、乙酰基、甲氧基羰基、氨基甲酰基、N-甲基氨基甲酰基和 N,N-二-甲基氨基甲酰基, 和

R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

(n) R^2 和 R^{2a} 为氢,

R^1 选自氢、羧基、氰基、甲基、乙基、乙酰基、甲氧基羰基、氨基甲酰基、N-甲基氨基甲酰基和 N,N-二-甲基氨基甲酰基, 和

R^{1a} 选自氢和(1-3C)烷基;

(o) R^1 为氢或甲基, R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

(p) R^2 为氢或甲基, R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

(q) 各 R^1 和 R^{1a} 可相同或不同, 选自氢和甲基, 和 R^{2a} 为氢;

(r) 各 R^2 和 R^{2a} 可相同或不同, 选自氢和甲基, 和 R^{1a} 为氢;

(s) R^1 为(1-3C)烷基, R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

(t) R^2 为(1-3C)烷基, R^1 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

(u) 各 R^1 和 R^{1a} 可相同或不同, 选自(1-3C)烷基, 和 R^2 和 R^{2a} 为氢;

(v) 各 R^2 和 R^{2a} 可相同或不同, 选自(1-3C)烷基, 和 R^1 和 R^{1a} 为氢;

(w) R^1 为甲基, R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

(x) R^2 为甲基, R^1 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

(y) R^1 和 R^{1a} 为甲基, R^2 和 R^{2a} 为氢;

(z) R^2 和 R^{2a} 为甲基, R^1 和 R^{1a} 为氢;

(aa) 各 R^3 和 R^4 可相同或不同, 选自氢和(1-3C)烷基,

其中在任一 R^3 和 R^4 中的任何 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH_2 或 CH_3 上具有选自氰基和(2-3C)烷酰基的取代基, 及其中在任一 R^3 和 R^4 中不与氮原子连接的任何 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、(1-3C)烷氧基、氨基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

(bb) 各 R^3 和 R^4 可相同或不同, 选自氢、(1-3C)烷基和(2-4C)烯基,

其中在任一 R^3 和 R^4 中的任何 CH 或 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 上具有选自氰基和(2-3C)烷酰基的取代基, 及其中在任一 R^3 和 R^4 中不与氮原子连接的任何 CH 或 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、(1-3C)烷氧基、氨基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

(cc) 各 R^3 和 R^4 可相同或不同, 选自氢和(1-3C)烷基,

其中在任一 R^3 和 R^4 中的任何 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH_2 或 CH_3 上具有选自氰基和乙酰基的取代基, 及其中在任一 R^3 和 R^4 中不与氮原子连接的任何 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)选自氟和氯的取代基, 或选自羟基和甲氧基的取代基;

(dd) 各 R^3 和 R^4 可相同或不同, 选自氢、(1-3C)烷基和(2-4C)烯基,

及其中在任一 R^3 和 R^4 中的任何 CH 或 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 上具有选自氰基和乙酰基的取代基, 及其中在任一 R^3 和 R^4 中不与氮原子连接的任何 CH 或 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)选自氟和氯的取代基, 或选自羟基和甲氧基的取代基;

(ee) 各 R^3 和 R^4 可相同或不同, 选自(1-3C)烷基,

及其中在任一 R^3 和 R^4 中的任何 CH 或 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个选自羟基和(1-3C)烷氧基的取代基;

(ff) R^3 选自氢、甲基和乙基;

(gg) R^3 选自氢和甲基;

(hh) R^3 选自甲基和乙基;

(ii) R^3 选自氢和甲基, R^4 为(1-3C)烷基,

及其中在任一 R^3 和 R^4 中不与氮原子连接的任何 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、(1-3C)烷氧基、氨基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

(jj) R^3 选自甲基和乙基(特别是甲基), R^4 选自(1-3C)烷基和(2-4C)烯基,

及其中在任一 R^3 和 R^4 中不与氮原子连接的任何 CH 或 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、(1-3C)烷氧基、氨基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

(kk) R^3 选自氢和甲基(特别是甲基), R^4 为(1-3C)烷基,

及其中在任一 R^3 和 R^4 中不与氮原子连接的任何 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)选自氟和氯的取代基或选自羟基和氰基的取代基;

(ll) R^3 选自甲基和乙基(特别是甲基), R^4 选自(1-3C)烷基和(2-4C)

烯基,

及其中在任一 R^3 和 R^4 中不与氮原子连接的任何 CH 或 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)选自氟和氯的取代基或选自羟基、甲氧基和氰基的取代基;

(mm) R^3 选自氢和甲基(特别是甲基), R^4 为(1-2C)烷基,

及其中在任一 R^3 和 R^4 中不与氮原子连接的任何 CH_3 任选在各 CH_3 上具有选自氟、氯、羟基、氰基和甲氧基的取代基;

(nn) R^3 选自甲基和乙基(特别是甲基), R^4 为(1-2C)烷基,

及其中在任一 R^3 和 R^4 中不与氮原子连接的任何 CH_3 任选在各 CH_3 上具有选自氟、氯、羟基、氰基和甲氧基的取代基;

(oo) R^3 选自甲基和乙基(特别是甲基), R^4 为(2-4C)烯基,

及其中在任一 R^3 和 R^4 中不与氮原子连接的任何 CH 或 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)选自氟和氯的取代基或选自羟基、甲氧基和氰基的取代基;

(pp) R^3 为甲基, R^4 选自甲基、乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、氰基甲基和 2-氰基乙基;

(qq) R^3 为甲基, R^4 选自甲基、乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、丙烯基、氰基甲基和 2-氰基乙基;

(rr) R^3 为甲基, R^4 选自甲基、乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基和丙烯基;

(ss) R^3 为甲基, R^4 选自甲基和 2-羟基乙基;

(tt) R^3 为甲基, R^4 选自甲基和丙烯基;

(uu) R^3 为甲基, R^4 选自甲基和 2-甲氧基乙基;

(vv) R^3 为甲基, R^4 选自甲基和乙基;

(ww) R^3 和 R^4 为甲基;

(xx) R^3 为乙基, R^4 为 2-羟基乙基;

(yy) 各 R^3 和 R^4 可相同或不同, 选自氢、甲基、乙基和 2-羟基乙基;

(zz) 各 R^3 和 R^4 可相同或不同, 选自氢、甲基、乙基、丙烯基、2-甲氧基乙基和 2-羟基乙基;

(aaa) 各 R^3 和 R^4 可相同或不同, 选自甲基、乙基、丙烯基、2-甲氧基乙基和 2-羟基乙基;

(bbb) R^3 为甲基, R^4 选自甲基、乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、氰基甲基和 2-氰基乙基和(i) R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢, 或(ii) R^1 为甲基且 R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢, 或(iii) R^1 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢且 R^2 为甲基;

(ccc) R^3 为甲基, R^4 选自甲基、乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、丙烯基、氰基甲基和 2-氰基乙基和(i) R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢, 或(ii) R^1 为甲基且 R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢, 或(iii) R^1 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢且 R^2 为甲基, 或(iv) R^1 和 R^{1a} 为甲基且 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(v) R^1 和 R^{1a} 为氢且 R^2 和 R^{2a} 为甲基;

(ddd) R^3 为甲基, R^4 选自甲基、乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基和丙烯基和(i) R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢, 或(ii) R^1 为甲基且 R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢, 或(iii) R^1 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢且 R^2 为甲基, 或(iv) R^1 和 R^{1a} 为甲基且 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(v) R^1 和 R^{1a} 为氢且 R^2 和 R^{2a} 为甲基;

(eee) R^3 和 R^4 为甲基和(i) R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢, 或(ii) R^1 为甲基且 R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢, 或(iii) R^1 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢且 R^2 为甲基, 或(iv) R^1 和 R^{1a} 为甲基且 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(v) R^1 和 R^{1a} 为氢且 R^2 和 R^{2a} 为甲基;

(fff) R^3 为乙基, R^4 为 2-羟基乙基和(i) R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢, 或(ii) R^1 为甲基且 R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢, 或(iii) R^1 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢且 R^2 为甲基, 或(iv) R^1 和 R^{1a} 为甲基且 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(v) R^1 和 R^{1a} 为氢且 R^2 和 R^{2a} 为甲基;

(ggg) X 选自氢、卤素、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基和(2-4C)炔基;

(hhh) X 选自氢、卤素、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(iii) X 选自氢、卤素、(1-4C)烷氧基和(2-4C)炔基;

(jjj) X 选自氢和卤素;

(kkk)X 选自氢、氟、氯和溴;

(lll)X 选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和乙炔基;

(mmm)X 选自氢、氟、氯、甲基和甲氧基;

(nnn)X 选自氢、氯、甲基和甲氧基;

(ooo)X 选自氢、氟、氯和甲氧基;

(ppp)X 选自氢、氟、氯和甲基;

(qqq)X 选自氢、氯和甲氧基;

(rrr)X 选自氢、氯和甲基;

(sss)X 选自氢和氯;

(ttt)X 选自甲基和氯;

(uuu)X 选自甲氧基和氯;

(vvv)X 为氢;

(www)X 为氯;

(xxx)X 为氟;

(yyy)X 为甲基;

(zzz)X 为甲氧基;

(aaaa)Y 选自 O、S、 $\text{OC}(\text{R}^7)_2$ 和 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^7)_2$, 其中各 R^7 独立为氢或(1-4C)烷基;

(bbbb)Y 选自 O、S 和 $\text{OC}(\text{R}^7)_2$, 其中各 R^7 独立为氢或(1-4C)烷基;

(cccc)Y 选自 S 和 $\text{OC}(\text{R}^7)_2$, 其中各 R^7 独立为氢或(1-4C)烷基;

(dddd)Y 选自 O 和 $\text{OC}(\text{R}^7)_2$, 其中各 R^7 独立为氢或(1-4C)烷基;

(eeee)Y 选自 O、S、 OCH_2 和 NHCH_2 ;

(ffff)Y 选自 O、S 和 OCH_2 ;

(gggg)Y 选自 S 和 OCH_2 ;

(hhhh)Y 选自 O 和 OCH_2 ;

(iiii)Y 为 0;

(jjjj)Y 为 S;

(kkkk)Y 为 OCH_2 ;

(llll)Y 为 OCH_2 和 X 选自氢、甲基、甲氧基、氟和氯;

(mmmm)Y 为 OCH_2 和 X 选自甲基和氯;

(nnnn)Y 为 OCH_2 和 X 选自氢和氯;

(oooo)Y 为 OCH_2 和 X 选自甲氧基和氯;

(pppp)Y 为 OCH_2 和 X 为氯;

(qqqq)Y 为 OCH_2 和 X 为甲基;

(rrrr)Y 为 S 和 X 为氯;

(ssss)Y 为 O 和 X 选自氯和甲氧基;

(tttt)Y 为 O 和 X 为氯;

(uuuu)Y 为 O 和 X 为甲氧基;

(vvvv)n 为 0、1 或 2 和各 R^5 可相同或不同, 选自卤素;

(wwww)n 为 0 或 1 和 R^5 选自氟和氯;

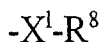
(xxxx)n 为 0;

(yyyy)n 为 1 和 R^5 为氟或氯, 和 R^5 位于 NH 基团的邻位;

(zzzz) 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、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基和异噁唑-5-基,

及其中 Q^1 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 选自卤素、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)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯基氧基、(2-6C)炔基氧基、(1-6C)烷基硫基、(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、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)烯酰基氨基、N-(1-6C)

烷基-(3-6C)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)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，或选自下式的基团：



其中 X^1 为直键或选自 O、CO 和 $N(R^9)$ ，其中 R^9 为氢或(1-6C)烷基， R^8 为卤素-(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、(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、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

及其中在 Q^1 上取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素或(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；

(aaaaa) 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、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基和异噁唑-5-基，

及其中 Q^1 任选具有一个或多个取代基(例如 1、2 或 3)，可相同或不同，如上述(zzzz)中所定义；

(bbbbbb) Q^1 选自苯基、2-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、1H-吡唑-3-基、1H-咪唑-2-基、1,3-噁唑-2-基和异噁唑-3-基，

及其中 Q^1 任选具有一个或多个取代基(例如 1、2 或 3)，可相同或不同，如上述(zzzz)中所定义；

(ccccc)Q¹ 选自苯基、2-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、1H-吡唑-3-基、1H-咪唑-2-基和异噁唑-3-基,

及其中 Q¹ 任选具有一个或多个取代基(例如 1、2 或 3), 可相同或不同, 如上述(zzzz)中所定义;

(dddd)Q¹ 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基、1H-咪唑-2-基和异噁唑-3-基,

及其中 Q¹ 任选具有一个或多个取代基(例如 1、2 或 3), 可相同或不同, 如上述(zzzz)中所定义;

(eeee)Q¹ 为苯基, 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 如上述(zzzz)中所定义;

(ffff)Q¹ 为吡嗪基(特别是 2-吡嗪基), 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 如上述(zzzz)中所定义;

(gggg)Q¹ 为 1H-咪唑基(特别是 1H-咪唑-2-基), 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 如上述(zzzz)中所定义;

(hhhh)Q¹ 为 1H-吡唑基(特别是 1H-吡唑-3-基), 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 如上述(zzzz)中所定义;

(iiii)Q¹ 为异噁唑基(特别是异噁唑-3-基), 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 如上述(zzzz)中所定义;

(jjjj)Q¹ 为吡啶基(特别是 2-吡啶基), 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 如上述(zzzz)中所定义;

(kkkk)Q¹ 为 1,3-噻唑基(特别是 1,3-噻唑-4-基或 1,3-噻唑-5-基), 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 如上述(zzzz)中所定义;

(llll) Q¹ 选自苯基、2-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、1H-吡唑-3-基、1H-咪唑-2-基和异噁唑-3-基,

及其中 Q¹ 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 选自卤素、羟基、氰基、羧基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)

烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷基硫基、(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)烷酰基氧基、(2-4C)烷酰基氨基、N-(1-4C)烷基-(2-4C)烷酰基氨基、卤素-(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;

(mmmm) Q¹选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基、1H-咪唑-2-基和异噁唑-3-基,

及其中 Q¹任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 如上述(IIII)中所定义;

(nnnn) Q¹选自苯基、2-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、1H-吡唑-3-基、1H-咪唑-2-基和异噁唑-3-基,

及其中 Q¹任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 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、甲基硫基、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、氰基甲基、2-氰基乙基、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;

(oooo)Q¹ 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基和 3-异噁唑基,

及其中 Q¹ 任选具有 1、2 或 3 个可相同或不同的取代基, 如上述 (nnnnn) 中所定义;

(ppppp)Q¹ 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1H-咪唑-2-基和 3-异噁唑基,

及其中 Q¹ 任选具有 1、2 或 3 个可相同或不同的取代基, 如上述 (nnnnn) 中所定义;

(qqqqq)Q¹ 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基和 3-异噁唑基,

及其中 Q¹ 任选具有 1、2 或 3 个可相同或不同的取代基, 选自卤素、羟基、氨基、N-(1-4C)烷基氨基、N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基、氰基、硝基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、卤素-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基和氰基-(1-4C)烷基;

(rrrrr)Q¹ 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1H-咪唑-2-基和 3-异噁唑基,

及其中 Q¹ 任选具有 1、2 或 3 个可相同或不同的取代基, 如上述 (qqqqq) 中所定义;

(sssss)Q¹ 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基和 3-异噁唑基,

及其中 Q¹ 任选具有 1、2 或 3 个可相同或不同的取代基, 选自卤素、羟基、氰基、硝基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(ttttt)Q¹ 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1H-咪唑-2-基和 3-异噁唑基,

及其中 Q¹ 任选具有 1、2 或 3 个可相同或不同的取代基, 如上述 (sssss) 中所定义;

(uuuuu)Q¹ 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基和 3-异

噻唑基,

及其中 Q^1 任选具有 1、2 或 3 个(特别是 1 或 2)可相同或不同的取代基, 选自氟、氯、氰基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(vvvvv) 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、1H-咪唑-2-基和 3-异噻唑基,

及其中 Q^1 任选具有 1、2 或 3 个(特别是 1 或 2)可相同或不同的取代基, 如上述(uuuuu)中所定义;

(wwwww) 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、1H-咪唑-2-基和 3-异噻唑基,

及其中 Q^1 任选具有 1、2 或 3 个(特别是 1 或 2)可相同或不同的取代基, 选自氟和(1-4C)烷基(特别是甲基);

(xxxxx) Q^1 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基和 3-异噻唑基,

及其中 Q^1 任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)可相同或不同的取代基, 选自卤素、羟基、氰基、羧基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷基硫基、(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)烷酰基氧基、(2-4C)烷酰基氨基、N-(1-4C)烷基-(2-4C)烷酰基氨基、卤素-(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 NN-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

和 Y 为 OCH_2 ;

(yyyyy) 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 3-异噻唑基,

及其中 Q^1 任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)可相同或不同的取代基, 如上述(xxxxx)中所定义,

和 Y 为 OCH_2 ;

(zzzzz)Q¹选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基和3-异噁唑基,

及其中 Q¹任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)可相同或不同的取代基,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,

和 Y 为 OCH₂;

(aaaaa) Q¹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3-异噁唑基,

及其中 Q¹任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)可相同或不同的取代基,如上述(zzzzz)中所定义,

和 Y 为 OCH₂;

(bbbbbb)Q¹选自苯基、2-吡啶基和2-吡嗪基,

及其中 Q¹任选具有 1 或 2 个可相同或不同的卤素取代基,(特别是氟或氯,更特别是氟),

和 Y 为 OCH₂;

(cccccc)Q¹为 3-氟苯基和 Y 为 OCH₂;

(dddddd)Q¹为 3-异噁唑基,

及其中 Q¹任选具有 1 或 2 个(1-4C)烷基取代基(特别是甲基),

和 Y 为 OCH₂;

(eeeeee)Q¹选自 3-氟苯基、2-吡啶基和2-吡嗪基,

和 Y 为 OCH₂;

(ffffff)Q¹选自 1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基、5-甲基-异噁唑-3-基、3-氟苯基、2-吡啶基和2-吡嗪基,

和 Y 为 OCH₂;

(gggggg)Q¹选自 2-吡啶基和2-吡嗪基和 Y 为 OCH₂;

(hhhhhh)Q¹为 5-甲基-异噁唑-3-基和 Y 为 OCH₂;

(iiiiii) Q¹为 1H-咪唑-2-基,任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)可相同或不同的取代基,选自卤素、羟基、氰基、羧基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷

基硫基、(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)烷酰基氧基、(2-4C)烷酰基氨基、N-(1-4C)烷基-(2-4C)烷酰基氨基、卤素-(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,

和 Y 为 S;

(jjjjj)Q¹ 为 1H-咪唑-2-基, 任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)可相同或不同的取代基, 选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烷酰基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基,

和 Y 为 S;

(kkkkkk)Q¹ 为 1-甲基-1H-咪唑-2-基和 Y 为 S;

(lllll)Q¹ 选自苯基和 2-吡啶基,

及其中 Q¹ 任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)可相同或不同的取代基, 选自卤素、羟基、氰基、羧基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷基硫基、(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)烷酰基氧基、(2-4C)烷酰基氨基、N-(1-4C)烷基-(2-4C)烷酰基氨基、卤素-(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,

和 Y 为 O;

(mmmmm)Q¹ 选自苯基和 2-吡啶基,

及其中 Q¹ 任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)可相同或不同的

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,

和 Y 为 O;

(nnnnnn)Q¹ 选自苯基和 2-吡啶基,

及其中 Q¹ 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的卤素取代基, (特别是氟或氯, 更特别是氟),

和 Y 为 O;

(oooooo)Q¹ 选自苯基和 2-吡啶基和 Y 为 O;

(pppppp)Q¹ 为苯基, 任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)可相同或不同的取代基, 选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(2-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基;

(qqqqqq)Q¹ 为苯基, 任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)可相同或不同的取代基, 选自氟、氯、溴、氰基、甲基和甲氧基;

(rrrrrr)Q¹ 为苯基, 具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基, 选自卤素(特别是氟和氯, 更特别是氟);

(ssssss)Q¹ 为 3-氟苯基;

(tttttt)Q¹ 为苯基;

(uuuuuu)Q¹ 为 2-吡啶基, 任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)可相同或不同的取代基, 选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(2-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基;

(vvvvvv)Q¹ 为 2-吡啶基, 任选具有 1 或 2 个选自(1-4C)烷基的取代基;

(wwwwww)Q¹ 为 2-吡啶基, 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基, 选自氟、氯、溴、氰基、甲基和甲氧基;

(xxxxxx)Q¹ 为 2-吡啶基;

(yyyyyy)Q¹ 为 2-吡啶基, 任选具有一个或多个可相同或不同的取

代基(例如 1、2 或 3 个),选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(2-4C)烷酰基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基;

(zzzzzz) Q^1 为 2-吡嗪基,任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基,选自羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(aaaaaaa) Q^1 为 2-吡嗪基,任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基,选自氟、氯、溴、氰基、甲基和甲氧基;

(bbbbbbb) Q^1 为 2-吡嗪基;

(ccccccc) Q^1 为 1H-咪唑-2-基,任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)可相同或不同的取代基,选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(2-4C)烷酰基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基;

(ddddddd) Q^1 为 1H-咪唑-2-基,任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基,选自(1-4C)烷基;

(eeeeeee) Q^1 为 1H-咪唑-2-基,在 1-位具有(1-4C)烷基和任选还具有选自(1-4C)烷基的取代基;

(ffffff) Q^1 为 1H-咪唑-2-基,在 1-位具有选自甲基和乙基的取代基,及其中 Q^1 任选还具有选自氟、氯和(1-4C)烷基的取代基;

(ggggggg) Q^1 选自 1H-咪唑-2-基和 1-甲基-1H-咪唑-2-基,

(hhhhhhh) Q^1 为 1-甲基-1H-咪唑-2-基;

(iiiiiii) Q^1 为 3-异噁唑基,任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基,选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(2-4C)烷酰基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基;

(jjjjjjj) Q^1 为 3-异噁唑基,任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基,选自(1-4C)烷基;

(kkkkkkk) Q^1 为 5-甲基-3-异噁唑基;

(lllllll) Q^1 选自 1,3-噁唑-4-基和 1,3-噁唑-5-基,及其中 Q^1 任选具

有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3),选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(2-4C)烷酰基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基;

(mmmmmm)Q¹选自 1,3-噻唑-4-基和 1,3-噻唑-5-基,及其中 Q¹任选具有 1 或 2 个选自(1-4C)烷基的取代基;

(nnnnnn)Q¹选自 1,3-噻唑-4-基和 1,3-噻唑-5-基,及其中 Q¹任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基,选自氟、氯、溴、氰基、甲基和甲氧基;

(ooooooo)Q¹为 1,3-噻唑-4-基;

(ppppppp)Q¹为 1,3-噻唑-5-基;

(qqqqqqq)Q¹选自 3-氟苯基、2,3-二氟苯基、2-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、1-甲基-1H-吡唑-3-基、1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-咪唑-2-基和 5-甲基-3-异噁唑基;

(rrrrrr)Q¹选自 3-氟苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1-甲基-1H-咪唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和 5-甲基-3-异噁唑基;

(sssssss)Q¹选自 3-氟苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1-甲基-1H-咪唑-2-基和 5-甲基-3-异噁唑基;

(tttttt)R⁶选自氢、(1-6C)烷氧基和(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷氧基,

及其中 R⁶取代基内任何连接 2 个碳原子的 CH₂ 基团或和连接碳原子的 CH₃ 基团任选在各所述 CH₂ 或 CH₃ 基团上具有一个或多个可相同或不同的取代基,选自氟和氯,或任选具有羟基取代基,例如 R⁶选自氢、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、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、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基和 3-羟基-3-甲基丁氧基;

(uuuuuuu)R⁶选自氢、(1-4C)烷氧基和(1-4C)烷氧基(1-4C)烷氧基;

(vvvvvvv)R⁶选自氢、甲氧基、乙氧基和 2-甲氧基乙氧基;

(wwwwwww)R⁶为(1-4C)烷氧基(特别是甲氧基); 和

(xxxxxxx)R⁶ 为氢。

本发明的再一方面为式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐

其中:

各 R¹ 和 R² 可相同或不同, 选自氢、羧基、氰基、甲酰基、(1-3C)烷基、(2-3C)烷酰基、(1-3C)烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(1-3C)烷基氨基甲酰基和 N,N-二-[(1-3C)烷基]氨基甲酰基;

各 R^{1a} 和 R^{2a} 可相同或不同, 选自氢和(1-3C)烷基;

各 R³ 和 R⁴ 可相同或不同, 选自(1-3C)烷基和(2-4C)烯基;

且其中在任一 R¹、R^{1a}、R²、R^{2a}、R³ 和 R⁴ 中的任何 CH 或 CH₂ 或 CH₃ 在各所述 CH 或 CH₂ 或 CH₃ 上任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、(1-3C)烷氧基、氨基、(2-3C)烷酰基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

X 选自氢、卤素、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基和(2-4C)炔基;

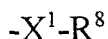
各 R⁵ 可相同或不同, 选自卤素、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基和(2-4C)炔基;

Y 选自直键、O、S、OC(R⁷)₂、SC(R⁷)₂、SO、SO₂、N(R⁷)、CO 和 N(R⁷)C(R⁷)₂, 其中各 R⁷ 独立为氢或(1-6C)烷基;

Q¹ 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噁唑基、1H-咪唑基、1H-吡唑基、1,3-噁唑基和异噁唑基,

且其中 Q¹ 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 选自卤素、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)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯基氧基、(2-6C)炔基氧基、(1-6C)烷基巯基、(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、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基

氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)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)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，或选自下式的基团：



其中 X^1 为直键或选自 O、CO 和 $N(R^9)$ ，其中 R^9 为氢或(1-6C)烷基， R^8 为卤素-(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、(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、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

且其中 Q^1 上取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 任选在各所述 CH_2 或 CH_3 上具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素或(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^6 选自氢、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯基氧基和(2-6C)炔基氧基，

其中 R^6 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在各所述 CH_2 或 CH_3 基团上具有一个或多个卤素或(1-6C)烷基取代基，或选自羟基和(1-6C)烷氧基的取代基；

n 为 0、1、2 或 3。

本发明的再一方面为式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐

其中：

各 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可相同或不同，选自氢和(1-3C)烷基，

且其中在任一 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的任何 CH_2 或 CH_3 在各所述 CH_2

或 CH_3 上任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、(1-3C)烷氧基、氨基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

X 选自氢、氟、氯和甲氧基;

R^5 选自氟和氯;

Y 选自 O、S 和 OCH_2 (特别是 S 和 OCH_2 , 更特别是 OCH_2);

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、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基和异噁唑-5-基,

且其中 Q^1 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 选自卤素、羟基、氰基、羧基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷基硫基、(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)烷酰基氧基、(2-4C)烷酰基氨基、N-(1-4C)烷基-(2-4C)烷酰基氨基、卤素-(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;

R^6 选自氢、(1-4C)烷氧基和(1-4C)烷氧基(1-4C)烷氧基(特别是 R^6 为氢或甲氧基, 更特别是 R^6 为氢); 和

n 为 0 或 1(特别是 n 为 0)。

在本发明实施方案的一方面中, 当 n 为 1 时, R^5 可位于 NH 基团的邻位。在本发明实施方案的另一方面中, 当 n 为 1 时, R^5 位于 Y- Q^1 基团的邻位。

根据本发明的再一方面提供了如上文中所定义的式 I 噻唑啉衍

生物或其药学上可接受的盐，其中：

(i)各 R^1 和 R^2 可相同或不同，选自氢和(1-3C)烷基且 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢，或(ii)各 R^1 和 R^{1a} 可相同或不同，选自(1-3C)烷基且 R^2 和 R^{2a} 为氢，或(iii) R^1 和 R^{1a} 为氢且各 R^2 和 R^{2a} 可相同或不同，选自(1-3C)烷基；

各 R^3 和 R^4 可相同或不同，选自氢、(1-3C)烷基和(2-4C)烯基，

且其中在任一 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 和 R^4 中的任何 CH 或 CH_2 或 CH_3 在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 上任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、(1-3C)烷氧基、氨基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基氨基]的取代基；

X 选自氢、氟、氯、甲基和甲氧基；

R^5 选自氟和氯；

Y 选自 O、S 和 OCH_2 (特别是 S 和 OCH_2 ，更特别是 OCH_2)；

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、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基和异噁唑-5-基，

且其中 Q^1 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3)，选自卤素、羟基、氰基、羧基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷基硫基、(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)烷酰基氧基、(2-4C)烷酰基氨基、N-(1-4C)烷基-(2-4C)烷酰基氨基、卤素-(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；

R^6 选自氢、(1-4C)烷氧基和(1-4C)烷氧基(1-4C)烷氧基(特别是 R^6 为氢或甲氧基，更特别是 R^6 为氢)；和

n 为 0 或 1(特别是 n 为 0)。

在本发明实施方案的一方面中, 当 n 为 1 时, R^5 可位于 NH 基团的邻位。在本发明实施方案的另一方面中, 当 n 为 1 时, R^5 位于 Y- Q^1 基团的邻位。

根据本发明的再一方面提供了如上文中所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

各 R^1 和 R^2 选自氢和甲基, 条件是 R^1 和 R^2 不均为甲基;

各 R^3 和 R^4 可相同或不同, 选自氢和(1-3C)烷基;

且其中在任一 R^3 和 R^4 中的任何不与氮原子连接的 CH_2 或 CH_3 在各所述 CH_2 或 CH_3 上任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

X 选自氢、氟、氯和甲氧基;

Y 选自 S 和 OCH_2 ;

Q^1 选自苯基、2-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、1H-吡唑-3-基、1H-咪唑-2-基和异噁唑-3-基,

且其中 Q^1 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基, 选自卤素、羟基、氰基、硝基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基(特别是 Q^1 任选具有 1 或 2 个取代基, 可相同或不同, 选自氟和(1-4C)烷基);

R^6 为氢; 和

n 为 0。

根据本发明的再一方面提供了如上文中所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

(i)各 R^1 和 R^2 选自氢和甲基, 条件是 R^1 和 R^2 不均为甲基, R^{1a} 和 R^{2a} 为氢, 或(ii) R^1 和 R^{1a} 为甲基且 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(iii) R^1 和 R^{1a} 为氢且 R^2 和 R^{2a} 为甲基;

各 R^3 和 R^4 可相同或不同, 选自氢、(1-3C)烷基和(2-4C)烯基;

且其中在任一 R^3 和 R^4 中的任何不与氮原子连接的 CH 或 CH_2 或 CH_3 在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 上任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

X 选自氢、氟、氯、甲基和甲氧基;

Y 选自 O、S 和 OCH_2 (特别是 S 和 OCH_2 , 更特别是 OCH_2);

Q^1 选自苯基、2-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、1H-吡唑-3-基、1H-咪唑-2-基和异噁唑-3-基,

且其中 Q^1 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基, 选自卤素、羟基、氰基、硝基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基(特别是 Q^1 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基, 选自氟和(1-4C)烷基);

R^6 为氢; 和

n 为 0。

根据本发明的再一方面提供了如上文中所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

各 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可相同或不同, 选自氢和(1-3C)烷基,

且其中在任一 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的任何 CH_2 或 CH_3 在各所述 CH_2 或 CH_3 上任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、(1-3C)烷氧基、氨基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

X 选自氢和卤素;

Y 选自 S 和 OCH_2 ;

Q^1 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基和 3-异噁唑基,

且其中 Q^1 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 选自卤素、羟基、氰基、羧基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷基硫基、(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)烷酰基氧基、(2-4C)烷酰基氨基、N-(1-4C)烷基-(2-4C)烷酰基氨基、卤素-(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；

R^6 为氢；和

n 为 0。

根据本发明的再一方面提供了如上文中所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中：

(i)各 R^1 和 R^2 可相同或不同，选自氢和(1-3C)烷基且 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢，或(ii)各 R^1 和 R^{1a} 可相同或不同，选自(1-3C)烷基且 R^2 和 R^{2a} 为氢，或(iii) R^1 和 R^{1a} 为氢且各 R^2 和 R^{2a} 可相同或不同，选自(1-3C)烷基；

各 R^3 和 R^4 可相同或不同，选自氢、(1-3C)烷基和(2-4C)烯基，

且其中在任一 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 和 R^4 中的任何 CH 或 CH_2 或 CH_3 在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 上任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、(1-3C)烷氧基、氨基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基；

X 选自氢、(1-4C)烷基和卤素；

Y 选自 O、S 和 OCH_2 (特别是 S 和 OCH_2 ，更特别是 OCH_2)；

Q^1 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和 3-异噻唑基，

且其中 Q^1 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3)，选自卤素、羟基、氰基、羧基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷基硫基、(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)烷酰基氧基、

(2-4C)烷酰基氨基、N-(1-4C)烷基-(2-4C)烷酰基氨基、卤素-(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;

R^6 为氢; 和

n 为 0。

根据本发明的再一方面提供了如上文中所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

(i)各 R^1 和 R^2 可相同或不同, 选自氢和(1-3C)烷基且 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢, 或(ii)各 R^1 和 R^{1a} 可相同或不同, 选自(1-3C)烷基且 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(iii) R^1 和 R^{1a} 为氢且各 R^2 和 R^{2a} 可相同或不同, 选自(1-3C)烷基;

各 R^3 和 R^4 可相同或不同, 选自氢、(1-3C)烷基和(2-4C)烯基,

且其中在任一 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 和 R^4 中的任何 CH 或 CH_2 或 CH_3 在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 上任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、(1-3C)烷氧基、氨基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

X 选自甲基和氯;

Y 选自 O、S 和 OCH_2 (特别是 S 和 OCH_2 , 更特别是 OCH_2);

Q^1 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和 3-异噻唑基,

且其中 Q^1 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 选自卤素、羟基、氰基、羧基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷基硫基、(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)烷酰基氧基、(2-4C)烷酰基氨基、N-(1-4C)烷基-(2-4C)烷酰基氨基、卤素-(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;

R^6 为氢; 和

n 为。

根据本发明的再一方面提供了如上文中所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 为(1-3C)烷基;

R^2 为氢;

R^3 选自氢和(1-3C)烷基;

R^4 选自氢和(1-3C)烷基;

且其中在任一 R^1 、 R^3 和 R^4 中的任何不与氮原子连接的 CH_2 或 CH_3 在各所述 CH_2 或 CH_3 上任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

X 选自氢和氯;

Y 选自 S 和 OCH_2 ; 和

Q^1 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基和 3-异噻唑基,

且其中 Q^1 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 选自卤素、羟基、氰基、羧基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷基硫基、(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)烷酰基氧基、(2-4C)烷酰基氨基、N-(1-4C)烷基-(2-4C)烷酰基氨基、卤素-(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;

R^6 为氢; 和

n 为 0。

根据本发明的再一方面提供了如上文中所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

(i) R^1 为(1-3C)烷基且 R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(ii)各 R^1 和 R^{1a} 可相同或不同, 选自(1-3C)烷基且 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(iii) R^1 和 R^{1a} 为氢且各 R^2 和 R^{2a} 可相同或不同, 选自(1-3C)烷基;

R^3 选自氢和(1-3C)烷基;

R^4 选自氢、(1-3C)烷基和(2-4C)烯基;

且其中在任一 R^1 、 R^3 和 R^4 中的任何不与氮原子连接的 CH 或 CH_2 或 CH_3 在各所述 CH 或 CH_2 或 CH_3 上任选具有一个或多个(例如 1、2 或 3)卤素取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-3C)烷基氨基和二-[(1-3C)烷基]氨基的取代基;

X 选自甲基和氯;

Y 选自 O、S 和 OCH_2 (特别是 S 和 OCH_2 , 更特别是 OCH_2);

Q^1 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和 3-异噻唑基,

且其中 Q^1 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3), 选自卤素、羟基、氰基、羧基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷基硫基、(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)烷酰基氧基、(2-4C)烷酰基氨基、N-(1-4C)烷基-(2-4C)烷酰基氨基、卤素-(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;

R^6 为氢; 和

n 为 0。

本发明的另一实施方案为式 I 噻唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中：

R^1 为甲基；

R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢；

R^3 选自氢和甲基；

R^4 选自氢、甲基、乙基和 2-羟基乙基；

X 选自氢和氯；

Y 选自 S 和 OCH_2 ；

Q^1 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基和 3-异噻唑基，

且其中 Q^1 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3)，选自卤素(例如氟或氯)和(1-4C)烷基(例如甲基)；

R^6 为氢；和

n 为 0。

本发明的另一实施方案为式 I 噻唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中：

(i) R^1 为甲基且 R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢，或(ii) R^1 和 R^{1a} 为甲基且 R^2 和 R^{2a} 为氢，或(iii) R^1 和 R^{1a} 为氢且 R^2 和 R^{2a} 为甲基；

R^3 选自氢、乙基和甲基；

R^4 选自氢、甲基、乙基、丙烯基、2-甲氧基乙基和 2-羟基乙基；

X 选自甲基和氯；

Y 选自 O、S 和 OCH_2 (特别是 S 和 OCH_2 ，更特别是 OCH_2)；

Q^1 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和 3-异噻唑基，

且其中 Q^1 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3)，选自卤素(例如氟或氯)和(1-4C)烷基(例如甲基)；

R^6 为氢；和

n 为 0。

本发明的另一实施方案为式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中：

各 R^1 和 R^2 可相同或不同，选自氢和甲基；

R^3 选自氢和甲基；

R^4 选自氢、甲基、乙基和 2-羟基乙基；

R^{1a} 和 R^{2a} 为氢；

X 选自氢和氯；

Y 选自 S 和 OCH_2 ；

Q^1 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基和 3-异噁唑基，且其中 Q^1 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3)，选自卤素(例如氟或氯)和(1-4C)烷基(例如甲基)；

R^6 为氢；和

n 为 0。

该实施方案中的 Q^1 的特殊值包括例如 3-氟苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1-甲基-1H-咪唑-2-基和 5-甲基-3-异噁唑基。

本发明的另一实施方案为式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中：

(i)各 R^1 和 R^2 可相同或不同，选自氢和甲基且 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢，或(ii) R^1 和 R^{1a} 为甲基且 R^2 和 R^{2a} 为氢，或(iii) R^1 和 R^{1a} 为氢且 R^2 和 R^{2a} 为甲基；

R^3 选自氢、乙基和甲基；

R^4 选自氢、甲基、乙基、丙烯基、2-甲氧基乙基和 2-羟基乙基；

X 选自甲基和氯；

Y 选自 O、S 和 OCH_2 (特别是 S 和 OCH_2 ，更特别是 OCH_2)；

Q^1 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和 3-异噁唑基，

且其中 Q^1 任选具有一个或多个可相同或不同的取代基(例如 1、2 或 3)，选自卤素(例如氟或氯)和(1-4C)烷基(例如甲基)；

R^6 为氢; 和

n 为 0。

该实施方案中的 Q^1 的特殊值包括例如 3-氟苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1-甲基-1H-咪唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和 5-甲基-3-异噁唑基。

本发明的另一实施方案为式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 和 R^2 均为氢, 或 R^1 为氢而 R^2 为甲基, 或 R^1 为甲基而 R^2 为氢;

R^3 为甲基;

R^4 选自氢、甲基、乙基和 2-羟基乙基;

R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

X 选自氢和氯;

Y 选自 S 和 OCH_2 ;

Q^1 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基和 3-异噁唑基, 且其中 Q^1 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基, 选自卤素和(1-4C)烷基;

R^6 为氢; 和

n 为 0。

本发明的另一实施方案为式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

(i) R^1 、 R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(ii) R^1 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢, R^2 为甲基, 或(iii) R^1 为甲基且 R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(iv) R^1 和 R^{1a} 为甲基且 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(v) R^1 和 R^{1a} 为氢, R^2 和 R^{2a} 为甲基;

R^3 为甲基;

R^4 选自氢、甲基、乙基、丙烯基、2-甲氧基乙基和 2-羟基乙基;

X 选自甲基和氯;

Y 选自 O、S 和 OCH_2 (特别是 S 和 OCH_2 , 更特别是 OCH_2);

Q^1 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和 3-异噁唑基,

且其中 Q^1 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基, 选自卤素和(1-4C)烷基;

R^6 为氢; 和

n 为 0。

在上文中所描述的本发明某些实施方案中, R^3 和/或 R^4 可选自氢。然而, 在本发明那些实施方案的特定方面中, R^3 和 R^4 均不为氢。

本发明的另一实施方案为式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 选自氢和甲基;

R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

R^3 为甲基;

R^4 选自甲基、乙基和 2-羟基乙基;

X 选自氢和氯;

Y 为 OCH_2 ;

Q^1 选自苯基、2-吡啶基和 2-吡嗪基,

且其中 Q^1 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基, 选自卤素(例如氟或氯)和(1-4C)烷基(例如甲基);

R^6 为氢; 和

n 为 0。

本发明的另一实施方案为式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

(i) R^1 选自氢和甲基且 R^2 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢, 或(ii) R^1 和 R^{1a} 为氢且 R^2 和 R^{2a} 为甲基, 或(iii) R^1 和 R^{1a} 为甲基且 R^2 和 R^{2a} 为氢,

R^3 为甲基;

R^4 选自甲基、乙基、丙烯基、2-甲氧基乙基和 2-羟基乙基;

X 选自甲基和氯;

Y 为 OCH_2 ;

Q^1 选自苯基、2-吡啶基和 2-吡嗪基,

且其中 Q^1 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基,选自卤素(例如氟或氯)和(1-4C)烷基(例如甲基);

R^6 为氢; 和

n 为 0。

本发明的另一实施方案为式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 和 R^2 均为氢, 或 R^1 为氢而 R^2 为甲基, 或 R^1 为甲基而 R^2 为氢;

R^3 为甲基;

R^4 选自甲基、乙基和 2-羟基乙基;

R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

X 选自氢和氯;

Y 为 OCH_2 ;

Q^1 为苯基, 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基, 选自氟或氯(例如 Q^1 为 3-氟苯基);

R^6 为氢; 和

n 为 0。

本发明的另一实施方案为式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

(i) R^1 、 R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(ii) R^1 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢且 R^2 为甲基, 或(iii) R^1 为甲基且 R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(iv) R^1 和 R^{1a} 为氢且 R^2 和 R^{2a} 为甲基, 或(v) R^1 和 R^{1a} 为甲基且 R^2 和 R^{2a} 为氢;

R^3 为甲基;

R^4 选自甲基、乙基、丙烯基、2-甲氧基乙基和 2-羟基乙基;

X 选自甲基和氯;

Y 为 OCH_2 ;

Q^1 为苯基, 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基, 选自氟或氯(例如 Q^1 为 3-氟苯基);

R^6 为氢; 和

n 为 0。

本发明的另一实施方案为式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

(i) R^1 和 R^2 均为氢,

R^3 和 R^4 为甲基,

和 X 为氢, 或

(ii) R^1 和 R^2 均为氢,

R^3 为甲基,

R^4 为 2-羟基乙基,

和 X 为氯, 或

(iii) R^1 为甲基,

R^2 为氢,

R^3 和 R^4 为甲基,

和 X 为氯, 或

(iv) R^1 为氢,

R^2 为甲基,

R^3 和 R^4 为甲基,

和 X 为氯, 或

(v) R^1 为甲基,

R^2 为氢,

R^3 和 R^4 为甲基,

和 X 为甲氧基, 或

(vi) R^1 和 R^2 为氢,

R^3 和 R^4 为甲基,

和 X 为甲氧基;

R^{1a} 和 R^{2a} 为氢;

Y 选自 O 和 OCH_2 ;

Q^1 为苯基, 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基, 选自氟或氯;

R^6 为氢; 和

n 为 0。

特别是, 在上述实施方案(i)、(ii)、(iii)和(iv)中, Q^1 可为 3-氟苯基和/或 Y 可为 OCH_2 。在上述实施方案(v)和(vi)中, Q^1 可为苯基和/或 Y 可为 O。

本发明的另一实施方案为式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

(i) R^1 、 R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(ii) R^1 为甲基且 R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(iii) R^2 为甲基且 R^1 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢, 或(iv) R^1 和 R^{1a} 为甲基且 R^2 和 R^{2a} 为氢;

R^3 选自甲基和乙基(特别是甲基);

R^4 选自甲基、乙基、丙烯基、2-甲氧基乙基和 2-羟基乙基(特别是甲基和 2-甲氧基乙基);

X 选自氯和甲基;

Y 为 OCH_2 ;

Q^1 选自 2-吡啶基和 2-吡嗪基,

且其中 Q^1 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基, 选自卤素和(1-4C)烷基(特别是 Q^1 选自 2-吡啶基和 2-吡嗪基);

R^6 为氢; 和

n 为 0。

在该实施方案中, X 特别为氯和/或 R^3 和 R^4 均为甲基。

在该实施方案中, 在 Q^1 上任选存在的特定取代基选自氟、氯和(1-4C)烷基, 更特别是氟和甲基。

在该实施方案中, 当 Q^1 为 2-吡嗪基, 合适地(ii) R^1 为甲基且 R^{1a} 、

R^2 和 R^{2a} 为氢。

在该实施方案中，当 Q^1 为 2-吡啶基，合适地(ii) R^1 为甲基且 R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 为氢或(iii) R^1 和 R^{1a} 为甲基且 R^2 和 R^{2a} 为氢。

在该实施方案中，当 Q^1 为 2-吡啶基，合适地 X 为氯。

本发明的另一实施方案为式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中：

R^1 、 R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 为氢，

R^3 和 R^4 为甲基；

X 选自氯和甲基；

Y 选自 O 和 OCH_2 ；

Q^1 选自 2-吡啶基和 2-吡嗪基，

且其中 Q^1 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基，选自卤素和(1-4C)烷基；

R^6 为氢；和

n 为 0。

在该实施方案中，特别是 X 为氯和/或 Y 为 O 和/或 Q^1 为 2-吡啶基。

本发明的另一实施方案为式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中：

(i) R^1 、 R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 为氢，或(ii) R^1 、 R^{1a} 和 R^{2a} 为氢且 R^2 为甲基，或(iii) R^1 为甲基且 R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 为氢；

R^3 为甲基；

R^4 选自甲基、乙基、丙烯基、2-甲氧基乙基和 2-羟基乙基(特别是 R^4 为甲基)；

X 为氯；

Y 为 S；

Q^1 为 1H-咪唑-2-基且其中 Q^1 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基，选自(1-4C)烷基(特别是 Q^1 为 1-甲基-1H-咪唑-2-基)；

R^6 为氢; 和

n 为 0。

本发明的另一实施方案为式 I 噻唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

(i) R^1 、 R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(ii) R^1 为甲基且 R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(iii) R^1 和 R^{1a} 为氢且 R^2 和 R^{2a} 为甲基;

R^3 为甲基;

R^4 选自甲基、乙基、丙烯基、2-甲氧基乙基和 2-羟基乙基(特别是甲基);

X 选自氯和甲基;

Y 为 OCH_2 ;

Q^1 为 1,3-噻唑基(特别是 1,3-噻唑-4-基或 1,3-噻唑-5-基);

R^6 为氢; 和

n 为 0。

本发明的另一实施方案为式 I 噻唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 其中:

(i) R^1 、 R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(ii) R^1 为甲基且 R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 为氢, 或(iii) R^1 和 R^{1a} 为氢且 R^2 和 R^{2a} 为甲基;

R^3 为甲基;

R^4 选自甲基、乙基、丙烯基、2-甲氧基乙基和 2-羟基乙基(特别是甲基);

X 选自氯、甲氧基和甲基;

Y 为 OCH_2 ;

Q^1 为 3-异噻唑基且其中 Q^1 任选具有 1 或 2 个可相同或不同的取代基, 选自(1-4C)烷基(特别是 Q^1 为 5-甲基-异噻唑-3-基);

R^6 为氢; 和

n 为 0。

本发明更特别的化合物为例如一个或多个选自下列的式 I 噻唑

啉衍生物:

- 1) 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉;
- 2) 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)喹唑啉;
- 3) 4-(3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉;
- 4) 4-(3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-2-甲基乙氧基)喹唑啉;
- 5) 4-(4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉;
- 6) 4-(4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)喹唑啉;
- 7) 4-(3-氯-4-(2-吡嗪基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉;
- 8) 4-(3-氯-4-(2-吡嗪基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)喹唑啉;
- 9) 4-(3-氯-4-(5-甲基异噁唑-3-基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉;
- 10) 4-(3-氯-4-(5-甲基异噁唑-3-基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)喹唑啉;
- 11) 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-(N-乙基-N-甲基氨基)乙氧基)喹唑啉;
- 12) 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉;
- 13) 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-[2-(N-(2-羟乙基)-N-甲基氨基)乙氧基]喹唑啉;
- 14) 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-(N-乙基-N-甲基氨基)乙氧基)喹唑啉;

- 15) 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-(N-(2-羟乙基)-N-甲基氨基)乙氧基)喹唑啉;
- 16) 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-(二甲基氨基)-2-甲基乙氧基)喹唑啉;
- 17) 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-(二甲基氨基)-2-甲基乙氧基)喹唑啉;
- 18) N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]-5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 19) N-[3-氯-4-(吡啶-2-基氧基)苯基]-5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 20) N-[3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1S)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 21) N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-5-[(1S)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 22) N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 23) N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 24) N-[3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 25) N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 26) N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(二甲基氨基)-2-甲基丙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 27) N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]-5-[2-(二甲基氨基)-2-甲基丙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 28) N-{3-氯-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}-5-[2-(二甲基氨基)-2-甲基丙氧基]喹唑啉-4-胺;

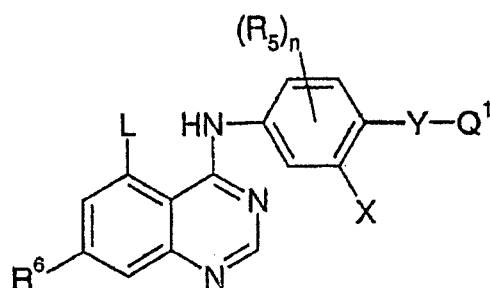
- 29) 5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 30) 5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 31) 5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}喹唑啉-4-胺;
- 32) 5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]-N-[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 33) 5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]-N-[3-甲基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 34) 5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]-N-[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 35) 5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]-N-{3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}喹唑啉-4-胺;
- 36) 5-[2-(二甲基氨基)-2-甲基丙氧基]-N-[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 37) 5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-{3-甲氧基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}喹唑啉-4-胺;
- 38) 5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-[3-甲氧基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 39) 5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-[3-氟-4-(1,3-噻唑-5-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 40) N-[3-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1S)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 41) N-[3-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-{[(2S)-2-(二甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 42) N-[3-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-{[(2R)-2-(二甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺;

- 43) 5-{2-[烯丙基(甲基)氨基]乙氧基}-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 44) 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}(乙基)氨基]乙醇;
- 45) N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-{(1S)-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]-1-甲基乙氧基}喹唑啉-4-胺;
- 46) N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-{(1R)-2-[乙基(甲基)氨基]-1-甲基乙氧基}喹唑啉-4-胺;
- 47) 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;
- 48) 5-{(1S)-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;
- 49) N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-5-{[(2S)-2-(二甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 50) N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-5-{[(2R)-2-(二甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 51) N-{3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}-5-{[(2S)-2-(二甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 52) N-{3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}-5-{[(2R)-2-(二甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 53) N-{3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}-5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;
- 54) 5-[2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]-N-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺;
- 55) 5-[2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]-N-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺; 和
- 56) N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(二甲基氨基)-1,1-二甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺;

或其药学上可接受的酸加成盐。

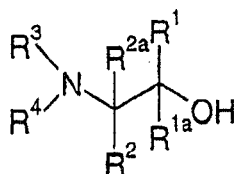
式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐可通过任何应用于化学相关化合物制备的已知方法制备, 例如 WO 96/15118 和 WO 97/30034 中描述的方法。当用于制备式 I 的喹唑啉衍生物时, 此类方法作为本发明进一步的特征提供, 并通过下列有代表性的方法变换形式说明, 其中, 除非另作说明, R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、Y、n 和 Q^1 具有任一上文中所定义的含义。必要的起始原料可通过有机化学标准方法获得。此类起始原料的制备通过结合下列有代表性的方法变换形式和在随附的实施例中描述。或者必要的起始原料可通过与所说明的那些方法的类似方法获得, 这在有机化学技术人员的一般技能之内。

方法(a)方便地在合适碱的存在下, 式 II 喹唑啉:



II

其中除如有必要保护任何官能团外, R^5 、 R^6 、 Q^1 、X、Y 和 n 具有任一上文中所定义的含义, L 为合适的可置换基团, 与式 III 的醇反应

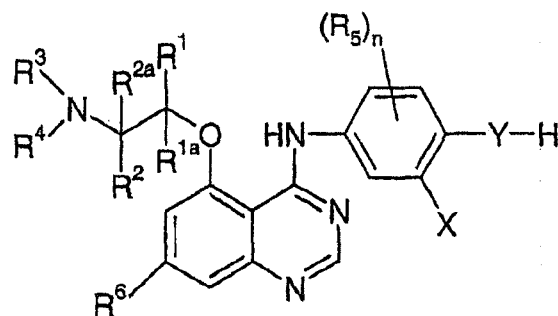


III

其中除如有必要保护任何官能团外, R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 和 R^4 具有任一上文中所定义的含义;

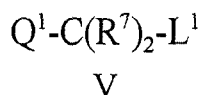
或

方法(b)为制备其中 Y 为 $\text{OC}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{SC}(\text{R}^7)_2$ 或 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^7)_2$ 的那些式 I 化合物, 方便地在合适碱的存在下, 式 IV 喹唑啉:



IV

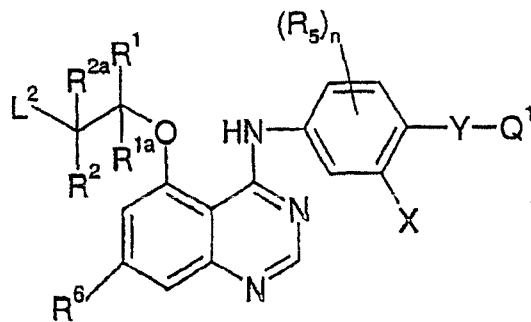
其中除如有必要保护任何官能团外, Y 为 O、S 或 $\text{N}(\text{R}^7)$, X、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 n 具有任一上文中所定义的含义, 与式 V 的化合物反应:



其中除如有必要保护任何官能团外, L^1 为合适的可置换基团, Q^1 和 R^7 具有任一上文中所定义的含义;

或

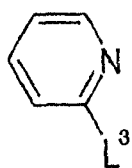
方法(c)式 VI 喹唑啉:



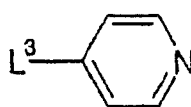
VI

其中除如有必要保护任何官能团外, L^2 为合适的可置换基团, Q^1 、X、Y、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^5 、 R^6 和 n 具有任一上文中所定义的含义, 与式 VII 的胺反应:





IVa

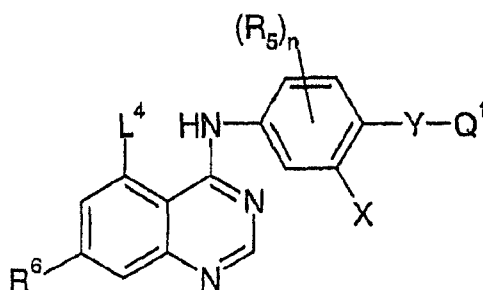


IVb

其中 L^3 为合适的可置换基团；

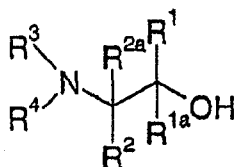
或

方法(I)方便地在合适磷和合适的重氮化合物存在下，式 II 喹唑啉：



II

其中除如有必要保护任何官能团外， R^5 、 R^6 、 Q^1 、X、Y 和 n 具有任一上文中所定义的含义， L^4 为羟基，与式 III 的醇反应：



III

其中除如有必要保护任何官能团外， R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 和 R^4 具有任一上文中所定义的含义；

其后，如果必要：

- (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) 用常规手段除去存在的任何保护基团；
- (iii) 形成药学上可接受的盐。

上述反应的具体条件如下：

方法(a)

式 II 喹唑啉中的合适可置换基团 L 为例如卤素或磺酰氧基, 例如氟、氯、甲基磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基。特殊的基团 L 为氟或氯, 更特别是氟。

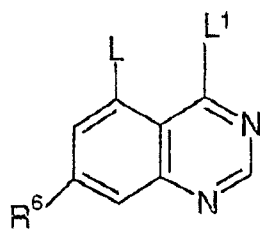
式 II 的喹唑啉与式 III 的醇反应的合适碱包括例如非亲核性强碱例如碱金属氢化物, 例如氢化钠, 或碱金属胺化物, 例如二异丙基氨基化锂(LDA)。

式 II 的喹唑啉与式 III 的醇的反应在合适的惰性溶剂或稀释剂存在下方便地进行, 例如卤化溶剂例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳, 醚例如四氢呋喃或 1,4-二氧六环, 芳族溶剂例如甲苯, 或偶极非质子溶剂例如 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。该反应方便地在例如 10-250℃ 温度范围内、优选在 40-150℃ 范围内进行。方便地, 该反应也可通过用合适的加热设备例如微波加热器、在密封容器中加热反应物进行。

方便地, 式 II 的喹唑啉与式 III 的醇的反应在合适的催化剂例如冠醚的存在下进行。

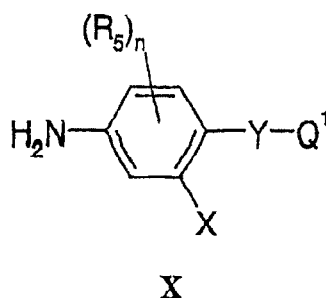
式 III 的醇为市售化合物或它们在文献中已知, 或它们可通过本领域众所周知的标准方法制备。

式 II 的喹唑啉可通过常规方法获得。例如, 式 IX 的喹唑啉:



IX

其中 L 和 L¹ 为可置换基团, L¹ 比 L 更不稳定, 可与式 X 的化合物反应:



其中除如有必要保护任何官能团外， Q^1 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Y 和 n 具有任一上文中所定义的含义，随后用常规手段除去存在的任何保护基团。

合适的可置换基团 L 为如上文中所定义的基团，特别是氟。合适的可置换基团 L^1 为例如卤素(特别是氯)、烷氧基、芳基氧基、巯基、烷硫基、芳硫基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基或磺酰氧基，例如氯、溴、甲氧基、苯氧基、五氟苯氧基、甲硫基、甲磺酰基、甲磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基。

该反应方便地在酸的存在下进行。合适的酸包括例如氯化氢气体(方便地溶解在乙醚或二氧六环中)或盐酸。

或者，式 IX 的喹唑啉与式 X 的化合物反应可在合适的碱的存在下进行。合适的碱有例如有机胺碱例如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、二-异丙基乙胺、N-甲基吗啉或二氮杂双环[5.4.0]十一-7-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，或例如碱金属氢化物，例如氢化钠。

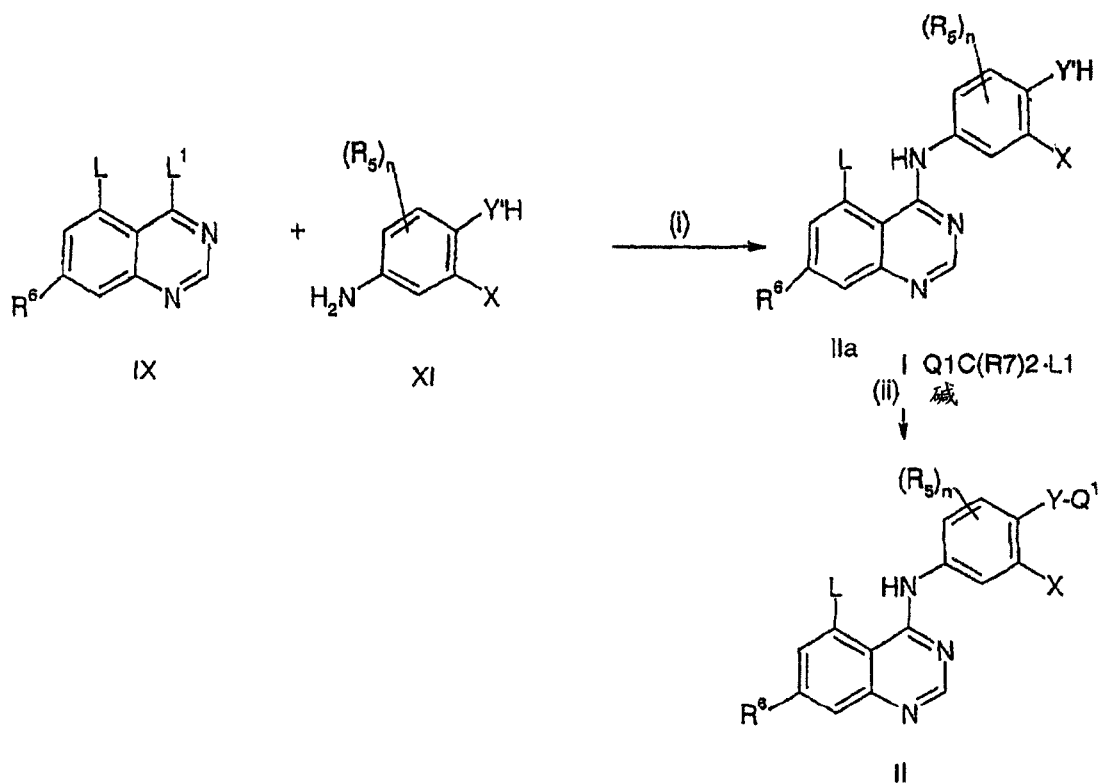
或者，式 IX 的喹唑啉衍生物，其中 L^1 为卤素(例如氯)，可与式 X 的化合物在酸或碱的存在下反应。在该反应中，置换卤素离去基团 L^1 导致原位形成酸 HL^1 并自动催化该反应。

上述反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下进行，例如醇或酯例如甲醇、乙醇、异丙醇或乙酸乙酯，卤化溶剂例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳，醚例如四氢呋喃或 1,4-二氧六环，芳族溶剂例如甲苯，或偶极非质子溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基

乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砜。上述反应方便地在例如 0-250℃ 温度范围内、方便地在 40-80℃ 范围内进行，或优选在或接近所用溶剂的回流温度进行。

方便地，上述反应可在合适催化剂的存在下进行，例如上述所描述的、与式 II 的喹唑啉与式 III 的醇的反应相关的冠醚。

其中 Y 为 $\text{OC}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{SC}(\text{R}^7)_2$ 或 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^7)_2$ 的式 II 的喹唑啉也可按照反应流程 1 获得：



反应流程 1

其中各 L^1 可相同或不同，为合适的可置换基团，例如氯， Y' 为 S、O 或 $\text{N}(\text{R}^7)$ ，L 为如上文中所定义的可置换基团，例如氟。

(i) 反应在与上述与式 IX 的喹唑啉与式 X 的化合物反应相关的类似条件下进行。

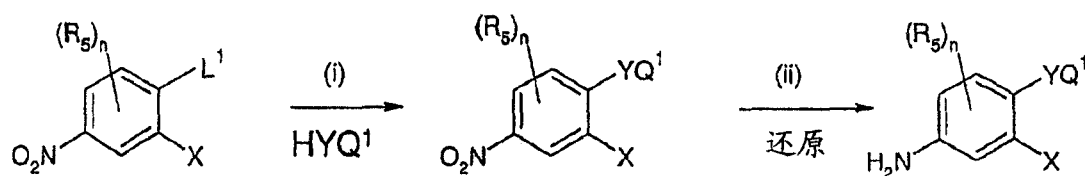
(ii) 反应在用于下文中描述的方法(b)的那些类似条件下进行。

式 IX 的喹唑啉可用常规方法获得，例如当 R^6 为氢、L 为氟且 L^1

为卤素时, 5-氟-3,4-二氢喹唑啉-4-酮可与合适的卤化剂例如亚硫酰氯、磷酰氯或四氯化碳和三苯基膦的混合物反应。5-氟-3,4-二氢喹唑啉起始原料为市售原料或可用常规方法制备, 例如 J. Org. Chem. 1952, 17, 164-176 中所描述的方法。

式 XI 化合物及 $Q^1C(R^7)_2L^1$ (式 V 化合物) 为市售化合物或它们在文献中已知, 或它们可通过本领域众所周知的标准方法制备。

式 X 化合物为市售化合物或它们在文献中已知, 或它们可通过本领域众所周知的标准方法制备。例如, 其中 Y 为 O、S、 $N(R^7)$ 、 $OC(R^7)_2$ 、 $SC(R^7)_2$ 或 $N(R^7)C(R^7)_2$ 的式 X 化合物可依照反应流程 2 制备:



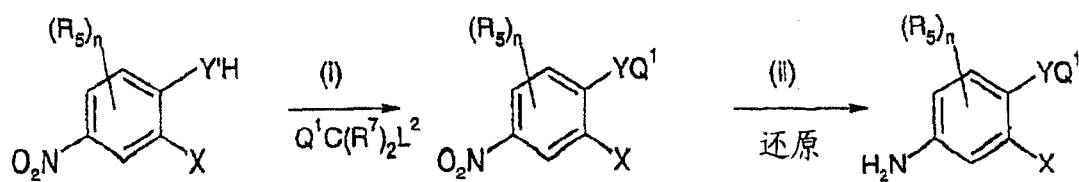
反应流程 2

除非如有必要保护任何官能团, 其中 L^1 为如上文中所定义的合适的可置换基团(例如卤素如氯), Q^1 、X、 R^5 及 n 如上文中所定义, 随后用常规手段除去存在的任何保护基团。

(i) 式 HYQ^1 化合物为市售化合物, 或它们在文献中已知, 或它们可通过本领域众所周知的方法制备。例如式 Q^1CH_2OH 化合物可用已知方法制备, 例如通过用合适的还原剂例如硼氢化钠还原相应的式 Q^1COOR 酯, 其中 R 为例如(1-6C)烷基或苄基, 接着水解酯来制备。

(ii) 步骤(ii)中的硝基的还原可在标准条件下进行, 例如通过用铂/碳、钯/碳或镍催化剂催化氢化, 用金属例如铁、氯化钛、氯化锡 II 或铟处理, 或用另一种合适的还原剂例如连二亚硫酸钠处理。

例如, 其中 Y 为 $OC(R^7)_2$ 、 $SC(R^7)_2$ 或 $N(R^7)C(R^7)_2$ 的式 X 化合物可依照反应流程 3 制备:



反应流程 3

其中 L^2 为合适的离去基团，特别是卤素，例如氯或溴， Y' 为 S、O 或 $N(R^7)$ 。

(i) 类似于用于方法(b)的那些条件

(ii) 类似于用于反应流程 2 中的那些条件。

其中 Y 为 $OC(R^7)_2$ 的式 X 化合物也可通过将反应流程 3 中的起始原料硝基苯酚与式 $Q^1C(R^7)_2OH$ 化合物，方便地在合适的脱水剂的存在下偶合制备。合适的脱水剂有例如碳二亚胺试剂例如二环己基碳二亚胺或 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺或偶氮化合物例如偶氮二羧酸二乙基酯或二-叔丁基酯与磷例如三苯基磷的混合物。该反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂例如卤化溶剂例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳的存在下，且温度在例如 0-150℃，优选在或接近环境温度下进行。

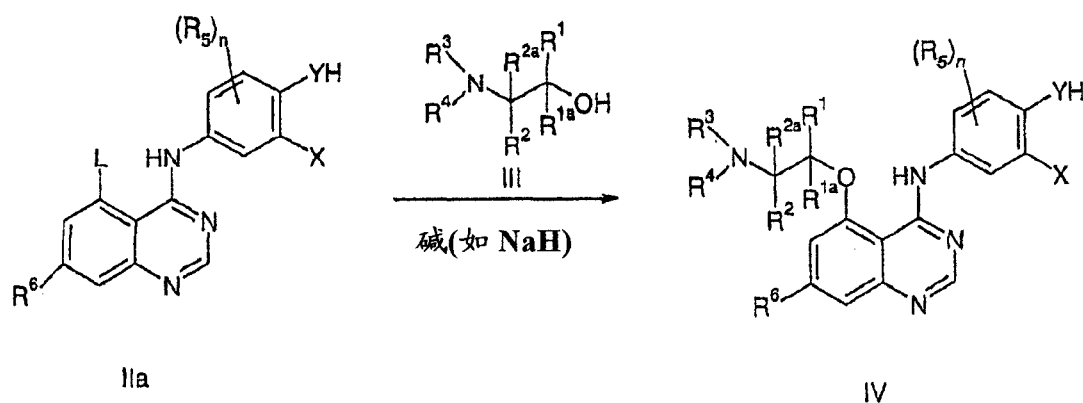
方法(b)

合适的可置换基团-式 V 化合物中的 L^1 为如上文中所定义的、与上述方法(a)中所描述的式 IX 化合物中的可置换基团有关。特殊的可置换基团包括例如卤素如氯、或烷磺酰氧基例如甲磺酰氧基。

式 IV 喹唑啉与式 V 化合物的反应方便地在惰性溶剂如或偶极非质子溶剂中进行，例如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砷或乙腈。该反应方便地在合适碱的存在下进行。合适的碱包括例如有机胺碱例如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、二-异丙基乙胺、N-甲基吗啉或二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯，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，或碱金属氢化物，例如氢化钠。

特定的碱为例如碱金属碳酸盐, 例如碳酸钾。一般而言, 该反应合适地在 $-10-120^{\circ}\text{C}$ 、方便地在或接近环境温度的温度进行。方便地, 式 IV 喹唑啉与式 V 化合物的反应在合适的催化剂例如冠醚的存在下进行。

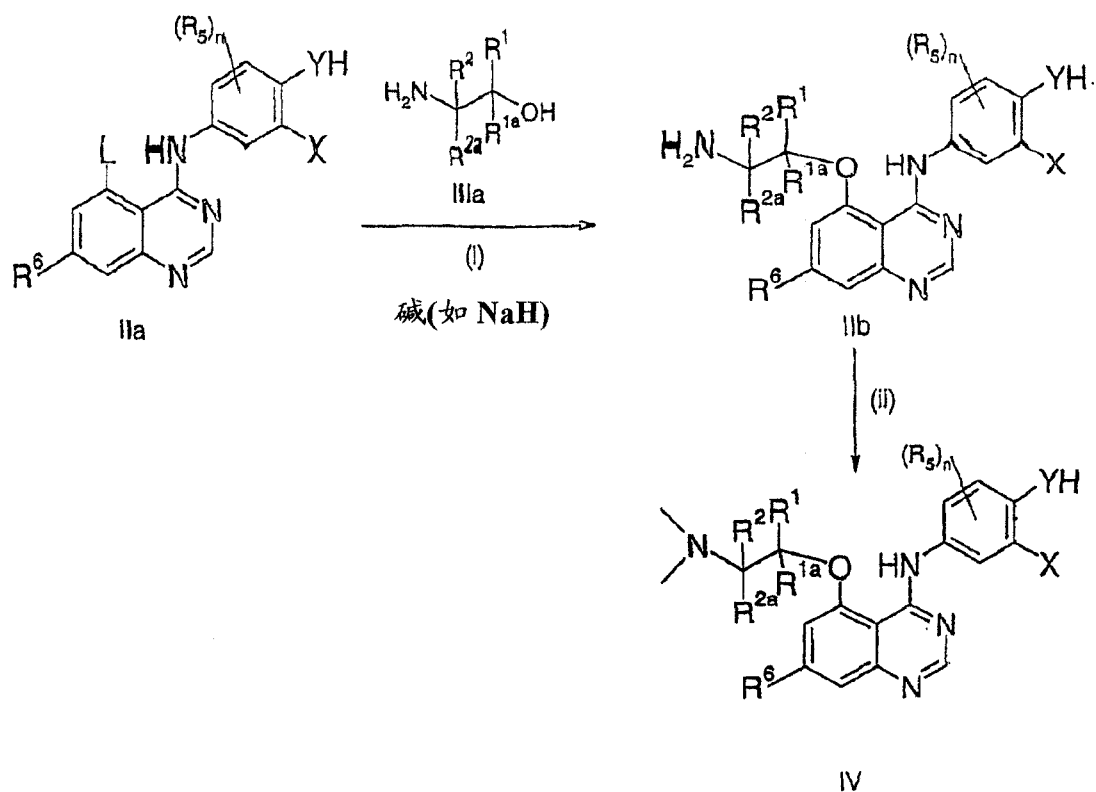
式 IV 喹唑啉可通过本领域已知的标准方法制备, 例如反应流程 4 所示的方法:



反应流程 4

式 IIa 化合物与式 III 醇的反应可用类似于方法(a)中所描述的条件进行。式 IIa 化合物可用反应流程 1 中所描述的方法制备。

当 R^3 和 R^4 各为甲基, 式 IV 喹唑啉也可例如通过如反应流程 4a 中所示的标准方法制备:



反应流程 4a

(i) 用类似于方法(a)中所描述的条件进行。式 IIa 化合物可用反应流程 1 中所描述的方法制备。式 IIIa 醇为市售化合物或它们在文献中已知，或它们可通过本领域已知的标准方法制备。

(ii) 式 IIb 化合物与甲酸和甲醛的反应。该反应方便地在 50-120℃、特别是在 80-110℃ 下进行。该反应可在合适的惰性溶剂或稀释剂例如水的存在下进行。该反应或者可在无溶剂或稀释剂的条件下进行。

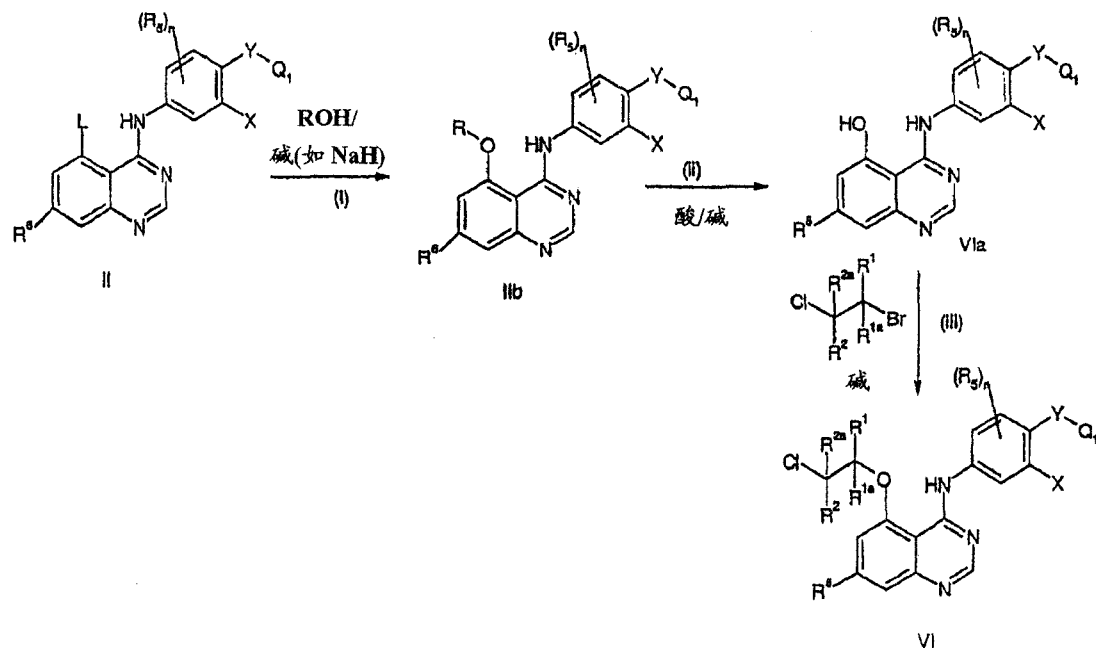
方法(c)

式 VI 喹唑啉中的 L² 所示的合适的可置换基团包括卤素或磺酰氧基，例如氯或溴、甲磺酰氧基或甲苯磺酰氧基。该反应可在合适的惰性溶剂或稀释剂例如在上述方法(a)中描述的溶剂或稀释剂的存在下进行。合适地，该反应在例如 0-180℃、特别是 20℃ 至该溶剂/稀释剂的回流温度下进行。方便地，该反应也可通过用合适的加热设备例如微波加热器加热密封容器中的反应物进行。

该反应方便地在碱的存在下进行。合适的碱包括例如上述方法(b)中所描述的那些碱例如碳酸铯。

方便地, 该反应可在合适催化剂的存在下进行, 例如碘催化剂如季铵碘化物, 例如四正丁基碘化铵。

式 VI 喹唑啉可通过本领域已知的标准方法制备, 例如当 L^2 在式 VI 喹唑啉中为氯时, 可采用反应流程 5:



反应流程 5

(i) ROH 为合适的醇, 其中 R 为式 IIb 化合物中的可置换基团。R 所代表的合适基团包括例如酸或碱可置换基团。例如式 ROH 的合适醇包括 4-甲氧基苯基甲醇和 2,4-二甲氧基苯基甲醇。步骤(i)中的反应可在类似于方法(a)中所描述的条件下进行。

(ii) 5-位 R 基团的裂解可通过用合适的酸例如无机酸或有机酸例如三氟乙酸处理实现。或者可使用强碱, 例如氢化钠。裂解反应合适地在例如 10-150°C 温度范围内, 例如在 25-80°C 进行。

步骤(i)和(ii)中的反应合适地在合适的、如上文方法(a)中所定义的惰性溶剂或稀释剂的存在下进行。

(iii) 在类似于上述方法(b)中所描述的条件下进行。

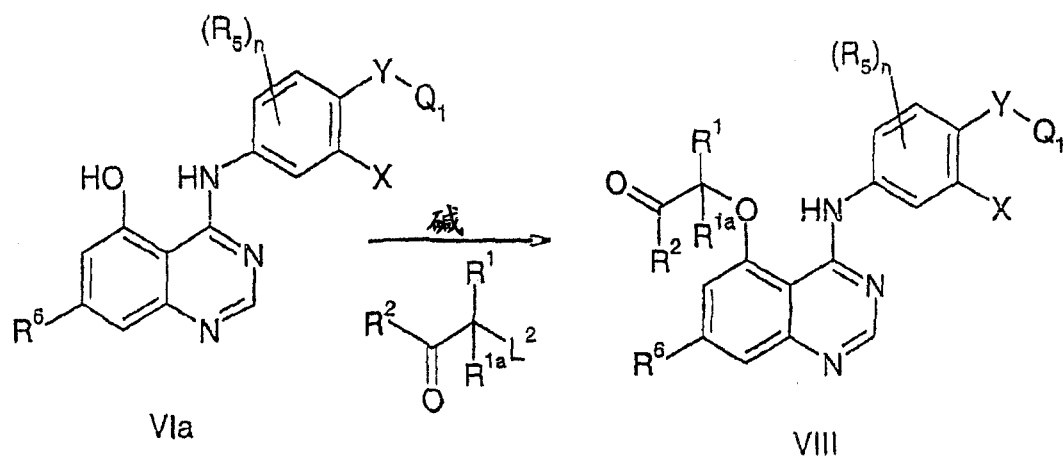
式 II 化合物可按上述方法(a)、例如反应流程 1 中所示方法制备。

方法(d)

合适的还原剂有例如氢化物还原剂例如碱金属铝氢化物如氢化锂铝，甲酸或优选碱金属硼氢化物例如硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙基硼氢化钠、三甲氧基硼氢化钠和三乙酰氧基硼氢化钠，或季铵硼氢化物例如大孔甲基聚苯乙烯三乙酰氧基硼氢化三乙基铵。该反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下进行，例如更强的还原剂例如氢化锂铝使用四氢呋喃或乙醚，及较不强的还原剂例如三乙酰氧基硼氢化钠和氰基硼氢化钠使用例如二氯甲烷或质子溶剂例如甲醇和乙醇。该反应方便地在例如 10-100℃、方便地在或接近环境温度下进行。

类似于上述方法(d)中所描述的还原胺化反应可用于通过与相应的酮在合适的还原剂存在下的还原胺化反应，向式 I 喹唑啉衍生物中的伯胺或仲胺基团引入烷基或取代烷基。例如，为制备其中 R^3 或 R^4 为甲基的式 I 化合物，含 NH 或 NH_2 基团的相应化合物可在如上所述的合适还原剂的存在下与甲醛反应。

式 VIII 喹唑啉可用本领域众所周知的标准方法制备，例如按照反应流程 6:



反应流程 6

- (i) 反应在类似于用于方法(b)中的条件下进行。
- (ii) 式 VIa 化合物可按照反应流程 5 制备。

方法(e)

式 IVa 化合物中 L^3 的合适可置换基团为卤素，特别是溴。

合适的催化剂为钨催化剂，例如由二(二亚苄基丙酮)合钨和(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)二(二苯基膦)的反应原位形成的催化剂。该反应方便地在合适的碱例如碳酸铯的存在下进行。

该反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂例如四氢呋喃或 1,4-二氧六环的醚中进行。

该反应合适地在例如 0-180°C、特别是 20°C 至溶剂/稀释剂的回流温度下进行。方便地，该反应也可通过用合适的加热设备例如微波加热器加热密闭容器中的反应物进行。

式 IV 喹唑啉可通过本领域众所周知的标准方法制备，例如按反应流程 4 或反应流程 4a 中所示的方法进行。式 IVa 胺为市售化合物或它们在文献中已知或它们可通过本领域众所周知的标准方法制备。

方法(f)

合适的膦为三苯基膦，合适的重氮化合物为氢化偶氮二甲酸二叔丁基酯。然而，本领域技术人员应用其普通知识将能够容易地选择不同的膦和/或重氮化合物并用其进行反应。

该反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂中进行，例如二氯甲烷。该反应方便地在例如 10-100°C、方便地在或接近环境温度下进行。

式 II 喹唑啉可通过如上所讨论的常规方法获得。式 III 醇为市售化合物或它们在文献中已知或它们可通过本领域众所周知的标准方法制备。

式 I 喹唑啉衍生物可从上述方法中、以游离碱的形式获得，或者可以盐的形式获得，例如当 L^1 和 L^2 为例如卤素如氯时，与式 $H-L^1$ 或 $H-L^2$ 的酸形成的盐。当期望从盐中获得游离碱时，该盐可用合适

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处理。

用于上述方法的保护基团一般可选自任何文献中所描述的基团，或熟练的化学技术人员已知的适于保护所讨论基团及可由常规方法引入的基团。保护基团可通过如文献中所描述的常规方法或熟练的化学技术人员已知适于除去所讨论保护基团的方法除去，应选择除去保护基团的同时对分子中其他基团的影响最小的方法。

为了方便，下面给出保护基团的具体实例，其中“低级”例如低级烷基表示所应用的基团优选含 1-4 个碳原子。应理解：这些实例并非穷尽性。在下面给出的除去保护基团方法的具体实例中，类似地也并非穷尽性。未特别提及的保护基团和脱保护方法的使用，当然在本发明的范围内。

羧基保护基团可为形成酯的脂族醇或芳基脂族醇的残基，或为形成酯的甲硅烷醇残基(所述醇或甲硅烷醇优选含 1-20 个碳原子)。羧基保护基团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)；低级烷氧基羰基氧基-低级烷基(例如 1-甲氧基羰基氧基乙基和 1-乙氧基羰基氧基乙基)；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)；及(2-6C)烯基(例如烯丙基)。特别适于除去羧基保护基团的方法包括例如酸-、碱-、金属-或酶催化的裂解。

羟基保护基团的实例包括低级烷基(例如叔丁基)，低级烯基(例如烯丙基)；低级烷酰基(例如乙酰基)；低级烷氧基羰基(如叔丁氧基羰基)；低级烯氧羰基(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-硝基苄氧基羰基及 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)及芳基-低级烷基(例如苄基)。

氨基保护基团的实例包括甲酰基、芳基-低级烷基(例如苄基及取代苄基、4-甲氧基苄基、2-硝基苄基和 2,4-二甲氧基苄基及三苯基甲基); 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(例如亚甲基)和苯亚甲基和取代苯亚甲基。

适于除去羟基和氨基保护基团的方法包括例如如 2-硝基苄氧基羰基的基团的酸-、碱-、金属-或酶催化水解, 如苄基的基团氢化和如 2-硝基苄氧基羰基的基团的光解。例如叔丁氧基羰基保护基团可通过用三氟乙酸酸催化水解从氨基中除去。

读者可在 John Wiley & Sons 1992 出版的 J. March 编著的 Advanced Organic Chemistry, 第 4 版中查阅反应条件和试剂的一般指导, 在也由 John Wiley & Son 出版的 T. Green 等编著的 Protective Groups in Organic Synthesis, 第 2 版中查阅保护基团的一般指导。

可认识到某些本发明化合物中的各种环取代基可通过标准芳族取代反应引入或在上述所提及的方法之前或立即在其之后, 通过常规官能团修饰产生, 及按本发明方法方面中所包括的方法生成。此类反应和修饰包括例如通过芳族取代反应、取代基还原反应、取代基烷基化反应和取代基氧化反应引入取代基。此类方法所用的试剂和反应条件在化学领域是众所周知的。芳族取代反应的特定实例包括用浓硝酸引入硝基、用例如酰卤化物和 Lewis 酸(例如三氯化铝)在 Friedel Crafts 条件下引入酰基; 用烷基卤化物和 Lewis 酸(例如三氯化铝)在 Friedel Crafts 条件下引入烷基; 及引入卤基。修饰的特定实例包括烷硫基氧化成烷基亚磺酰基或烷基磺酰基; Q^1 中 NH 基团通

过与任选取代的烷基卤化物反应的取代。

当需要式 I 喹唑啉衍生物的药学上可接受的盐例如酸加成盐时，可通过例如用常规方法、将所述喹唑啉衍生物与合适的酸反应获得。

如上文中所提及，某些本发明化合物可含一个或多个手性中心，因此可存在立体异构体(例如当 R^1 和/或 R^2 为(1-3C)烷基时)。立体异构体可用常规技术例如层析法或分级结晶法分离。对映异构体可通过例如用分级结晶法、拆分或 HPLC 分离外消旋体分离。非对映异构体可通过利用非对映异构体不同的物理性质，例如通过分级结晶法、HPLC 或闪式层析法分离。或者特殊的立体异构体可通过从手性起始原料、在将不引起外消旋化或差向异构化的条件下手性合成制备，或用手性试剂衍生化制备。在分离具体的立体异构体时，适合分离基本上无其他立体异构体的异构体，例如含少于 20%、特别是少于 10% 及更特别是少于 5%(重量)的其他立体异构体。

在上述有关式 I 化合物制备的部分，表述“惰性溶剂”指不以不利影响所需产物收率的方式与起始原料、试剂、中间体或产物反应的溶剂。

本领域技术人员将认识到：为了以另外的形式及在某些场合以更方便的方式获得本发明化合物，上文中提及的个别方法步骤可以不同的顺序进行，和/或个别反应可在总反应路线的不同阶段进行(即化学转化可在与上文中特殊反应相关的那些中间体不同的中间体上进行)。

生物学试验

在用异种移植研究评价其体内活性之前，化合物抑制活性用基于非细胞的蛋白质酪氨酸激酶试验以及基于细胞的增殖试验评价。

a) 蛋白质酪氨酸激酶磷酸化试验

该试验通过选自 EGFR 激酶和 erbB2 激酶的酶测定受试化合物

抑制含酪氨酸多肽底物的磷酸化的能力。

将 EGFR 和 erbB2 的重组细胞内片段(登记号分别为 X00588 和 X03363)在杆状病毒/Sf21 系统中克隆并表达。通过用冰冷却的溶解缓冲液(20mM N-2-羟乙基哌嗪(piperazine)-N'-2-乙磺酸(HEPES), pH7.5, 150mM NaCl, 10%甘油, 1% Triton X-100, 1.5mM MgCl₂, 1mM 乙二醇-双(β-氨基乙基醚)N',N',N',N'-四乙酸(EGTA)及蛋白酶抑制剂处理这些细胞、然后离心清除来制备溶胞产物。

这些重组蛋白质的构成性激酶活性通过其使合成肽(由谷氨酸、丙氨酸和酪氨酸以 6:3:1 的比例形成的无规共聚物组成)磷酸化的能力确定。具体地说,用合成肽(0.2μg 肽溶于 200μl 磷酸缓冲盐溶液(PBS)中并于 4℃温育过夜)涂覆 Maxisorb™ 96-孔免疫板。板用 50mM HEPES pH7.4 于室温洗涤,除去过量的未结合合成肽。在室温、pH7.4 的 100mM HEPES、各酶 Km 浓度的三磷酸腺苷(ATP)、10mM MnCl₂、0.1mM Na₃VO₄、0.2mM DL-二硫苏糖醇(DTT)、0.1% Triton X-100 及受试化合物的 DMSO 溶液(最终浓度 2.5%)中室温温育肽涂覆板 20 分钟,测定 EGFR 或 erbB2 活性。通过移去该试验的液体成分、接着用 PBS-T(含 0.5%吐温 20 的磷酸缓冲盐溶液)洗涤该板终止反应。

用免疫学方法监测该反应的固定磷酸化肽产物。首先,于室温将板与小鼠(4G10, Upstate Biotechnology)体内产生的抗磷酸酪氨酸初级抗体一起温育 90 分钟。充分洗涤后,于室温用辣根过氧化物酶(HRP)缀合的羊抗小鼠二级抗体(NXA931, Amersham)处理板 60 分钟。进一步洗涤后,用 2,2'-连氮基-二-[3-乙基苯并噻唑啉磺酸盐(6)]二铵盐结晶(ABTS™, Roche)作为底物、比色法测定该板各孔的 HRP 活性。

通过用 Molecular Devices ThermoMax 微量板读出器、在 405nm 处测定吸光率,定量显色反应及酶活性。特定化合物对激酶的抑制以 IC₅₀ 值表示。它通过计算化合物在该试验中抑制 50%磷酸化作用所需的浓度确定。磷酸化作用的范围从阳性(媒介物加 ATP)和阴性(媒介物减 ATP)对照值计算。

b)H16N-2 细胞增殖试验

该试验测定受试化合物对调蛋白 B 或 EGF 驱动的 H16N-2 细胞增殖的抑制能力。这些以增殖的方式响应 EGF 或调蛋白 B 的刺激(Ram, G.R. and Ethier, S.P. (1996) Cell Growth and Differentiation, 7, 551-561)的非肿瘤上皮细胞从人乳腺组织中分离(Band, V. and Sager, R. Tumour progression in breast cancer (乳腺癌中肿瘤发展). In: J. S. Rhim and A. Dritschilo (eds.), Neoplastic Transformation in human Cell Culture, pp 169-178. Clifton, NJ: Humana Press, 1991), 并从 Dana-Farber 癌症研究所, 44 Binney Street, Boston, Massachusetts 02115 获得。

H16N-2 细胞照例在培养基(Gibco F12 和 Ham 氏 α MEM 培养基 1:1 混合物, 含 1%胎牛血清、10mM HEPES、1 μ g/ml 胰岛素、12.5ng/ml EGF、2.8 μ M 氢化可的松、2nM 雌二醇、5 μ M 抗坏血酸、10 μ g/ml 转铁蛋白、0.1mM 磷酸乙醇胺、15nM 亚硒酸钠、2mM 谷氨酰胺、10nM 三-碘-thyrone、35 μ g/ml 牛垂体提取物及 0.1mM 乙醇胺)中、于 37 $^{\circ}$ C 在 7.5% CO₂ 空气培养箱中培养。用胰蛋白酶/乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid)(EDTA)、从储瓶中收获细胞。用血细胞计数器测定细胞密度并用锥虫蓝溶液计算细胞生存能力, 然后于 37 $^{\circ}$ C、7.5% CO₂ 中, 在 96 孔板、上述培养基中以每孔 1.0×10^3 细胞的密度接种并使其沉降 72 小时。

随后, 在加入饥饿培养基(Gibco F12 和 Ham 氏 α MEM 培养基 1:1 混合物, 含 10mM HEPES、2nM 雌二醇、5 μ M 抗坏血酸、10 μ g/ml 转铁蛋白、0.1mM 磷酸乙醇胺、15nM 亚硒酸钠、2mM 谷氨酰胺及 0.1mM 乙醇胺)之前, 将细胞置于无血清的环境中 24 小时, 并于 37 $^{\circ}$ C、在 7.5% CO₂ 中温育。在加入外源性配体(100ng/ml 调蛋白 B 或 5ng/ml EGF 的最终浓度)并用配体和化合物以 200 μ l 的总体积于 37 $^{\circ}$ C、在 7.5% CO₂ 中温育 4 天之前, 用或不用一定浓度范围的化合物二甲基亚砜(DMSO)溶液(1%最终浓度)处理细胞两小时。温育后, 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

液 5mg/ml)并于 37℃、在 7.5% CO₂ 空气培养箱中温育 2 小时确定细胞数量。然后将 MTT 溶液从细胞中吸除,使其空气干燥并加入 100μl DMSO 使溶解。

于 540nm 读该可溶性细胞的吸光率以量化细胞生物量。用 IC₅₀ 值表示增殖的抑制。它通过计算化合物抑制 50%增殖所需的浓度确定。增殖的范围从阳性(媒介物加配体)和阴性(媒介物减配体)对照值计算。

c)体内 BT-474 异种移植试验

该试验测定受试化合物对雌性 Swiss 无胸腺小鼠(Alderley Park, nu/nu 基因型)的 BT-474 肿瘤细胞异种移植(人乳腺癌,来自 Dr Baselga, Laboratorio Recerca Oncologica, Paseo Vall D'Hebron 119-129, Barcelona 08035, Spain)生长的抑制能力(Baselga, J 等, (1998) Cancer Research, 58, 2825-2831)。

雌性 Swiss 无胸腺(nu/nu 基因型)小鼠在 Alderley Park 的负压隔离器(PFI Systems Ltd.)中繁殖并饲养。将小鼠置于 12 小时光照/黑暗循环的屏障设施中,并提供自由进食无菌食物和饮水。所有方法均用至少 8 周龄小鼠进行。通过每只动物皮下注射 100μl 无血清 50%基质胶培养基中的 1×10^7 新鲜培养细胞,在供体小鼠后胁建立 BT-474 肿瘤细胞异种移植。在移植后第 14 天,在用化合物或媒介物对照以 0.1ml/kg 体重每天给药一次处理之前,将小鼠随机分组,10 只一组。用双侧游标卡尺测量法每周测定肿瘤体积两次,使用公式(长度×宽度)×√[(长度×宽度)×(π/6)],其中长度为穿过肿瘤的最长直径,宽度为相应的垂线。通过比较对照组和治疗组肿瘤体积的平均变化计算从治疗开始时的生长抑制,并用 Students t 检验评价两组间的统计学意义。

d)hERG-编码的钾通道抑制试验

该试验测定受试化合物对尾电流流经人快速延迟性整流性钾通

道基因(ether-a-go-go-related-gene (hERG))-编码的钾通道的抑制能力。

使表达 hERG-编码通道的人中肾(HEK)细胞生长于 Eagle 极限必需培养基(EMEM; Sigma-Aldrich 目录编号 M2279)中, 补充 10%胎牛血清(Labtech International; 产品编号 4-101-500), 10% M1 无血清补充(Egg Technologies; 产品编号 70916)及 0.4mg/ml 遗传霉素(Geneticin) G418(Sigma-Aldrich; 目录编号 G7034)。各试验前一天或两天, 用 Accutase(TCS Biologicals)、以标准组织培养方法从组织培养瓶中分离细胞。然后将它们置于放在 12 孔板的孔上的玻璃盖玻片上, 并用 2ml 生长培养基覆盖。

对各已记录的细胞而言, 将含细胞的玻璃盖玻片于室温($\sim 20^{\circ}\text{C}$)置于含浴液(bath solution)(见下)的 Perspex 室的底部。将该室固定于反转的相衬(phase-contrast)显微镜台上。将盖玻片置于该室之后, 立即将浴液从增加重力(gravity-fed)的储器中以 $\sim 2\text{ml/min}$ 的速率灌注进该室 2 分钟。之后, 停止灌注。

将带 P-97 微量移液管拔出器(Sutter Instrument Co.)的、由硼硅酸盐玻璃管制备的膜片移液管(GC120F, Harvard Apparatus)充满移液管溶液(见下文)。将移液管与膜片钳放大器顶台(Axopatch 200B, Axon Instruments)通过银/氯化银丝连接。该顶台基与地电极连接。它由植入含 0.85%氯化钠的 3%琼脂的银/氯化银丝组成。

细胞以膜片钳术的全细胞结构记录。在 -80mV 的支持电压(由放大器设置)及合适调节串联电阻和电容控制器下完成“插入(break-in)”后, 用电生理学软件(Clampex, Axon Instruments)设置支持电压(-80mV)及传送电压方案。该方案每 15 秒应用一次并由 1 秒间距至 $+40\text{mV}$ 接着由 1 秒间距至 -50mV 组成。电流对各强加电压方案的响应由放大器以 1 kHz 低通过滤。然后获得过滤的信号, 在线用类似于数字转化器的设备将来自放大器中的该模拟信号数字化。然后在运行 Clampex 软件(Axon Instruments)的计算机上捕获该数字化信号。在支持电压和

间距至+40mV 期间, 电流以 1 kHz 采样。然后对剩余电压方案设置采样速率至 5 kHz。

浴液和移液管溶液的组成、pH 和克分渗透压浓度列表如下。

盐	移液管溶液(mM)	浴液(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	移液管溶液	浴液
pH	7.18-7.22	7.40
pH 调节	1M KOH	1M NaOH
克分渗透压浓度(mOsm)	275-285	285-295

用 Clampex 软件(Axon Instruments)在线记录在+40mV 至-50mV 间距之后的 hERG-编码的钾通道尾电流振幅。尾电流振幅稳定之后, 将含受试物质媒介物的浴液应用于细胞。条件是媒介物的应用对尾电流振幅无明显影响, 那么就建立该化合物的累积浓度作用曲线。

受试化合物的各浓度作用由在媒介物存在下一定比例的受试化合物特定浓度存在下表达尾电流振幅定量。

受试化合物的效力(IC₅₀)通过使用标准数据拟合套装软件的四参数 Hill 方程的浓度-作用所相应的抑制值百分比确定。如果在最高试验浓度所见的抑制水平未超过 50%, 那么就未产生效力值因此引用该浓度的抑制值百分比。

e)克隆 24 磷酸-erbB2 细胞试验

该免疫荧光终点试验测定受试化合物对 MCF7(乳腺癌)起源细胞系的 erbB2 磷酸化作用的抑制能力,该细胞系通过用全长 erbB2 基因、用标准方法使 MCF7 细胞传染、产生过度表达全长野生型 erbB2 蛋白(下文的‘克隆 24’细胞)的细胞系而产生。

克隆 24 细胞在生长培养基(无酚红 Dulbecco 氏改良 Eagle 氏培养基(DMEM),含 10%胎牛血清、2mM 谷氨酰胺和 1.2mg/ml G418)中、在 7.5% CO₂ 空气培养箱、于 37℃培养。细胞通过用 PBS(磷酸缓冲盐溶液, pH7.4, Gibco No.10010-015)洗涤一次、从 T75 储瓶中收获,及用 2ml 胰蛋白酶(1.25mg/ml)/乙二胺四乙酸(EDTA)(0.8mg/ml)溶液收获。再将细胞悬浮于生长培养基中。用血细胞计数器测定细胞密度并在用生长培养基进一步稀释之前用锥虫蓝溶液计算细胞生存能力,并以每孔(100μl)1×10⁴ 细胞的密度接种于底部透明的 96 孔板(Packard, No.6005182)中。

3 天后,将生长培养基从孔中除去并用 100μl 试验培养基(无酚红 DMEM, 2mM 谷氨酰胺、1.2mg/ml G418)和或无 erbB 抑制化合物代替。将板返回培养箱保持 4 小时,然后向各孔中加入 20μl 20%甲醛/PBS 溶液并将该板置于室温 30 分钟。用多通道移液管将该定影液除去,向各孔中加入 100μl PBS 并用多通道移液管除去,然后向各孔中加入 50μl PBS。将板密封并于 4℃储存最长达 2 周。

于室温进行免疫染色。孔用 200μl PBS/吐温 20(由将 1 袋 PBS/吐温干粉(Sigma, No.P3563)加入到 1L 重蒸馏 H₂O 制备)、用洗板器洗涤一次,然后加入 200μl 阻断溶液(5% Marvel 脱脂奶粉(Nestle)/PBS/Tween 20)并温育 10 分钟。用洗板器除去阻断溶液并加入 200μl 0.5% Triton X-100/PBS 使细胞渗透。10 分钟后,用 200μl PBS/吐温 20 洗涤该板,再一次加入 200μl 阻断溶液并温育 15 分钟。用洗板器除去阻断溶液后,向各孔中加入在阻断溶液中以 1:250 稀释的 30μl 兔多克隆抗-磷酸 ErbB2 IgG 抗体(抗原决定基磷酸-Tyr 1248,

SantaCruz, No. SC-12352-R)并温育 2 小时。然后用洗板器从孔中除去该初级抗体溶液,接着用洗板器、200 μ l PBS/吐温 20 洗涤两次。然后向各孔中加入在阻断溶液中以 1:750 稀释的 30 μ l Alexa-Fluor 488 山羊抗-兔 IgG 二级抗体(分子探针, No. A-11008)。从现在开始,无论任何可能情况下,板均避免暴光,在该阶段用黑色带密封。将板温育 45 分钟,然后从孔中除去该二级抗体溶液,接着用洗板器、200 μ l PBS/吐温 20 洗涤两次。向各板中加入 100 μ l PBS,温育 10 分钟,然后用洗板器除去。进一步向各板中加入 100 μ l PBS,然后不延长温育,用洗板器除去。向各孔中加入 50 μ l PBS 并再将板用黑色带密封,在分析前于 4 $^{\circ}$ C 储存最长达 2 天。

各孔中的荧光信号用 Acumen Explorer Instrument (Acumen Bioscience Ltd.)测定,可用板读出器快速定量由激光-扫描产生的图象特征。该仪器被设置用于测定在预先设置的阈值之上的荧光物体数目并提供 erbB2 蛋白磷酸化状况的测定。将各化合物获得的荧光剂量反应数据输入(exported)合适的软件包(例如 Origin)进行曲线拟合分析。erbB2 磷酸化的抑制以 IC₅₀ 值表示。这由计算产生 50% erbB2 磷酸化信号的抑制所需的化合物浓度确定。

虽然式 I 化合物的药理性质如预期的随结构变化而变化,一般而言,式 I 化合物所具有的活性可在上述试验(a)、(b)、(c)和(e)中的一个或多个中、以下列浓度或剂量证明: -

- 试验(a): - IC₅₀, 例如在 0.001-10 μ M 范围内;
- 试验(b): - IC₅₀, 例如在 0.001-20 μ M 范围内;
- 试验(c): - 活性, 例如在 1-200mg/kg/日范围内;
- 试验(e): - IC₅₀, 例如在 0.001-3 μ M 范围内;

在试验(d)中,在本发明受试化合物有效剂量下,未观察到生理学上不可接受的毒性。因此当以下文中所定义的剂量范围给予如上文所定义的式 I 化合物、或其药学上可接受的盐时,预期无不良毒理作用。

作为实例，下表例举了本发明的有代表性的化合物的活性。表中的第 2 列显示上述试验(a)中的 erbB2 激酶抑制含酪氨酸多肽底物磷酸化的 IC_{50} 数据，表中的第 3 列显示上述试验(a)中的 EGFR 激酶抑制含酪氨酸多肽底物磷酸化的 IC_{50} 数据，表中的第 4 列显示上述试验(e)中抑制 MCF7(乳腺癌)来源的细胞系中的 erbB2 磷酸化的 IC_{50} 值数据：

实施例编号	$IC_{50}(\mu M)$ 试验(a): erbB2	$IC_{50}(\mu M)$ 试验(a): EGFR	$IC_{50}(\mu M)$ 试验(e): erbB2
23	0.002	0.068	0.001
24	0.002	0.064	0.001
37	0.017	8.4	0.003
53	0.005	0.064	0.001
54	0.002	4.3	0.003
56	0.002	0.49	0.002

根据本发明的再一方面，提供了一种包含如上文所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的稀释剂或载体的药用组合物。

本发明组合物可为合适的口服使用形式(例如片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性混悬剂、乳剂、可分散散剂或颗粒剂、糖浆剂或酏剂)，局部使用形式(例如软膏、乳膏、凝胶剂、或水性或油性溶液剂或混悬剂)，吸入给药形式(例如微分散剂或液体气雾剂)，吹入给药形式(例如微分散剂)或非肠道给药形式(例如静脉内、皮下、肌肉给药的无菌水性或油性溶液剂或肌肉给药或直肠给药的栓剂)。

本发明组合物可通过使用本领域众所周知的常规药用赋形剂以常规方法获得。因此，用于口服使用的组合物可含例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

与一种或多种赋形剂组合产生单一剂型的活性成分的量将必要地随所治疗的宿主和特定的给药途径而变化。例如，将用于给人口

服给药的制剂一般含例如与合适且方便量的赋形剂混合的 0.5mg-0.5g 活性剂(更合适地 0.5-100mg, 例如 1-30mg), 赋形剂的量可在组合物总重量的约 5%至约 98%内变化。

用于治疗或预防目的的式 I 喹唑啉衍生物剂量的大小自然地将根据病症的性质和严重性、动物或患者的年龄和性别及给药途径、根据医学上众所周知的原则而变化。

在使用式 I 喹唑啉衍生物用于治疗或预防目的时, 一般以接受的日剂量范围在例如 0.1mg/kg-75mg/kg 体重, 如果必要以分剂量给药。一般而言, 当采用非肠道给药途径时, 将给予较低剂量。因此, 例如静脉内给药的剂量范围例如一般将采用 0.1mg/kg-30mg/kg 体重。类似地, 吸入给药的剂量范围例如将采用 0.05mg/kg-25mg/kg 体重。然而优选口服给药, 特别是以片剂形式。典型地, 单位剂型将含约 0.5mg-0.5g 本发明化合物。

我们发现: 本发明化合物具有抗增殖性质例如抗癌性质, 该性质认为由其 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制活性产生。此外, 根据本发明的某些化合物相比抗其他酪氨酸激酶、特别是 EGFR 酪氨酸激酶, 具有更强的抗 erbB2 受体酪氨酸激酶效力。此类化合物具有足够的抗 erbB2 受体酪氨酸激酶效力以致于它们可以足够量使用以抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶, 同时显示很小或明显较低的抗其他酪氨酸激酶例如 EGFR 的活性。此类化合物可用于选择性抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶并可能用于有效治疗例如 erbB2 驱动的肿瘤。因此, 预期本发明化合物可用于治疗由 erbB2 受体酪氨酸激酶单独或部分介导的疾病或医学病症, 即此类化合物可用于在有此治疗需要的温血动物中产生 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制作用。因此本发明化合物提供以抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶为特征的、治疗恶性细胞的方法。特别是本发明化合物可用于产生由抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶单独或部分介导的抗增殖和/或前-细胞凋亡和/或抗侵袭作用。特别是, 本发明化合物预期可用于预防或治疗对涉及驱动肿瘤细胞的增殖和生存的信号转化步骤

的 erbB2 受体酪氨酸激酶的抑制敏感的那些肿瘤。因此本发明化合物预期可通过提供抗增殖作用用于治疗 and/或预防许多过度增殖性疾病。这些疾病包括例如银屑病、良性前列腺增生(BPH)、动脉粥样硬化和再狭窄及特别是 erbB2 受体酪氨酸激酶驱动的肿瘤。此类良性或恶性肿瘤可影响任何组织并包括非实体瘤例如白血病、多发性骨髓瘤或淋巴瘤,也包括实体瘤例如胆管、骨、膀胱、脑/CNS、乳房、结肠直肠、子宫颈、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、肌肉、神经细胞、食管、卵巢、胰腺、胸膜/腹膜、前列腺、肾、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫及外阴肿瘤。根据本发明的这一方面,提供了用作药物的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

因此根据本发明的这一方面,提供了如上文所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物例如人中产生抗增殖作用的药物中的用途。

根据本发明这一方面的进一步特征,提供了一种在有此治疗需要的温血动物例如人中产生抗增殖作用的方法,该方法包括给予所述动物有效量的如上文所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

根据本发明的再一方面,提供了用于在温血动物例如人中产生抗增殖作用的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

根据本发明的再一方面,提供了如上文所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于产生抗增殖作用的药物中的用途,该抗增殖作用单独或部分通过在温血动物例如人中抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶而产生。

根据本发明这一方面的进一步特征,提供了一种单独或部分通过在有此治疗需要的温血动物例如人中抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶而产生的抗增殖作用的方法,该方法包括给予所述动物有效量的如上文所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

根据本发明的再一方面,提供了用于产生抗增殖作用的式 I 喹

唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 该抗增殖作用单独或部分通过在温血动物例如人中抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶而产生。

根据本发明的再一方面, 提供了如上文所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由 erbB2 受体酪氨酸激酶单独或部分介导的疾病或医学病症(例如本文中所提及的癌症)的药物中的用途。

根据本发明的这一方面的进一步特征, 提供了一种治疗由 erbB2 受体酪氨酸激酶在有此治疗需要的温血动物例如人中单独或部分介导的疾病或医学病症(例如本文中所提及的癌症)的方法, 该方法包括给予所述动物有效量的如上文所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

根据本发明的再一方面, 提供了用于治疗由 erbB2 受体酪氨酸激酶单独或部分介导的疾病或医学病症(例如本文中所提及的癌症)的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

根据本发明的再一方面, 提供了如上文所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗对涉及导致肿瘤细胞增殖的信号转化步骤的 erbB2 受体酪氨酸激酶的抑制敏感的那些肿瘤的药物中的用途。

根据本发明这一方面的进一步特征, 提供了一种在有此治疗需要的温血动物例如人中预防或治疗对涉及导致肿瘤细胞增殖和/或生存的信号转化步骤的 erbB2 受体酪氨酸激酶的抑制敏感的那些肿瘤的方法, 该方法包括给予所述动物有效量的如上文所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

根据本发明的再一方面, 提供了用于预防或治疗对涉及导致肿瘤细胞增殖和/或生存的信号转化步骤的 erbB2 受体酪氨酸激酶的抑制敏感的那些肿瘤的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。根据本发明的再一方面, 提供了如上文所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于提供 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制作用的药

物中的用途。

根据本发明这一方面的进一步特征，提供了一种对此治疗需要的温血动物例如人提供 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制作用的方法，该方法包括给予所述动物有效量的如上文所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

根据本发明的再一方面，提供了用于提供 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制作用的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

根据本发明再一方面，提供了如上文所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于提供选择性 erbB2 激酶抑制作用的药物中的用途。

根据本发明这一方面的进一步特征，提供了一种对此治疗需要的温血动物例如人提供选择性 erbB2 激酶抑制作用的方法，该方法包括给予所述动物有效量的如上文所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

根据本发明的再一方面，提供了用于提供选择性 erbB2 激酶抑制作用的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

“选择性 erbB2 激酶抑制作用”表示式 I 喹唑啉衍生物对 erbB2 受体酪氨酸激酶比其他激酶更有效。特别是式 I 喹唑啉衍生物对 erbB2 受体激酶比对 EGFR 酪氨酸激酶更有效。例如在细胞试验(例如本文中所描述的 H16N-2 试验)中，式 I 喹唑啉衍生物对 erbB2 受体酪氨酸激酶驱动的增殖比对 EGFR 酪氨酸激酶驱动的增殖，如相对 IC₅₀ 值所确定，更有效至少 5 倍、优选至少 10 倍、更优选至少 100 倍。

根据本发明的再一方面，提供了如上文所定义的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途，例如选自以下的癌症：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、子宫颈、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、肌肉、神经细胞、食管、卵巢、胰腺、胸膜/腹膜、前列腺、

肾、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫及外阴癌。

根据本发明这一方面的进一步特征，提供了一种在有此治疗需要的温血动物例如人中治疗癌症的方法，例如选自以下的癌症：白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤，胆管、骨、膀胱、脑/CNS、乳腺、结肠直肠、子宫颈、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、肌肉、神经细胞、食管、卵巢、胰腺、胸膜/腹膜、前列腺、肾、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫及外阴癌，该方法包括给予所述动物有效量的如上文所定义的式I喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

根据本发明的再一方面，提供了用于治疗癌症例如选自以下的癌症：白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤，胆管、骨、膀胱、脑/CNS、乳腺、结肠直肠、子宫颈、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、肌肉、神经细胞、食管、卵巢、胰腺、胸膜/腹膜、前列腺、肾、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫及外阴癌的式I喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

上文中所定义的抗增殖治疗可作为唯一的治疗应用或可包括除本发明喹唑啉衍生物外的常规手术或放射疗法或化学疗法。该化学疗法可包括一种或多种下列类别的抗肿瘤药物：

(i) 如用于肿瘤学的抗增殖/抗肿瘤药及其组合，例如烷化剂(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)；抗代谢物(例如抗叶酸剂例如氟嘧啶，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(例如安慈拉环素类如阿霉素、争光霉素、多柔比星、正定霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、更生霉素及光神霉素)；抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨及紫杉醇(taxoids)如泰素和泰索帝)；及拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼白毒素类如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、托泊替康和喜树碱)；

(ii) 细胞生长抑制剂例如抗雌激素剂(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(例如氟维司

群), 抗雄激素剂(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(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)及 5 α -还原酶抑制剂例如非那雄胺;

(iii) 抑制癌细胞侵入的药物(例如金属蛋白酶抑制剂如马立马司他和尿激酶纤溶酶原活化剂受体功能抑制剂);

(iv) 生长因子功能抑制剂, 例如此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[HerceptinTM] 和抗-erbB1 抗体西妥昔单抗[C225]), 法呢(farnesyl)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, 例如其他表皮生长因子家族抑制剂(例如 EGFR 家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)及 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-来源的生长因子家族抑制剂及例如肝细胞生长因子家族抑制剂;

(v) 例如那些抑制血管内皮细胞生长因子作用的抗血管形成剂(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗[AvastinTM], 例如那些在国际专利申请 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 和 WO 98/13354 中公开的化合物)及通过其他机制起作用的化合物(例如利诺胺、整合蛋白 α v β 3 功能抑制剂和血管生长抑素);

(vi) 血管破坏剂例如考布他汀 A4 及在国际专利申请 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 和 WO 02/08213 中公开的化合物;

(vii) 反义疗法, 例如直接作用于如上所列靶的那些疗法, 例如抗-ras 反义药物 ISIS 2503;

(viii) 基因治疗方法, 包括例如取代异常基因例如异常 p53 或异常 BRCA1 或 BRCA2 方法, GDEPT(基因导向酶前药治疗)方法例如使

用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些方法，及增加患者对化学疗法或放射疗法例如多重耐药基因疗法耐受性的方法；及

(ix)免疫疗法，包括例如增加患者肿瘤细胞免疫原性的体外和体内方法，例如用细胞因子例如白介素 2、白介素 4 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子转染，降低 T-细胞无变应性的方法，使用转染免疫细胞例如细胞因子转染的树枝状细胞的方法，使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法及使用抗独特型抗体的方法。

该联合治疗可通过同时、序贯或分别给予治疗的单个组分实现。此类组合产品在上文中所描述的剂量范围内应用本发明化合物及在其被批准的剂量范围内应用其他活性药物。

根据本发明的这一方面，提供了包含如上文中所定义的式 I 噻唑啉衍生物及如上文中所定义的另外抗肿瘤剂的药品，用于联合治疗癌症。

虽然式 I 化合物的主要价值是用于温血动物(包括人)的治疗药物，但需要抑制 erbB2 受体酪氨酸蛋白激酶的作用时，它们也有用。因此，以药理学标准它们可用于新生物测试方法的开发及用于新药物的研究。

现在，本发明将通过下列非限定性实施例举例说明，其中除非另外说明，否则：

(i)温度以摄氏度(°C)表示；操作在室温或环境温度下进行，即温度在 18-25°C 范围内；

(ii)有机溶液用无水硫酸镁干燥；溶剂的蒸发用旋转蒸发仪、减压(600-4000 帕斯卡；4.5-30mmHg)、浴温最高达 60°C 下进行；

(iii)层析指硅胶闪式层析；薄层层析(TLC)在硅胶板上进行；

(iv)一般而言，反应过程用 TLC 和/或分析型 LC-MS 跟踪，反应时间仅示例性给出；

(v)终产物具有满意的质子核磁共振(NMR)图谱和/或质谱数据；

(vi)收率仅示例性给出, 并且未必是通过勤奋工艺开发获得的那些收率; 如果需要更多的原料可重复制备;

(vii)当给出时, 主要诊断质子的 NMR 数据为 δ 值形式, 以相对于内标四甲基硅烷(TMS)的百万分数(ppm)表示, 除非另外说明于 300MHz、用全氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)为溶剂测定; 使用下列缩写: s, 单峰; d, 双重峰; 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)溶剂比例以体积: 体积(v/v)术语给出; 及

(x)质谱以 70 电子伏特的电子能量、用使用直接暴光探针的化学电离(CI)方式运行; 其中所指出的电离法通过电子撞击(EI)、快原子轰击(FAB)或电喷雾(ESP)实现; 以 m/z 值表示; 一般而言, 仅报告表示母体分子质量的离子; 除非另外说明, 否则所引用的分子离子为 $(MH)^+$, 指质子化的分子离子; M^+ 为失去电子而产生的分子离子; $M-H^+$ 为失去质子而产生的分子离子;

(xi)除非另外说明, 不拆分含不对称取代的碳原子和/或硫原子的化合物;

(xii)当合成被描述为类似于前面实施例所描述的方法, 所用的量为与用于前述实施例的量等同的毫摩尔比率;

(xiii)所有微波反应在 CEM DiscoverTM 微波合成器中进行;

(xiv)制备高效液相色谱(HPLC)在 Gilson 仪器上进行, 使用下列条件:

柱: 21mm $\times$ 10cm Hichrom RPB

溶剂 A: 水+0.1%三氟乙酸

溶剂 B: 乙腈+0.1%三氟乙酸

流速: 18ml/min

运行时间: 15 分钟, 10 分钟梯度 5-95% B

波长: 254nm, 带宽 10nm

进样体积: 2.0-4.0ml;

(xv)使用下列缩写:

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;

DMSO 二甲基亚砷;

IPA 异丙醇; 及

乙醚 二乙基醚。

注: 以下实施例中 NMR spectrum 表示 NMR 光谱, Mass spectrum 表示质谱。

实施例 1

4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉

将 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉(114mg)、N,N-二甲基乙醇胺(30mg)、60%氢氧化钠油分散液(40mg)及 1,4,7,10,13-五氧杂环十五烷(1 滴)加入到含 1,4-二氧六环(5ml)的 10ml 微波反应管中。将反应管密封,并于 150℃、在 CEM Discover™微波合成器中加热 15 分钟。将反应物冷却,将该溶液加到 10g 硅胶柱上,并用 5-10%甲醇/乙酸乙酯洗脱。将合适组分合并并浓缩,用乙醚研磨所得胶状物,得到标题化合物(59mg, 66%);

NMR spectrum (DMSO-d₆) 2.3 (s, 6H), 2.8-2.9 (t, 2H), 4.3-4.4 (t, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.1-7.15 (d, 1H), 7.2-7.25 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.55-7.6 (d, 1H), 7.6-7.7 (t, 1H), 7.7-7.8 (dd, 1H), 7.8-7.9 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.5-8.6 (d, 1H), 10.3-10.4 (br s, 1H); **Mass spectrum** MH⁺ 450.2.

用作起始原料的 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉按以下方法获得:

将 DMF(0.2ml)加入到 5-氟-3,4-二氢-3H-喹唑啉-4-酮(1.64g)及亚

硫酰氯(10ml)中,将混合物搅拌并于 80℃加热 6 小时。蒸去除去挥发性物质,残留物与甲苯(20ml)共沸。将所得固体分批加到剧烈搅拌的饱和碳酸氢钠(50ml)、碎冰(50g)和 DCM(50ml)的混合物中,以维持温度在 5℃以下。分离有机相,干燥并浓缩,得到固体 4-氯-5-氟喹唑啉(1.82g, 99%),该产物不经纯化即可使用; 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(6.75g)加入到搅拌下的 3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺(9.27g)(按 WO 96/15118 实施例 13 的描述获得)的 IPA(200ml)溶液中,搅拌该溶液并回流加热 8 小时。使该溶液冷却至环境温度过夜,将沉淀固体过滤,用丙酮洗涤并干燥。将该固体加入到 50% 甲醇水溶液(400ml)中,混合物在蒸汽浴上加热直到所有固体溶解。通过小心加入氨水(0.880)碱化该溶液,浓缩该混合物以除去甲醇。加水(300ml)并用 DCM(600ml)萃取该混合物。萃取物用水和饱和盐水洗涤并干燥。蒸去溶剂得到固体,并用乙酸乙酯、四氢呋喃和异己烷的混合物重结晶,得到米色结晶状 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉(6.75g, 48%);

NMR spectrum (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 (br s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 381.4.

实施例 2

4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)喹唑啉

用 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉和 1-二甲基氨基丙-2-醇,重复实施例 1 所描述的方法,得到标题化合物(26%收率);

NMR spectrum (DMSO-d₆) 1.4-1.5 (d, 3H), 2.15-2.25 (s, 6H), 2.35-2.5 (dd, 1H), 2.85-3.0 (dd, 1H), 4.8-4.95 (m, 1H), 5.3 (s, 2H), 7.1-7.2 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.55-7.7 (m, 2H), 7.7-7.78 (t, 1H), 7.8-7.9 (t, 1H), 7.9-8.0 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.55-8.6 (d, 1H), 10.4-10.45 (br s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 464.5.

实施例 3

4-(3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉

将 4-(3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)苯胺基)-5-氟喹唑啉(96mg)、N,N-二甲基乙醇胺(49mg)、60%氢氧化钠油分散液(22mg)及 1,4,7,10,13-五氧杂环十五烷(1 滴)加入到含 1,4-二氧六环(5ml)的 10ml 微波反应管中。将反应管密封,并于 140℃、在 CEM Discover™ 微波合成器中加热 15 分钟。将反应物冷却并加入 5%甲醇/乙酸乙酯(1ml)和乙酸(4 滴)。将该溶液装到 10g 硅胶柱上,并用 5-10%甲醇/乙酸乙酯洗脱。将合适组分合并并浓缩,用乙醚研磨所得胶状物,得到标题化合物(55mg, 48%);

NMR spectrum (DMSO-d₆) 2.3 (s, 6H), 2.8-2.9 (t, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.4-4.5 (t, 2H), 6.9-6.95 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.15-7.2 (d, 1H), 7.4-7.45 (m, 2H), 7.7-7.8 (t, 1H), 7.8-7.9 (dd, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.4-10.5 (br s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 455.4.

用作起始原料的 4-(3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)苯胺基)-5-氟喹唑啉通过将 4-氯-5-氟喹唑啉(按实施例 1 描述的起始原料制备方法获得)和 3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)苯胺(按 US 4,973,599 实施例 53 的描述方法获得)反应,用类似于实施例 1 中描述的 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉的制备方法,以 72%收率获得;

NMR spectrum (DMSO-d₆) 3.78 (s, 3H), 6.7-6.75 (d, 1H), 7.3 (br s, 1H), 7.5-7.6 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.7-7.8 (dt, 2H), 7.9-8.0 (m, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.3-9.4 (d, 1H); Mass spectrum MH⁺ 386.5.

实施例 4

4-(3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-2-甲基乙氧基)喹唑啉

用 4-(3-氯-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)苯胺基)-5-氟喹唑啉(按实

施例 3 起始原料描述的制备方法获得)和 2-二甲基氨基丙-1-醇, 重复实施例 1 所描述的方法, 得到标题产物(20%收率);

NMR spectrum (DMSO-d₆) 1.0-1.1 (d, 3H), 2.3 (s, 6H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.15-4.25 (dd, 1H), 4.3-4.4 (dd, 1H), 6.85-6.9 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.15-7.2 (d, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.7-7.85 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.5-10.6 (br s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 469.5.

实施例 5

4-(4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉

将 60%氯化钠油分散液(25mg)及 N,N-二甲基乙醇胺(56mg)的无水 1,4-二氧六环(5ml)混合物于室温搅拌 5 分钟。加入 4-(4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉(100mg)并回流加热该混合物过夜。加入饱和氯化铵(2ml)并蒸去挥发性物质。向残留物中加入饱和碳酸氢钠(10ml), 并用 DCM(3×15ml)萃取该混合物。干燥所合并的萃取物并浓缩, 残留物层析纯化, 5%甲醇/乙酸乙酯洗脱。将合适组分合并并浓缩, 得到标题化合物(70mg, 58%);

NMR spectrum (CDCl₃) 2.21 (s, 6H), 2.74 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.99 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 8.5 (s, 1H), 10.26 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 433.2.

用作起始原料的 4-(4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉按以下方法获得:

将 4-(3-氟苄氧基)苯胺(1.31g)(用类似于 WO 98/02434 公开的中间体制备方法获得, 44-45 页)及 4-氯-5-氟喹唑啉(1g)(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法制备)悬浮于 IPA(50ml)中, 回流加热该混合物 15 分钟。蒸去溶剂并向残留物中加入甲醇(10ml)和饱和碳酸氢钠(50ml)。混合物用乙酸乙酯(3×50ml)萃取, 所合并的萃取物用饱和盐水(3×50ml)洗涤并干燥。蒸去挥发性物质, 得到黄色油状 4-(4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉, 放置后结晶(1.86g, 93%);

NMR

spectrum (DMSO-d₆) 5.28 (s, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.18 (d, 1H); Mass spectrum MH⁺ 364.2.

实施例 64-(4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)喹唑啉

用实施例 5 中描述的方法, 将 4-(4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉(按实施例 5 的描述方法获得)与 1-二甲基氨基丙-2-醇反应, 得到标题产物(56%收率);

NMR spectrum (DMSO-d₆) 1.57 (d, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.55 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.57 (m, 1H), 7.78 (m, 3H), 8.54 (s, 1H), 10.50 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 447.2.

实施例 74-(3-氯-4-(2-吡嗪基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉

用实施例 5 中描述的方法, 将 4-(3-氯-4-(2-吡嗪基甲氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉与 N,N-二甲基乙醇胺反应, 得到标题产物(32%收率);

NMR spectrum (CDCl₃) 2.28 (s, 6H), 2.79 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.36 (bs, 1H); Mass spectrum MH⁺ 451.2.

用作起始原料的 4-(3-氯-4-(2-吡嗪基甲氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉按以下方法获得:

在水(200ml)中搅拌吡嗪甲酸甲酯(8.5g)并一次性加入硼氢化钠(11.65g), 导致剧烈放热。剧烈搅拌该反应混合物 30 分钟, 然后加入乙醇(80ml)和饱和碳酸钾(150ml)。混合物搅拌 30 分钟, 然后用乙酸乙酯(5×150ml)和 DCM(5×150ml)萃取。干燥合并的萃取物并浓缩, 得到黄色油状吡嗪-2-基甲醇(5.43g, 80%), 该产物不经纯化即可使用; NMR 光谱(DMSO-d₆) 4.65(s, 2H), 5.57(brs, 1H), 8.54(d, 2H), 8.71(s,

1H)。

将吡嗪-2-基甲醇(1.5g)溶于 DMA(25ml)并将该溶液冷却至 0℃。分批加入 60%氢氧化钠油分散液(0.6g)并于 0℃搅拌该混合物 10 分钟。在 15 分钟内加入 3-氯-4-氟硝基苯(2.18g)的 DMA(25ml)溶液, 使该反应混合物升温至室温并搅拌 3 小时。加入饱和氯化铵(100ml), 将所沉淀固体过滤并层析纯化, 用 50%乙酸乙酯/异己烷洗脱。浓缩合适组分, 得到棕色固体 3-氯-4-(2-吡嗪基甲氧基)硝基苯(1.25g, 38%);

NMR spectrum

(DMSO-d₆) 5.67 (s, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.99 (s, 1H);

Mass spectrum MH⁺ 264.1.

于环境温度、用 10%铂/碳(400mg)催化氢化 3-氯-4-(2-吡嗪基甲氧基)硝基苯(1.25g)的乙酸乙酯(100ml)溶液过夜。该反应混合物经硅藻土过滤, 滤液浓缩, 得到黄色固体 3-氯-4-(2-吡嗪基甲氧基)苯胺(1.03g, 94%);

NMR spectrum (DMSO-d₆) 5.09 (br s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 8.75 (m, 2H), 8.91 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 236.1.

用实施例 5 中描述的起始原料制备方法, 将 4-氯-5-氟喹唑啉(按实施例 1 的描述方法获得)与 3-氯-4-(2-吡嗪基甲氧基)苯胺反应, 得到 4-(3-氯-4-(2-吡嗪基甲氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉(76%收率);

NMR spectrum (DMSO-d₆) 5.51 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.98 (d, 1H), 9.28 (d, 1H); Mass spectrum MH⁺ 382.1.

实施例 8

4-(3-氯-4-(2-吡嗪基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)喹唑啉

用 4-(3-氯-4-(2-吡嗪基甲氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉(按实施例 7 中描述的起始原料制备方法获得)和 1-二甲基氨基丙-2-醇, 重复实施例 5 所描述的方法, 得到标题产物(25%收率);

NMR spectrum (CDCl₃) 1.48 (d, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.40 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 465.1.

实施例 9

4-(3-氯-4-(5-甲基异噁唑-3-基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉

用 4-(3-氯-4-(5-甲基异噁唑-3-基甲氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉和 N,N-二甲基乙醇胺, 重复实施例 5 所描述的方法, 得到标题产物(73% 收率);

NMR spectrum (CDCl₃) 2.34 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.61 (s, 1H) 10.40 br s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 454.4.

用作起始原料的 4-(3-氯-4-(5-甲基异噁唑-3-基甲氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉按以下方法获得:

于 60℃ 搅拌 4-氨基-2-氯苯酚(1.2g)、3-氯甲基-5-甲基异噁唑(1.21g) 碳酸钾(4.04g)和 1,4,7,10,13,16-六氧杂环十八烷(100mg)在 DMF(25ml) 中的混合物并加热过夜。加入水(250ml)并用乙酸乙酯(3×200ml)萃取该混合物。所合并的萃取物用饱和盐水(3×150ml)洗涤, 干燥并浓缩。残留物层析纯化, 20%乙酸乙酯/异己烷洗脱。合并合适组分并浓缩, 得到粉红色固体 3-氯-4-(5-甲基异噁唑-3-基甲氧基)苯胺(1.2g, 60%);

NMR spectrum (CDCl₃) 2.35 (s, 3H), 3.44 (br s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.77 (d, 1H); Mass spectrum MH⁺ 239.1.

用 4-氯-5-氟喹唑啉(按实施例 1 的描述方法获得)和 3-氯-4-(2-吡嗪基甲氧基)苯胺, 重复实施例 5 中描述的起始原料制备方法, 得到 4-(3-氯-4-(5-甲基异噁唑-3-基甲氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉(71%收率);

NMR spectrum (CDCl₃) 2.37 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.63 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 385.1.

实施例 10**4-(3-氯-4-(5-甲基异噁唑-3-基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)喹唑啉**

用 4-(3-氯-4-(5-甲基异噁唑-3-基甲氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉(按实施例 9.2 的描述方法获得)和 1-二甲基氨基-2-丙醇, 重复实施例 5 所描述的方法, 得到标题化合物(79%收率);

NMR spectrum

(CDCl₃) 1.44 (d, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.37 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.30 (s, 1H); **Mass spectrum** MH⁺ 468.45.

实施例 11**4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-(N-乙基-N-甲基氨基)乙氧基)喹唑啉三氟乙酸盐**

将 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-氯乙氧基)喹唑啉(100mg)、N-乙基甲胺(65mg)及四-正丁基碘化铵(81mg)溶于含 1,4-二氧六环(5ml)的 10ml 微波反应管中。将反应管密封, 并于 150℃、在 CEM Discover™ 微波合成器中加热 15 分钟。蒸去挥发性物质, 并将残留物在 DCM(10ml)和水(10ml)之间分配。分离有机相, 干燥并浓缩, 残留物用制备型 HPLC 纯化。将合适组分合并并浓缩, 用乙醚研磨所得胶状物, 得到标题化合物(34mg, 32%);

NMR spectrum (DMSO-d₆) 1.24 (t, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.29 (d, 2H), 3.78 (d, 2H), 4.82 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.47 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); **Mass spectrum** MH⁺ 481.0.

用作起始原料的 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-氯乙氧基)喹唑啉按以下方法获得:

用类似于实施例 1 中描述的 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉的制备方法, 将 4-氯-5-氟喹唑啉(按实施例 1 的描述方法获得)与 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺(用类似于 WO 98/02434, 44-45 页中

描述的方法获得)反应, 以 47%收率得到 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉;

NMR

spectrum (DMSO-d₆) 5.29 (s, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.49 (t, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 398.5.

在氮气氛下, 向 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉(1.75g)和 4-甲氧基苄基醇(1.72ml)的无水 DMF(40ml)溶液中分批加入 60%氢氧化钠油分散液(738mg)。搅拌该混合物直到氢气放出停止, 然后于 100℃加热 3.5 小时。蒸去挥发性物质, 并将所得浆状物悬浮于乙酸乙酯(30ml)和饱和碳酸氢钠(30ml)中。滤去不溶性固体, 并用水(2×30ml)和乙醚(30ml)洗涤, 得到淡白色固体 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(4-甲氧基苄氧基)喹唑啉(1.9g, 87%);

NMR spectrum (DMSO-d₆) 3.80

(s, 3H), 5.24 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.78 (t, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 10.10 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 516.0.

向搅拌下的 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(4-甲氧基苄氧基)喹唑啉(3g)的 DCM(3ml)溶液中加入三氟乙酸(4ml)。搅拌该混合物 45 分钟, 然后蒸去挥发性物质。所得固体悬浮于甲醇(70ml)和水(30ml)的混合物中, 用饱和碳酸氢钠碱化该混合物。剧烈搅拌该悬浮液 1 小时, 滤去不溶性固体, 并用水(2×60ml)和乙醚(2×40ml)洗涤。用甲醇研磨, 得到黄色固体 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-羟基喹唑啉(2.24g, 97%);

NMR

spectrum (DMSO-d₆) 5.27 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.40 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 396.4.

于 90℃加热 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-羟基喹唑啉(2.86g)、1-溴-2-氯乙烷(1.21ml)、碳酸铯(7.08g)在乙腈(150ml)中的混合物 3 小时。蒸去挥发性物质, 残留物在 DCM(60ml)和水(40ml)之

间分配。分离有机相，用水(2×40ml)洗涤，干燥并浓缩。残留固体用乙醚研磨，得到黄色固体 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-氯乙氧基)喹唑啉(2.3g, 70%);

NMR spectrum (DMSO-d₆) 4.43 (t, 2H), 4.71 (t, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.08 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 458.1.

实施例 12

4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)喹唑啉

将 3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-氯乙氧基)喹唑啉(100mg)(按实施例 11 中描述的起始原料制备方法获得)、2M 二甲胺的 THF 溶液(1.1ml)及四-正丁基碘化铵(81mg)溶于含 1,4-二氧六环(5ml)的 10ml 微波反应管中。将反应管密封，并于 150℃、在 CEM Discover™ 微波合成器中加热 15 分钟。蒸去挥发性物质并将残留物在 DCM(10ml)和水(10ml)之间分配。分离有机相，干燥并浓缩，残留物用制备型 HPLC 纯化。将合适组分合并并浓缩，残留物溶于水(5ml)。用饱和碳酸氢钠中和该溶液以沉淀出标题化合物，为黄色固体(30mg, 29%);

NMR spectrum (DMSO-d₆) 2.28 (s, 6H), 2.81 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 467.5.

实施例 13

4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-[2-(N-(2-羟乙基)-N-甲氨基)乙氧基]喹唑啉

用 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-氯乙氧基)喹唑啉(按实施例 11 的描述方法获得)和 N-甲基乙醇胺，重复实施例 12 所描述的方法，以 34%的收率得到标题化合物;

NMR spectrum

(DMSO-d₆) 2.39 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.97 (t, 1H), 4.41 (t, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.20 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 497.6.

实施例 14

4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-(N-乙基-N-甲基氨基)乙氧基)喹唑啉三氟乙酸盐

用 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-氯乙氧基)喹唑啉和 N-乙基-N-甲基胺, 重复实施例 11 所描述的方法, 以 22% 的收率得到标题化合物;

NMR spectrum (DMSO-d₆) 1.15 (t, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 4.71 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.89 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.68 (d, 1H) 10.10 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 464.5.

用作起始原料的 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-氯乙氧基)喹唑啉按以下方法获得:

用 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-氟喹唑啉(按实施例 1 的描述方法获得)和 4-甲氧基苄基醇, 重复实施例 11 所描述的 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(4-甲氧基苄氧基)喹唑啉制备方法, 以 87% 的收率得到淡白色固体 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(4-甲氧基苄氧基)喹唑啉;

NMR spectrum (DMSO-d₆) 3.80 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.78 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 10.09 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 499.4.

用实施例 11 所描述的方法, 将 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(4-甲氧基苄氧基)喹唑啉与三氟乙酸反应, 以 93% 的收率得到黄色固体 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-羟基喹唑啉;

NMR spectrum (DMSO-d₆) 5.29 (s, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 12.30 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 379.2.

用类似于实施例 11 中描述的起始原料制备反应条件, 将 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-羟基喹唑啉与 1-溴-2-氯乙烷反应, 以 48% 的收率得到固体 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-氯乙氧基)喹唑啉;

NMR spectrum (DMSO-d₆) 4.28 (t, 2H), 4.60 (t, 2H) 5.29 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.96 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 441.2.

实施例 15

4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-(N-(2-羟乙基)-N-甲氧基)乙氧基)喹唑啉三氟乙酸盐

用 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-氯乙氧基)喹唑啉(按实施例 14 的描述方法获得)和 N-甲基乙醇胺, 重复实施例 11 所描述的方法, 以 64% 的收率得到标题化合物;

NMR spectrum (DMSO-d₆) 2.97 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.94 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.23 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 480.5.

实施例 16

4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(2-二甲氨基-2-甲基乙氧基)喹唑啉三氟乙酸盐

向 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(丙酮基氧基)喹唑啉(54mg) 的 THF(8ml)溶液中加入大孔甲基聚苯乙烯三乙酰氧基硼氢化三乙铵(2.14mmol/g; 224mg)、2M 二甲胺的 THF 溶液(0.9ml)及 3Å 分子筛(250mg), 该混合物于 60℃加热过夜。再加入一些 2M 二甲胺的 THF

溶液(0.9ml), 并再继续加热 24 小时。滤去不溶性物质并浓缩滤液。残留物用制备型 HPLC 纯化, 将合适组分合并并浓缩, 得到黄色胶状标题化合物(10mg, 19%);

NMR spectrum (DMSO-d₆) 1.41 (d, 3H), 2.85 (s, 6H), 3.06 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 481.5.

用作起始原料的 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(丙酮基氧基)喹唑啉按以下方法获得:

于 80 °C 加热 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-羟基喹唑啉 (371mg)(按实施例 11 中描述的起始原料制备方法获得)、氯丙酮 (0.197ml)、碳酸铯(92mg)在乙腈(5ml)中的混合物 2 小时。蒸去挥发性物质, 残留物在乙酸乙酯(15ml)和水(15ml)之间分配。分离有机相, 用水(15ml)和饱和盐水(15ml)洗涤并干燥。浓缩该溶液, 得到黄色胶状 4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯胺基)-5-(丙酮基氧基)喹唑啉(54mg), 该产物未经纯化或确证而使用。

实施例 17

4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(2-二甲氨基-2-甲基乙氧基)喹唑啉

向 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(丙酮基氧基)喹唑啉 (489mg)的 THF(20ml)溶液中加入大孔甲基聚苯乙烯三乙酰氧基硼氢化三乙铵(2.14mmol/g; 1.65g)、2M 二甲胺的 THF 溶液(5.65ml)及 3Å 分子筛(500mg), 该混合物于 60°C 加热过夜。再加入一些大孔甲基聚苯乙烯三乙酰氧基硼氢化三乙铵(1.65g)及 2M 二甲胺的 THF 溶液 (5.65ml), 并再继续加热 24 小时。滤去不溶性物质并浓缩滤液。残留物用制备型 HPLC 纯化, 将合适组分合并并浓缩。残留物溶于水 (10ml), 用饱和碳酸氢钠中和该溶液, 该混合物用 DCM(2×20ml)萃取。分离有机相, 干燥并浓缩, 得到标题化合物玻璃状黄色固体(63mg, 12%);

NMR

spectrum (DMSO-d₆) 1.15 (d, 3H), 2.36 (s, 6H), 3.29 (m, 1H), 4.20 (t, 1H), 4.48 (dd, 1H), 5.40 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.71 (d, 1H); Mass spectrum MH⁺ 464.4.

用作起始原料的 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-(丙酮基氧基)喹唑啉, 用类似于实施例 16 中描述的(起始原料制备)方法, 以 93% 的收率获得, 但用 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-羟基喹唑啉(按实施例 14 的描述方法获得)为起始原料; 质谱 MH⁺ 435.4.

实施例 18

N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]-5-[2-(二甲氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺

向 2-氯-4-({5-[2-(二甲氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚(60mg, 0.17mmol)的 DMA(5ml)溶液中加入碳酸钾(138mg, 1.00mmol)和 18-冠醚-6(10mg)。该混合物短暂地超声处理, 滴加入 4-(氯甲基)-噻唑盐酸盐(36mg, 0.21mmol)的 DMA(2ml)溶液。该混合物于 50℃加热 16 小时。真空除去溶剂, 残留物在 DCM(15ml)和水(15ml)之间分配。将 DCM 层装到硅胶柱上; 柱用 2-4% (10:1 MeOH/浓氨水)/DCM 洗脱。蒸发合适组分, 接着用乙酸乙酯/异己烷结晶, 得到标题化合物白色晶状固体(55mg, 71%收率);

NMR spectrum (DMSO-d₆); 2.28 (s, 6H), 2.81 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 10.50 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 456.

用作起始原料的 2-氯-4-({5-[2-(二甲氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚按以下方法获得:

向 4-氨基-2-氯苯酚(8.65g, 60.3mmol)的异丙醇(200ml)溶液中加入 4-氯-5-氟喹唑啉(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法获得, 10.00g, 54.8mmol)。该混合物回流加热 2 小时, 然后冷却至室温。过滤收集所得黄色固体, 用冷异丙醇(2×100ml)洗涤。该固体溶于沸腾

的甲醇和水 5:1 混合物(700ml)中。在剧烈搅拌下向该热溶液中加入浓氨水溶液(20ml)，淡粉红色固体沉淀析出。真空浓缩该混合物至除去所有甲醇的体积，剩下粗产物悬浮于水溶液中。加入水(200ml)，该悬浮液放置 16 小时。过滤收集固体，用水(2×200ml)洗涤。用热乙酸乙酯研磨，得到淡粉红色固体 2-氯-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(13.5g, 85%收率)；

NMR spectrum

(DMSO-d₆); 6.97 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.81 (ddd, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.03 (d, 1H), 10.07 (br. s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 290.

在氮气下向 60%氯化钠分散液(1.04g, 26mmol)的无水 DMA(75ml)悬浮液中滴加入 N,N-二甲基乙醇胺(2.61ml, 26.0mmol)。该混合物在氮气氛下搅拌 30 分钟，直到停止冒泡。加入 2-氯-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(2.90g, 10.00mmol)，该混合物在氮气氛下，于 110℃加热 2 小时。将该混合物冷却至环境温度，加入饱和氯化铵溶液(10ml)。真空浓缩该混合物，残留物与饱和碳酸氢钠溶液(100ml)和 DCM(100ml)一起振摇。过滤收集所得沉淀；将该固体与滤液的有机成分合并并蒸发至干。残留物于 60℃，1 毫巴压力下干燥 16 小时。用热乙酸乙酯研磨该固体，得到标题化合物淡黄色固体(3.01g, 84%)；

NMR spectrum (DMSO-d₆); 2.27 (s, 6H), 2.80 (t, 2H),

4.35 (t, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 359.

实施例 19

N-[3-氯-4-(吡啶-2-基氧基)苯基]-5-[2-(二甲氨基)乙氧基]喹唑啉-4-胺

将 2-氯-4-[(5-[2-(二甲氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法获得，71mg, 0.20mmol)、2-溴吡啶(21μl, 0.22mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)二(二苯基膦)(4mg, 0.0066mmol)、碳酸铯(112mg, 0.35mmol)和二(二亚苄基丙酮)合钼

(1.3mg, 0.0022mmol)在 1,4-二氧六环中的混合物置于 10ml 压力瓶中。将该压力瓶盖严,在 CEM Explorer™微波合成器中,于 150℃照射 20 分钟。真空浓缩该混合物,残留物在 DCM(15ml)和水(15ml)之间分配。水层用 DCM(15ml)萃取,并将萃取物与有机层合并。将所合并的有机组分装到硅胶柱上;柱用 2-3% (10:1 MeOH/浓氨水)/DCM 洗脱。蒸发合适组分,接着用乙酸乙酯/异己烷结晶,得到标题化合物白色晶状固体(60mg, 70%收率);

NMR spectrum (DMSO-d₆); 2.31 (s, 6H), 2.83 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.88 (ddd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.62 (s, 1H); **Mass spectrum** MH⁺ 437.

实施例 20

N-[3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1S)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺

向 2-(羟甲基)吡嗪(221mg, 2.01mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(385μl, 2.21mmol)的 DCM(10ml)溶液中滴加入甲磺酰氯(171μl, 2.21mmol)。将该混合物加热至 40℃保持 1 小时。真空浓缩该反应混合物并将残留物溶于无水 DMA(5ml)。将该溶液加入到 2-氯-4-({5-[(1S)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚(0.5g, 1.34mmol), 碳酸钾(0.93g, 6.7mmol)和 18-冠醚-6(20mg)在无水 DMA(20ml)中的混合物中。该反应混合物于室温搅拌过夜。向该混合物中加入水(500ml)并过滤所得沉淀。用乙酸乙酯结晶,得到两批结晶,总重 261mg(42%);

NMR spectrum (CDCl₃); 1.46 (d, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.40 (dd, 1H), 2.86 (dd, 1H), 4.61-4.74 (m, 1H) 5.25 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); **Mass spectrum** MH⁺ 465.

用作起始原料的 2-氯-4-({5-[(1S)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚按以下方法获得:

将(S)-1-N,N'-二甲氨基-2-丙醇(1.19g, 9.69mmol)缓慢地加入到氢

化钠(60%矿物油分散液 388mg, 9.69mmol)的无水 DMA(20ml)悬浮液中。加完后, 搅拌该混合物 30 分钟。一次性加入 2-氯-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法获得, 1.12g, 3.88mmol), 并于 110℃加热该混合物 2 小时。将饱和氯化铵溶液(5ml)加入到冷的反应混合物中并搅拌 10 分钟, 然后真空除去 DMA。残留物在水(100ml)和乙酸乙酯(100ml)之间分配。将乙酸乙酯干燥(MgSO₄), 预先用硅胶吸附, 并用 1-10% (10:1 MeOH/浓氨水)/乙酸乙酯洗脱, 得到固体标题化合物(0.92g, 64%);

NMR spectrum (CDCl₃); 1.45 (d, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.39 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 4.59-4.72 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.51 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 373.

实施例 21

N-[3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基]-5-[(1S)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺

用 2-氯-4-({5-[(1S)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚(按实施例 20 中描述的起始原料制备方法获得, 120mg, 0.32mmol)和 3-氟苄基氯(58mg, 0.40mmol), 重复实施例 18 所描述的方法, 得到胶状标题化合物(33mg, 22%);

NMR spectrum (CDCl₃); 1.45 (d, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.39 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 4.59-4.72 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.80-6.99 (m, 3H), 7.10-7.21 (m, 2H), 7.23-7.39 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.30 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 481.

实施例 22

N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺

将 2-氯-4-({5-[(1R)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚(65mg, 0.176mmol), 碳酸钾(122mg, 0.88mmol), 吡啶甲基氯盐酸盐和 18-冠醚-6 在无水 DMA(5ml)中环境温度下搅拌过夜。真空

浓缩该混合物，残留物在 DCM 和水之间分配。混合物经相分离滤纸过滤，并将 DCM 装到柱上，用 2-4% (10:1 MeOH/浓氨水)/DCM 洗脱。合并所需组分并浓缩，得到胶状标题化合物(64mg, 79%);

NMR spectrum (CDCl_3); 1.45 (d, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.39 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 4.59-4.72 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.50-7.62 (m, 3H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.52 (s, 2H), 10.30 (s, 1H); Mass spectrum MH^+ 464.

用作起始原料的 2-氯-4-({5-[(1R)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚按以下方法获得:

将(R)-1-氨基丙-2-醇(3.4ml, 43.25mmol)缓慢地加入到氢化钠(60%矿物油分散液 1.73g, 43.25mmol)的无水 DMA(50ml)悬浮液中。加完后，搅拌该混合物 30 分钟。一次性加入 2-氯-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法获得, 5g, 17.3mmol)，接着加入 15-冠醚-5(10mg)并于 60℃加热该混合物过夜。将饱和氯化铵溶液(5ml)加入到冷的反应混合物中，搅拌 10 分钟。真空除去 DMA，向残留物中加入水(200ml)并剧烈搅拌 1 小时。所得沉淀过滤，用水(3×50ml)和乙醚(2×50ml)洗涤，得到淡绿色固体 4-({5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-氯苯酚(5.53g, 93%);

NMR spectrum (DMSO-d_6); 1.39 (d, 3H), 2.88-3.04 (m, 2H), 4.73-4.85 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.50 (br s, 1H); Mass spectrum MH^+ 345.

将 4-({5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-氯苯酚(1.4g, 4.07mmol)、甲酸(3ml)和甲醛水溶液(0.5ml)加热至 90℃保持 3 小时。真空浓缩该混合物，并向残留物中加入饱和氯化铵溶液(10ml)。用 DCM 萃取，干燥(MgSO_4)并真空浓缩。残留物经层析纯化，用 10% 甲醇/乙酸乙酯洗脱。所得固体用乙醚研磨，得到标题化合物(0.73g, 48%);

NMR spectrum (DMSO-d₆): 1.45 (d, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.39 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 4.59-4.73 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.31 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 373.

实施例 23

N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺

用 2-氯-4-({5-[(1R)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]噻唑啉-4-基}氨基)苯酚(按实施例 22 中描述的起始原料制备方法获得, 65mg, 0.176mmol)和 4-(氯甲基)-噻唑盐酸盐(45mg, 0.264mmol), 重复实施例 22 所描述的方法, 得到胶状标题化合物(18mg, 20%);

NMR spectrum (CDCl₃): 1.45 (d, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.39 (dd, 1H), 2.85 (dd, 1H), 4.60-4.72 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 10.31 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 470.

实施例 24

N-[3-氯-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺

向 2-(羟甲基)吡嗪(44mg, 0.40mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(77μl, 0.44mmol)的 DCM(10ml)溶液中滴加入甲磺酰氯(34μl, 0.44mmol)。将该混合物加热至 40℃保持 1 小时。真空浓缩该反应混合物并将残留物溶于无水 DMA(5ml)。将 2-氯-4-({5-[(1R)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]噻唑啉-4-基}氨基)苯酚(按实施例 22 中描述的起始原料制备方法获得, 100mg, 0.27mmol)、碳酸钾(187mg, 1.35mmol)和 18-冠醚-6(10mg)加入到上述溶液中, 并环境温度下剧烈搅拌过夜。真空浓缩该混合物, 残留物在 DCM 和水之间分配。混合物经相分离滤纸过滤, 并将 DCM 装到柱上, 用 2-4% (10:1 MeOH/浓氨水)/DCM 洗脱。合并所需组分并浓缩, 得到固体标题化合物(38mg, 30%);

NMR spectrum (CDCl₃);

1.46 (d, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.39 (dd, 1H), 2.85 (dd, 1H), 4.60-4.72 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.53 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 465.

实施例 25N-[3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基]-5-[(1R)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺

将 2-氯-4-({5-[(1R)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚(按实施例 22 中描述的起始原料制备方法获得, 150mg, 0.40mmol)、碳酸钾(276mg, 2.0mmol)、3-氟苄基氯(64mg, 0.44mmol)和 18-冠醚-6(10mg)在 DMF(5ml)中环境温度下搅拌过夜。加入水(10ml)并用乙酸乙酯(3×15ml)萃取。所合并的有机相干燥(MgSO₄), 真空浓缩, 残留物用 10%甲醇/乙酸乙酯为洗脱剂层析纯化, 得到胶状标题化合物(69mg, 36%);

NMR spectrum (CDCl₃); 1.45 (d, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.39

(dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 4.59-4.72 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.80-6.99 (m, 3H), 7.10-7.21 (m, 2H), 7.23-7.39 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.30 (s, 1H);

Mass spectrum MH⁺ 481.

实施例 26N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(二甲氨基)-2-甲基丙氧基]喹唑啉-4-胺

将碳酸钾(200mg, 1.45mmol), 2-氯-4-({5-[2-(二甲氨基)-2-甲基丙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚(100mg, 0.26mmol)和 18-冠醚-6(10mg)在 DMA(5ml)中浆化, 并在声波清洁浴中超声 10 分钟。滴加入吡啶甲基氯盐酸盐(60mg, 0.35mmol)的 DMA(5ml)溶液, 并室温搅拌该反应物 2 天。真空除去 DMA, 加入水(5ml), 然后用 DCM(2×5ml)萃取该悬浮液。DCM 组分用 2.5-5% (10:1 MeOH/浓氨水)/DCM 为洗脱液层析纯化。蒸发合适组分, 残留物用乙醚结晶, 得到标题化合物白色

固体(79mg, 63%);

NMR spectrum (DMSO-d₆); 1.16 (s, 6H), 2.21 (s, 6H), 4.16 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.64 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 478.

用作起始原料的 2-氯-4-({5-[2-(二甲氨基)-2-甲基丙氧基]噻唑啉-4-基}氨基)苯酚按以下方法获得:

将 2-二甲氨基-2-甲基-丙-1-醇(1.2g, 10.3mmol)的 DMA(15ml)溶液在氮气下滴加到氢氧化钠(60%矿物油分散液 0.41g, 10.2mmol)的 DMA(5ml)悬浮液中。搅拌该反应物 30 分钟, 然后加入 15-冠醚-5(50mg), 接着加入 2-氯-4-[(5-氟噻唑啉-4-基)氨基]苯酚(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法获得, 1.0g, 3.4mmol)。于 110℃加热反应物 2 小时。将该反应物冷却, 用饱和氯化铵溶液猝灭, 真空浓缩。加入饱和碳酸氢钠溶液并用 DCM(×2)萃取该反应混合物。除去 DCM, 得到黄色固体, 用乙醚结晶, 得到标题化合物淡黄色固体(0.87g, 65%);

NMR spectrum (DMSO-d₆); 1.13 (s, 6H), 2.20 (s, 6H), 4.14 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 10.57 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 387.

实施例 27

N-[3-氯-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]-5-[2-(二甲氨基)-2-甲基丙氧基]噻唑啉-4-胺

用 2-氯-4-({5-[2-(二甲氨基)-2-甲基丙氧基]噻唑啉-4-基}氨基)苯酚(按实施例 26 中描述的起始原料制备方法获得)和 4-(氯甲基)-噻唑啉盐酸盐, 重复实施例 26 所描述的方法, 以 71%的收率得到白色晶状标题化合物;

NMR spectrum (DMSO-d₆); 1.17 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 4.17 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.64 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 484.

实施例 28

N-{3-氯-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}-5-[2-(二甲氨基)-2-甲基丙氧基]喹唑啉-4-胺

用 2-氯-4-({5-[2-(二甲氨基)-2-甲基丙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)苯酚(按实施例 26 中描述的起始原料制备方法获得)和 3-(氯甲基)-5-甲基异噁唑, 重复实施例 26 所描述的方法, 以 63%的收率得到白色晶状标题化合物;

NMR spectrum (DMSO-d₆); 1.15 (s, 6H), 2.21 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.34 (1H, s), 7.08 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.64 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 482.

实施例 29

5-[2-(二甲氨基)乙氧基]-N-[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺

将碳酸钾(150mg, 1.08mmol), 4-({5-[2-(二甲氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚(68mg, 0.20mmol)和 18-冠醚-6(10mg)在 DMA(5ml)中浆化, 并在声波清洁浴中超声 10 分钟。滴加入吡啶甲基氯盐酸盐(43mg, 0.26mmol)的 DMA(5ml)溶液, 并室温搅拌该反应物 2 天。真空除去 DMA, 加入水(5ml), 然后用 DCM(2×5ml)萃取该悬浮液。DCM 组分用 2.5-5% (10:1 MeOH/浓氨水)/DCM 为洗脱液层析纯化。蒸发合适组分, 残留物用乙酸乙酯/乙醚结晶, 得到标题化合物浅黄色固体(37mg, 43%);

NMR spectrum (DMSO-d₆); 2.14 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 4.33 (t, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.84 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 10.36 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 430.

用作起始原料的 4-({5-[2-(二甲氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚按以下方法获得:

将 4-氯-5-氟喹唑啉(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法获

得, 6.76g, 37.0mmol)溶于异丙醇(200ml)中, 并加入 4-氨基-2-甲基苯酚(5.00g, 40.7mmol)。该混合物回流加热 2 小时, 导致黄色固体析出。将该混合物冷却至环境温度; 过滤收集固体。该固体溶于沸腾的甲醇(500ml)和水(100ml)混合物中, 得到棕色溶液。在剧烈搅拌下用氨水(0.880, 10ml)碱化该溶液, 导致浅棕色固体析出。真空浓缩该混合物至除去所有甲醇的体积, 剩下产物悬浮于水溶液中。将该悬浮液冷却; 过滤收集固体, 用乙酸乙酯研磨并用 P_2O_5 在真空烘箱中干燥, 得到浅棕色固体 2-甲基-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(8.18g, 82%);

NMR spectrum (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); Mass spectrum MH^+ 270.

将 N,N-二甲基乙醇胺(1.23g, 13.8mmol)的 DMA(12ml)溶液在氮气下滴加到氯化钠(60%矿物油分散液, 0.55g, 13.8mmol)的 DMA(25ml)悬浮液中。搅拌该反应物 30 分钟, 然后加入 15-冠醚-5(50mg), 接着加入 2-甲基-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(1.0g, 3.75mmol)。于 110 °C 加热该反应物 2 小时。将反应物冷却, 用饱和氯化铵溶液猝灭, 真空浓缩。加入饱和碳酸氢钠溶液, 导致黄色固体析出, 过滤收集该固体并用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物白色固体(0.66g, 52%);

NMR spectrum (DMSO- d_6); 2.14 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.77 (t, 2H), 4.31 (t, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.66 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.25 (s, 1H); Mass spectrum MH^+ 339.

实施例 30

5-[2-(二甲氨基)乙氧基]-N-[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺

用 4-({5-[2-(二甲氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚(按实施例 29 中描述的起始原料制备方法获得)和 4-(氯甲基)-噻唑盐酸盐, 重复实施例 29 所描述的方法, 以 47%的收率得到白色晶状标题化合物;

NMR spectrum (DMSO-d₆); 2.21 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.79 (t, 2H), 4.36 (t, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 10.36 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 436.

实施例 31

5-[2-(二甲氨基)乙氧基]-N-[3-甲基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基]喹唑啉-4-胺

用 4-({5-[2-(二甲氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚(按实施例 29 中描述的起始原料制备方法获得)和 3-(氯甲基)-5-甲基异噁唑, 重复实施例 29 所描述的方法, 以 61%的收率得到白色晶状标题化合物;

NMR spectrum (DMSO-d₆); 2.19 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 10.36 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 434.

实施例 32

5-[(1R)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]-N-[3-甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺

将碳酸钾(140mg, 1.0mmol), 4-({5-[(1R)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚(60mg, 0.17mmol)和 18-冠醚-6(10mg)在 DMA(5ml)中浆化, 并在声波清洁浴中超声 10 分钟。滴加入吡啶甲基氯盐酸盐(40mg, 0.24mmol)的 DMA(5ml)溶液, 并室温搅拌该反应物 2 天。真空除去 DMA, 加入水(5ml), 然后用 DCM(2×5ml)萃取该悬浮液。DCM 组分用 2.5-5% (10:1 MeOH/浓氨水)/DCM 为洗脱液层析纯化。蒸发合适组分, 得到透明胶状标题化合物(28mg, 37%);

NMR spectrum (DMSO-d₆); 1.43 (d, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.42 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.84 (td, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 10.32 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 444.

用作起始原料的 4-({5-[(1R)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚按以下方法获得:

将(R)-(-)-1-氨基-丙-2-醇(0.90g, 12.0mmol)的 DMA(10ml)溶液在氮气下滴加到氢化钠(60%矿物油分散液, 0.48g, 12.0mmol)的 DMA(15ml)悬浮液中。搅拌该反应物 30 分钟, 然后加入 15-冠醚-5(50mg), 接着加入 2-甲基-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(按实施例 29 中描述的起始原料制备方法获得, 1.00g, 3.72mmol)。于 110℃ 加热该反应物 3 小时。将该反应物冷却, 用饱和氯化铵溶液猝灭, 真空浓缩。加入饱和碳酸氢钠溶液并用 DCM(×2)萃取该反应混合物。除去 DCM, 得到棕色油状物, 用乙醚结晶, 得到棕色固体 4-({5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚(0.47g, 39%);

NMR spectrum (DMSO-d₆); 1.39 (d, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 325.

将 4-({5-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚(0.40g, 1.23mmol)溶于甲酸(5ml)和含 10-15% MeOH(2ml)的甲醛溶液的混合物中, 于 100℃ 加热 3 小时。所得黄色溶液用水(15ml)稀释, 并加入氨溶液(0.880)直到溶液呈碱性。该混合物用乙酸乙酯(×3)萃取, 然后层析纯化, 2.5-5% (10:1 MeOH/浓氨水)/DCM 为洗脱液。蒸发合适组分, 得到棕色泡沫状标题化合物(0.24g, 55%);

NMR spectrum (DMSO-d₆); 1.43 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.41 (dd, 1H), 2.87 (dd, 1H), 4.84 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.24 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 353.

实施例 33**5-[(IR)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]-N-[3-甲基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺**

用 4-({5-[(IR)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚(按实施例 32 中描述的起始原料制备方法获得)和甲磺酸吡嗪-2-基甲基酯, 重复实施例 32 所描述的方法, 以 48%的收率得到白色晶状标题化合物;

NMR spectrum

(DMSO-d₆); 1.42 (d, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.42 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 4.86 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.66 (t, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); **Mass spectrum** MH⁺ 445.

实施例 34**5-[(IR)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]-N-[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺**

用 4-({5-[(IR)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚(按实施例 32 中描述的起始原料制备方法获得)和 4-(氯甲基)-噻唑盐酸盐, 重复实施例 32 所描述的方法, 以 33%的收率得到透明胶状标题化合物;

NMR spectrum

(DMSO-d₆); 1.43 (d, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.42 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 4.86 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.32 (s, 1H); **Mass spectrum** MH⁺ 450.

实施例 35**5-[(IR)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]-N-{3-甲基-4-(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基}苯基]喹唑啉-4-胺**

用 4-({5-[(IR)-2-(二甲氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚(按实施例 32 中描述的起始原料制备方法获得)和 3-(氯甲

基)-5-甲基异噻唑，重复实施例 32 所描述的方法，以 62%的收率得到透明胶状标题化合物；

NMR spectrum

(DMSO-d₆); 1.43 (d, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (dd, 1H), 2.91 (dd, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.66 (t, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.33 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 448.

实施例 36

5-[2-(二甲氨基)-2-甲基丙氧基]-N-[3-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]噻唑啉-4-胺

将碳酸钾(100mg, 0.72mmol)、4-({5-[2-(二甲氨基)-2-甲基丙氧基]噻唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚(50mg, 0.14mmol)和 18-冠醚-6(10mg)在 DMA(5ml)中浆化，并在声波清洁浴中超声 10 分钟。滴加入 4-(氯甲基)噻唑盐酸盐(30mg, 0.18mmol)的 DMA(5ml)溶液，并室温搅拌该反应物 2 天。真空除去 DMA 并加入水(5ml)，然后用 DCM(2×5ml)萃取该悬浮液。DCM 组分用 2.5-5% (10:1 MeOH/浓氨水)/DCM 为洗脱液层析纯化。蒸发合适组分，残留物用乙醚结晶，得到标题化合物白色固体(13mg, 22%);

NMR spectrum (DMSO-d₆); 1.14 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 10.54 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 464.

用作起始原料的 4-({5-[2-(二甲氨基)-2-甲基丙氧基]噻唑啉-4-基}氨基)-2-甲基苯酚按以下方法获得：

将 2-二甲氨基-2-甲基-丙-1-醇(0.33g, 2.82mmol)的 DMA(3ml)溶液在氮气下滴加到氢化钠(60%矿物油分散液, 0.15g, 3.75mmol)的 DMA(5ml)悬浮液中。搅拌该反应物 30 分钟，然后加入 15-冠醚-5(50mg)，接着加入 2-甲基-4-[(5-氟噻唑啉-4-基)氨基]苯酚(按实施例 29 中描述的起始原料制备方法获得, 0.25g, 0.93mmol)。于 110℃加热该反应物 15 小时。将反应物冷却，用饱和氯化铵溶液猝灭，真空浓缩。加入饱和碳酸氢钠溶液并用 DCM(×2)萃取该反应混合物。DCM

组分用 4-7% (10:1 MeOH/浓氨水)/DCM 为洗脱液层析纯化。蒸发合适组分, 残留物用乙酸乙酯/乙醚结晶, 得到标题化合物黄色固体(0.21g, 60%);

NMR spectrum (DMSO-d₆): 1.14 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 4.13 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.66 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.46 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 367.

实施例 37

5-[2-(二甲氨基)乙氧基]-N-{3-甲氧基-4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]苯基}喹唑啉-4-胺

向 4-({5-[2-(二甲氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲氧基苯酚 (60mg, 0.17mmol) 的 DMA(5ml) 溶液中加入碳酸钾(138mg, 1.00mmol) 和 18-冠醚-6(10mg)。该混合物短暂超声处理, 滴加入 3-(氯甲基)-5-甲基异噁唑(30mg, 0.21mmol) 的 DMA(2ml) 溶液。将该混合物加热至 50℃ 保持 16 小时。真空除去溶剂, 残留物在 DCM(15ml) 和水(15ml) 之间分配。将 DCM 层装到硅胶柱上; 柱用 2-4% (10:1 MeOH/浓氨水)/DCM 洗脱。蒸发合适组分, 接着用甲基叔丁基醚结晶, 得到标题化合物白色晶状固体(38mg, 50%收率)。

NMR spectrum (DMSO-d₆): 2.25 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.37 (t, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.38 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 451.

用作起始原料的 4-({5-[2-(二甲氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-甲氧基苯酚按以下方法获得:

将 2-甲氧基-4-硝基苯酚(1.00g, 5.92mmol) 溶于甲醇(50ml)。将该溶液脱气并通入氮气。加入 10% 铂/活性碳(250mg), 将该混合物脱气并通入氢气。混合物在氢气氛下, 于大气压下搅拌 1 小时。将该混合物脱气并通入氮气, 滤除催化剂。滤液蒸发至干, 得到淡粉红色固体 4-氨基-2-甲氧基苯酚(710mg)。

向 4-氨基-2-甲氧基苯酚(670mg, 4.82mmol)的异丙醇(30ml)溶液中加入 4-氯-5-氟喹唑啉(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法获得, 800mg, 4.38mmol)。该混合物回流加热 1 小时, 然后冷却至室温。过滤收集所得黄色固体, 并用冷异丙醇(2×20ml)洗涤。固体在 DCM(50ml)和饱和碳酸氢钠溶液(50ml)之间分配。水层用 DCM(50ml)萃取, 萃取物与有机层合并。所合并的 DCM 组分经硅氧烷处理滤纸过滤并浓缩, 得到黄绿色固体 4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]-2-甲氧基苯酚(910mg, 73%收率)。

NMR spectrum (DMSO-d₆); 3.78 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.81 (ddd, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.94 (d, 1H); Mass spectrum MH⁺ 286.

在氮气下将 N,N-二甲基乙醇胺(2.61ml, 26.0mmol)滴加到 60%氢氧化钠分散液(1.04g, 26mmol)的无水 DMA(75ml)悬浮液中。该混合物在氮气氛下搅拌 30 分钟直到停止冒泡。加入 4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]-2-甲氧基苯酚(2.00g, 7.00mmol)和无水 DMA(25ml), 该混合物在氮气氛下, 于 110℃加热 2 小时。将该混合物冷却至环境温度, 加入饱和氯化铵溶液(10ml)。真空浓缩该混合物, 向残留物中加入饱和碳酸氢钠(100ml)。搅拌该混合物; 过滤收集所得沉淀并用水(2×100ml)洗涤。固体经层析纯化, 用 5%-8% (10:1 MeOH/浓氨水)/乙酸乙酯洗脱。蒸发合适组分并用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物淡黄色晶状固体(1.69g, 68%收率)。

NMR spectrum (DMSO-d₆); 2.24 (s, 6H), 2.79 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.31 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 355.

实施例 38

5-[2-(二甲氨基)乙氧基]-N-[3-甲氧基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺

向 2-(羟甲基)吡嗪(33mg, 0.30mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(57μl,

0.33mmol)的 DCM(2ml)溶液中滴加入甲磺酰氯(26 μ l, 0.33mmol)。将该混合物加热至 40℃保持 2 小时。蒸发溶剂, 并将残留物溶于 DMA(1ml)。将该溶液加入到 4-({5-[2-(二甲氨基)乙氧基]噻唑啉-4-基}氨基)-2-甲氧基苯酚(按实施例 20 中描述的起始原料制备方法获得, 71mg, 0.20mmol)、碳酸钾(138mg, 1.00mmol)和 18-冠醚-6(20mg)在 DMA(10 ml)的混合物中。将该混合物短暂超声处理, 并室温搅拌 48 小时。真空除去溶剂, 残留物在 DCM(15ml)和水(15ml)之间分配。将 DCM 层装到硅胶柱上; 柱用 2-4% (10:1 MeOH/浓氨水)/DCM 洗脱。蒸发合适组分, 接着用甲基叔丁基醚结晶, 得到标题化合物白色晶状固体(53mg, 59%收率)。

NMR spectrum (DMSO-d₆): 2.25 (s, 6H), 2.80 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.37 (t, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 10.39 (s, 1H);

Mass spectrum MH⁺ 448.

实施例 39

5-[2-(二甲氨基)乙氧基]-N-[3-氟-4-(1,3-噻唑-5-基甲氧基)苯基]噻唑啉-4-胺

于 0℃, 向 5-(羟甲基)-1,3-噻唑(42mg, 0.36mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(70 μ l, 0.40mmol)的 DCM(2ml)溶液中滴加入甲磺酰氯(31 μ l, 0.40mmol)。使该混合物升温至环境温度, 并搅拌 2 小时。蒸发溶剂, 残留物溶于 DMA(1ml)。将该溶液加入到 4-({5-[2-(二甲氨基)乙氧基]噻唑啉-4-基}氨基)-2-氟苯酚(68mg, 0.20mmol)、碳酸钾(138mg, 1.00mmol)和 18-冠醚-6(20mg)在 DMA(10ml)的混合物中。该混合物室温搅拌 16 小时。真空除去溶剂, 残留物在 DCM(15ml)和水(15ml)之间分配。将 DCM 层装到硅胶柱上; 柱用 2-4% (10:1 MeOH/浓氨水)/DCM 洗脱。蒸发合适组分, 接着用乙酸乙酯/异己烷结晶, 得到标题化合物白色晶状固体(35mg, 40%收率);

NMR spectrum (DMSO-d₆); 2.27 (s, 6H), 2.81 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.51 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 440.

用作起始原料的 4-({5-[2-(二甲氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-氟苯酚按以下方法获得:

于 80℃, 在异丙醇(150ml)中加热 4-氯-5-氟喹唑啉(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法获得, 8.95g, 49.0mmol)及 4-氨基-2-氟苯酚(6.27g, 49.0mmol)1 小时。将该混合物冷却, 过滤, 固体溶于热水和甲醇的混合物中。用氨水碱化, 搅拌 30 分钟, 过滤所得沉淀。用冷乙醚(2×10ml)洗涤该沉淀, 得到固体 2-氟-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚(8.52g, 64%);

NMR spectrum (DMSO-d₆); 6.94 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.56-7.67 (m, 2H), 7.76-7.87 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 9.73 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 274.

将 N,N'-二甲基乙醇胺(2.02ml, 20.15mmol)缓慢地加入到氢化钠(60%矿物油分散液, 0.81g, 20.15mmol)的无水 DMA(50ml)悬浮液中, 搅拌 30 分钟。一次性加入 2-氟-4-[(5-氟喹唑啉-4-基)氨基]苯酚, 并于 95℃加热该混合物 5 小时。将该混合物冷却并加入饱和氯化铵溶液(50ml), 所得沉淀过滤, 得到固体 4-({5-[2-(二甲氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基}氨基)-2-氟苯酚(1.74g, 56%);

NMR spectrum (CDCl₃); 2.32 (s, 6H), 2.85 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H) 7.59-7.66 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 343.

实施例 40

N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1S)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺

将氢化钠(60%矿物油分散液, 116mg, 2.9mmol)悬浮于 1,4-二氧六环(25ml)中, 向其中加入(S)-1-二甲基氨基-2-丙醇(0.36ml, 2.9mmol), 并搅拌该混合物 30 分钟。一次性加入 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)

苯基]-5-氟喹唑啉-4-胺(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法获得, 0.5g, 1.32mmol), 接着加入无水 DMA(1ml), 该混合物于 100℃加热 60 小时。真空除去溶剂, 向残留物中加入饱和氯化铵溶液(10ml)并搅拌。用饱和碳酸氢钠碱化并用 DCM(3×25ml)萃取。DCM 干燥 (MgSO₄), 真空浓缩, 残留物用 15%甲醇/乙酸乙酯为洗脱剂层析纯化, 得到胶状标题化合物(430mg, 70%);

NMR spectrum (CDCl₃); 1.51 (d, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.45 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 4.66-4.78 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.54-7.68 (m, 3H), 7.69-7.78 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.53-8.64 (m, 2H), 10.39 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 464.

实施例 41

N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-(二甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺

在氮气下将(2S)-2-(二甲氨基)丙-1-醇(0.064g, 0.625mmol)加入到氢化钠(60%矿物油分散液, 0.052g, 1.30mmol)的 1,4-二氧六环(4ml)悬浮液中。反应物搅拌 30 分钟, 然后加入 15-冠醚-5(0.100ml), 接着加入 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-氟喹唑啉-4-胺(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法获得, 0.190g, 0.50mmol)。反应物在 CEM Explorer™微波合成器中, 于 140℃加热 40 分钟。将该反应物冷却, 用乙酸(2 滴)猝灭并在饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯之间分配。有机萃取物用水洗涤并真空浓缩。残留物以 MeCN/水为洗脱剂经 HPLC 纯化, 真空浓缩含产物组分。残留物溶于甲醇(10ml), 冷却至 0℃并用氢氧化铵溶液处理, 得到白色固体标题化合物(0.085g, 37%);

NMR spectrum (DMSO-d₆); 1.05 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 3.21 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.50 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 464.

用作起始原料的(2S)-2-(二甲氨基)丙-1-醇按以下方法制备: 于 95℃加热(S)-丙氨醇(6.6g, 88mmol)的甲酸(30ml)和甲醛(12ml)溶液 2 小

时, 并冷却。真空除去溶剂, 残留物溶于 DCM(600ml), 该溶液与聚合物支持的碳酸氢钠(200g)一起搅拌 1 小时。溶液过滤并真空蒸发。残留物蒸馏纯化(25 毫巴, $95 < T < 110^{\circ}\text{C}$), 得到(2S)-2-(二甲氨基)丙-1-醇(4.77g, 53%);

NMR spectrum (DMSO- d_6); 0.84 (d, 3H), 2.11 (d, 6H), 2.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 4.18 (t, 1H).

实施例 42

N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(2R)-2-(二甲基氨基)丙基]氧基]喹唑啉-4-胺

用(2R)-2-(二甲氨基)丙-1-醇和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-氟喹唑啉-4-胺(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法获得), 重复实施例 41 中描述的方法, 以 16%的收率得到白色晶状标题化合物;

NMR spectrum (DMSO- d_6); 1.04 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 3.15 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 10.60 (m, 1H); Mass spectrum MH^+ 464.

用作起始原料的(2R)-2-(二甲氨基)丙-1-醇, 用(R)-丙氨醇按实施例 41 中描述的起始原料制备方法制备。

实施例 43

5-[2-[烯丙基(甲基)氨基]乙氧基]-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺

将四丁基碘化铵(84mg, 0.22mmol)和 5-(2-氯乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(按实施例 14 中描述的起始原料制备方法获得, 100mg, 0.22mmol)加入到 N-甲基烯丙基胺(100mg, 1.4mmol)的 1,4-二氧六环(4ml)溶液中, 所得悬浮液在 CEM ExplorerTM 微波合成器中, 于 150°C 加热 50 分钟。真空除去溶剂并将固体悬浮

于 DCM(10ml)中。有机层用饱和碳酸氢钠溶液(10ml), 水(10ml)和盐水(10ml)洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥并蒸发溶剂, 得到油状物。经制备型 HPLC 纯化, 得到固体标题化合物(63.8mg, 57%);

NMR

spectrum (DMSO- d_6); 2.20 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.00 (d, 2H), 4.30 (t, 2H), 5.00 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.60 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.30 (s, 1H); Mass spectrum MH^+ 477.

实施例 44

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](乙基)氨基]乙醇

用 2-(乙氨基)乙醇和 5-(2-氯乙氧基)-N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(按实施例 14 中描述的起始原料制备方法获得), 重复实施例 43 中描述的方法, 以 38%的收率得到固体标题化合物;

NMR spectrum (DMSO- d_6) 0.90 (t, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.20 (2, H), 4.30 (t, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.20 (s, 1H); Mass spectrum MH^+ 495.

实施例 45

N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1S)-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺二盐酸盐

将(S)-(-)-环氧丙烷(0.20ml, 2.86mmol)和三氟甲磺酸镱(10mg)加入到含 N-(2-甲氧基乙基)甲胺(87mg, 1.00mmol)的 1,4-二氧六环(1.0ml)溶液的 10ml 压力瓶中。将压力瓶盖好并于 140℃, 在 CEM Explorer™ 微波合成器中照射 20 分钟。真空浓缩该混合物并将残留物溶于 10ml 压力瓶中的 1,4-二氧六环(2.0ml)中。加入氢化钠(60%矿物油分散液, 25mg, 0.625mmol)、15-冠醚-5(20mg)和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-氟喹唑啉-4-胺(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法获得,

97.5mg, 0.25mmol)。将压力瓶盖好并于 140℃, 在 CEM Explorer™ 微波合成器中照射 40 分钟。将该溶液冷却至环境温度并加入冰醋酸(3滴)。将该溶液装到硅胶柱上, 用 0-10%甲醇/乙酸乙酯洗脱。蒸发合适组分并将残留物溶于乙醚中, 用氯化氢溶液(1M 乙醚溶液, 1.0ml)处理。将混合物蒸发; 用乙醇/乙醚沉淀残留物, 得到米色固体标题化合物(30mg, 22%);

NMR spectrum (DMSO-d₆ @ 373K); 1.48 (d, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.51 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.57-7.65 (m, 3H), 7.90 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.40 (br. s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 508.

实施例 46

N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[(1R)-2-[乙基(甲基)氨基]-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺二盐酸盐

将(R)-(+)-环氧丙烷(0.20ml, 2.86mmol)和三氟甲磺酸镱(10mg)加入到含 N-乙基甲胺(35mg, 0.60mmol)的 1,4-二氧六环(1.0ml)溶液的 10ml 压力瓶中。将压力瓶盖好并于 140℃, 在 CEM Explorer™ 微波合成器中照射 20 分钟。真空浓缩该混合物并将残留物溶于 10ml 压力瓶中的 1,4-二氧六环(2.0ml)中。加入氢化钠(60%矿物油分散液, 25mg, 0.625mmol)、15-冠醚-5(20mg)和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-氟喹唑啉-4-胺(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法获得, 97.5mg, 0.25mmol)。将压力瓶盖好并于 140℃, 在 CEM Explorer™ 微波合成器中照射 40 分钟。将该溶液冷却至环境温度并加入冰醋酸(3滴)。将该溶液装到硅胶柱上, 用 0-10%甲醇/乙酸乙酯洗脱。蒸发合适组分, 将残留物溶于乙醚中, 用氯化氢溶液(1M 乙醚溶液, 1.0ml)处理。将混合物蒸发; 用乙醇/乙醚沉淀残留物, 得到米色固体标题化合物(26mg, 18%);

NMR spectrum (DMSO-d₆ @373K); 1.30 (t, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.50 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.55-7.65 (m, 4H), 7.89 (dd, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.40 (br. s, 1H), 11.0-12.0 (br. s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 478.

实施例 47

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

将(R)-(+)-环氧丙烷(0.20ml, 2.86mmol)和三氟甲磺酸镱(10mg)加入到含 N-烯丙基甲胺(42mg, 0.59mmol)的 1,4-二氧六环(1.0ml)溶液的 10ml 压力瓶中。将压力瓶盖好并于 140℃, 在 CEM Explorer™ 微波合成器中照射 20 分钟。真空浓缩该混合物并将残留物溶于 10ml 压力瓶中的 1,4-二氧六环(2.0ml)中。加入氢化钠(60%矿物油分散液, 25mg, 0.625mmol)、15-冠醚-5(20mg)和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-氟喹唑啉-4-胺(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法获得, 97.5mg, 0.25mmol)。将压力瓶盖好并于 140℃, 在 CEM Explorer™ 微波合成器中照射 40 分钟。将该溶液冷却至环境温度并加入冰醋酸(3 滴)。将该溶液装到硅胶柱上, 用 0-10%甲醇/乙酸乙酯洗脱。蒸发合适组分, 得到胶状标题化合物(51mg, 42%);

NMR spectrum (DMSO-d₆ @373K); 1.49 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.50 (dd, 1H), 2.68 (dd, 1H), 3.08 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 5.03 (dd, 1H), 5.10 (dd, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.72 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.70(dd, 1H), 7.83 (ddd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 10.2 (s, 1H); Mass Spectrum MH⁺ 490.

实施例 48

5-[(1S)-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

将(S)-(-)-环氧丙烷(0.20ml, 2.86mmol)和三氟甲磺酸镱(10mg)加入到含 N-烯丙基甲胺(42mg, 0.59mmol)的 1,4-二氧六环(1.0ml)溶液的 10ml 压力瓶中。将压力瓶盖好并于 140℃, 在 CEM Explorer™ 微波

合成器中照射 20 分钟。真空浓缩该混合物并将残留物溶于 10ml 压力瓶中的 1,4-二氧六环(2.0ml)中。加入氢化钠(60%矿物油分散液, 25mg, 0.625mmol)、15-冠醚-5(20mg)和 N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-氟喹唑啉-4-胺(按实施例 1 中描述的起始原料制备方法获得, 97.5mg, 0.25mmol)。将压力瓶盖好并于 140℃, 在 CEM Explorer™ 微波合成器中照射 40 分钟。将该溶液冷却至环境温度并加入冰醋酸(3 滴)。真空蒸发溶剂, 残留物在 DCM(10ml)和水(10ml)之间分配。将有机层装到硅胶柱上, 用 0-10%甲醇/乙酸乙酯洗脱。蒸发合适组分, 得到胶状标题化合物(30mg, 25%);

NMR spectrum (DMSO-d₆ @373K); 1.49 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.50 (dd, 1H), 2.68 (dd, 1H), 3.08 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 5.03 (dd, 1H), 5.10 (dd, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.72 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.83 (ddd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 10.2 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 490.

实施例 49

N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-5-[(2S)-2-(二甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺

用(2S)-2-(二甲氨基)丙-1-醇和 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-5-氟喹唑啉-4-胺(按实施例 5 中描述的起始原料制备方法获得), 重复实施例 41 中描述的方法, 以 28%的收率得到标题化合物白色结晶;

NMR spectrum (DMSO-d₆); 1.00 (d, 3H), 2.20 (s, 6H), 3.15 (s, 1H), 4.05 (t, 1H), 4.38 (dd, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.58 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 481.

实施例 50

N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-5-[(2R)-2-(二甲基氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺

用(2R)-2-(二甲氨基)丙-1-醇和 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-

5-氟喹唑啉-4-胺(按实施例 5 中描述的起始原料制备方法获得), 重复实施例 41 中描述的方法, 以 33%的收率得到白色结晶标题化合物;

NMR spectrum (DMSO-d₆); 1.03 (d, 3H), 2.24 (s, 6H), 3.19 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.37 (dd, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.50 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 481.

实施例 51

N-{3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}-5-[(2S)-2-(二甲氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺

用(2S)-2-(二甲氨基)丙-1-醇和 N-{3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}-5-氟喹唑啉-4-胺(按实施例 3 中描述的起始原料制备方法获得), 重复实施例 41 中描述的方法, 以 36%的收率得到白色结晶标题化合物;

NMR spectrum (DMSO-d₆); 1.37 (d, 3H), 2.75 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.58 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 469.

实施例 52

N-{3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}-5-[(2R)-2-(二甲氨基)丙基]氧基}喹唑啉-4-胺盐酸盐

用(2R)-2-(二甲氨基)丙-1-醇和 N-{3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}-5-氟喹唑啉-4-胺(按实施例 3 中描述的起始原料制备方法获得), 重复实施例 41 中描述的方法, 以 9%的收率得到标题化合物盐酸盐的白色结晶;

NMR spectrum (DMSO-d₆); 1.40 (d, 3H), 2.75 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.85 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 11.40 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 469

实施例 53**N-{3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}-5-[(1R)-2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺二盐酸盐**

用二甲胺(2M 1,4-二氧六环溶液), (R)-(+)-环氧丙烷和 N-{3-氯-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基]苯基}-5-氟喹唑啉-4-胺(按实施例 3 中描述的起始原料制备方法获得), 重复实施例 46 中描述的方法, 得到黄色固体标题化合物(25%);

NMR spectrum

(DMSO-d₆ @373K); 1.50 (d, 3H), 2.88 (s, 6H), 3.55 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H), 5.52 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.40 (br. s, 1H), 11.5 (br. s, 1H); **Mass spectrum** MH⁺ 469.

实施例 54**5-[2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]-N-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺**

将氢化钠(111mg, 2.8mmol, 60%矿物油分散液)加入到 1-(二甲氨基)丙-2-醇(114mg, 1.1mmol)的 DMF(2ml)溶液中。一旦停止冒泡, 加入 5-氟-N-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺(200mg, 0.55mmol), 反应物于 120℃加热 2 小时。真空除去 DMF, 加入乙酸乙酯(10ml), 混合物用声波清洁浴超声, 得到清的悬浮液。加入水(10ml)并分离有机层。用盐水(10ml)洗涤, 向有机层中加入硅藻土并真空除去溶剂, 使残留物能干装到柱(SiO₂)上。0-5% 7N 氨水甲醇溶液/DCM 梯度洗脱, 蒸发相应组分并用乙醚研磨所得油状物, 得到米色固体标题化合物(34mg, 14%);

NMR spectrum (DMSO-d₆) 1.50 (d, 3H), 2.20 (s, 6H) 2.40 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.90 (m, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.70 (dd, 2H), 8.50 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H); **Mass spectrum** MH⁺ 445.

用作起始原料的 5-氟-N-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺按以下方法获得:

将碳酸钾(12.65g, 0.09mol)加入到苯酚(5.06g, 0.05mol)的DMF(200ml)溶液中, 得到白色、混浊悬浮液。用20分钟分次加入2-溴-5-硝基苯甲醚(15.00g, 0.065mol), 得到逐渐变黑的溶液。所得混合物于80℃加热36小时。真空除去DMF, 加入水(200ml), 水层用乙酸乙酯(×3)萃取。合并有机层, 用MgSO₄干燥, 过滤并蒸发, 得到棕色油状物, 放置结晶。用3:7 DCM:异己烷为洗脱剂层析纯化。合并相应组分并蒸发, 得到黄色油状2-甲氧基-4-硝基-1-苯氧基苯(8.21g, 62%);

NMR spectrum (DMSO-d₆) 3.90 (s, 3H), 7.00 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H).

将2-甲氧基-4-硝基-1-苯氧基苯(4.00g, 16mmol)溶于乙酸乙酯:乙醇(9:1)(200ml)中。加入10% Pd/C(0.40g), 所得溶液在氢气球下搅拌3小时。悬浮液经硅藻土过滤并用更多的乙醇洗涤滤垫几次。真空除去溶剂, 得到粉红色固体3-甲氧基-4-苯氧基苯胺(3.36g, 96%);

NMR spectrum (DMSO-d₆) 3.60 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.10 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.70 (m, 3H), 6.90 (t, 1H), 7.20 (t, 2H); **Mass spectrum** MH⁺ 216.

将4-氯-5-氟喹唑啉(按实施例1中描述的起始原料制备方法获得, 0.85g, 4.6mmol)分次加到3-甲氧基-4-苯氧基苯胺(1.00g, 4.6mmol)和二异丙基乙胺(0.82ml, 4.6mmol)的异丙醇(50ml)溶液中。所得橙色溶液于80℃加热18小时。真空除去异丙醇至最小体积并将烧瓶置于冰浴中冷却。沉淀产物过滤并依次用冷异丙醇和乙醚洗涤, 得到米色固体标题化合物(1.22g, 73%);

NMR spectrum (DMSO-d₆); 3.75 (s, 3H), 6.80 (d, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.20 (d, 1H); **Mass spectrum** MH⁺ 362.

实施例 55**5-[2-(二甲基氨基)-1-甲基乙氧基]-N-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺**

用 2-(二甲氨基)乙醇和 5-氟-N-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺(按实施例 54 中描述的起始原料制备方法获得), 重复实施例 54 中描述的方法, 以 50%的收率得到米色固体标题化合物;

NMR spectrum (DMSO-d₆) 2.20 (s, 6H), 2.80 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.40 (t, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.70 (t, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 431.

实施例 56**N-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-5-[2-(二甲氨基)-1,1-二甲基乙氧基]喹唑啉-4-胺**

将氢化偶氮二甲酸二叔丁基酯(64mg, 0.28mmol)加入到 4-(3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯胺基)-5-羟基喹唑啉(按实施例 14 中描述的起始原料制备方法获得, 70mg, 0.19mmol)、2-(二甲氨基)-2-甲基丙-1-醇(33mg, 0.28mmol)和三苯基膦(73mg, 0.28mmol)在无水的 DCM(15ml)的混合物中。于环境温度搅拌该混合物。间隔 1 小时和 2 小时时, 再加入 2-(二甲氨基)-2-甲基丙-1-醇(33mg, 0.28mmol), 三苯基膦(73mg, 0.28mmol)和氢化偶氮二甲酸二叔丁基酯(64mg, 0.28mmol)。3 小时后, 将该反应混合物装到 SCX 柱上。柱用 20% MeOH/DCM 洗脱, 然后用 20% (7N NH₃ 的 MeOH 溶液)/DCM 洗脱。合并含产物组分并蒸发。残留物层析纯化, 用 1%-3% (10:1 MeOH/浓氨水)/DCM 洗脱。蒸发合适组分, 残留物用乙酸乙酯/异己烷结晶, 得到标题化合物白色晶状固体(40mg, 45%收率);

NMR spectrum (DMSO-d₆); 1.45 (s, 6H), 2.18 (s, 6H), 2.69 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.89 (ddd, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 10.76 (s, 1H); Mass spectrum MH⁺ 478.