[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680037279.4

[51] Int. Cl.
C07D 241/44 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 10 月 8 日

[11] 公开号 CN 101282948A

[51] Int. Cl. (续)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2006.10.9

[21] 申请号 200680037279.4

[30] 优先权

[32] 2005.10.7 [33] US [31] 60/724,570

[32] 2006.6.8 [33] US [31] 60/812,690

[86] 国际申请 PCT/US2006/039574 2006.10.9

[87] 国际公布 WO2007/044729 英 2007.4.19

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.7

[71] 申请人 埃克塞里艾克西斯公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 W·巴亚利 L·C·班宁 S·D·布朗 P·基尔尼 M·麦克 C·K·马罗维 J·M·努斯 Z·泰斯费 王 勇 许 维

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 冬 范 赤

权利要求书 53 页 说明书 292 页

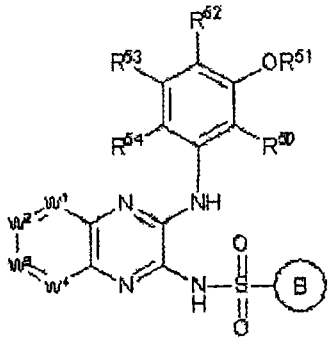
[54] 发明名称

N-(3-氨基-喹喔啉-2-基)-磺酰胺衍生物及其作为磷脂酰肌醇 3-激酶抑制剂的用途

[57] 摘要

本发明包括与各种恶性肿瘤有关的磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)的小分子抑制剂，所述肿瘤例如卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌和成胶质细胞瘤等。 因此，本发明的化合物用于治疗、预防和/或抑制这些疾病。

1. 一种式 I 的化合物:



式 I

或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中

W^1、W^2、W^3 和 W^4 为-C(R^1)=；或 W^1、W^2、W^3 和 W^4 中的一个或两个独立为-N=，其余的为-C(R^1)=；且其中 R^1 各自独立为氢、烷基、卤代烷基、硝基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基；

R^{51} 为氢或烷基；

R^{52} 为氢或卤素；

R^{50}、R^{53} 和 R^{54} 独立为氢、烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、羟基、烷氧基、烯氧基、卤代烷氧基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、-N(R^{55})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{55a})R^{55b}、烷基羰基、烯基羰基、羧基、烷氧基羰基、氰基、烷硫基、-$S(O)_2NR^{55}R^{55a}$ 或烷基羰基氨基，且其中 R^{55} 和 R^{55b} 独立为氢、烷基或烯基，R^{55a} 为氢、烷基、烯基、羟基或烷氧基；或 R^{53} 和 R^{54} 与它们相连的碳原子一起形成 5-元或 6-元杂芳基或 5-元或 6-元杂环烷基；

B 为被 R^{3a} 取代的苯基，且任选被 1、2 或 3 个 R^3 进一步取代；或

B 为任选被 1、2 或 3 个 R^3 取代的杂芳基；

R^{3a} 为氰基；羟基氨基；羧基；烷氧基羰基；烷基氨基；二烷基

氨基；烷基羰基；卤代烷氧基；烷基磺酰基；氨基烷氧基；烷基氨基烷氧基；二烷基氨基烷氧基；或

a)-$N(R^7)C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{7a})(R^{7b})$，其中 R^7 为氢、烷基或烯基，R^{7a} 和 R^{7b} 独立为氢、烷基、烯基、羟烷基、卤代烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基、芳基烷基或芳基烷氧基，其中 R^{7a} 和 R^{7b} 中的芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳环(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的基团取代：烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、卤素、烷氧基、烷硫基和氧代；

b)-$C(O)NR^8R^{8a}$，其中 R^8 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或卤代烷氧基，R^{8a} 为氢、烷基、烯基、羟烷基、氰基烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基或芳基烷基，且其中 R^{8a} 中的芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基环(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的基团取代：烷基、烯基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基羰基和-C(O)H；

c)-$NR^9C(O)R^{9a}$，其中 R^9 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或卤代烷氧基，R^{9a} 为氢、C_{2-6}-烷基、烯基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基或芳基烷基，其中 R^{9a} 中的芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基环(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的基团取代：烷基、烯基、烷氧基、羟基、羟烷基、卤素、卤代烷

基、卤代烷氧基、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基、烷氧基羰基、-C(O)H、芳基(任选被一个或两个卤素取代)、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基和环烷基羰基;

d)-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{10a})R^{10b}，其中 R^{10a} 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或羟烷基，R^{10} 和 R^{10b} 独立为氢、烷基、烯基、卤代烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或羟烷基;

e)-NR^{11}C(O)$NR^{11a}R^{11b}$，其中 R^{11a} 为氢、烷基、烯基、羟基或烷氧基，R^{11} 和 R^{11b} 独立为氢、烷基、烯基、氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基;

f)-C(O)R^{12}，其中 R^{12} 为任选被 1、2 或 3 个选自以下的基团取代的杂环烷基：烷基、氧代、氨基、烷基氨基和杂环烷基烷基;

g)-NR^{13}C(O)OR^{13a}，其中 R^{13} 为氢、烷基或烯基，R^{13a} 为氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、芳基或芳基烷基;

h)-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})，其中 R^{14}、R^{14a} 和 R^{14b} 独立为氢、烷基或烯基;

i)-$S(O)_2$N(R^{15})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{15a})R^{15b}，其中 R^{15}、R^{15a} 和 R^{15b} 独立为氢、烷基或烯基;

j)-C(O)N(R^{16})-C_1-C_6-亚烷基-C(O)OR^{16a}，其中 R^{16} 为氢、烷基或烯基，R^{16a} 为烷基或烯基;

k)任选被一个或两个氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基取代的杂芳基;

l)-N(R^{17})-C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(N$R^{17c}R^{17d}$)，其中 R^{17}、R^{17a}、R^{17b}、R^{17c} 和 R^{17d} 独立为氢、烷基或烯基;

m)-N(R^{18})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{18b})C(O)R^{18a}，其中 R^{18a} 为氢、烷基、烯基或烷氧基，R^{18} 和 R^{18b} 独立为氢、烷基或烯基;

n)-C(O)N(R^{19})-C_1-C_6-亚烷基-C(O)R^{19a}，其中 R^{19} 为氢、烷基或烯

基，R^{19a}为氨基、烷基氨基、二烷基氨基或杂环烷基；

o)-$N(R^{20})C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$C(O)R^{20a}$，其中R^{20}为氢、烷基或烯基，R^{20a}为环烷基或杂环烷基；

p)-$NR^{21}S(O)_2R$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{21b})R^{21a}$，其中R^{21}为氢、烷基或烯基，R^{21a}和R^{21b}独立为氢、烷基或烯基；

q)-$N(R^{22})C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{22b})$-$N(R^{22c})(R^{22a})$，其中R^{22}、R^{22a}和R^{22b}独立为氢、烷基或烯基；

r)-C_0-C_6-亚烷基-$N(R^{23})$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{23b})R^{23a}$，其中R^{23}、R^{23a}和R^{23b}独立为氢、烷基或烯基；或

s)-$NR^{24}C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-OR^{24a}，其中R^{24}为氢、烷基或烯基，R^{24a}为任选被一个或两个卤素或烷基取代的烷氧基烷基或芳基；且

其中R^{3a}中的各亚烷基独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基；和

R^3(当存在R^3时)各自独立为烷基；烯基；炔基；卤素；羟基；氧代；烷氧基；氰基；羟基氨基；羧基；烷氧基羰基；氨基；烷基氨基；二烷基氨基；烷基羰基；卤代烷氧基；烷基磺酰基；氨基烷氧基；烷基氨基烷氧基；二烷基氨基烷氧基；或

a)-$N(R^7)C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{7a})(R^{7b})$，其中R^7为氢、烷基或烯基，R^{7a}和R^{7b}独立为氢、烷基、烯基、羟烷基、卤代烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基、芳基烷基或芳基烷氧基，且其中R^{7a}和R^{7b}中的芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被1、2或3个独立选自以下的基团取代：烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、卤素、烷氧基、烷硫基和氧代；

b)-$C(O)NR^8R^{8a}$，其中R^8为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或卤代烷氧基，R^{8a}为氢、烷基、烯基、羟烷基、氰基烷基、

烷氧基烷基、烷硫基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基或芳基烷基，且其中 R^{8a} 中的芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基环(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被1、2或3个独立选自以下的基团取代：烷基、烯基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基羰基和-C(O)H；

c)-$NR^9C(O)R^{9a}$，其中 R^9 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或卤代烷氧基，R^{9a} 为氢、C_{2-6}-烷基、烯基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基或芳基烷基，其中 R^{9a} 中的芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基环(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被1、2或3个独立选自以下的基团取代：烷基、烯基、烷氧基、羟基、羟烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基、烷氧基羰基、-C(O)H、芳基(任选被一个或两个卤素取代)、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基和环烷基羰基；

d)-$C(O)N(R^{10})$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{10a})R^{10b}$，其中 R^{10a} 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或羟烷基，R^{10} 和 R^{10b} 独立为氢、烷基、烯基、卤代烷基或羟烷基；

e)-$NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$，其中 R^{11a} 为氢、烷基、烯基、羟基或烷氧基，R^{11} 和 R^{11b} 独立为氢、烷基、烯基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基；

f)-$C(O)R^{12}$，其中 R^{12} 为任选被1、2或3个选自以下的基团取代的杂环烷基：烷基、氧代、氨基、烷基氨基和杂环烷基烷基；

g)-$NR^{13}C(O)OR^{13a}$，其中 R^{13} 为氢、烷基或烯基，R^{13a} 为氨基烷基、

烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、芳基或芳基烷基；

h)-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})，其中 R^{14}、R^{14a}和 R^{14b}独立为氢、烷基或烯基；

i)-S(O)$_2$N(R^{15})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{15a})R^{15b}，其中 R^{15}、R^{15a}和 R^{15b}独立为氢、烷基或烯基；

j)-C(O)N(R^{16})-C_1-C_6-亚烷基-C(O)OR^{16a}，其中 R^{16}为氢、烷基或烯基，R^{16a}为烷基或烯基；

k)任选被一个或两个氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基取代的杂芳基；

l)-N(R^{17})-C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(N$R^{17c}R^{17d}$)，其中 R^{17}、R^{17a}、R^{17b}、R^{17c}和 R^{17d}独立为氢、烷基或烯基；

m)-N(R^{18})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{18b})C(O)R^{18a}，其中 R^{18a}为氢、烷基、烯基或烷氧基，R^{18}和 R^{18b}独立为氢、烷基或烯基；

n)-C(O)N(R^{19})-C_1-C_6-亚烷基-C(O)R^{19a}，其中 R^{19}为氢、烷基或烯基，R^{19a}为氨基、烷基氨基、二烷基氨基或杂环烷基；

o)-N(R^{20})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-C(O)R^{20a}，其中 R^{20}为氢、烷基或烯基，R^{20a}为环烷基或杂环烷基；

p)-NR^{21}S(O)$_2$R-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{21b})R^{21a}，其中 R^{21}为氢、烷基或烯基，R^{21a}和 R^{21b}独立为氢、烷基或烯基；

q)-N(R^{22})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{22b})-N(R^{22c})(R^{22a})，其中 R^{22}、R^{22a}和 R^{22b}独立为氢、烷基或烯基；

r)-C_0-C_6-亚烷基-N(R^{23})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{23b})R^{23a}，其中 R^{23}、R^{23a}和 R^{23b}独立为氢、烷基或烯基；或

s)-NR^{24}C(O)-C_1-C_6-亚烷基-OR^{24a}，其中 R^{24}为氢、烷基或烯基，R^{24a}为任选被一个或两个卤素或烷基取代的烷氧基烷基或芳基；

其中 R^3中的各亚烷基独立任选被 1、2、3、4 或 5 个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基；和

条件是当 R^{50}和 R^{52}为氢，R^{51}为氢或甲基，R^{53}为氢或甲氧基，

且R^{54}为氢或甲氧基时，则B不为2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯基、噻吩-2-基或被一个R^3取代的噻吩-2-基，其中R^3为卤素。

2. 权利要求1的化合物，其中

W^1、W^2、W^3和W^4为-C(H)=；或W^2和W^3为-C(H)=，W^1和W^4中的一个为-N=，另一个为-C(H)=；

R^{50}为氢；

R^{51}为氢或烷基；

R^{52}为氢；

R^{53}为氢、烷氧基、硝基、氨基或$-N(R^{55})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{55a})R^{55b}$；R^{54}为氢、烷基、烷氧基或卤素；或R^{53}和R^{54}与它们相连的碳原子一起形成6-元杂芳基；

B为被R^{3a}取代的苯基，且任选被一个R^3进一步取代；或

B为任选被一个或两个R^3取代的杂芳基；

R^{3a}为氰基；羟基氨基；羧基；烷基磺酰基；氨基烷氧基；烷基氨基烷氧基；二烷基氨基烷氧基；$-N(R^7)C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{7a})(R^{7b})$；$-C(O)NR^8R^{8a}$；$-NR^9C(O)R^{9a}$；$-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{10a})R^{10b}$；$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$，其中$R^{11a}$；$-C(O)R^{12}$；$-NR^{13}C(O)OR^{13a}$；$-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})$；$-S(O)_2N(R^{15})-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{15a})R^{15b}$；$-C(O)N(R^{16})-C_1-C_6$-亚烷基$-C(O)OR^{16a}$；任选被一个或两个氨基烷基；烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基取代的杂芳基；$-N(R^{17})-C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(NR^{17c}R^{17d})$；$-N(R^{18})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{18b})C(O)R^{18a}$；$-C(O)N(R^{19})-C_1-C_6$-亚烷基$-C(O)R^{19a}$；$-N(R^{22})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{22b})-N(R^{22c})(R^{22a})$；$-C_0-C_6$-亚烷基$-N(R^{23})-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{23b})R^{23a}$或$-NR^{24}C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-OR^{24a}$，其中$R^{3a}$中的各亚烷基独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基和氨基；

R^3(当存在R^3时)各自独立为卤素；氰基；烷基；烯基；烷氧基；羟基氨基；羧基；烷基磺酰基；氨基烷氧基；烷基氨基烷氧基；二烷

基氨基烷氧基；$-N(R^7)C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{7a})(R^{7b})$；$-C(O)NR^8R^{8a}$；$-NR^9C(O)R^{9a}$；$-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{10a})R^{10b}$；$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$，其中$R^{11a}$；$-C(O)R^{12}$；$-NR^{13}C(O)OR^{13a}$；$-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})$；$-S(O)_2N(R^{15})-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{15a})R^{15b}$；$-C(O)N(R^{16})-C_1-C_6$-亚烷基$-C(O)OR^{16a}$；任选被一个或两个氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基取代的杂芳基；$-N(R^{17})-C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(NR^{17c}R^{17d})$；$-N(R^{18a})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{18b})C(O)R^{18a}$；$-C(O)N(R^{19})-C_1-C_6$-亚烷基$-C(O)R^{19a}$；$-N(R^{22})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{22b})-N(R^{22c})(R^{22a})$；$-C_0-C_6$-亚烷基$-N(R^{23})-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{23b})R^{23a}$或$-NR^{24}C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-OR^{24a}$，其中$R^3$中的各亚烷基独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基和氨基；

条件是当R^{50}和R^{52}为氢，R^{51}为氢或甲基，R^{53}为氢或甲氧基，R^{54}为氢或甲氧基时，则B不为2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯基，噻吩-2-基或被一个R^3取代的噻吩-2-基，其中R^3为卤素。

3. 权利要求1的化合物，其中

W^1、W^2、W^3和W^4为$-C(R^1)=$；或W^1、W^2、W^3和W^4中的一个或两个独立为-N=，其余的为$-C(R^1)=$；且其中R^1各自独立为氢、烷基、卤代烷基、硝基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基；

R^{51}为氢或烷基；

R^{52}为氢或卤素；

R^{50}、R^{53}和R^{54}独立为氢、烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、羟基、烷氧基、烯氧基、卤代烷氧基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、$-N(R^{55})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{55a})R^{55b}$、烷基羰基、烯基羰基、羧基、烷氧基羰基、氰基、烷硫基、$-S(O)_2NR^{55}R^{55a}$或烷基羰基氨基，且其中R^{55}和R^{55b}独立为氢、烷基或烯基，R^{55a}为氢、烷基、烯基、羟基或烷氧基；或R^{53}和R^{54}与它们相连的碳原子一起形成5-

元或 6-元杂芳基或 5-元或 6-元杂环烷基；

B 为被 R^{3a} 取代的苯基，且任选被 1、2 或 3 个 R^3 进一步取代；

R^{3a} 为氰基；羟基氨基；羧基；烷氧基羰基；烷基氨基；二烷基氨基；烷基羰基；卤代烷氧基；烷基磺酰基；氨基烷氧基；烷基氨基烷氧基；二烷基氨基烷氧基；或

a)-$N(R^7)C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{7a})(R^{7b})$，其中 R^7 为氢、烷基或烯基，R^{7a} 和 R^{7b} 独立为氢、烷基、烯基、羟烷基、卤代烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基、芳基烷基或芳基烷氧基，其中 R^{7a} 和 R^{7b} 中的芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的基团取代：烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、卤素、烷氧基、烷硫基和氧代；

b)-$C(O)NR^8R^{8a}$，其中 R^8 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或卤代烷氧基，R^{8a} 为氢、烷基、烯基、羟烷基、氰基烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基或芳基烷基，且其中 R^{8a} 中的芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基环(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的基团取代：烷基、烯基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基羰基和-C(O)H；

c)-$NR^9C(O)R^{9a}$，其中 R^9 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或卤代烷氧基，R^{9a} 为氢、C_{2-6}-烷基、烯基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基或芳基烷基，其中 R^{9a} 中的芳基、环烷基、杂芳基和

杂环烷基环(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的基团取代：烷基、烯基、烷氧基、羟基、羟烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基、烷氧基羰基、-C(O)H、芳基(任选被一个或两个卤素取代)、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基和环烷基羰基；

d)-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{10a})R^{10b}，其中 R^{10a} 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或羟烷基，R^{10} 和 R^{10b} 独立为氢、烷基、烯基、卤代烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或羟烷基；

e)-NR^{11}C(O)N$R^{11a}R^{11b}$，其中 R^{11a} 为氢、烷基、烯基、羟基或烷氧基，R^{11} 和 R^{11b} 独立为氢、烷基、烯基、氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基；

f)-C(O)R^{12}，其中 R^{12} 为任选被 1、2 或 3 个选自以下的基团取代的杂环烷基：烷基、氧代、氨基、烷基氨基和杂环烷基烷基；

g)-NR^{13}C(O)OR^{13a}，其中 R^{13} 为氢、烷基或烯基，R^{13a} 为氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、芳基或芳基烷基；

h)-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})，其中 R^{14}、R^{14a} 和 R^{14b} 独立为氢、烷基或烯基；

i)-$S(O)_2$N(R^{15})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{15a})R^{15b}，其中 R^{15}、R^{15a} 和 R^{15b} 独立为氢、烷基或烯基；

j)-C(O)N(R^{16})-C_1-C_6-亚烷基-C(O)OR^{16a}，其中 R^{16} 为氢、烷基或烯基，R^{16a} 为烷基或烯基；

k)任选被一个或两个氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基取代的杂芳基；

l)-N(R^{17})-C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(N$R^{17c}R^{17d}$)，其中 R^{17}、R^{17a}、R^{17b}、R^{17c} 和 R^{17d} 独立为氢、烷基或烯基；

m)-$N(R^{18})C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{18b})C(O)R^{18a}$，其中 R^{18a} 为氢、烷基、烯基或烷氧基，R^{18} 和 R^{18b} 独立为氢、烷基或烯基；

n)-$C(O)N(R^{19})$-C_1-C_6-亚烷基-$C(O)R^{19a}$，其中 R^{19} 为氢、烷基或烯基，R^{19a} 为氨基、烷基氨基、二烷基氨基或杂环烷基；

o)-$N(R^{20})C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$C(O)R^{20a}$，其中 R^{20} 为氢、烷基或烯基，R^{20a} 为环烷基或杂环烷基；

p)-$NR^{21}S(O)_2R$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{21b})R^{21a}$，其中 R^{21} 为氢、烷基或烯基，R^{21a} 和 R^{21b} 独立为氢、烷基或烯基；

q)-$N(R^{22})C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{22b})$-$N(R^{22c})(R^{22a})$，其中 R^{22}、R^{22a} 和 R^{22b} 独立为氢、烷基或烯基；

r)-C_0-C_6-亚烷基-$N(R^{23})$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{23b})R^{23a}$，其中 R^{23}、R^{23a} 和 R^{23b} 独立为氢、烷基或烯基；或

s)-$NR^{24}C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-OR^{24a}，其中 R^{24} 为氢、烷基或烯基，R^{24a} 为任选被一个或两个卤素或烷基取代的烷氧基烷基或芳基；且

其中 R^{3a} 中的各亚烷基独立任选被 1、2、3、4 或 5 个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基；和

R^3(当存在 R^3 时)各自独立为烷基；烯基；炔基；卤素；羟基；氧代；烷氧基；氰基；羟基氨基；羧基；烷氧基羰基；氨基；烷基氨基；二烷基氨基；烷基羰基；卤代烷氧基；烷基磺酰基；氨基烷氧基；烷基氨基烷氧基；二烷基氨基烷氧基；或

a)-$N(R^7)C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{7a})(R^{7b})$，其中 R^7 为氢、烷基或烯基，R^{7a} 和 R^{7b} 独立为氢、烷基、烯基、羟烷基、卤代烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基、芳基烷基或芳基烷氧基，且其中 R^{7a} 和 R^{7b} 中的芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的基团取代：烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、卤素、

烷氧基、烷硫基和氧代;

b)-$C(O)NR^8R^{8a}$，其中 R^8 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或卤代烷氧基，R^{8a} 为氢、烷基、烯基、羟烷基、氰基烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基或芳基烷基，且其中 R^{8a} 中的芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基环(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被1、2或3个独立选自以下的基团取代: 烷基、烯基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基羰基和-C(O)H;

c)-$NR^9C(O)R^{9a}$，其中 R^9 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或卤代烷氧基，R^{9a} 为氢、C_{2-6}-烷基、烯基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基或芳基烷基，其中 R^{9a} 中的芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基环(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被1、2或3个独立选自以下的基团取代: 烷基、烯基、烷氧基、羟基、羟烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基、烷氧基羰基、-C(O)H、芳基(任选被一个或两个卤素取代)、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基和环烷基羰基;

d)-$C(O)N(R^{10})$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{10a})R^{10b}$，其中 R^{10a} 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或羟烷基，R^{10} 和 R^{10b} 独立为氢、烷基、烯基、卤代烷基或羟烷基;

e)-$NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$，其中 R^{11a} 为氢、烷基、烯基、羟基或烷氧基，R^{11} 和 R^{11b} 独立为氢、烷基、烯基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基;

f)-C(O)R^{12}，其中 R^{12} 为任选被 1、2 或 3 个选自以下的基团取代的杂环烷基：烷基、氧代、氨基、烷基氨基和杂环烷基烷基；

g)-$NR^{13}C(O)OR^{13a}$，其中 R^{13} 为氢、烷基或烯基，R^{13a} 为氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、芳基或芳基烷基；

h)-$C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})$，其中 R^{14}、R^{14a} 和 R^{14b} 独立为氢、烷基或烯基；

i)-$S(O)_2N(R^{15})$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{15a})R^{15b}$，其中 R^{15}、R^{15a} 和 R^{15b} 独立为氢、烷基或烯基；

j)-$C(O)N(R^{16})$-C_1-C_6-亚烷基-$C(O)OR^{16a}$，其中 R^{16} 为氢、烷基或烯基，R^{16a} 为烷基或烯基；

k)任选被一个或两个氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基取代的杂芳基；

l)-$N(R^{17})$-$C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(NR^{17c}R^{17d})$，其中 R^{17}、R^{17a}、R^{17b}、R^{17c} 和 R^{17d} 独立为氢、烷基或烯基；

m)-$N(R^{18})C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{18b})C(O)R^{18a}$，其中 R^{18a} 为氢、烷基、烯基或烷氧基，R^{18} 和 R^{18b} 独立为氢、烷基或烯基；

n)-$C(O)N(R^{19})$-C_1-C_6-亚烷基-$C(O)R^{19a}$，其中 R^{19} 为氢、烷基或烯基，R^{19a} 为氨基、烷基氨基、二烷基氨基或杂环烷基；

o)-$N(R^{20})C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$C(O)R^{20a}$，其中 R^{20} 为氢、烷基或烯基，R^{20a} 为环烷基或杂环烷基；

p)-$NR^{21}S(O)_2R$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{21b})R^{21a}$，其中 R^{21} 为氢、烷基或烯基，R^{21a} 和 R^{21b} 独立为氢、烷基或烯基；

q)-$N(R^{22})C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{22b})$-$N(R^{22c})(R^{22a})$，其中 R^{22}、R^{22a} 和 R^{22b} 独立为氢、烷基或烯基；

r)-C_0-C_6-亚烷基-$N(R^{23})$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{23b})R^{23a}$，其中 R^{23}、R^{23a} 和 R^{23b} 独立为氢、烷基或烯基；或

s)-$NR^{24}C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-OR^{24a}，其中 R^{24} 为氢、烷基或烯基，R^{24a} 为任选被一个或两个卤素或烷基取代的烷氧基烷基或芳基；

其中 R^3 中的各亚烷基独立任选被 1、2、3、4 或 5 个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基。

4. 权利要求 1 的化合物，其中

W^1、W^2、W^3 和 W^4 为-C(R^1)=；或 W^1、W^2、W^3 和 W^4 中的一个或两个独立为-N=，其余的为-C(R^1)=；且其中 R^1 各自独立为氢、烷基、卤代烷基、硝基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基；

R^{51} 为氢或烷基；

R^{52} 为氢或卤素；

R^{50}、R^{53} 和 R^{54} 独立为氢、烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、羟基、烷氧基、烯氧基、卤代烷氧基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、-N(R^{55})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{55a})R^{55b}、烷基羰基、烯基羰基、羧基、烷氧基羰基、氰基、烷硫基、-S(O)$_2$N$R^{55}R^{55a}$ 或烷基羰基氨基，且其中 R^{55} 和 R^{55b} 独立为氢、烷基或烯基，R^{55a} 为氢、烷基、烯基、羟基或烷氧基；或 R^{53} 和 R^{54} 与它们相连的碳原子一起形成 5-元或 6-元杂芳基或 5-元或 6-元杂环烷基；

B 为任选被 1、2 或 3 个 R^3 取代的杂芳基；

R^3(当存在 R^3 时)各自独立为烷基；烯基；炔基；卤素；羟基；氧代；烷氧基；氰基；羟基氨基；羧基；烷氧基羰基；氨基；烷基氨基；二烷基氨基；烷基羰基；卤代烷氧基；烷基磺酰基；氨基烷氧基；烷基氨基烷氧基；二烷基氨基烷氧基；或

a)-N(R^7)C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{7a})(R^{7b})，其中 R^7 为氢、烷基或烯基，R^{7a} 和 R^{7b} 独立为氢、烷基、烯基、羟烷基、卤代烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基、芳基烷基或芳基烷氧基，其中 R^{7a} 和 R^{7b} 中的芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被 1、2 或 3 个独立选自以

下的基团取代：烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、卤素、烷氧基、烷硫基和氧代；

b)-$C(O)NR^8R^{8a}$，其中 R^8 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或卤代烷氧基，R^{8a} 为氢、烷基、烯基、羟烷基、氰基烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基或芳基烷基，且其中 R^{8a} 中的芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基环(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被1、2或3个独立选自以下的基团取代：烷基、烯基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基羰基和-C(O)H；

c)-$NR^9C(O)R^{9a}$，其中 R^9 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或卤代烷氧基，R^{9a} 为氢、C_{2-6}-烷基、烯基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基或芳基烷基，其中 R^{9a} 中的芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基环(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被1、2或3个独立选自以下的基团取代：烷基、烯基、烷氧基、羟基、羟烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基、烷氧基羰基、-C(O)H、芳基(任选被一个或两个卤素取代)、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基和环烷基羰基；

d)-$C(O)N(R^{10})$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{10a})R^{10b}$，其中 R^{10a} 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或羟烷基，R^{10} 和 R^{10b} 独立为氢、烷基、烯基、卤代烷基或羟烷基；

e)-$NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$，其中 R^{11a} 为氢、烷基、烯基、羟基或烷氧基，R^{11} 和 R^{11b} 独立为氢、烷基、烯基、氨基烷基、烷基氨基烷基、

二烷基氨基烷基;

f)-C(O)R^{12}，其中 R^{12} 为任选被 1、2 或 3 个选自以下的基团取代的杂环烷基：烷基、氧代、氨基、烷基氨基和杂环烷基烷基;

g)-$NR^{13}C(O)OR^{13a}$，其中 R^{13} 为氢、烷基或烯基，R^{13a} 为氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、芳基或芳基烷基;

h)-$C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})$，其中 R^{14}、R^{14a} 和 R^{14b} 独立为氢、烷基或烯基;

i)-$S(O)_2N(R^{15})$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{15a})R^{15b}$，其中 R^{15}、R^{15a} 和 R^{15b} 独立为氢、烷基或烯基;

j)-$C(O)N(R^{16})$-C_1-C_6-亚烷基-$C(O)OR^{16a}$，其中 R^{16} 为氢、烷基或烯基，R^{16a} 为烷基或烯基;

k)任选被一个或两个氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基取代的杂芳基;

l)-$N(R^{17})$-$C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(NR^{17c}R^{17d})$，其中 R^{17}、R^{17a}、R^{17b}、R^{17c} 和 R^{17d} 独立为氢、烷基或烯基;

m)-$N(R^{18})C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{18b})C(O)R^{18a}$，其中 R^{18a} 为氢、烷基、烯基或烷氧基，R^{18} 和 R^{18b} 独立为氢、烷基或烯基;

n)-$C(O)N(R^{19})$-C_1-C_6-亚烷基-$C(O)R^{19a}$，其中 R^{19} 为氢、烷基或烯基，R^{19a} 为氨基、烷基氨基、二烷基氨基或杂环烷基;

o)-$N(R^{20})C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$C(O)R^{20a}$，其中 R^{20} 为氢、烷基或烯基，R^{20a} 为环烷基或杂环烷基;

p)-$NR^{21}S(O)_2R$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{21b})R^{21a}$，其中 R^{21} 为氢、烷基或烯基，R^{21a} 和 R^{21b} 独立为氢、烷基或烯基;

q)-$N(R^{22})C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{22b})$-$N(R^{22c})(R^{22a})$，其中 R^{22}、R^{22a} 和 R^{22b} 独立为氢、烷基或烯基;

r)-C_0-C_6-亚烷基-$N(R^{23})$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{23b})R^{23a}$，其中 R^{23}、R^{23a} 和 R^{23b} 独立为氢、烷基或烯基；或

s)-$NR^{24}C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-OR^{24a}，其中 R^{24} 为氢、烷基或烯基，

R^{24a}为任选被一个或两个卤素或烷基取代的烷氧基烷基或芳基；

其中R^3中的各亚烷基独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基；和

条件是当R^{50}和R^{52}为氢，R^{51}为氢或甲基，R^{53}为氢或甲氧基，且R^{54}为氢或甲氧基时，则B不为2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯基、噻吩-2-基或被一个R^3取代的噻吩-2-基，其中R^3为卤素。

5. 权利要求1的化合物，其中W^1、W^2、W^3和W^4为-C(H)=。

6. 权利要求1的化合物，其中R^{51}为甲基，R^{50}和R^{52}为氢。

7. 权利要求1的化合物，其中R^{53}为氢或甲氧基。

8. 权利要求1的化合物，其中R^{54}为氢、甲基、甲氧基、溴或氯。

9. 权利要求1的化合物，其中R^{50}、R^{52}和R^{53}为氢，R^{54}为氯或甲氧基；或R^{50}、R^{52}和R^{54}为氢，R^{53}为甲氧基。

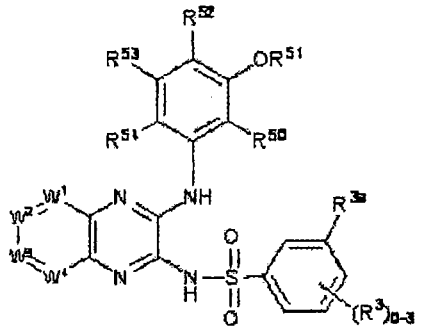
10. 权利要求1的化合物，其中R^{53}和R^{54}与它们相连的碳原子一起形成6-元杂芳基。

11. 权利要求3的化合物，其中R^{3a}为氰基；羟基氨基；羧基；烷基磺酰基；氨基烷氧基；烷基氨基烷氧基；二烷基氨基烷氧基；$-N(R^7)C(O)-C_1-C_6-$亚烷基$-N(R^{7a})(R^{7b})$；$-C(O)NR^8R^{8a}$；$-NR^9C(O)R^{9a}$；$-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6-$亚烷基$-N(R^{10a})R^{10b}$；$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$，其中$R^{11a}$；$-C(O)R^{12}$；$-NR^{13}C(O)OR^{13a}$；$-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})$；$-S(O)_2N(R^{15})-C_1-C_6-$亚烷基$-N(R^{15a})R^{15b}$；$-C(O)N(R^{16})-C_1-C_6-$亚烷基$-C(O)OR^{16a}$；任选被一个或两个氨基烷基；烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基取代的杂芳基；$-N(R^{17})-C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(NR^{17c}R^{17d})$；$-N(R^{18})C(O)-C_1-C_6-$亚烷基$-N(R^{18b})C(O)R^{18a}$；$-C(O)N(R^{19})-C_1-C_6-$亚烷基$-C(O)R^{19a}$；$-N(R^{22})C(O)-C_1-C_6-$亚烷基$-N(R^{22b})-N(R^{22c})(R^{22a})$；$-C_0-C_6-$亚烷基$-N(R^{23})-C_1-C_6-$亚烷基$-N(R^{23b})R^{23a}$或$-NR^{24}C(O)-C_1-C_6-$亚烷基$-OR^{24a}$；其中$R^{3a}$中的各亚烷基独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基和氨基。

12. 权利要求11的化合物，其中R^3不存在或R^3为甲基、甲氧基

或卤素。

13. 权利要求 3 的化合物，所述化合物为式 I(a)的化合物:



I(a) 。

14. 权利要求 13 的化合物，其中 R^3 不存在或 R^3 为甲基、甲氧基或卤素，R^{3a} 为-N(R^7)C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{7a})(R^{7b})、-C(O)NR^8R^{8a}、-NR^9C(O)R^{9a}或-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{10a})R^{10b}，其中 R^{3a} 中的各亚烷基独立任选被 1、2、3、4 或 5 个选自以下的基团进一步取代:卤素、羟基和氨基。

15. 权利要求 14 的化合物，其中 R^7 为氢或烷基，R^{7a} 和 R^{7b} 独立为氢、烷基、羟烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基；R^8 为氢或烷基，R^{8a} 为杂环烷基或杂环烷基烷基；R^9 为氢或烷基，R^{9a} 为氢、杂环烷基或杂环烷基烷基；R^{10}、R^{10a} 和 R^{10b} 独立为氢、烷基、羟烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基。

16. 权利要求 14 的化合物，其中 R^{51} 为甲基；R^{50}、R^{52} 和 R^{53} 为氢且 R^{54} 为卤素或烷氧基，或 R^{50}、R^{52} 和 R^{54} 为氢且 R^{53} 为烷氧基。

17. 权利要求 3 的化合物，其中 R^{3a} 为-N(R^7)C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{7a})(R^{7b})或-NR^9C(O)R^{9a}。

18. 权利要求 4 的化合物，其中 B 为各自任选被一个或两个 R^3 取代的噻吩-3-基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基或噻唑基。

19. 权利要求 4 的化合物，其中 B 为各自任选被一个或两个 R^3 取代的吡啶-3-基、2-羟基-吡啶-5-基、异噁唑-4-基或吡唑-4-基。

20. 权利要求4的化合物，其中R^3(当存在R^3时)各自独立为卤素；氰基；烷基；烯基；烷氧基；羟基氨基；羧基；烷基磺酰基；氨基烷氧基；烷基氨基烷氧基；二烷基氨基烷氧基；$-N(R^7)C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{7a})(R^{7b})$；$-C(O)NR^8R^{8a}$；$-NR^9C(O)R^{9a}$；$-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{10a})R^{10b}$；$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$，其中$R^{11a}$；$-C(O)R^{12}$；$-NR^{13}C(O)OR^{13a}$；$-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})$、$-S(O)_2N(R^{15})-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{15a})R^{15b}$；$-C(O)N(R^{16})-C_1-C_6$-亚烷基$-C(O)OR^{16a}$；任选被一个或两个氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基取代的杂芳基；$-N(R^{17})-C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(NR^{17c}R^{17d})$；$-N(R^{18})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{18b})C(O)R^{18a}$；$-C(O)N(R^{19})-C_1-C_6$-亚烷基$-C(O)R^{19a}$；$-N(R^{22})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{22b})-N(R^{22c})(R^{22a})$；$-C_0-C_6$-亚烷基$-N(R^{23})-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{23b})R^{23a}$或$-NR^{24}C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-OR^{24a}$；其中$R^3$中的各亚烷基独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基和氨基。

21. 权利要求20的化合物，其中一个R^3为氯、甲氧基或甲基，第二个R^3为$-C(O)NR^8R^{8a}$、$-NR^9C(O)R^{9a}$、$-N(R^7)C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{7a})(R^{7b})$或$-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{10a})R^{10b}$，其中R^3中的各亚烷基独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基和氨基。

22. 权利要求19的化合物，其中R^{51}为甲基；R^{50}、R^{52}和R^{53}为氢且R^{54}为卤素或烷氧基，或R^{50}、R^{52}和R^{54}为氢且R^{53}为烷氧基。

23. 权利要求1的化合物，所述化合物选自：

1) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺；

2) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-2,5-二甲基噻吩-3-磺酰胺；

3) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-2,5-二氯噻吩-3-磺酰胺；

4) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺;

5) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-6-氯吡啶-3-磺酰胺;

6) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

7) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺;

8) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-甲基-N-丙基苯甲酰胺;

9) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基丁酰胺;

10) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-甲基丁酰胺;

11) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)戊-4-烯酰胺;

12) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)丙酰胺;

13) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)丁酰胺;

14) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2,2-二甲基丙酰胺;

15) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)-1-甲基乙基]苯甲酰胺;

16) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-4-甲基苯基)-N^2-甲基甘氨酰胺;

17) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]苯甲酰胺;

18) 5-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-氟苯甲酰胺;

19) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-吡咯烷-3-基苯甲酰胺;

20) 3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]苯甲酰胺;

21) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)甘氨酰胺;

22) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯甲酰胺;

23) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)甘氨酰胺;

24) N-(2-氯-5-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-甲基甘氨酰胺;

25) 2-(二甲基氨基)-N-(3-(N-(3-(3-(2-(二甲基氨基)乙酰氨基)-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺;

26) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-4-甲基苯基)-L-丙氨酰胺;

27) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-4-甲基苯基)-N^2,N^2-二甲基甘氨酰胺;

28) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-4-甲基苯基)-2-甲基丙氨酰胺;

29) N-(2-氨基乙基)-3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酰胺;

30) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-D-丙氨酰胺;

31) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基苯甲酰胺;

32) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基丙氨酰胺;

33) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-4-甲基苯基)-D-丙氨酰胺;

34) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-甲基甘氨酰胺;

35) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-甲基甘氨酰胺;

36) N-(3-{[(3-{[2-乙酰基-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2,N^2-二甲基甘氨酰胺;

37) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(甲酰基氨基)苯磺酰胺;

38) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-L-丙氨酰胺;

39) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-乙基甘氨酰胺;

40) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-D-丙氨酰胺;

41) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(哌啶-2-基甲基)苯甲酰胺;

42) N-(5-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-2-甲基苯基)甘氨酰胺;

43) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺;

44) 2-氮杂环丁烷-1-基-N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)乙酰胺;

45) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-L-脯氨酰胺;

46) N-(3-{[(3-{[2-溴-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-甲基甘氨酰胺;

47) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-哌啶-1-基乙基)苯甲酰胺;

48) N^2,N^2-二甲基-N-(3-{[(3-{[6-(甲氧基)喹啉-8-基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)甘氨酰胺;

49) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺;

50) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-L-丙氨酰胺;

51) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基丙氨酰胺;

52) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-4-甲基苯基)-N^2,N^2-二甲基甘氨酰胺;

53) 3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基苯甲酰胺;

54) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(1-甲基哌啶-3-基)苯甲酰胺;

55) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-甲基-D-丙氨酰胺;

56) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-L-脯氨酰胺;

57) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-哌啶-3-基苯甲酰胺;

58) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[(1-甲基哌啶-2-基)甲基]苯甲酰胺;

59) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-氰基苯磺酰胺;

60) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰

基}苯基)-N^2-[2-(二甲基氨基)乙基]-N^2-甲基甘氨酰胺;

61) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-D-丝氨酰胺;

62) (2S)-2-氨基-N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)丁酰胺;

63) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

64) N-{2-[双(2-羟基乙基)氨基]乙基}-3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酰胺;

65) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(1-乙基哌啶-3-基)苯甲酰胺;

66) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-[2-(二甲基氨基)乙基]-N^2-甲基甘氨酰胺;

67) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2,N^2-二甲基甘氨酰胺;

68) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2,N^2-二甲基丙氨酰胺;

69) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-甲基-D-丙氨酰胺;

70) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酰胺;

71) 3-[(3-氨基吡咯烷-1-基)羰基]-N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺;

72) N-(3-{[(3-{[2-溴-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2,N^2-二甲基甘氨酰胺;

73) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-丙基甘氨酰胺;

74) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰

基}苯基)-N^2-甲基-L-丙氨酰胺;

75) N-(5-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-2-甲基苯基)-β-丙氨酰胺;

76) 5-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-(甲氧基)苯甲酰胺;

77) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(羟基氨基)苯磺酰胺;

78) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)哌啶-3-甲酰胺;

79) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-{[3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}苯磺酰胺;

80) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酸;

81) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-吗啉-4-基乙基)苯甲酰胺;

82) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]苯甲酰胺;

83) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

84) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2,N^2-二甲基甘氨酰胺;

85) 3-[(4-氨基-3-氧代吡唑烷-1-基)羰基]-N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺;

86) (2S)-2-氨基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)丁酰胺;

87) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(2-羟基丙基)甘氨酰胺;

88) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰

基}苯基)-N^2-(2-氟乙基)甘氨酰胺;

89) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-[(2-甲基丙基)氧基]甘氨酰胺;

90) 1-氨基-N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)环丙烷甲酰胺;

91) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(甲酰基氨基)苯磺酰胺;

92) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(环丙基甲基)甘氨酰胺;

93) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-甲基-L-丙氨酰胺;

94) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-D-脯氨酰胺;

95) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-甲基苯甲酰胺;

96) 3-[(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)羰基]-N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺;

97) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]乙酰胺;

98) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-D-脯氨酰胺;

99) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺;

100) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)哌啶-2-甲酰胺;

101) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)吗啉-4-甲酰胺;

102) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-氰基苯磺酰

胺;

103) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-吡咯烷-1-基乙酰胺;

104) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N~6~,N~6~-二甲基-L-赖氨酰胺;

105) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-乙基-N^2-甲基甘氨酰胺;

106) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(1H-咪唑-4-基)乙酰胺;

107) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(吡啶-2-基甲基)苯甲酰胺;

108) 1-氨基-N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)环戊烷甲酰胺;

109) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-羟基乙基)苯甲酰胺;

110) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(3-氧代吡唑烷-4-基)苯甲酰胺;

111) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(2-甲基丙基)甘氨酰胺;

112) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-乙基-N^2-甲基甘氨酰胺;

113) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-(1H-咪唑-4-基甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

114) N-(5-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-2-甲基苯基)-N^2,N^2-二甲基甘氨酰胺;

115) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]苯甲酰胺;

116) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰

基}苯基)-1-乙基氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

117) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-甲基-N^2-(1-甲基吡咯烷-3-基)甘氨酰胺;

118) N-(3-{[(2-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-[2-(二甲基氨基)乙基]-N^2-甲基甘氨酰胺;

119) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(甲基氨基)苯磺酰胺;

120) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-{[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}苯磺酰胺;

121) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]乙酰胺;

122) 1-氨基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)环丁烷甲酰胺;

123) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-丁基甘氨酰胺;

124) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(3-哌啶-1-基氮杂环丁烷-1-基)乙酰胺;

125) 3-[(氨基羰基)氨基]-N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺;

126) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-羟基环丙烷甲酰胺;

127) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(吡啶-4-基甲基)苯甲酰胺;

128) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2,2-二甲基肼基)乙酰胺;

129) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-[({[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}羰基)氨基]苯磺酰胺;

130) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰

基}-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺;

131) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-{[3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}苯磺酰胺;

132) N-(3-{[(3-{[3-氟-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-甲基甘氨酰胺;

133) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-羟基乙酰胺;

134) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)哒嗪-4-甲酰胺;

135) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺;

136) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-1H-吡咯-1-基苯甲酰胺;

137) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(1-甲基乙基)甘氨酰胺;

138) 1-氨基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)环戊烷甲酰胺;

139) 1-氨基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)环丙烷甲酰胺;

140) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(3-吡咯烷-1-基丙基)苯甲酰胺;

141) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-氰基乙基)-N-甲基苯甲酰胺;

142) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]乙酰胺;

143) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(甲氧基)乙基]苯甲酰胺;

144) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰

基}苯基)-N^2-[2-(二甲基氨基)乙基]甘氨酰胺;

145) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-氰基苯磺酰胺;

146) (3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)氨基甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯;

147) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-(环丙基甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

148) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(1,1-二甲基乙基)甘氨酰胺;

149) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-氰基乙基)-N-乙基苯甲酰胺;

150) 3-[(3-氨基哌啶-1-基)羰基]-N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺;

151) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(1-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}乙基)苯磺酰胺;

152) N^2-甲基-N-(3-{[(3-{[3-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)甘氨酰胺;

153) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1H-咪唑-2-甲酰胺;

154) 3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酸;

155) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(二甲基氨基)丙基]苯甲酰胺;

156) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)异噁唑-5-甲酰胺;

157) N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(2,2,2-三氟乙基)甘氨酰胺;

158) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-哌啶-1-基丙酰胺;

159) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-吗啉-4-基苯甲酰胺;

160) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-氧代环戊烷甲酰胺;

161) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-[(2,2-二甲基肼基)羰基]苯磺酰胺;

162) 乙酰基-N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺;

163) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]苯甲酰胺;

164) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-6-羟基吡啶-2-甲酰胺;

165) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(二乙基氨基)丙基]苯甲酰胺;

166) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(3-氟-4-羟基苯基)甘氨酰胺;

167) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-N'-[2-(二甲基氨基)乙基]苯-1,3-二磺酰胺;

168) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-(二甲基氨基)丁酰胺;

169) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-氰基乙基)苯甲酰胺;

170) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-[(二氟甲基)氧基]苯磺酰胺;

171) N-[(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)羰基]-β-丙氨酸甲酯;

172) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(甲硫基)乙基]苯甲酰胺;

173) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-N'-[3-(二甲基氨基)丙基]苯-1,3-二磺酰胺;

174) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(乙硫基)乙基]苯甲酰胺;

175) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-乙基苯甲酰胺;

176) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]苯甲酰胺;

177) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-吡啶-4-基乙基)苯甲酰胺;

178) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(乙氧基)丙基]苯甲酰胺;

179) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-(呋喃-2-基甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

180) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)嘧啶-5-甲酰胺;

181) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺;

182) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1H-吡咯-2-甲酰胺;

183) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(3-吗啉-4-基丙基)苯甲酰胺;

184) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-甲基-N^2-(1-甲基乙基)甘氨酰胺;

185) N-(3-{[(3-{[3-氟-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2,N^2-二甲基甘氨酰胺;

186) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1H-咪唑-4-甲酰胺;

187) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2,N^2-二乙基甘氨酰胺;

188) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(3-甲基异噁唑-5-基)乙酰胺;

189) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(甲氧基)丙基]苯甲酰胺;

190) N^2,N^2-二甲基-N-(3-{[(3-{[2-甲基-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)甘氨酰胺;

191) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-[(3-羟基苯基)甲基]甘氨酰胺;

192) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺;

193) 氨基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;

194) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[4-(甲基氨基)哌啶-1-基]乙酰胺;

195) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-哌啶-1-基乙酰胺;

196) N-(4-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2,N^2-二甲基甘氨酰胺;

197) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-甲基-L-脯氨酰胺;

198) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(甲基磺酰基)苯磺酰胺;

199) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N-甲基苯甲酰胺;

200) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(丙氧基)丙基]苯甲酰胺;

201) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)噻吩-3-甲酰胺;

202) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-(环丙基羰基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

203) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺;

204) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-(苯基甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

205) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-氯吡啶-3-甲酰胺;

206) N-[(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)羰基]-β-丙氨酸乙酯;

207) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-{3-[(1-甲基乙基)氧基]丙基}苯甲酰胺;

208) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-吡啶-4-基乙酰胺;

209) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(1,1-二甲基-2-哌啶-1-基乙基)苯甲酰胺;

210) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-甲基-N^2-丙-2-烯-1-基甘氨酰胺;

211) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-{5-[(二甲基氨基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}苯磺酰胺;

212) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(苯基甲基)甘氨酰胺;

213) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(甲氧基)乙酰胺;

214) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-丙酰基氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

215) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)吡啶-3-甲酰胺;

216) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-[2-(甲氧基)乙基]甘氨酰胺;

217) 1-乙酰基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)哌啶-4-甲酰胺;

218) N-{[(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-4-甲基苯基)氨基](二甲基氨基)亚甲基}-N,N-二甲基铵;

219) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-[(三氟甲基)氧基]苯磺酰胺;

220) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-甲基吡咯烷-1-基)乙酰胺;

221) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-哌啶-1-基苯甲酰胺;

222) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)呋喃-3-甲酰胺;

223) N^2,N^2-二甲基-N-(3-{[(3-{[3-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)甘氨酰胺;

224) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[1-甲基-2-(甲氧基)乙基]苯甲酰胺;

225) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-6-氯吡啶-3-甲酰胺;

226) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-氯苯甲酰胺;

227) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-吡啶-2-基乙酰胺;

228) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]乙酰胺;

229) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]乙酰胺;

230) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-吡啶-3-基乙酰胺;

231) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺;

232) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-[3-(二甲基氨基)丙基]-N^2-甲基甘氨酰胺;

233) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-乙基-N^2-(2-羟基乙基)甘氨酰胺;

234) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[2-(苯基甲基)吡咯烷-1-基]乙酰胺;

235) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)呋喃-2-甲酰胺;

236) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-氯吡啶-4-甲酰胺;

237) N^2-乙酰基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)甘氨酰胺;

238) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-氯苯甲酰胺;

239) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-甲基苯甲酰胺;

240) {2-[(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)氨基]-2-氧代乙基}氨基甲酸(1,1-二甲基乙酯);

241) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(1,1-二甲基-2-吗啉-4-基乙基)苯甲酰胺;

242) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰胺;

243) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-({[2-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)甘氨酰胺;

244) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-({2-[(二甲基氨基)甲基]哌啶-1-基}羰基)苯磺酰胺;

245) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)吡啶-4-甲酰胺;

246) N-(3-{[(3-{[4-氟-3-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2,N^2-二甲基甘氨酰胺;

247) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基]乙酰胺;

248) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-吡啶-3-基丙酰胺;

249) N-[3-(丁氧基)丙基]-3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酰胺;

250) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)四氢呋喃-3-甲酰胺;

251) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-[(2-甲基苯基)甲基]甘氨酰胺;

252) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(3-氟苯基)乙酰胺;

253) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[4-(二乙基氨基)-1-甲基丁基]苯甲酰胺;

254) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(1-甲基-1-苯基乙基)甘氨酰胺;

255) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基环丙烷甲酰胺;

256) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基-4-(甲氧基)苯甲酰胺;

257) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺;

258) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-(甲氧基)苯甲酰胺;

259) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺;

260) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)噻吩-2-甲酰胺;

261) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-氟-2-甲基苯甲酰胺;

262) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-溴噻吩-3-甲酰胺;

263) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-氟苯甲酰胺;

264) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(3-甲基哌啶-1-基)乙酰胺;

265) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基丙酰胺;

266) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)戊酰胺

267) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(乙氧基)乙酰胺;

268) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(2-氟苯基)甘氨酰胺;

269) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-(二甲基氨基)苯甲酰胺;

270) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙酰胺;

271) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(1,1-二甲基-2-氧代-2-哌啶-1-基乙基)苯甲酰胺;

272) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(2-丙基苯基)甘氨酰胺;

273) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)苯甲酰胺;

274) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)吡嗪-2-甲酰胺;

275) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-氟-4-(甲氧基)苯甲酰胺;

276) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2,2-二甲基丁酰胺;

277) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[(4-氟苯基)氧基]乙酰胺;

278) 1-乙酰基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

279) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(4-甲基苯基)甘氨酰胺;

280) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-苯基甘氨酰胺;

281) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-丙-2-烯-1-基哌嗪-1-基)乙酰胺;

282) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基苯甲酰胺;

283) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-(甲氧基)丙酰胺;

284) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-甲基呋喃-2-甲酰胺;

285) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-[(苯基甲基)氧基]甘氨酰胺;

286) N-{3-[({3-[(2-氯-5-羟基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}-N^2,N^2-二甲基甘氨酰胺;

287) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(3-氯苯基)甘氨酰胺;

288) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)环丁烷甲酰胺;

289) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[3-(甲氧基)苯基]乙酰胺;

290) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-甲基环丙烷甲酰胺;

291) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯磺酰胺;

292) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-6-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}吡啶-3-磺酰胺;

293) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-氟苯甲酰胺;

294) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-(二甲基氨基)苯甲酰胺;

295) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3,4-二氯苯甲酰胺;

296) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-{[2-(甲硫基)苯基]甲基}甘氨酰胺;

297) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺;

298) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-乙基-N^2-(1-甲基乙基)甘氨酰胺;

299) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

300) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-甲基-N^2-(苯基甲基)甘氨酰胺;

301) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(2-噻吩基甲基)甘氨酰胺;

302) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(吡啶-2-基甲基)甘氨酰胺;

303) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-(甲氧基)苯甲酰胺;

304) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-[(3-氯-4-甲基苯基)甲基]甘氨酰胺;

305) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基戊酰胺;

306) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-氯苯基)乙酰胺;

307) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-氟-4-甲基苯甲酰胺;

308) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[(2-甲基苯基)氧基]乙酰胺;

309) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-环己基乙酰胺;

310) (1R,2R)-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-苯基环丙烷甲酰胺;

311) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(二甲基氨基)苯磺酰胺;

312) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-氯苯甲酰胺;

313) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[2-(甲氧基)苯基]乙酰胺;

314) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-[3-(甲氧基)苯基]丙酰胺;

315) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(2-氟-4-甲基苯基)甘氨酰胺;

316) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-[(3-氟苯基)甲基]甘氨酰胺;

317) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[4-(甲氧基)苯基]乙酰胺;

318) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-苯基乙酰胺;

319) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2,4-二氯苯甲酰胺;

320) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-氧代环己烷甲酰胺;

321) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(3-氟苯基)甘氨酰胺;

322) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(3-氯苯基)乙酰胺;

323) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(2-苯基丙基)甘氨酰胺;

324) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-[(2,4-二甲基苯基)甲基]甘氨酰胺;

325) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)乙酰胺;

326) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-[2-(甲氧基)苯基]甘氨酰胺;

327) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰胺;

328) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(2-甲基苯基)甘氨酰胺;

329) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-氧代哌啶-1-基)乙酰胺;

330) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-氟苯甲酰胺;

331) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-6-{[2-(二甲基氨基)乙基]氧基}吡啶-3-磺酰胺;

332) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(1-苯基乙基)甘氨酰胺;

333) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-氟-6-(甲氧基)苯甲酰胺;

334) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-甲基-3-(甲氧基)苯甲酰胺;

335) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-[2-(1-甲基乙基)苯基]甘氨酰胺;

336) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-[2-(甲氧基)苯基]丙酰胺;

337) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-甲基戊酰胺;

338) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-苯基吗啉-4-基)乙酰胺;

339) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-[4-(甲氧基)苯基]丙酰胺;

340) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-环戊基-N^2-丙-2-烯-1-基甘氨酰胺;

341) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-甲基-N^2-[2-(甲氧基)乙基]甘氨酰胺;

342) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-环丙基-4-氧代丁酰胺;

343) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]甘氨酰胺;

344) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(环丙基甲基)-N^2-丙基甘氨酰胺;

345) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-氧代环戊基)乙酰胺;

346) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(4-氯苯基)甘氨酰胺;

347) 2-(1,4'-联哌啶-1'-基)-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)乙酰胺;

348) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)乙酰胺;

349) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-甲基苯基)乙酰胺;

350) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-[(5-氟-2-甲基苯基)甲基]甘氨酰胺;

351) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3,3-二甲基丁酰胺;

352) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(2-氯苯基)甘氨酰胺;

353) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-{[2-(哌啶-1-基甲基)哌啶-1-基]羰基}苯磺酰胺;

354) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-5-氟-2-甲基苯甲酰胺;

355) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-氟-3-甲基苯甲酰胺;

356) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2,3-二氯苯甲酰胺;

357) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(苯氧基)乙酰胺;

358) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(2,3-二甲基苯基)甘氨酰胺;

359) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺;

360) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-{[(4-甲基苯基)甲基]氧基}甘氨酰胺;

361) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[4-(1-甲基乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺;

362) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺;

363) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-甲基-2-(甲氧基)苯甲酰胺;

364) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-丙基哌啶-1-基)乙酰胺;

365) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[(3-甲基苯基)氧基]乙酰胺;

366) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)四氢呋喃-2-甲酰胺;

367) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[3-(羟基甲基)哌啶-1-基]乙酰胺;

368) 2-{[(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)氨基]羰基}哌啶-1-甲酸(1,1-二甲基乙酯);

369) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-甲基-N^2-(吡啶-3-基甲基)甘氨酰胺;

370) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-乙基-N^2-苯基甘氨酰胺;

371) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-{[2-(甲氧基)乙基]氧基}乙酰胺;

372) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-环戊基丙酰胺;

373) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2,5-二氯苯甲酰胺;

374) 2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)乙酰胺;

375) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-5-氟-2-(甲氧基)苯甲酰胺;

376) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-环己基-N^2-乙基甘氨酰胺;

377) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺;

378) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-甲基吡啶-2-甲酰胺;

379) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-6-(二甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺;

380) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(甲氧基)吡啶-3-甲酰胺;

381) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3,5-二氯苯甲酰胺;

382) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(1,3-噻唑烷--3-基)乙酰胺;

383) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-甲酰基哌嗪-1-基)乙酰胺;

384) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-吡啶-4-基哌啶-1-基)乙酰胺;

385) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(甲氧基)苯甲酰胺;

386) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-甲基-N^2-(2-甲基丙基)甘氨酰胺;

387) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-甲酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

388) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-苯基环丙烷甲酰胺;

389) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2,6-二甲基吗啉-4-基)乙酰胺;

390) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-苯基吡咯烷-1-基)乙酰胺; 和

391) N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-吗啉-4-基乙酰胺。

24. 一种化合物，所述化合物选自:

1) 3-{[(3-{[6-(甲氧基)喹啉-8-基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酸;

2) 3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酸;

3) 3-{[(2-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)氨基]磺酰基}苯甲酸;

4) 3-{[(2-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)氨基]磺酰基}苯甲酸;

5) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酸;

6) 3-{[(3-{[2-甲基-5-(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酸;

7) 3-{[(2-{[2-甲基-5-(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)氨基]磺酰基}苯甲酸;

8) 3-{[(3-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酸;

9) 3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酸;

10) 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酸;

11) 3-{[(3-{[2-甲基-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酸;

12) 3-氨基-N-(3-{[6-(甲氧基)喹啉-8-基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺;

13) 3-氨基-N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺;

14) 3-氨基-N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺;

15) 3-氨基-N-(3-{[2-甲基-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺;

16) 3-氨基-N-(3-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺;

17) 3-氨基-N-(2-{[2-甲基-5-(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)苯磺酰胺;

18) 3-氨基-N-(3-{[2-甲基-5-(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯磺酰胺;

19) 3-氨基-N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯磺酰胺;

20) 3-氨基-N-(2-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)苯磺酰胺;

21) 3-氨基-N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯磺酰胺;

22) 3-氨基-N-(2-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)苯磺酰胺;

23) N-(3-{[6-(甲氧基)喹啉-8-基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺;

24) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺;

25) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺;

26) N-(3-{[2-甲基-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺;

27) N-(2-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)-3-硝基苯磺酰胺;

28) N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-基)-3-硝基苯磺酰胺;

29) N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-基)-3-硝基苯磺酰胺;

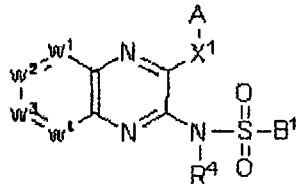
30) N-(2-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)-3-硝基苯磺酰胺;

31) N-(2-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)-3-硝基苯磺酰胺; 和

32) N-(3-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-基)-3-硝基苯磺酰胺。

25. 一种药物组合物，所述组合物包含权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

26. 一种治疗疾病、紊乱或病症的方法，所述方法包括给予患者包含治疗有效量的式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的药物组合物或者给予包含治疗有效量的式 II 的化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物，



II

其中

W^1、W^2、W^3和W^4为-C(R^{1a})=；或W^1、W^2、W^3和W^4中的一个或两个独立为-N=，其余的为-C(R^{1a})=；

X^1为-N(R^{5a})-；

A 为芳基、-$S(O)_2$-芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基、烷氧基或-烷基-N(R^7)R^{7a}，其中各自单独出现或作为 A 中另一个基团的组成部分出现时芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基和烷氧基各自独立任选被 1、2、3 或 4 个R^{2a}取代；或

B^1为芳基、芳基烷基、烷基、杂芳基或杂芳烷基，其中所述芳基、杂芳基和烷基各自独立任选被 1、2、3 或 4 个R^{3d}取代；

R^{1a}各自独立选自氢、烷氧基、烷基、硝基、卤素、氰基和-C_0-C_6-烷基-N(R^7)R^{7a}，其中所述烷基和烷氧基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个选自以下的基团取代：烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氰基、羟基、-N(R^8)R^{8a}和-C(O)OR^6；

R^{2a}(当存在 R^{2a} 时)各自独立选自烷基、烯基、-烯基-C(O)OR^6、

$-OR^6$、$-N(R^7)C(O)R^6$、$-N(R^7)C(O)-C_0-C_6$烷基$-N(R^{7b})R^{7a}$、$-OC(O)-C_0-C_6$烷基$-N(R^7)R^{7a}$、$-N(R^7)C(O)-C_1-C_6$烷基$C(O)OR^6$、C_0-C_6-烷基$-C(O)R^6$、氧代、二氧代、$-S(O)_2-N(R^7)R^{7a}$、$-C(O)OR^6$、$-CH(R^6)_2-C(O)OR^6$、$-S(O)_2R^6$、环烷基、杂环烷基、杂芳基、$-C(O)N(R^7)$-烷基$-OR^6$、$-C_0-C_6$烷基$-C(O)N(R^7)-C_0-C_6$-烷基$-C(O)OR^6$、$-C_0-C_6$-烷基$-C(O)N(R^7)R^{7a}$、芳基、芳基烷基、$-S-(C_1-C_6$烷基)、卤素、氧代、硝基、-SCN、氰基和$-C_0-C_6$烷基$-N(R^7)R^{7a}$,其中单独出现或作为R^2中另一个基团的组成部分出现时烷基(例如包括烷氧基中的烷基)、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基各自独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团取代:烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、硝基、氰基、羟基、$-N(R^8)R^{8a}$、烷氧基和$-C(O)OR^9$;

R^{3d}(当存在R^{3d}时)各自独立为氧代、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、C_3-C_6-环烷基、$-C_0-C_6$-烷基-杂环烷基、$-C_0-C_6$烷基$-N(R^7)C(O)-C_0-C_6$-烷基$-N(R^{7b})R^{7a}$、$-C_0-C_6$烷基$-N(R^7)C(O)-C_0-C_6$-烷基$-N(R^{7b})C(O)R^{7a}$、$-C_0-C_6$烷基$-C(O)-C_0-C_6$-烷基$-N(R^7)R^{7a}$、$-C_0-C_6$-烷基$-C(O)N(R^7)-C_0-C_6$-烷基$-N(R^{7b})R^{7a}$、$-C_0-C_6$烷基$-C(O)N(R^7)-C_1-C_6$-烷基$C(O)OR^{7a}$、$-C_0-C_6$烷基$-N(R^7)C(O)-C_0-C_6$-烷基$-(R^{7a})$、$-C_0-C_6$烷基$-N(R^7)-C_0-C_6$-烷基$-N(R^{7b})R^{7a}$、$-C_0-C_6$烷基$-N(R^7)C(O)-C_0-C_6$-烷基$-N(R^{7b})-N(R^{7c})R^{7a}$、$-C_0-C_6$烷基$-N(R^7)C(O)O-C_0-C_6$-烷基-芳基、$-C_0-C_6$烷基$-C(O)N(R^7)-C_0-C_6$-烷基$-N(R^{7b})R^{7a}$、$-C_0-C_6$烷基$-N(R^7)-C_0-C_6$烷基$-C(=N(R^{7b})(R^{7a}))(NR^{7c}R^{7d})$、$-C_0-C_6$-烷基-芳基、$-C_0-C_6$-烷基-杂芳基、$-C_0-C_6$烷基-杂环烷基、$-O-C_0-C_6$烷基$-N(R^7)R^{7a}$、$-C_0-C_6$烷基$-OR^6$、$-C_0-C_6$烷基$-C(O)OR^6$、$C_0-C_6$-烷基$-N(R^7)R^{7a}$、$-C_0-C_6$烷基$-C(O)NR^7R^{7a}$、$-C_0-C_6$烷基$-C(O)R^7$、$-SR^7$、$-S(O)_2R^7$、$-S(O)_3R^7$、$-S(O)R^7$、$-SO_2N(R^7)R^{7a}$、$-SO_2N(R^7)-C_0-C_6$烷基$-N(R^{7b})R^{7a}$、$-C_0-C_6$-烷基$-N(R^7)$-芳基、$-C_0-C_6$-烷基$-N(R^7)$-杂芳基、$-C_0-C_6$-烷基$-N(R^7)$-杂环烷基、$-C_0-C_6$-烷基$-C(O)N(R^7)-C_0-C_6$-烷基-环烷基、$C_0-C_6$-烷基$-C(O)N(R^7)-C_0-C_6$-烷基-芳基、$C_0-C_6$烷基$-C(O)N(R^7)-C_0-C_6$烷基-杂芳基、$C_0-C_6$烷基

-C(O)N(R^7)-C_0-C_6-烷基-杂环烷基、-C_0-C_6-烷基-N(R^7)C(O)-C_0-C_6-烷基-环烷基、-C_0-C_6-烷基-N(R^7)C(O)-C_0-C_6-烷基-芳基、C_0-C_6-烷基-N(R^7)C(O)-C_0-C_6-烷基-杂芳基、-C_0-C_6-烷基-N(R^7)C(O)-C_0-C_6-烷基-杂环烷基、C_0-C_6-烷基-N(R^7)C(O)-C_0-C_6-烷基-杂环烷基-芳基、-N(R^7)C(O)OR^6或-NHC(O)H，其中单独出现或作为R^{3d}中另一个基团的组成部分出现时烷基、烯基、环烷基、芳基(例如包括烷氧基中的烷基)、杂环烷基和杂芳基各自独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团取代：烷基、烯基、-C_0-C_6-烷基-OR^9、环烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、-C(O)R^9、硝基、氰基、氧代、-C_0-C_6-烷基-N(R^8)R^{8a}、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-C(O)OR^9、烷硫基和羟烷基；

R^4为氢、芳基、-C_0-C_6-烷基-N(R^7)R^{7a}、烷氧基或C_1-C_6烷基，其中单独出现或作为R^4中另一个基团的组成部分出现时烷基和芳基各自独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氰基、羟基、-N(R^8)R^{8a}、烷氧基和-C(O)OR^6；或

R^4和X^1与它们相连的原子一起形成杂环烷基或杂芳基，其中当X为-N(R^{5a})-时，R^{5a}不存在，其中所述杂环烷基或杂芳基各自任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氰基、羟基、-N(R^7)R^{7a}、烷氧基和-C(O)OR^6；

R^{5a}为氢、-C_1-C_6烷基-N(R^7)R^{7a}、烷氧基、烷基或芳基，其中所述烷基和芳基各自任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氰基、羟基、-N(R^8)R^{8a}、C_1-C_6烷氧基或-C(O)OR^6；或

R^{5a}和R^4与它们相连的原子一起形成杂环烷基或杂芳基，其中所述杂环烷基和杂芳基任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氰基、羟基、-N(R^7)R^{7a}、C_1-C_6烷氧基和-C(O)OR^6；

R^6和R^9独立为氢、羟基、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基或芳基，单独出现或作为R^6和R^9中另一个基团的组成部分出现时烷基、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基各自独立任选被1、2、3、4或5个独立选自以下的基团取代：氨基、羟基、烷氧基、烷基和卤素；和

R^7、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^8和R^{8a}独立为氢、烷基、烯基、羟基、烷氧基、烯氧基、-O-C_0-C_6烷基-芳基、-C_0-C_6烷基-C(O)OR^6、-C_0-C_6烷基-C(O)R^6、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基或杂环烷基烷基，其中单独出现或作为R^7、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^8和R^{8a}中另一个基团的组成部分出现时烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基各自独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团取代：氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、-S-C_1-C_6烷基、氰基、硝基、羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、卤素、芳基、杂环烷基烷基和任选被一个或两个C_1-C_6烷基取代的杂芳基。

27. 权利要求26的方法，其中所述疾病为癌症。

28. 一种治疗疾病、紊乱或病症的方法，所述方法包括给予患者包含治疗有效量的权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的药物组合物或包含治疗有效量的权利要求1的化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

29. 权利要求28的方法，其中所述疾病为癌症。

30. 权利要求28的方法，其中所述癌症为乳腺癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、急性髓细胞性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)或甲状腺癌。

31. 权利要求28的方法，其中所述癌症为卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌或成胶质细胞瘤。

N-(3-氨基-喹喔啉-2-基)-磺酰胺衍生物及其作为磷脂酰肌醇 3-激酶抑制剂的用途

技术领域

本发明涉及蛋白质激酶及其抑制剂领域。更具体地讲，本发明涉及磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)信号路径的抑制剂及其使用方法。

相关申请的交叉引用

本申请在 35 U.S. C. 119(e)下要求于 2005 年 10 月 7 日提交的共同申请的临时申请 60/724,570 和于 2006 年 6 月 8 日提交的临时申请 60/812,690 的优先权，这两篇临时申请所公开的内容通过全文引用结合到本文中来。

背景技术

异常蛋白质磷酸化与疾病的起因或结果之间的关系已知道 20 多年了。因此，蛋白质激酶已成为非常重要的一类药物靶。参见 Cohen，Nature，1: 309-315(2002)。各种蛋白质激酶抑制剂已临床用于治疗多种多样的疾病，例如癌和慢性炎性疾病，包括糖尿病和中风。参见 Cohen，Eur. J. Biochem.，268: 5001-5010(2001)。

蛋白质激酶为催化蛋白质磷酸化且在细胞信号中起到重要的作用的大且多样化的酶家族。根据其靶向蛋白质，蛋白质激酶可具有积极或消极的调节作用。蛋白质激酶涉及调节细胞功能的特定信号路径，例如但不局限于新陈代谢、细胞周期、细胞粘着、血管功能、凋亡和血管形成。细胞信号功能失常与许多疾病有关，最具有代表意义的包括癌和糖尿病。人们已经充分证明了细胞因子对信号转导的调节以及信号分子与原致癌基因和肿瘤抑制基因的关系。同样，还证明了糖尿病和相关病症与蛋白质激酶的失调水平的关系。例如参见 Sridhar 等，Pharmaceutical Research(药物研究)，17(11): 1345-1353(2000)。

病毒感染及其相关病症也与蛋白质激酶调节有关。Park 等，Cell(细胞)101(7)，777-787(2000)。

磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K 或 PIK3CA)由分子量为 85 kDa 的调节亚基和分子量为 110 kDa 的催化亚基组成。该基因编码的蛋白质代表催化亚基，该亚基使用 ATP 来磷酸化 PtdIns、PtdIns4P 和 PtdIns(4,5)P2。PTEN 为肿瘤抑制剂，通过多种机理抑制细胞生长，可脱磷酸化 PIK3CA 的主要产物 PIP3。而 PIP3 需要蛋白质激酶 B(AKT1,PKB)易位至细胞膜，在细胞膜上通过上游激酶磷酸化和活化。通过 PIK3CA/AKT1 路径介导 PTEN 对细胞死亡的影响。

PI3Kα 用于控制细胞骨架重组、凋亡、囊泡运输(vesicular trafficking)、增殖和分化过程。PIK3CA 增加的复制数量和表达与各种恶性肿瘤有关，例如卵巢癌(Campbell 等，Cancer Res 2004，64，7678-7681；Levine 等，Clin Cancer Res 2005，11,2875-2878；Wang 等，Hum Mutat 2005，25，322；Lee 等，Gynecol Oncol 2005，97，26-34)、宫颈癌、乳腺癌(Bachman 等，Cancer Biol Ther 2004，3，772-775；Levine 等，supra；Li 等，Breast Cancer Res Treat 2006，96，91-95；Saal 等，Cancer Res 2005，65，2554-2559；Samuels 和 Velculescu，Cell Cycle 2004，3，1221-1224)、结肠直肠癌(Samuels 等，Science 2004，304，554；Velho 等，Eur J Cancer 2005，41,1649-1654)、子宫内膜癌(Oda 等，Cancer Res. 2005，65，10669-10673)、胃癌(Byun 等，Int J Cancer 2003，104，318-327；Li 等，supra；Velho 等，supra；Lee 等，Oncogene 2005，24，1477-1480)、肝细胞癌(Lee 等，id.)、小细胞和非小细胞肺癌(Tang 等，Lung Cancer 2006，51,181-191；Massion 等，Am J Respir Crit Care Med 2004，170，1088-1094)、甲状腺癌(Wu 等，J Clin Endocrinol Metab 2005，90，4688-4693)、急性骨髓性白血病(AML)(Sujobert 等，Blood 1997，106，1063-1066)、慢性骨髓性白血病(CML)(Hickey 和 Cotter，J Biol Chem 2006，281,2441-2450)和成胶质细胞瘤(Hartmann 等，Acta Neuropathol(Berl)2005，109，639-642；

Samuels 等，supra)。

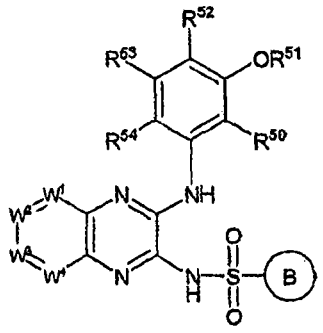
考虑到 PI3Kα 在生物过程和疾病状态中的重要作用，需要该蛋白质激酶的抑制剂和/或调节剂。

发明概述

以下仅概述本发明的某些方面，不是要局限本发明。以下更充分地描述这些方面和其他方面和各实施方案。本说明书引用的所有的参考文献通过全文引用结合到本文中来。在本说明书所公开的与通过引用结合到本文中来的参考文献所公开的内容不一致的情况下，以本说明书所公开的内容为准。

本发明包括抑制 PI3K 的式 I 和 Ia 的化合物及其药物组合物。本发明还涉及在细胞中抑制 PI3K 的方法和治疗疾病、障碍或综合征的方法。

本发明的第一方面提供了一种式 I 的化合物：



I

或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中

W^1、W^2、W^3和 W^4为-C(R^1)=；或 W^1、W^2、W^3和 W^4中的一个或两个独立为-N=，其余的为-C(R^1)=；且其中 R^1各自独立为氢、烷基、卤代烷基、硝基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基；

R^{51}为氢或烷基；

R^{52}为氢或卤素；

R^{50}、R^{53}和 R^{54}独立为氢、烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代

烯基、羟基、烷氧基、烯氧基、卤代烷氧基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、-N(R^{55})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{55a})R^{55b}、烷基羰基、烯基羰基、羧基、烷氧基羰基、氰基、烷硫基、-$S(O)_2NR^{55}R^{55a}$或烷基羰基氨基，且其中R^{55}和R^{55b}独立为氢、烷基或烯基，R^{55a}为氢、烷基、烯基、羟基或烷氧基；或R^{53}和R^{54}与它们相连的碳原子一起形成5-元或6-元杂芳基或5-元或6-元杂环烷基；

B为被R^{3a}取代的苯基，且任选被1、2或3个R^3进一步取代；或

B为任选被1、2或3个R^3取代的杂芳基；

R^{3a}为氰基；羟基氨基；羧基；烷氧基羰基；烷基氨基；二烷基氨基；烷基羰基；卤代烷氧基；烷基磺酰基；氨基烷氧基；烷基氨基烷氧基；二烷基氨基烷氧基；或

a)-N(R^7)C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{7a})(R^{7b})，其中R^7为氢、烷基或烯基，R^{7a}和R^{7b}独立为氢、烷基、烯基、羟烷基、卤代烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基、芳基烷基或芳基烷氧基，其中R^{7a}和R^{7b}中的芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被1、2或3个独立选自以下的基团取代：烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、卤素、烷氧基、烷硫基和氧代；

b)-C(O)NR^8R^{8a}，其中R^8为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或卤代烷氧基，R^{8a}为氢、烷基、烯基、羟烷基、氰基烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基或芳基烷基，且其中R^{8a}中的芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基环(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被1、2或3个独立选自以下的基团取代：烷基、烯基、烷氧基、卤素、

卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基羰基和-C(O)H;

c)-$NR^9C(O)R^{9a}$，其中 R^9 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或卤代烷氧基，R^{9a} 为氢、C_{2-6}-烷基、烯基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基或芳基烷基，其中 R^{9a} 中的芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基环(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的基团取代：烷基、烯基、烷氧基、羟基、羟烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基、烷氧基羰基、-C(O)H、芳基(任选被一个或两个卤素取代)、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基和环烷基羰基;

d)-$C(O)N(R^{10})$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{10a})R^{10b}$，其中 R^{10a} 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或羟烷基，R^{10} 和 R^{10b} 独立为氢、烷基、烯基、卤代烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或羟烷基;

e)-$NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$，其中 R^{11a} 为氢、烷基、烯基、羟基或烷氧基，R^{11} 和 R^{11b} 独立为氢、烷基、烯基、氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基;

f)-$C(O)R^{12}$，其中 R^{12} 为任选被 1、2 或 3 个选自以下的基团取代的杂环烷基：烷基、氧代、氨基、烷基氨基和杂环烷基烷基;

g)-$NR^{13}C(O)OR^{13a}$，其中 R^{13} 为氢、烷基或烯基，R^{13a} 为氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、芳基或芳基烷基;

h)-$C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})$，其中 R^{14}、R^{14a} 和 R^{14b} 独立为氢、烷基或烯基;

i)-$S(O)_2N(R^{15})$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{15a})R^{15b}$，其中 R^{15}、R^{15a} 和 R^{15b}

独立为氢、烷基或烯基；

j)-C(O)N(R^{16})-C_1-C_6-亚烷基-C(O)OR^{16a}，其中 R^{16} 为氢、烷基或烯基，R^{16a} 为烷基或烯基；

k)任选被一个或两个氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基取代的杂芳基；

l)-N(R^{17})-C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(N$R^{17c}R^{17d}$)，其中 R^{17}、R^{17a}、R^{17b}、R^{17c} 和 R^{17d} 独立为氢、烷基或烯基；

m)-N(R^{18})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{18b})C(O)R^{18a}，其中 R^{18a} 为氢、烷基、烯基或烷氧基，R^{18} 和 R^{18b} 独立为氢、烷基或烯基；

n)-C(O)N(R^{19})-C_1-C_6-亚烷基-C(O)R^{19a}，其中 R^{19} 为氢、烷基或烯基，R^{19a} 为氨基、烷基氨基、二烷基氨基或杂环烷基；

o)-N(R^{20})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-C(O)R^{20a}，其中 R^{20} 为氢、烷基或烯基，R^{20a} 为环烷基或杂环烷基；

p)-NR^{21}S(O)$_2$R-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{21b})R^{21a}，其中 R^{21} 为氢、烷基或烯基，R^{21a} 和 R^{21b} 独立为氢、烷基或烯基；

q)-N(R^{22})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{22b})-N(R^{22c})(R^{22a})，其中 R^{22}、R^{22a} 和 R^{22b} 独立为氢、烷基或烯基；

r)-C_0-C_6-亚烷基-N(R^{23})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{23b})R^{23a}，其中 R^{23}、R^{23a} 和 R^{23b} 独立为氢、烷基或烯基；或

s)-NR^{24}C(O)-C_1-C_6-亚烷基-OR^{24a}，其中 R^{24} 为氢、烷基或烯基，R^{24a} 为任选被一个或两个卤素或烷基取代的烷氧基烷基或芳基；且

其中 R^{3a} 中的各亚烷基独立任选被 1、2、3、4 或 5 个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基；和

R^3(当存在 R^3 时)各自独立为烷基；烯基；炔基；卤素；羟基；氧代；烷氧基；氰基；羟基氨基；羧基；烷氧基羰基；氨基；烷基氨基；二烷基氨基；烷基羰基；卤代烷氧基；烷基磺酰基；氨基烷氧基；烷基氨基烷氧基；二烷基氨基烷氧基；或

a)-N(R^7)C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{7a})(R^{7b})，其中 R^7 为氢、烷基或烯

基，R^{7a}和R^{7b}独立为氢、烷基、烯基、羟烷基、卤代烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基、芳基烷基或芳基烷氧基，且其中R^{7a}和R^{7b}中的芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被1、2或3个独立选自以下的基团取代：烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、卤素、烷氧基、烷硫基和氧代；

b)-$C(O)NR^8R^{8a}$，其中R^8为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或卤代烷氧基，R^{8a}为氢、烷基、烯基、羟烷基、氰基烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基或芳基烷基，且其中R^{8a}中的芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基环(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被1、2或3个独立选自以下的基团取代：烷基、烯基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基羰基和-C(O)H；

c)-$NR^9C(O)R^{9a}$，其中R^9为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或卤代烷氧基，R^{9a}为氢、C_{2-6}-烷基、烯基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基或芳基烷基，其中R^{9a}中的芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基环(单独出现或作为芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基和杂芳基烷基的组成部分出现时)独立任选被1、2或3个独立选自以下的基团取代：烷基、烯基、烷氧基、羟基、羟烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基、烷氧基羰基、-C(O)H、芳基(任选被一个或两个卤素取代)、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷

基和环烷基羰基；

d)-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{10a})R^{10b}，其中 R^{10a} 为氢、羟基、烷氧基、烷基、烯基、卤代烷基或羟烷基，R^{10} 和 R^{10b} 独立为氢、烷基、烯基、卤代烷基或羟烷基；

e)-$NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$，其中 R^{11a} 为氢、烷基、烯基、羟基或烷氧基，R^{11} 和 R^{11b} 独立为氢、烷基、烯基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基；

f)-$C(O)R^{12}$，其中 R^{12} 为任选被 1、2 或 3 个选自以下的基团取代的杂环烷基：烷基、氧代、氨基、烷基氨基和杂环烷基烷基；

g)-$NR^{13}C(O)OR^{13a}$，其中 R^{13} 为氢、烷基或烯基，R^{13a} 为氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、芳基或芳基烷基；

h)-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})，其中 R^{14}、R^{14a} 和 R^{14b} 独立为氢、烷基或烯基；

i)-$S(O)_2N(R^{15})$-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{15a})R^{15b}，其中 R^{15}、R^{15a} 和 R^{15b} 独立为氢、烷基或烯基；

j)-C(O)N(R^{16})-C_1-C_6-亚烷基-$C(O)OR^{16a}$，其中 R^{16} 为氢、烷基或烯基，R^{16a} 为烷基或烯基；

k)任选被一个或两个氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基取代的杂芳基；

l)-N(R^{17})-C(=N(R^{17b})(R^{17a}))($NR^{17c}R^{17d}$)，其中 R^{17}、R^{17a}、R^{17b}、R^{17c} 和 R^{17d} 独立为氢、烷基或烯基；

m)-N(R^{18})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{18b})$C(O)R^{18a}$，其中 R^{18a} 为氢、烷基、烯基或烷氧基，R^{18} 和 R^{18b} 独立为氢、烷基或烯基；

n)-C(O)N(R^{19})-C_1-C_6-亚烷基-$C(O)R^{19a}$，其中 R^{19} 为氢、烷基或烯基，R^{19a} 为氨基、烷基氨基、二烷基氨基或杂环烷基；

o)-N(R^{20})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-$C(O)R^{20a}$，其中 R^{20} 为氢、烷基或烯基，R^{20a} 为环烷基或杂环烷基；

p)-$NR^{21}S(O)_2R$-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{21b})R^{21a}，其中 R^{21} 为氢、烷基或

烯基，R^{21a}和R^{21b}独立为氢、烷基或烯基；

q)-$N(R^{22})C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{22b})$-$N(R^{22c})(R^{22a})$，其中R^{22}、R^{22a}和R^{22b}独立为氢、烷基或烯基；

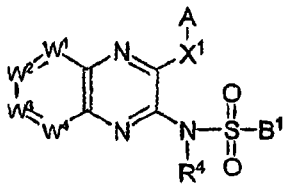
r)-C_0-C_6-亚烷基-$N(R^{23})$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{23b})R^{23a}$，其中R^{23}、R^{23a}和R^{23b}独立为氢、烷基或烯基；或

s)-$NR^{24}C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-OR^{24a}，其中R^{24}为氢、烷基或烯基，R^{24a}为任选被一个或两个卤素或烷基取代的烷氧基烷基或芳基；

其中R^3中的各亚烷基独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基；和

条件是当R^{50}和R^{52}为氢，R^{51}为氢或甲基，R^{53}为氢或甲氧基，且R^{54}为氢或甲氧基时，则B不为2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯基、噻吩-2-基或被一个R^3(其中R^3为卤素)取代的噻吩-2-基。

本发明的第二方面提供了一种式II的化合物：



II

或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中

W^1、W^2、W^3和W^4为$-C(R^{1a})=$；或W^1、W^2、W^3和W^4中的一个或两个独立为-N=，其余的为$-C(R^{1a})=$；

X^1为$-N(R^{5a})-$；

A为芳基、$-S(O)_2$-芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基、烷氧基或-烷基-$N(R^7)R^{7a}$，其中各自单独出现或作为A中另一个基团的组成部分出现时芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基和烷氧基各自独立任选被1、2、3或4个R^{2a}取代；或

B^1为芳基、芳基烷基、烷基、杂芳基或杂芳烷基，其中所述芳基、杂芳基和烷基各自独立任选被1、2、3或4个R^{3d}取代；

R^{1a}各自独立选自氢、烷氧基、烷基、硝基、卤素、氰基和-C_0-C_6-烷基-$N(R^7)R^{7a}$，其中所述烷基和烷氧基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个选自以下的基团取代：烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氰基、羟基、-$N(R^8)R^{8a}$和-$C(O)OR^6$；

R^{2a}(当存在 R^{2a} 时)各自独立选自烷基、烯基、-烯基-$C(O)OR^6$、-OR^6、-$N(R^7)C(O)R^6$、-$N(R^7)C(O)$-C_0-C_6 烷基-$N(R^{7b})R^{7a}$、-$OC(O)$-C_0-C_6 烷基-$N(R^7)R^{7a}$、-$N(R^7)C(O)$-C_1-C_6 烷基 $C(O)OR^6$、C_0-C_6-烷基-$C(O)R^6$、氧代、二氧代、-$S(O)_2$-$N(R^7)R^{7a}$、-$C(O)OR^6$、-$CH(R^6)_2$-$C(O)OR^6$、-$S(O)_2R^6$、环烷基、杂环烷基、杂芳基、-$C(O)N(R^7)$-烷基-OR^6、-C_0-C_6 烷基-$C(O)N(R^7)$-C_0-C_6-烷基-$C(O)OR^6$、-C_0-C_6-烷基-$C(O)N(R^7)R^{7a}$、芳基、芳基烷基、-S-(C_1-C_6 烷基)、卤素、氧代、硝基、-SCN、氰基和-C_0-C_6 烷基-$N(R^7)R^{7a}$，其中单独出现或作为 R^2 中另一个基团的组成部分出现时烷基(例如包括烷氧基中的烷基)、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基各自独立任选被 1、2、3、4 或 5 个选自以下的基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、硝基、氰基、羟基、-$N(R^8)R^{8a}$、烷氧基和-$C(O)OR^9$；

R^{3d}(当存在 R^{3d} 时)各自独立为氧代、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、C_3-C_6-环烷基、-C_0-C_6-烷基-杂环烷基、-C_0-C_6 烷基-$N(R^7)C(O)$-C_0-C_6-烷基-$N(R^{7b})R^{7a}$、-C_0-C_6 烷基-$N(R^7)C(O)$-C_0-C_6-烷基-$N(R^{7b})C(O)R^{7a}$、-C_0-C_6 烷基-$C(O)$-C_0-C_6-烷基-$N(R^7)R^{7a}$、-C_0-C_6-烷基-$C(O)N(R^7)$-C_0-C_6-烷基-$N(R^{7b})R^{7a}$、-C_0-C_6 烷基-$C(O)N(R^7)$-C_1-C_6-烷基 $C(O)OR^{7a}$、-C_0-C_6 烷基-$N(R^7)C(O)$-C_0-C_6-烷基-(R^{7a})、-C_0-C_6 烷基-$N(R^7)$-C_0-C_6-烷基-$N(R^{7b})R^{7a}$、-C_0-C_6 烷基-$N(R^7)C(O)$-C_0-C_6-烷基-$N(R^{7b})$-$N(R^{7c})R^{7a}$、-C_0-C_6 烷基-$N(R^7)C(O)O$-C_0-C_6-烷基-芳基、-C_0-C_6 烷基-$C(O)N(R^7)$-C_0-C_6-烷基-$N(R^{7b})R^{7a}$、-C_0-C_6 烷基-$N(R^7)$-C_0-C_6 烷基-$C(=N(R^{7b})(R^{7a}))(NR^{7c}R^{7d})$、-$C_0$-$C_6$-烷基-芳基、-$C_0$-$C_6$-烷基-杂芳基、-$C_0$-$C_6$烷基-杂环烷基、-O-$C_0$-$C_6$烷基-$N(R^7)R^{7a}$、-$C_0$-$C_6$烷基-$OR^6$、-$C_0$-$C_6$ 烷基-$C(O)OR^6$、C_0-C_6-烷基-$N(R^7)R^{7a}$、-C_0-C_6 烷基-$C(O)NR^7R^{7a}$、-C_0-C_6

烷基-$C(O)R^7$、$-SR^7$、$-S(O)_2R^7$、$-S(O)_3R^7$、$-S(O)R^7$、$-SO_2N(R^7)R^{7a}$、$-SO_2N(R^7)$-C_0-C_6烷基-$N(R^{7b})R^{7a}$、$-C_0$-C_6-烷基-$N(R^7)$-芳基、$-C_0$-C_6-烷基-$N(R^7)$-杂芳基、$-C_0$-C_6-烷基-$N(R^7)$-杂环烷基、$-C_0$-C_6-烷基-$C(O)N(R^7)$-C_0-C_6-烷基-环烷基、C_0-C_6-烷基-$C(O)N(R^7)$-C_0-C_6-烷基-芳基、C_0-C_6烷基-$C(O)N(R^7)$-C_0-C_6烷基-杂芳基、C_0-C_6烷基-$C(O)N(R^7)$-C_0-C_6-烷基-杂环烷基、$-C_0$-C_6-烷基-$N(R^7)C(O)$-C_0-C_6-烷基-环烷基、$-C_0$-C_6-烷基-$N(R^7)C(O)$-C_0-C_6-烷基-芳基、C_0-C_6-烷基-$N(R^7)C(O)$-C_0-C_6-烷基-杂芳基、$-C_0$-C_6-烷基-$N(R^7)C(O)$-C_0-C_6-烷基-杂环烷基、C_0-C_6-烷基-$N(R^7)C(O)$-C_0-C_6-烷基-杂环烷基-芳基、$-N(R^7)C(O)OR^6$或-NHC(O)H，其中单独出现或作为R^{3d}中另一个基团的组成部分出现时烷基、烯基、环烷基、芳基(例如包括烷氧基中的烷基)、杂环烷基和杂芳基各自独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团取代：烷基、烯基、$-C_0$-C_6-烷基-OR^9、环烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、$-C(O)R^9$、硝基、氰基、氧代、$-C_0$-C_6-烷基-$N(R^8)R^{8a}$、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、$-C(O)OR^9$、烷硫基和羟烷基；

R^4为氢、芳基、$-C_0$-C_6-烷基-$N(R^7)R^{7a}$、烷氧基或C_1-C_6烷基，其中单独出现或作为R^4中另一个基团的组成部分出现时烷基和芳基各自独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氰基、羟基、$-N(R^8)R^{8a}$、烷氧基和$-C(O)OR^6$；或

R^4和X^1与它们相连的原子一起形成杂环烷基或杂芳基，其中当X为$-N(R^{5a})$-时，R^{5a}不存在，其中所述杂环烷基或杂芳基各自任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氰基、羟基、$-N(R^7)R^{7a}$、烷氧基和$-C(O)OR^6$；

R^{5a}为氢、$-C_1$-C_6烷基-$N(R^7)R^{7a}$、烷氧基、烷基或芳基，其中所述烷基和芳基各自任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氰基、羟基、$-N(R^8)R^{8a}$、

C_1-C_6烷氧基或-C(O)OR^6；或

R^{5a}和R^4与它们相连的原子一起形成杂环烷基或杂芳基，其中所述杂环烷基和杂芳基任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氰基、羟基、-N(R^7)R^{7a}、C_1-C_6烷氧基和-C(O)OR^6；

R^6和R^9独立为氢、羟基、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基或芳基，单独出现或作为R^6和R^9中另一个基团的组成部分出现时烷基、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基各自独立任选被1、2、3、4或5个独立选自以下的基团取代：氨基、羟基、烷氧基、烷基和卤素；和

R^7、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^8和R^{8a}独立为氢、烷基、烯基、羟基、烷氧基、烯氧基、-O-C_0-C_6烷基-芳基、-C_0-C_6烷基-C(O)OR^6、-C_0-C_6烷基-C(O)R^6、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基或杂环烷基烷基，其中单独出现或作为R^7、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^8和R^{8a}中另一个基团的组成部分出现时烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基各自独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团取代：氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、-S-C_1-C_6烷基、氰基、硝基、羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、卤素、芳基、杂环烷基烷基和任选被一个或两个C_1-C_6烷基取代的杂芳基。

本发明的第三方面涉及一种药物组合物，所述组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

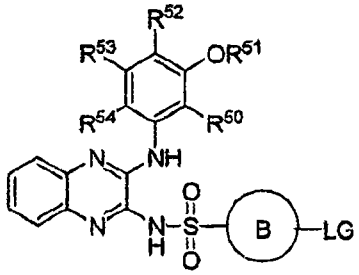
本发明的第四方面包括一种在细胞中抑制PI3K的方法，所述方法包括将细胞与式I或II的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物接触或与包含治疗有效量的式I的化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物接触。

本发明的第五方面提供了一种用于治疗疾病、障碍或综合征的方

法，所述方法包括给予患者包含治疗有效量的式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的药物组合物，或给予包含治疗有效量的式 I、Ia 或 II 的化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

本发明的第六方面涉及一种制备式 I 的化合物的方法，所述方法包括:

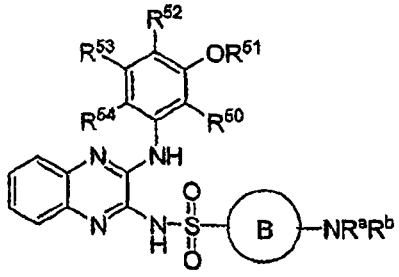
(a)使具有下式结构的中间体:



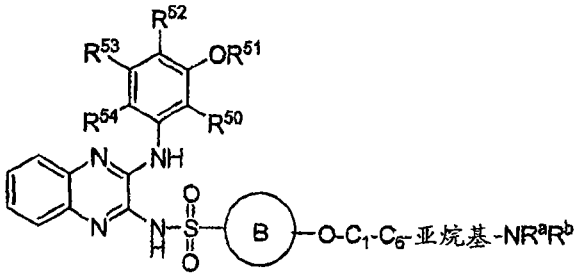
5

其中 LG 为离去基团例如氯，且所有的其他基团如发明概述中所定义，

与式 NHR^aR^b 或 $HO\text{-}C_1\text{-}C_6$-亚烷基-NHR^aR^b 的中间体反应，其中 R^a 和 R^b 独立为氢或烷基，分别得到

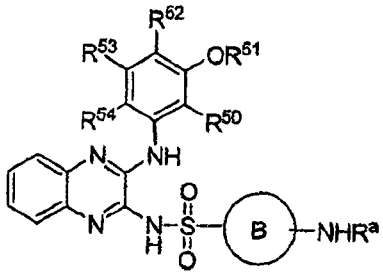


I(c)；和



I(d); 或

(b)使式 8 的中间体



8

其中 R^a 为 R^7、R^9、R^{11}、R^{13}、R^{17}、R^{18}、R^{20}、R^{21}、R^{22} 或 R^{24}，各自如发明概述中对式 I 的化合物所定义，且所有的其他基团如发明概述中所定义；

与式 9(a)、9(b)、9(c)、9(d)、9(e)、9(f)或 9(g)的中间体反应：

9(a) HOC(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{7a})(R^{7b})，其中 R^a 为 R^{7a} 或 N-保护基团，例如 Boc 或 Fmoc;

9(b) HOC(O)R^{9a};

9(c) HOC(O)N$R^{11a}R^{11b}$;

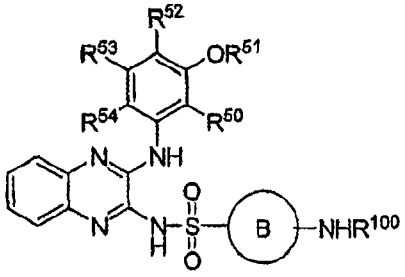
9(d) HOC(O)OR^{13a};

9(e) HOC(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{18b})C(O)R^{18a};

9(f) HOC(O)-C_1-C_6-亚烷基-C(O)R^{20a};

9(g) LG-S(O)$_2$R-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{21b})R^a，其中 R^a 为 R^{21a} 或 N-保护基团，例如 Boc 或 Fmoc;

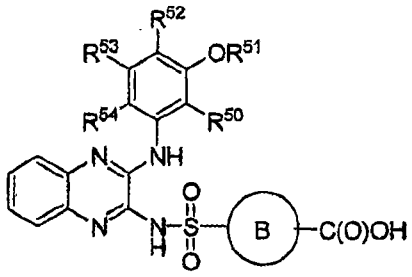
得到



I(e)

其中 R^{100} 为-C(O)R^{9a}、-C(O)N$R^{11a}R^{11b}$、-C(O)OR^{13a}、-C(O)-C_1-C_6-亚烷基 N(R^{18b})C(O)R^{18a}、-C(O)-C_1-C_6-亚烷基-C(O)R^{20a} 或 -$S(O)_2$R-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{21b})R^a; 或

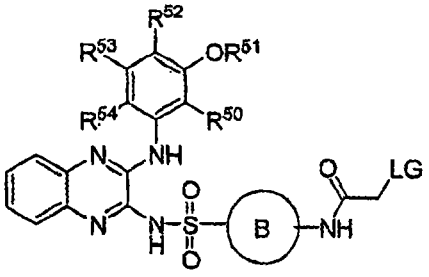
(c)使式 11 的中间体



11

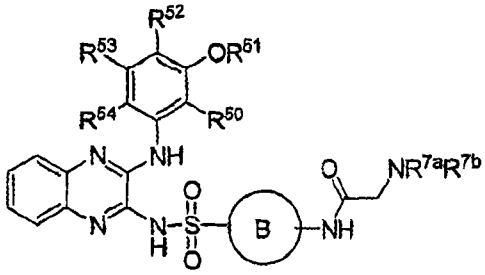
与以下中间体中的一种反应: NHR^8R^{8a}、NH(R^{10})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{10a})R^{10b}、环状胺、NH(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})、NH(R^{16})-C_1-C_6-亚烷基-C(O)OR^{16a}和 NH(R^{19})-C_1-C_6-亚烷基-C(O)R^{19a}, 得到式 I 的化合物; 或

(d)使式 12 的中间体



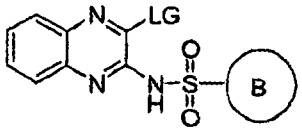
12

与式 NH(R^{7b})R^{7a}的中间体反应, 得到式 I(f)的化合物:



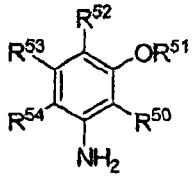
I(f); 或

(e)使式 13 的中间体，其中 LG 为离去基团例如氯，且所有的其他基团如发明概述中所定义:

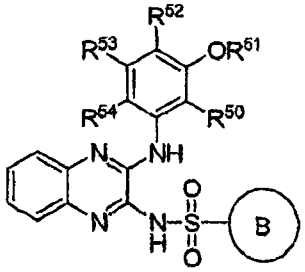


13

与具有下式结构的中间体反应:



得到式 I(h)的化合物:



I(h); 和

(f)任选进一步拆分各异构体。

发明详述

缩写和定义

以下缩写和术语始终具有下述含义:

缩写	含义
br	宽峰
℃	摄氏度
CSZ	苄氧基羰基
d	双重峰
dd	双二重峰
dt	双三重峰
EI	电子轰击电离
Et	乙基
g	克
GC	气相色谱
h 或 hr	小时
HPLC	高压液相色谱
L	升
M	摩尔浓度(molar or molarity')
m	多重峰
mg	毫克
MHz	兆赫(频率)
Min	分钟
mL	毫升
mM	毫摩尔浓度
mmol	毫摩尔
mol	摩尔
MS	质谱分析
N	当量浓度(normal or normality)
nM	纳摩尔

NMR	核磁共振波谱
q	四重峰
RT	室温
s	单峰
s-	仲
t-	叔
t 或 tr	三重峰
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
μL	微升
μM	微摩尔浓度(Micromole or micromolar)

符号“—”是指单键，“=”是指双键，“≡”是指叁键，“⩬”是指单键和任选的双键。当描述化学结构时，除非明确说明，否则假定所有的碳具有氢取代基，以符合碳的化合价为四。

涉及本发明化合物时的“给药”及其变体(例如“给予”化合物)是指将该化合物或化合物的前药引入需要治疗的动物的系统内。当本发明的化合物或其前药与一种或多种其他活性药物一起提供(例如外科方法、放疗或化疗等)时，“给予”及其变体各自应理解为包括同时和序贯引入化合物或其前药和其他药物。

“烯基”或“低级烯基”是指具有 2-6 个碳原子和至少一个双键的直链或支链烃基，且包括乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基、1-戊-3-烯基、1-己-5-烯基等。

“烯基羰基”是指 C(O)R 基团，其中 R 为如本文所定义的烯基。

“烯氧基”或“低级烯氧基”是指-OR 基团，其中 R 为如本文所定义的烯基。有代表性的实例包括甲氧基、乙氧基、1-甲氧基丙-1-烯-3-基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环己氧基等。

“烷氧基”或“低级烷氧基”是指-OR 基团，其中 R 为如本文所定义的烷基。有代表性的实例包括甲氧基、乙氧基、1-甲氧基丙-1-烯-3-基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环己氧基等。

“烷氧基烷基”是指被 1、2 或 3 个如本文所定义的烷氧基取代的如本文所定义的烷基。

“烷氧基羰基”是指-C(O)OR 基团，其中 R 为如本文所定义的烷基。

“烷氧基羰基烷基”是指被 1、2 或 3 个如本文所定义的烷氧基羰基取代的如本文所定义的烷基。

“烷基”或“低级烷基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烃基。低级烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基等。“C_0”烷基(如在“C_0-C_6-烷基”中的)为共价键。“C_6烷基”是指例如正己基、异己基等。

“烷基氨基”是指-NHR 基团，其中 R 为如本文所定义的烷基或其 N-氧化物衍生物，例如甲基氨基、乙基氨基、正-、异-丙基氨基、正-、异-、叔-丁基氨基或甲基氨基-N-氧化物等。

“烷基氨基烷基”是指被一个或两个如本文所定义的烷基氨基取代的烷基。

“烷基氨基烷氧基”是指-OR 基团，其中 R 为如本文所定义的烷基氨基烷基。

“烷基羰基”是指 C(O)R 基团，其中 R 为如本文所定义的烷基。

“烷基羰基氨基”是指-NRC(O)R'基团，其中 R 为氢或如本文所定义的烷基、R'为如本文所定义的烷基。

“亚烷基”是指饱和且具有 2-8 个碳原子的直链或支链二价烃基。亚烷基的实例包括乙-二基(-CH_2CH_2-)、丙-1,3-二基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、2,2-二甲基丙-1,3-二基(-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-)等。

“烷基磺酰基”是指-$S(O)_2$R 基团，其中 R 为如本文所定义的烷基。

“烷硫基”是指-SR基团，其中R为如本文所定义的烷基。烷硫基的实例包括甲硫基和乙硫基等。

“烷硫基烷基”是指被一个或两个如本文所定义的烷硫基取代的烷基，例如2-(甲硫基)-乙基和2-(乙硫基)-乙基。

“炔基”或“低级炔基”是指具有2-6个碳原子和至少一个叁键的直链或支链烃基，且包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔-2-基等。

“氨基”是指-NH_2。

“氨基烷基”是指被至少一个，特别是1、2或3个氨基取代的烷基。

“氨基烷氧基”是指-OR基团，其中R为如本文所定义的氨基烷基。

“芳基”是指一价6-元至14-元的单-或双-碳环，其中单环为芳环，且双环中至少一个环为芳环。有代表性的实例包括苯基、萘基和茚满基等。

“芳基烷基”是指被一个或两个如本文所定义的芳基取代的如本文所定义的烷基。其实例包括苄基、苯乙基、苯基乙烯基、苯基烯丙基等。

“芳氧基”是指-OR基团，其中R为如本文所定义的芳基。

“芳基烷氧基”是指-OR基团，其中R为如本文所定义的芳基烷基。

“芳基磺酰基”是指-SO_2R基团，其中R为如本文所定义的芳基。

“羧基烷基”是指被1、2或3个-C(O)OH基团取代的如本文所定义的烷基。

“羧酸酯”是指-C(O)OR基团，其中R为各自如本文所定义的低级烷基、低级烯基、低级炔基、环烷基、芳基或芳基烷基。有代表性的实例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基和苄氧基羰基等。

“氰基烷基”是指被至少一个，特别是1、2或3个氰基取代的如本文所定义的烷基、烯基或炔基。

“环烷基”是指具有 3-13 个碳原子的单环或多环烃基。环烷基可为饱和或部分不饱和的，但不能包含芳环。环烷基包括稠合、桥连和螺环体系。这种基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

“环烷基烷基”是指被一个或两个如本文所定义的环烷基取代的烷基。有代表性的实例包括环丙基甲基和 2-环丁基-乙基等。

“环烷基羰基”是指-C(O)R 基团，其中 R 为如本文所定义的环烷基。

“二烷基氨基”是指-NRR'基团，其中 R 和 R'独立为如本文所定义的烷基或其 N-氧化物衍生物或被保护的衍生物，例如二甲基氨基、二乙基氨基、N,N-甲基丙基氨基或 N,N-甲基乙基氨基等。

“二烷基氨基烷基”是指被如本文所定义的一个或(one or)二烷基氨基取代的烷基。

“二烷基氨基烷氧基”是指-OR 基团，其中 R 为如本文所定义的二烷基氨基烷基。

“稠环体系”和“稠环”是指包含桥连或稠合环的多环体系，也就是说，其中两个环在其环结构中具有多于一个共用的原子。在本申请中，稠合-多环和稠环体系不必均为芳环体系。通常(但不是必须)稠合-多环共享相邻的一组原子，例如萘或 1,2,3,4-四氢化萘。螺环体系不是该定义下的稠合-多环，而本发明的稠合多环体系本身可具有通过稠合-多环的单个的环原子与其相连的螺环。在某些实例中，如本领域普通技术人员所理解的，在芳族体系上的两个相邻的基团可稠合在一起而形成环结构。稠环结构可包含杂原子，且可任选被一个或多个基团取代。还应注意的是，这种稠合基团的饱和碳(即饱和环结构)可包含两个取代基。

“卤代烷氧基”是指-OR'基团，其中 R'为如本文所定义的卤代烷基，例如三氟甲氧基或 2,2,2-三氟乙氧基等。

“卤代烷氧基烷基”是指被 1、2 或 3 个如本文所定义的卤代烷氧基取代的如本文所定义的烷基。

“卤素”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

“卤代烯基”是指被一个或多个卤素，特别是1-5个卤原子取代的如本文所定义的烯基。

“卤代烷基”是指被一个或多个卤素，特别是1-5个卤原子取代的如本文所定义的烷基。有代表性的实例包括2,2-二氟乙基、三氟甲基和2-氯-1-氟乙基等。

“杂芳基”是指具有5-14个环原子的单环、稠合双环或稠合三环的一价基团，包含一个或多个，特别是1、2、3或4个独立选自-O-、-$S(O)_n$-(n为0、1或2)、-N-、-$N(R^x)$-的环杂原子，其余的环原子为碳，其中包含单环基团的环为芳环，且其中包含双环或三环基团的稠合环中至少一个为芳环。包含双环或三环基团的任何非芳环的一个或两个环碳原子可被-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基团置换。R^x为氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基。稠合双环基团包括桥连环体系。除非另外说明，否则只要价键规则允许，可在杂芳基的任何环的任何原子上成键。更具体地讲，当在氮上成键时，R^x不存在。更具体地讲，术语“杂芳基”包括但不局限于1,2,4-三唑基、1,3,5-三唑基、邻苯二甲酰亚氨基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吲哚基、2,3-二氢-1H-吲哚基(例如包括2,3-二氢-1H-吲哚-2-基或2,3-二氢-1H-吲哚-5-基等)、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、苯并咪唑基、苯并二氧杂环戊烯-4-基、苯并呋喃基、肉啉基、吲嗪基、1,5-二氮杂萘-3-基、2,3-二氮杂萘-3-基、2,3-二氮杂萘-4-基、蝶啶基、嘌呤基、喹唑啉基、喹喔啉基、四唑基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基(例如包括四氢异喹啉-4-基或四氢异喹啉-6-基等)、吡咯并[3,2-c]吡啶基(例如包括吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基或吡咯并[3,2-c]吡啶-7-基等)、苯并吡喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基及其衍生物或N-氧化物或被保护的衍生物。

“杂芳基烷基”是指被一个或两个如本文所定义的杂芳基取代的

烷基。

“杂环烷基”是指具有 3-8 个环原子的饱和或部分不饱和的一价单环基团或具有 5-12 个环原子的饱和或部分不饱和的一价稠合双环基团，其中一个或多个，特别是 1、2、3 或 4 个独立选自-O-、-S(O)$_n$-(n 为 0、1 或 2)、-N=、-N(R^y)-(其中 R^y 为氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基)的环杂原子，其余的环原子为碳。一个或两个环碳原子可被-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基团置换。稠合双环基团包括桥连环体系。除非另外说明，否则只要价键规则允许，可在杂芳基的任何环的任何原子上成键。更具体地讲，当在氮上成键时，R^y 不存在。更具体地讲，术语“杂环烷基”包括但不局限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2-氧代吡咯烷基、2,5-二氢-1H-吡咯基、哌啶基、4-哌啶酮基、吗啉基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、四氢吡喃基、2-氧代哌啶基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、全氢氮杂环庚烯基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、噁唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、奎宁环基、异噻唑烷基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、十氢异喹啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基及其衍生物和 N-氧化物或被保护的衍生物。

“杂环烷基烷基”是指被一个或两个如本文所定义的杂环烷基取代的如本文所定义的烷基。

“羟烷基”是指被至少一个，特别是 1、2 或 3 个羟基取代的如本文所定义的烷基，条件是如果存在两个羟基，则它们不在相同的碳原子上。有代表性的实例包括但不局限于羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-羟基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和 2-(羟基甲基)-3-羟基丙基，特别是 2-羟基乙基、2,3-二羟基丙基或 1-(羟基甲基)-2-羟基乙基等。

“羟基氨基”是指-NH(OH)基团。

“任选的”或“任选”是指随后描述的事件或情况可能发生或者

可能不发生，且该描述包括其中所述事件或情况发生的情况和所述事件或情况不发生的情况。本领域普通技术人员应理解的是，当描述为任何分子包含一个或多个任选的取代基时，是指仅包括空间位阻可行和/或合成可行的化合物。“任选取代的”针对的是术语中所有随后出现的可改性物。因此，例如在术语“任选取代的芳基 C_{1-8} 烷基”中，分子的“C_{1-8} 烷基”部分和“芳基”部分可被取代或可不被取代。对任选的取代基的示例性的列举出现在以下对“取代的”的定义中。

“任选取代的烷基”是指任选被一个或多个基团，特别是一个、两个、三个、四个或五个独立选自以下的基团取代的如本文所定义的烷基：烷基羰基、烯基羰基、环烷基羰基、烷基羰基氧基、烯基羰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氰基、氰基烷基氨基羰基、烷氧基、烯氧基、羟基、羟基烷氧基、羧基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基-$S(O)_{0-2}$-、烯基-$S(O)_{0-2}$-、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基-NR^c-(其中 R^c 为氢、烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、羟基、烷氧基、烯氧基或氰基烷基)、烷基氨基羰基氧基、二烷基氨基羰基氧基、烷基氨基烷氧基、二烷基氨基烷氧基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷氧基烷氧基和-$C(O)NR^aR^b$(其中 R^a 和 R^b 独立为氢、烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、羟基、烷氧基、烯氧基或氰基烷基)。

“任选取代的烯基”是指任选被一个或多个基团，特别是 1、2 或 3 个独立选自以下的基团取代的如本文所定义的烯基：烷基羰基、烯基羰基、环烷基羰基、烷基羰基氧基、烯基羰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氰基、氰基烷基氨基羰基、烷氧基、烯氧基、羟基、羟基烷氧基、羧基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基-$S(O)_{0-2}$-、烯基-$S(O)_{0-2}$-、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基-NR^c-(其中

R^c为氢、任选取代的烷基、任选取代的炔基、羟基、烷氧基或烯氧基)、烷基氨基羰基氧基、二烷基氨基羰基氧基、烷基氨基烷氧基、二烷基氨基烷氧基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷氧基烷氧基和-C(O)NR^aR^b(其中R^a和R^b独立为氢、任选取代的烷基、烯基、任选取代的炔基、羟基、烷氧基或烯氧基)。

"任选取代的芳基"是指任选被一个、两个、三个、四个或五个选自以下的基团取代的如本文所定义的芳基:卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、烷氧基、羧基、羧酸酯、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、-C(O)NR'R"(其中 R'为氢或烷基,R"为氢、烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基)、-NR'C(O)R"(其中 R'为氢或烷基,R"为烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基)和-$NHS(O)_2$R'(其中 R'为烷基、芳基或杂芳基)。

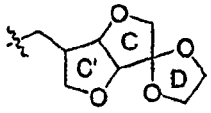
"任选取代的杂芳基"是指任选被一个、两个、三个、四个或五个选自以下的基团取代的如本文所定义的杂芳基:卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、烷氧基、羟基、氧代(如果价键规则允许)、羧基、羧酸酯、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、杂芳基、任选取代的芳基、-C(O)NR'R"(其中 R'为氢或烷基,R"为氢、烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基)、-NR'C(O)R"(其中 R'为氢或烷基,R"为烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基)和-$NHS(O)_2$R'(其中 R'为烷基、芳基或杂芳基)。

"任选取代的杂环烷基"是指任选被一个、两个、三个、四个或五个选自以下的基团取代的如本文所定义的杂环烷基:卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氧代、低级烷基、低级烯基、低级炔基、烷氧基、任选取代的环烷基、杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、羧基、羧酸酯、-C(O)NR'R"(其中 R'为氢或烷基,R"为氢、烷基、芳基、杂芳基或杂

环烷基)、-NR'C(O)R"(其中 R'为氢或烷基，R"为烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基)、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和-NHS(O)$_2$R'(其中 R'为烷基、芳基或杂芳基)。

“饱和的桥连环体系”是指非芳族双环或多环体系。这种体系可包含孤立的或共轭的不饱和基团，但其核结构中不含芳环或杂芳基(但其上可具有芳族取代基)。例如六氢呋喃并[3,2-b]呋喃、2,3,3a,4,7,7a-六氢-1H-茚、7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷和 1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢化萘均包括在“饱和的桥连环体系”类中。

“螺环基”或“螺环”是指来源于另一个环的特定的环碳的环。例如下述饱和的桥连环体系(环 C 和 C')的环原子(但不是桥头原子)可为饱和的桥连环体系和与其相连的螺环(环 D)之间共享的原子。螺环可为碳环或杂脂环。



就本发明的目的而言，“患者”包括人和其他动物，特别是哺乳动物和其他生物体。因此，所述方法适用于人的治疗和兽医应用。在特定的实施方案中，患者为哺乳动物，在更特定的实施方案中，患者为人。

“激酶-依赖性疾病或病症”是指依赖一种或多种蛋白质激酶的作用的病症。激酶直接或间接参与各种细胞活动的信号转导路径，包括增殖、粘着、迁移、分化和侵入。与激酶活性有关的疾病包括肿瘤生长、支持实体瘤生长并与其他涉及局部血管形成过度相关的病理性新血管形成，例如眼病(糖尿病型视网膜病、与年龄有关的斑退化(macular degeneration)等)和炎症(银屑病、类风湿性关节炎等)。

虽然不希望束缚于理论，但我们认为作为磷酸酶在“激酶-依赖性疾病或病症”中也可与激酶的同源物一样起到作用，也就是说，激酶磷酸化和磷酸酶脱磷酸化例如蛋白质底物。因此，虽然如本文所述，本发明的化合物在调节激酶活性的同时，也可直接或间接调节磷酸酶

活性。这种额外的调节作用(如果存在)可对本发明化合物对相关的或互相依赖的激酶或激酶家族的活性具有协同(或不具协同)作用。在任何情况下，如前所述，本发明的化合物用于治疗部分特征为与肿瘤生长有关的细胞增殖异常水平(即肿瘤生长)、程序细胞死亡(凋亡)、细胞迁移和侵入和血管形成的疾病。

"治疗有效量"为当给予患者时改善疾病症状的本发明化合物的量。构成"治疗有效量"的本发明化合物的量随着所述化合物、疾病状态及其严重性、待治疗的患者的年龄等而变化。本领域普通技术人员可根据其知识和本公开常规地确定治疗有效量。

"癌症"是指细胞增殖性疾病状态，包括但不局限于以下细胞: 心脏: 肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤; 肺: 支气管源性癌(鳞状细胞癌、未分化的小细胞癌、未分化的大细胞癌、腺癌)、肺泡(bronchiolar)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、chondromatous hanlartoma(软骨瘤)、间皮瘤; 胃肠: 食管(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌肿瘤、血管活性肠多肽肿瘤); 小肠: 腺癌、淋巴瘤、类癌肿瘤、Karposi's 肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤); 大肠: 腺癌、管状腺瘤、绒毛腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤); 生殖泌尿道: 肾(腺癌、维尔姆斯瘤[肾母细胞瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、过渡细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、绒毛癌、肉瘤、间隙细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样的肿瘤、脂肪瘤); 肝: 肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝胚细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤; 骨: 成骨肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、嗜性淋巴瘤(网细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨外生骨疣(osteo chronfroma)、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤; 神经系统: 头颅

骨(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黄瘤、(osteitisu deformans)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤)、脑(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、成胶质细胞瘤多态、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜神经胶质瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤); 妇科: 子宫(子宫内膜癌)、宫颈(宫颈癌、前肿瘤宫颈发育不良)、卵巢(卵巢癌[血清囊腺癌、粘蛋白囊腺癌、无类别癌]、粒层-鞘细胞瘤、SertoliLeydig 细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、瓣膜(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄簇状肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)、面神经管(癌); 血液: 血液(骨髓白血病[急性和慢性]、急性成淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生疾病、多发性骨髓瘤、骨髓发育不良综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤[恶性淋巴瘤]; 皮肤: 恶性黑素瘤、基础细胞癌、鳞状细胞癌、Karposi's 肉瘤、胎块发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、疤痕疙瘩、银屑病; 和肾上腺: 成神经细胞瘤。因此，本文中的术语“癌细胞”包括遭受以上病症中的任一种的细胞。

化合物的“药学上可接受的盐”是指为药学上可接受的且具有母体化合物所需的药理活性的盐。应理解的是，药学上可接受的盐为无毒的。有关合适的药学上可接受的盐的其他信息可见 Remington 的 Pharmaceutical Sciences (药物科学)，第 17 版，Mack Publishing Company，Easton，PA，1985，该文献通过引用结合到本文中来，或者 S. M. Berge 等，“Pharmaceutical Salts(药用盐)”J. Pharm. Sci.，1977; 66: 1-19，这两篇文献均通过引用结合到本文中来。

药学上可接受的酸加成盐的实例包括与以下酸形成的那些盐: 无机酸，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等; 以及有机酸，例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、环戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-

乙烷二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、对甲苯磺酸和水杨酸等。

药学上可接受的碱加成盐的实例包括存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子置换形成的那些盐，例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。具体的盐为铵、钾、钠、钙和镁盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括但不局限于以下物质的盐：伯、仲和叔胺、取代的胺包括天然存在的取代的胺、环状胺和碱性离子交换树脂。有机碱的实例包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、氨基丁三醇(tromethamine)、N-甲基葡糖胺、多元胺树脂等。示例性的有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

“前药”是指例如通过在血液中水解，体内转化(通常快速)得到上式的活性成分的化合物。前药的常见的实例包括但不局限于具有含有羧酸部分的活性形式的化合物的酯和酰胺形式。本发明化合物的药学上可接受的酯的实例包括但不局限于烷基酯(例如含有约 1-约 6 个碳)，所述烷基为直链或支链的。可接受的酯还包括环烷基酯和芳基烷基酯，例如但不局限于苄酯。本发明化合物的药学上可接受的酰胺的实例包括但不局限于伯酰胺和仲和叔烷基酰胺(例如含有约 1-约 6 个碳)。

“代谢物”是指化合物或其盐通过新陈代谢或生物转化在动物或人体中产生的分解产物或终产物，例如通过氧化、还原或水解或缀合生物转化为更具有极性的分子(参见 Goodman 和 Gilman，“The Pharmacological Basis of Therapeutics(治疗的药理基础)，第 8 版，

Pergamon Press，Gilman 等(编辑)，1990 对生物转化的讨论)。本文使用的本发明的化合物或其盐的代谢物可为在体内的化合物的生物活性形式。在一个实例中，可使用前药使得生物活性形式的代谢物在体内释放。在另一个实例中，生物活性代谢物是偶然发现的，也就是说，未对前药本身进行设计。鉴于本公开，本领域技术人员知道本发明化合物的代谢物的活性的测定。

本文使用的“治疗”疾病、障碍或综合征包括：(i)预防疾病、障碍或综合征在人中发生，即在可能暴露于或受疾病、障碍或综合征感染，但还未经历或显示出疾病、障碍或综合征的症状的动物中未发展引起疾病、障碍或综合征的临床症状；(ii)抑制疾病、障碍或综合征，即停止其发展；和(iii)缓解疾病、障碍或综合征，即引起疾病、障碍或综合征消退。如本领域已知的，根据年龄、体重、全身健康状况、性别、饮食、给药次数、药物相互作用和病症的严重性，有必要调节全身用药或局部用药，且本领域普通技术人员根据常规实验可确定。

本发明的实施方案

本发明的一个实施方案(A)涉及一种式 I 的化合物，其中 W^1、W^2、W^3和 W^4为-C(R^1)=；或 W^1、W^2、W^3和 W^4中的一个或两个独立为-N=，其余的为-C(R^1)=，其中 R^1各自独立为氢、烷基、卤代烷基、硝基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。具体地讲，W^1、W^2、W^3和 W^4为-C(R^1)=且 R^1各自独立为氢或烷基；或 W^1和 W^4中的一个为-N=，另一个为-C(H)=。更具体地讲，W^1、W^2、W^3和 W^4为-C(R^1)=，其中 R^1各自独立为氢或烷基。还更具体地讲，R^1为氢。

本发明的另一个实施方案(B)为一种式I的化合物，其中 R^{50}为氢、烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、羟基、烷氧基、烯氧基、卤代烷氧基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、-N(R^{55})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{55a})R^{55b}、烷基羰基、烯基羰基、羧基、烷氧基羰基、氰基、

烷硫基、$-S(O)_2NR^{55}R^{55a}$或烷基羰基氨基，其中R^{55}和R^{55b}独立为氢、烷基或烯基，R^{55a}为氢、烷基、烯基、羟基或烷氧基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。具体地讲，R^{50}为氢。

本发明的另一个实施方案(C)为一种式I的化合物，其中R^{51}为氢或烷基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。具体地讲，R^{51}为烷基。更具体地讲，R^{51}为甲基。

本发明的另一个实施方案(D)为一种式I的化合物，其中R为氢或卤素，且所有的其他基团如发明概述中所定义。具体地讲，R^{52}为氢或氟。更具体地讲，R^{52}为氢。

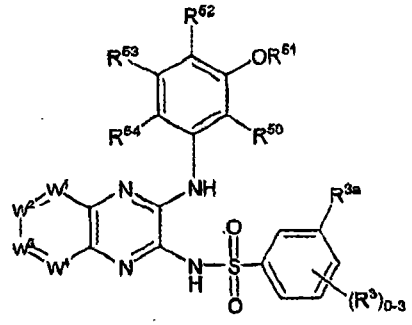
本发明的另一个实施方案(E)为一种式I的化合物，其中R^{53}为氢、烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、羟基、烷氧基、烯氧基、卤代烷氧基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、$-N(R^{55})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{55a})R^{55b}$、烷基羰基、烯基羰基、羧基、烷氧基羰基、氰基、烷硫基、$-S(O)_2NR^{55}R^{55a}$或烷基羰基氨基，其中R^{55}和R^{55b}独立为氢、烷基或烯基，R^{55a}为氢、烷基、烯基、羟基或烷氧基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。具体地讲，R^{53}为氢、烷氧基、硝基、氨基或$-N(R^{55})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{55a})R^{55b}$。更具体地讲，R^{53}为氢、甲氧基、硝基、氨基或$-NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$。还更具体地讲，R^{53}为氢或甲氧基。

本发明的另一个实施方案(F)为一种式I的化合物，其中R^{54}为氢、烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、羟基、烷氧基、烯氧基、卤代烷氧基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、$-N(R^{55})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{55a})R^{55b}$、烷基羰基、烯基羰基、羧基、烷氧基羰基、氰基、烷硫基、$-S(O)_2NR^{55}R^{55a}$或烷基羰基氨基，其中R^{55}和R^{55b}独立为氢、烷基或烯基，R^{55a}为氢、烷基、烯基、羟基或烷氧基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。具体地讲，R^5为氢、烷基、烷氧基或卤素。更具体地讲，R^{54}为氢、甲基、甲氧基、溴或氯。还更具体地讲，R^{54}为氢、甲氧基或氯。

本发明的另一个实施方案(G)涉及一种式 I 的化合物，其中 R^{50}、R^{52}和 R^{53}为氢，R^{54}为卤素或烷氧基；R^{50}、R^{52}和 R^{54}为氢，R^{53}为烷氧基；或 R^{50}和 R^{52}为氢，R^{53}和 R^{54}与它们相连的碳原子一起形成 6-元杂芳基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。更具体地讲，R^{50}、R^{52}和 R^{53}为氢，R^{54}为氯或甲氧基；R^{50}、R^{52}和 R^{54}为氢，R^{53}为甲氧基；或 R^{50}和 R^{52}为氢，R^{53}和 R^{54}与它们相连的碳一起形成吡啶基。还更具体地讲，R^{50}、R^{52}和 R^{53}为氢，R^{54}为氯或甲氧基；或 R^{50}、R^{52}和 R^{54}为氢，R^{53}为甲氧基。

实施方案 G 的一个更具体的实施方案(G1)为一种式 I 的化合物，其中 R^{51}为甲基。

本发明的另一个实施方案(H)为一种式 I 的化合物，其中 B 为被 R^{3a}取代的苯基，且任选进一步被 1、2 或 3 个 R^3取代，且所有的其他基团如发明概述中所定义。具体地讲，B 为被 R^{3a}取代的苯基。更具体地讲，为式 I(a)的化合物：



I(a)

还更具体地讲，B 为如 Ia 中所述被 R^{3a}取代的苯基，且不进一步被 R^3取代。

本发明的另一个实施方案(J)涉及一种式 I 的化合物，其中 B 为任选被 1、2 或 3 个 R^3取代的杂芳基。具体地讲，B 为噻吩-3-基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基或噻唑基，各自任选被一个或两个 R^3 取代。更具体地讲，B 为噻吩-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、噁唑-2-基、噁唑-4-

基、噁唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、异噁唑-5-基、咪唑-2-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基或吡唑-5-基，各自任选被一个或两个 R^3 取代。还更具体地讲，B 为噻吩-3-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、异噁唑-4-基或吡唑-4-基，各自任选被一个或两个 R^3 取代。再更具体地讲，B 为吡啶-3-基、2-羟基-吡啶-5-基、异噁唑-4-基或吡唑-4-基，各自任选被一个或两个 R^3 取代。

另一个实施方案(K)提供了一种式 I 或 Ia 的化合物，其中 R^{3a} 为氰基；羟基氨基；羧基；烷基磺酰基；氨基烷氧基；烷基氨基烷氧基；二烷基氨基烷氧基；$-N(R^7)C(O)-C_1-C_6-$ 亚烷基 $-N(R^{7a})(R^{7b})$；$-C(O)NR^8R^{8a}$；$-NR^9C(O)R^{9a}$；$-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6-$亚烷基$-N(R^{10a})R^{10b}$；$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$，其中 R^{11a}；$-C(O)R^{12}$；$-NR^{13}C(O)OR^{13a}$；$-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})$；$-S(O)_2N(R^{15})-C_1-C_6-$ 亚烷基 $-N(R^{15a})R^{15b}$；$-C(O)N(R^{16})-C_1-C_6-$亚烷基$-C(O)OR^{16a}$；任选被一个或两个氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基取代的杂芳基；$-N(R^{17})-C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(NR^{17c}R^{17d})$；$-N(R^{18})C(O)-C_1-C_6-$ 亚烷基 $-N(R^{18b})C(O)R^{18a}$；$-C(O)N(R^{19})-C_1-C_6-$ 亚烷基 $-C(O)R^{19a}$；$-N(R^{22})C(O)-C_1-C_6-$ 亚烷基 $-N(R^{22b})-N(R^{22c})(R^{22a})$；$-C_0-C_6-$ 亚烷基 $-N(R^{23})-C_1-C_6-$亚烷基$-N(R^{23b})R^{23a}$或$-NR^{24}C(O)-C_1-C_6-$亚烷基$-OR^{24a}$；其中 R^{3a} 中的各亚烷基独立任选被 1、2、3、4 或 5 个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。

具体地讲，R^{3a} 为 $-NHC(O)CH_2NH(CH_3)$、$-NHC(O)CH_2NH(CH_2CH_3)$、$-NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、$-NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$、$-NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$、$-NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-NHC(O)CH(NH_2)CH_2CH_3$、$-NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-NHC(O)CH(CH_3)NH(CH_3)$、$-NHC(O)CH_2NH_2$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)CH_2$(氮杂环丁烷-1-基)、-NHC(O)(吡咯烷-2-基)、$-NHC(O)CH(NH_2)CH_2OH$、-NHC(O)(氮杂环

丁烷-4-基）、-NHC(O)C(CH$_3$)$_2$NH(CH$_3$)、-NH$_2$、-NHC(O)CH$_2$NH(CH$_2$CH$_2$CH$_3$)、-NHC(O)CH$_2$CH$_2$NH$_2$、-NHOH、-NHC(O)(哌啶-3-基)、-NHC(O)CH$_2$(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)、-NHC(O)CH(NH$_2$)(CH$_2$CH$_3$)、-NHC(O)CH$_2$NH(CH$_2$CH(OH)(CH$_3$))、-NHC(O)CH$_2$NHCH$_2$CH$_2$F、-NHC(O)CH$_2$NH(OCH$_2$CH(CH$_3$)$_2$)、-NHC(O)(1-氨基环丙-1-基)、-NHC(O)CH$_2$NH(CH$_2$环丙基)、-NHC(O)CH$_2$(3-(二甲基氨基)-氮杂环丁烷-1-基)、-NHC(O)(哌啶-2-基)、-NHC(O)(吗啉-4-基)、-NHC(O)CH$_2$(吡咯烷-1-基)、-NHC(O)CH(NH$_2$)CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$N(CH$_3$)$_2$、-NHC(O)CH$_2$N(CH$_3$)(CH$_2$CH$_3$)、-NHC(O)CH$_2$(咪唑-5-基)、-NHC(O)(1-氨基环戊-1-基)、-NHC(O)CH$_2$NH(CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$)、-NHC(O)CH$_2$N(CH$_3$)(CH$_2$CH$_3$)、-NHC(O)(N-(咪唑-4-基甲基)-氮杂环丁烷-3-基)、-NHC(O)(N-乙基-氮杂环丁烷-3-基)、-NHCH$_2$N(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$N(CH$_3$)$_2$、-NHC(O)CH$_2$N(CH$_3$)(N-甲基-吡咯烷-3-基)、-NHC(O)CH$_2$N(CH$_3$)(CH$_2$CH$_2$N(CH$_3$)$_2$)、-NHC(O)CH$_2$(3-羟基-吡咯烷-1-基)、-NHC(O)(1-氨基-环丁-1-基)、-NHC(O)CH$_2$NH(CH$_2$)$_3$CH$_3$、-NHC(O)CH$_2$(3-哌啶-1-基氮杂环丁烷-1-基)、-NHC(O)NH$_2$、-NHC(O)(1-羟基环丙基)、-NHC(O)CH$_2$NHN(CH$_3$)$_2$、-NHC(O)NH(CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)$_2$、-NHC(O)CH$_2$OH、-NHC(O)(哒嗪-4-基)、-NHC(O)(N-甲基-哌啶-4-基)、-NHC(O)CH$_2$NHCH(CH$_3$)$_3$、-NHC(O)CH$_2$(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)、-NHC(O)CH$_2$NH(CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)$_2$、-NHC(O)(1-环丙基甲基-氮杂环丁烷-3-基)、-NHC(O)CH$_2$NH(CH$_3$)$_3$、-NHC(O)(咪唑-2-基)、-NHC(O)(咪唑-4-基)、-NHC(O)(1,2-噁唑-5-基)、-NHC(O)CH$_2$NHCH$_2$CF$_3$、-NHC(O)CH$_2$CH$_2$(哌啶-1-基)、-NHC(O)(3-氧代-环戊-1-基)、-NHC(O)(2-羟基-吡啶-6-基)、-NHC(O)CH$_2$NH(3-氟-4-羟基苯基)、-NHC(O)(CH$_2$)$_3$N(CH$_3$)$_2$、-NHC(O)(1-(呋喃-2-基甲基)-氮杂环丁烷-3-基)、-NHC(O)(嘧啶-5-基)、-NHC(O)(吡咯-2-基)、

-NHC(O)$CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$、-NHC(O)$CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-NHC(O)CH_2(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)、-NHC(O)CH_2NHCH_2(3-羟基苯基)、-NHC(O)(N-甲基-吡咯-2-基)、-NHC(O)(2-氨基-四氢吡喃-2-基)、-NHC(O)CH_2(4-甲基氨基-哌啶-1-基)、-NHC(O)(哌啶-1-基)、-NHC(O)(N-甲基-吡咯烷-2-基)、-NHC(O)(噻吩-3-基)、-NHC(O)(N-(环丙基羰基)氮杂环丁烷-3-基)、-NHC(O)CH_2(4-甲基哌嗪-1-基)、-NHC(O)(N-苄基氮杂环丁烷-3-基)、-NHC(O)(2-氯-吡啶-3-基)、-NHC(O)CH_2(吡啶-4-基)、-NHC(O)$CH_2N(CH_3)(CH_2CH{=}CH_2)$、-NHC(O)$CH_2$NH(苄基)、-NHC(O)$CH_2OCH_3$、-NHC(O)[1-(C(O)$CH_2CH_3$)-氮杂环丁烷-3-基]、-NHC(O)(吡啶-3-基)、-NHC(O)$CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$、-NHC(O)(1-[C(O)CH_3]哌啶-4-基)、-NHC(O)CH_2(2-甲基-吡咯烷-1-基)、-NHC(O)(呋喃-3-基)、-NHC(O)$CH_2N(CH_3)_2$、-NHC(O)(2-氯-吡啶-5-基)、-NHC(O)(2-氯苯基)、-NHC(O)CH_2(吡啶-2-基)、-NHC(O)CH_2(3-二甲基氨基-氮杂环丁烷-1-基)、-NHC(O)CH_2(吡啶-3-基)、-NHC(O)CH_2(2-氯苯基)、-NHC(O)$CH_2N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-NHC(O)$CH_2N(CH_2CH_3)CH_2CH_2OH$、-NHC(O)$CH_2$(2-苄基-吡咯烷-1-基)、-NHC(O)(呋喃-2-基)、-NHC(O)(2-氯-吡啶-4-基)、-NHC(O)$CH_2NHC(O)CH_3$、-NHC(O)$CH_2CH_2CH_3$、-NHC(O)(4-氯苯基)、-NHC(O)(4-甲基-苯基)、-NHC(O)$CH_2NHC(O)O(CH_3)_3$、-NHC(O)(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)、-NHC(O)CH_2NHOCH_2(2-甲氧基苯基)、-NHC(O)(吡啶-4-基)、-NHC(O)CH_2[4-(3,4-二氯苯基)-哌嗪-1-基]、-NHC(O)CH_2CH_2(吡啶-3-基)、-NHC(O)(四氢呋喃-3-基)、-NHC(O)CH_2NHCH_2(2-甲基苯基)、-NHC(O)$CH(CH_3)CH_2CH_3$、-NHC(O)CH_2(3-氟苯基)、-NHC(O)$CH_2C(CH_3)_2$苯基、-NHC(O)(2-甲基-环丙-1-基)、-NHC(O)(2-甲基-4-甲氧基苯基)、-NHC(O)(2-甲基吡啶-3-基)、-NHC(O)(4-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2(4-乙基哌嗪-1-基)、-NHC(O)(噻吩-2-基)、-NHC(O)(3-氟-2-甲基苯基)、-NHC(O)(2-溴-噻

吩-3-基)、-NHC(O)(4-氟苯基)、-NHC(O)CH_2(3-甲基哌啶-1-基)、-NHC(O)$CH(CH_3)_2$、-NHC(O)$(CH_2)_3CH_3$、-NHC(O)$CH_2OCH_2CH_3$、-NHC(O)CH_2NH(2-氟苯基)、-NHC(O)(3-二甲基氨基苯基)、-NHC(O)CH_2(4-甲基哌啶-1-基)、-NHC(O)CH_2NH(2-正丙基苯基)、-NHC(O)苯基、-NHC(O)(吡嗪-2-基)、-NHC(O)(3-氟-4-甲氧基苯基)、-NHC(O)$C(CH_3)_2CH_2CH_3$、-NHC(O)CH_2O(4-氟苯基)、-NHC(O)(1-甲基羰基-氮杂环丁烷-3-基)、-NHC(O)CH_2NH(4-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2NH(苯基)、-NHC(O)CH_2(4-烯丙基-哌嗪-1-基)、-NHC(O)(2-甲基苯基)、-NHC(O)$CH_2CH_2OCH_3$、-NHC(O)(3-甲基-呋喃-2-基)、-NHC(O)$C(CH_3)_3$、-NHC(O)CH_2NHO苄基、-NHC(O)CH_2NH(3-氯苯基)、-NHC(O)环丁基、-NHC(O)CH_2(3-甲氧基苯基)、-NHC(O)(1-甲基环丙-1-基)、-NHC(O)(3-氟苯基)、-NHC(O)(4-二甲基氨基苯基)、-NHC(O)(3,4-二氯苯基)、-NHC(O)CH_2NHCH_2(2-甲硫基苯基)、-NHC(O)CH_2(2-氟苯基)、-NHC(O)$CH_2N(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$、-NHC(O)(噻唑-4-基)、-NHC(O)$CH_2N(CH_3)$苄基、-NHC(O)$CH_2NHCH_2$(噻吩-2-基)、-NHC(O)$CH_2NHCH_2$(吡啶-2-基)、-NHC(O)(3-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2NHCH_2(3-氯-4-甲基苯基)、-NHC(O)$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、-NHC(O)CH_2(4-氯苯基)、-NHC(O)(3-氟-4-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2O(2-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2(环己基)、-NHC(O)(2-苯基-环丙-1-基)、-NHC(O)(3-氯苯基)、-NHC(O)CH_2(2-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2CH_2(3-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2NH(2-氟-4-甲基-苯基)、-NHC(O)CH_2NHCH_2(3-氟-苯基)、-NHC(O)CH_2(4-甲氧基-苯基)、-NHC(O)苄基、-NHC(O)(2,4-二氯苯基)、-NHC(O)(3-氧代-环己-1-基)、-NHC(O)CH_2NH(3-氟苯基)、-NHC(O)CH_2(3-氯苯基)、-NHC(O)CH_2NH$CH_2CH(CH_3)$苯基、-NHC(O)CH_2NHCH_2(2,4-二甲基苯基)、-NHC(O)CH_2(2-甲基-哌啶-1-基)、-NHC(O)CH_2NH(2-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)、

-NHC(O)$CH_2CH_2CH=CH_2$、-NHC(O)CH_2NH(2-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2(4-氧代-哌啶-1-基)、-NHC(O)(2-氟苯基)、-NHC(O)CH_2NHCH(CH_3)苯基、-NHC(O)(2-氟-6-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2NH(2-异丙基苯基)、-NHC(O)CH_2CH_2(2-甲氧基苯基)、-NHC(O)$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、-NHC(O)CH_2(2-苯基-吗啉-4-基)、-NHC(O)CH_2CH_2(4-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2N(烯丙基)环戊基、-NHC(O)CH_2N(CH_3)$CH_2CH_2OCH_3$、-NHC(O)CH_2CH_2C(O)环丙基、-NHC(O)CH_2NH(3-叔丁基苯基)、-NHC(O)CH_2N(正丙基)(环丙基甲基)、-NHC(O)CH_2(2-氧代-环戊基)、-NHC(O)CH_2NH(4-氯苯基)、-NHC(O)CH_2(4-哌啶-1-基哌啶-1-基)、-NHC(O)CH_2(4-环戊基哌嗪-1-基)、-NHC(O)CH_2(2-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2NHCH_2(3-氟-6-甲基苯基)、-NHC(O)$CH_2C(CH_3)_3$、-NHC(O)CH_2NH(2-氯苯基)、-NHC(O)(3-氟-6-甲基苯基)、-NHC(O)(4-氟-3-甲基苯基)、-NHC(O)(2,3-二氯苯基)、-NHC(O)CH_2O苯基、-NHC(O)CH_2NH(2,3-二甲基苯基)、-NHC(O)(2-氟-5-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2NHOCH_2(4-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2(4-异丙基哌嗪-1-基)、-NHC(O)CH_2(4-氟苯基)、-NHC(O)$CH_2CH(CH_3)_2$、-NHC(O)(2-甲氧基-4-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2(4-正丙基哌啶-1-基)、-NHC(O)CH_2O(3-甲基苯基)、-NHC(O)(四氢呋喃-2-基)、-NHC(O)CH_2(3-羟基甲基哌啶-1-基)、-NHC(O)(1-叔丁氧基羰基哌啶-2-基)、-NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2(吡啶-3-基)、-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_3)苯基、-NHC(O)$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、-NHC(O)CH_2CH_2(环戊基)、-NHC(O)(2,5-二氯苯基)、-NHC(O)CH_2(4-甲基羰基哌嗪-1-基)、-NHC(O)(5-氟-2-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_3)环己基、-NHC(O)(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)、-NHC(O)(3-甲基吡啶-3-基)、-NHC(O)(2-甲氧基吡啶-3-基)、-NHC(O)(3,5-二氯苯基)、-NHC(O)CH_2(噻唑烷-3-基)、-NHC(O)CH_2(4-[C(O)H]-哌嗪-1-基)、-NHC(O)CH_2(2-吡啶-4-基哌啶-1-基)、-NHC(O)(2-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2N(CH_3)$CH_2CH(CH_3)_2$、-NHC(O)CH_2(4-[C(O)H]-高哌嗪-1-

基)、-NHC(O)(1-苯基环丙-1-基)、-NHC(O)CH_2(2,6-二甲基吗啉-4-基)、NHC(O)CH_2(2-苯基吡咯烷-1-基)、-NHC(O)CH_2(吗啉-4-基)、-C(O)NHCH(CH_3)$CH_2N(CH_3)_2$、-C(O)NHC$H_2CH_2N(CH_3)_2$、-C(O)NH(吡咯烷-3-基)、-C(O)NHCH_2CH_2(吡咯烷-1-基)、-C(O)NHC$H_2CH_2NH_2$、-C(O)N(CH_3)C$H_2CH_2N(CH_3)_2$、-C(O)NHCH_2(哌啶-2-基)、-C(O)NH(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)、-C(O)NHCH_2CH_2(哌啶-1-基)、-C(O)NHC$H_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-C(O)NH(1-甲基哌啶-3-基)、-C(O)NH(哌啶-3-基)、-C(O)NHCH_2(1-甲基哌啶-3-基)、-C(O)NHC$H_2CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$、-C(O)NH(1-乙基哌啶-3-基)、-C(O)NH_2、-C(O)(3-氨基吡咯烷-1-基)、-C(O)(3-甲基氨基吡咯烷-1-基)、-C(O)OH、-C(O)NHCH_2CH_2(吗啉-4-基)、-C(O)NHCH_2(1-乙基吡咯烷-2-基)、-C(O)(4-氨基-3-氧代-吡唑烷-1-基)、-C(O)NHCH_3、-C(O)(3-氨基环丁-1-基)、-C(O)NHCH_2(吡啶-3-基)、-C(O)NHCH_2CH_2OH、-C(O)NH(3-氧代-吡唑烷-4-基)、-NHCH_2CH_2(咪唑-4-基)、-C(O)(3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)、-C(O)NHCH_2(吡啶-4-基)、-C(O)N(CH_3)(1-甲基-吡咯烷-3-基)、-C(O)(3-二乙基氨基吡咯烷-1-基)、-C(O)NH(吡咯-1-基)、-C(O)NHC$H_2CH_2CH_2$(吡咯烷-1-基)、-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2CN、-C(O)NHC$H_2CH_2OCH_3$、-C(O)N(CH_2CH_3)CH_2CH_2CN、-C(O)(3-氨基哌啶-1-基)、-C(O)NHC$H_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-C(O)NH(吗啉-4-基)、-C(O)NHN$(CH_3)_2$、-C(O)NHC$H_2CH_2CH_2$(咪唑-1-基)、-C(O)NHC$H_2CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-C(O)NHCH_2CH_2CN、-C(O)NHCH_2CH_2C(O)OCH_3、-C(O)NHC$H_2CH_2SCH_3$、-C(O)NHC$H_2CH_2SCH_2CH_3$、-C(O)N(CH_2CH_3)C$H_2CH_2N(CH_3)_2$、-C(O)NHC$H_2CH_2CH_2$(2-氧代-吡咯烷-1-基)、-C(O)NHCH_2CH_2(吡啶-4-基)、-C(O)NHC$H_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$、-C(O)NHC$H_2CH_2CH_2$(吗啉-4-基)、-C(O)NHC$H_2CH_2CH_2OCH_3$、-C(O)N(CH_3)C$H_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-C(O)NHC$H_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$、-C(O)NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3、-C(O)NHC$H_2CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$、-C(O)NHC$(CH_3)_2CH_2$(哌啶-1-基)、

-C(O)N(CH_3)$CH_2CH_2CH_3$、-C(O)NH(哌啶-1-基)、-C(O)NHCH(CH_3)CH_2OCH_3、-C(O)NHC(CH_3)$_2CH_2$(吗啉-4-基)、-C(O)(2-二甲基氨基甲基哌啶-1-基)、-C(O)NH(CH_2)$_3$O(CH_2)$_3CH_3$、-C(O)NHCH(CH_3)(CH_2)$_3$N(CH_2CH_3)$_2$、-C(O)NHC(CH_3)$_2$C(O)(哌啶-1-基)、-C(O)(4-甲基哌嗪-1-基)、-C(O)(2-哌啶-1-基甲基-哌啶-1-基)、氰基、-$NHCH_3$、-CH(CH_3)$NHCH_2CH_2$N(CH_3)$_2$、-C(O)CH_3、-S(O)$_2$NHCH_2CH_2N(CH_3)$_2$、-S(O)$_2$NH(CH_2)$_3$N(CH_3)$_2$、5-(N,N-二甲基氨基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、-NHCH_2CH_2N(CH_3)$_2$、-N(CH_3)$_2$、-OCH_2CH_2N(CH_3)$_2$、-NHC[N(CH_3)$_2$][=N(CH_3)$_2$]、-OCHF_2、-S(O)$_2CH_3$、-OCF_3或-NHC(O)CH_2(4-二甲基氨基哌啶-1-基)。

一个更具体的实施方案(L)为式I或Ia的化合物，其中R^{3a}为羟基氨基、-N(R^7)C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{7a})(R^{7b})、-C(O)NR^8R^{8a}、-NR^9C(O)R^{9a}、-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{10a})R^{10b}、-NR^{11}C(O)N$R^{11a}R^{11b}$、-N(R^{22})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{22b})-N(R^{22c})(R^{22a})、-NR^{13}C(O)OR^{13a}、-N(R^{18})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{18b})C(O)R^{18a}、-NR^{24}C(O)-C_1-C_6-亚烷基-OR^{24a}或-N(R^{20})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-C(O)R^{20a}，其中R^{3a}中的各亚烷基独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基和氨基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。具体地讲，R^{3a}为-NHC(O)CH_2N$H(CH_3)$、-NHC(O)CH(CH_3)NH_2、-NHC(O)C(CH_3)$_2NH_2$、-NHC(O)CH_2N(CH_3)$_2$、-NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)$_2$、-NHC(O)CH(NH_2)CH_2CH_3、-NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)$_2$、-NHC(O)CH(CH_3)N$H(CH_3)$、-NHC(O)H、-NHC(O)CH_2(氮杂环丁烷-1-基)、-NHC(O)(吡咯烷-2-基)、-NHC(O)CH(NH_2)CH_2OH、-NHC(O)(氮杂环丁烷-4-基)、-NHC(O)C(CH_3)$_2$N$H(CH_3)$、-NH_2、-NHC(O)CH_2N$H(CH_2CH_2CH_3)$、-NHC(O)$CH_2CH_2NH_2$、-NHOH或-NHC(O)(哌啶-3-基)。

一个更具体的实施方案(M)为式I或Ia的化合物，R^{3a}为-N(R^7)C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{7a})(R^{7b})，R^7为氢或烷基，R^{7a}和R^{7b}独立

为氢、烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。更具体地讲，R^{3a} 为 -NHC(O)$CH_2NH(CH_3)$、-NHC(O)$CH(CH_3)NH_2$、-NHC(O)$C(CH_3)_2NH_2$、-NHC(O)$CH_2N(CH_3)_2$、-NHC(O)$CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-NHC(O)$CH(NH_2)CH_2CH_3$、-NHC(O)$CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 或 -NHC(O)$CH(CH_3)NH(CH_3)$。

实施方案(N)提供了一种式 I 的化合物，其中 R^3 各自独立为卤素；氰基；烷基；烯基；烷氧基；羟基氨基；羧基；烷基磺酰基；氨基烷氧基；烷基氨基烷氧基；二烷基氨基烷氧基；-N(R^7)C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{7a})(R^{7b})；-C(O)NR^8R^{8a}；-NR^9C(O)R^{9a}；-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{10a})R^{10b}；-NR^{11}C(O)N$R^{11a}R^{11b}$，其中 R^{11a}；-C(O)R^{12}；-NR^{13}C(O)OR^{13a}；-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})；-S(O)$_2$N(R^{15})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{15a})R^{15b}；-C(O)N(R^{16})-C_1-C_6-亚烷基-C(O)OR^{16a}；任选被一个或两个氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基取代的杂芳基；-N(R^{17})-C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(N$R^{17c}R^{17d}$)；-N(R^{18})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{18b})C(O)R^{18a}；-C(O)N(R^{19})-C_1-C_6-亚烷基-C(O)R^{19a}；-N(R^{22})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{22b})-N(R^{22c})(R^{22a})；-C_0-C_6-亚烷基-N(R^{23})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{23b})R^{23a}或-NR^{24}C(O)-C_1-C_6-亚烷基-OR^{24a}；其中 R^3 中的各亚烷基独立任选被 1、2、3、4 或 5 个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。

具体地讲，R^3 各自独立为甲基、溴、氯、氟、-NHC(O)$CH_2NH(CH_3)$、-NHC(O)$CH_2NH(CH_2CH_3)$、-NHC(O)$CH(CH_3)NH_2$、-NHC(O)$C(CH_3)_2NH_2$、-NHC(O)$CH_2N(CH_3)_2$、-NHC(O)$CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-NHC(O)$CH(NH_2)CH_2CH_3$、-NHC(O)$CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-NHC(O)$CH(CH_3)NH(CH_3)$、-NHC(O)$CH_2NH_2$、-NHC(O)H、-NHC(O)$CH_2$(氮杂环丁烷-1-基)、-NHC(O)(吡咯烷-2-基)、-NHC(O)$CH(NH_2)CH_2OH$、-NHC(O)(氮杂环

丁烷-4-基）、-NHC(O)C(CH$_3$)$_2$NH(CH$_3$)、-NH$_2$、-NHC(O)CH$_2$NH(CH$_2$CH$_2$CH$_3$)、-NHC(O)CH$_2$CH$_2$NH$_2$、-NHOH、-NHC(O)(哌啶-3-基)、-NHC(O)CH$_2$(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)、-NHC(O)CH(NH$_2$)(CH$_2$CH$_3$)、-NHC(O)CH$_2$NH(CH$_2$CH(OH)(CH$_3$))、-NHC(O)CH$_2$NHCH$_2$CH$_2$F、-NHC(O)CH$_2$NH(OCH$_2$CH(CH$_3$)$_2$)、-NHC(O)(1-氨基环丙-1-基)、-NHC(O)CH$_2$NH(CH$_2$环丙基)、-NHC(O)CH$_2$(3-(二甲基氨基)-氮杂环丁烷-1-基)、-NHC(O)(哌啶-2-基)、-NHC(O)(吗啉-4-基)、-NHC(O)CH$_2$(吡咯烷-1-基)、-NHC(O)CH(NH$_2$)CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$N(CH$_3$)$_2$、-NHC(O)CH$_2$N(CH$_3$)(CH$_2$CH$_3$)、-NHC(O)CH$_2$(咪唑-5-基)、-NHC(O)(1-氨基环戊-1-基)、-NHC(O)CH$_2$NH(CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$)、-NHC(O)CH$_2$N(CH$_3$)(CH$_2$CH$_3$)、-NHC(O)(N-(咪唑-4-基甲基)-氮杂环丁烷-3-基)、-NHC(O)(N-乙基-氮杂环丁烷-3-基)、-NHCH$_2$N(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$N(CH$_3$)$_2$、-NHC(O)CH$_2$N(CH$_3$)(N-甲基-吡咯烷-3-基)、-NHC(O)CH$_2$N(CH$_3$)(CH$_2$CH$_2$N(CH$_3$)$_2$)、-NHC(O)CH$_2$(3-羟基-吡咯烷-1-基)、-NHC(O)(1-氨基-环丁-1-基)、-NHC(O)CH$_2$NH(CH$_2$)$_3$CH$_3$、-NHC(O)CH$_2$(3-哌啶-1-基氮杂环丁烷-1-基)、-NHC(O)NH$_2$、-NHC(O)(1-羟基环丙基)、-NHC(O)CH$_2$NHN(CH$_3$)$_2$、-NHC(O)NH(CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)$_2$、-NHC(O)CH$_2$OH、-NHC(O)(哒嗪-4-基)、-NHC(O)(N-甲基-哌啶-4-基)、-NHC(O)CH$_2$NHCH(CH$_3$)$_3$、-NHC(O)CH$_2$(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)、-NHC(O)CH$_2$NH(CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)$_2$、-NHC(O)(1-环丙基甲基-氮杂环丁烷-3-基)、-NHC(O)CH$_2$NH(CH$_3$)$_3$、-NHC(O)(咪唑-2-基)、-NHC(O)(咪唑-4-基)、-NHC(O)(1,2-噁唑-5-基)、-NHC(O)CH$_2$NHCH$_2$CF$_3$、-NHC(O)CH$_2$CH$_2$(哌啶-1-基)、-NHC(O)(3-氧代-环戊-1-基)、-NHC(O)(2-羟基-吡啶-6-基)、-NHC(O)CH$_2$NH(3-氟-4-羟基苯基)、-NHC(O)(CH$_2$)$_3$N(CH$_3$)$_2$、-NHC(O)(1-(呋喃-2-基甲基)-氮杂环丁烷-3-基)、-NHC(O)(嘧啶-5-基)、-NHC(O)(吡咯-2-基)、

-NHC(O)$CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$、-NHC(O)$CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-NHC(O)CH_2(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)、-NHC(O)CH_2NHCH_2(3-羟基苯基)、-NHC(O)(N-甲基-吡咯-2-基)、-NHC(O)(2-氨基-四氢吡喃-2-基)、-NHC(O)CH_2(4-甲基氨基-哌啶-1-基)、-NHC(O)(哌啶-1-基)、-NHC(O)(N-甲基-吡咯烷-2-基)、-NHC(O)(噻吩-3-基)、-NHC(O)(N-(环丙基羰基)氮杂环丁烷-3-基)、-NHC(O)CH_2(4-甲基哌嗪-1-基)、-NHC(O)(N-苄基氮杂环丁烷-3-基)、-NHC(O)(2-氯-吡啶-3-基)、-NHC(O)CH_2(吡啶-4-基)、-NHC(O)$CH_2N(CH_3)(CH_2CH{=}CH_2)$、-NHC(O)$CH_2$NH(苄基)、-NHC(O)$CH_2OCH_3$、-NHC(O)[1-(C(O)$CH_2CH_3$)-氮杂环丁烷-3-基]、-NHC(O)(吡啶-3-基)、-NHC(O)$CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$、-NHC(O)(1-[C(O)CH_3]哌啶-4-基)、-NHC(O)CH_2(2-甲基-吡咯烷-1-基)、-NHC(O)(呋喃-3-基)、-NHC(O)$CH_2N(CH_3)_2$、-NHC(O)(2-氯-吡啶-5-基)、-NHC(O)(2-氯苯基)、-NHC(O)CH_2(吡啶-2-基)、-NHC(O)CH_2(3-二甲基氨基-氮杂环丁烷-1-基)、-NHC(O)CH_2(吡啶-3-基)、-NHC(O)CH_2(2-氯苯基)、-NHC(O)$CH_2N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-NHC(O)$CH_2N(CH_2CH_3)CH_2CH_2OH$、-NHC(O)$CH_2$(2-苄基-吡咯烷-1-基)、-NHC(O)(呋喃-2-基、-NHC(O)(2-氯-吡啶-4-基)、-NHC(O)$CH_2NHC(O)CH_3$、-NHC(O)$CH_2CH_2CH_3$、-NHC(O)(4-氯苯基)、-NHC(O)(4-甲基-苯基)、-NHC(O)$CH_2NHC(O)O(CH_3)_3$、-NHC(O)(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)、-NHC(O)CH_2NHOCH_2(2-甲氧基苯基)、-NHC(O)(吡啶-4-基)、-NHC(O)CH_2[4-(3,4-二氯苯基)-哌嗪-1-基]、-NHC(O)CH_2CH_2(吡啶-3-基)、-NHC(O)(四氢呋喃-3-基)、-NHC(O)CH_2NHCH_2(2-甲基苯基)、-NHC(O)$CH(CH_3)CH_2CH_3$、-NHC(O)CH_2(3-氟苯基)、-NHC(O)$CH_2C(CH_3)_2$苯基、-NHC(O)(2-甲基-环丙-1-基)、-NHC(O)(2-甲基-4-甲氧基苯基)、-NHC(O)(2-甲基吡啶-3-基)、-NHC(O)(4-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2(4-乙基哌嗪-1-基)、-NHC(O)(噻吩-2-基)、-NHC(O)(3-氟-2-甲基苯基)、-NHC(O)(2-溴-噻

吩-3-基)、-NHC(O)(4-氟苯基)、-NHC(O)CH_2(3-甲基哌啶-1-基)、-NHC(O)$CH(CH_3)_2$、-NHC(O)$(CH_2)_3CH_3$、-NHC(O)$CH_2OCH_2CH_3$、-NHC(O)CH_2NH(2-氟苯基)、-NHC(O)(3-二甲基氨基苯基)、-NHC(O)CH_2(4-甲基哌啶-1-基)、-NHC(O)CH_2NH(2-正丙基苯基)、-NHC(O)苯基、-NHC(O)(吡嗪-2-基)、-NHC(O)(3-氟-4-甲氧基苯基)、-NHC(O)$C(CH_3)_2CH_2CH_3$、-NHC(O)CH_2O(4-氟苯基)、-NHC(O)(1-甲基羰基-氮杂环丁烷-3-基)、-NHC(O)CH_2NH(4-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2NH(苯基)、-NHC(O)CH_2(4-烯丙基-哌嗪-1-基)、-NHC(O)(2-甲基苯基)、-NHC(O)$CH_2CH_2OCH_3$、-NHC(O)(3-甲基-呋喃-2-基)、-NHC(O)$C(CH_3)_3$、-NHC(O)CH_2NHO苄基、-NHC(O)CH_2NH(3-氯苯基)、-NHC(O)环丁基、-NHC(O)CH_2(3-甲氧基苯基)、-NHC(O)(1-甲基环丙-1-基)、-NHC(O)(3-氟苯基)、-NHC(O)(4-二甲基氨基苯基)、-NHC(O)(3,4-二氯苯基)、-NHC(O)CH_2NHCH_2(2-甲硫基苯基)、-NHC(O)CH_2(2-氟苯基)、-NHC(O)$CH_2N(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$、-NHC(O)(噻唑-4-基)、-NHC(O)$CH_2N(CH_3)$苄基、-NHC(O)$CH_2NHCH_2$(噻吩-2-基)、-NHC(O)$CH_2NHCH_2$(吡啶-2-基)、-NHC(O)(3-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2NHCH_2(3-氯-4-甲基苯基)、-NHC(O)$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、-NHC(O)CH_2(4-氯苯基)、-NHC(O)(3-氟-4-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2O(2-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2(环己基)、-NHC(O)(2-苯基-环丙-1-基)、-NHC(O)(3-氯苯基)、-NHC(O)CH_2(2-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2CH_2(3-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2NH(2-氟-4-甲基-苯基)、-NHC(O)CH_2NHCH_2(3-氟-苯基)、-NHC(O)CH_2(4-甲氧基-苯基)、-NHC(O)苄基、-NHC(O)(2,4-二氯苯基)、-NHC(O)(3-氧代-环己-1-基)、-NHC(O)CH_2NH(3-氟苯基)、-NHC(O)CH_2(3-氯苯基)、-NHC(O)CH_2NH$CH_2CH(CH_3)$苯基、-NHC(O)CH_2NHCH_2(2,4-二甲基苯基)、-NHC(O)CH_2(2-甲基-哌啶-1-基)、-NHC(O)CH_2NH(2-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)、

-NHC(O)$CH_2CH_2CH=CH_2$、-NHC(O)CH_2NH(2-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2(4-氧代-哌啶-1-基)、-NHC(O)(2-氟苯基)、-NHC(O)CH_2NHCH(CH_3)苯基、-NHC(O)(2-氟-6-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2NH(2-异丙基苯基)、-NHC(O)CH_2CH_2(2-甲氧基苯基)、-NHC(O)$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、-NHC(O)CH_2(2-苯基-吗啉-4-基)、-NHC(O)CH_2CH_2(4-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2N(烯丙基)环戊基、-NHC(O)CH_2N(CH_3)$CH_2CH_2OCH_3$、-NHC(O)CH_2CH_2C(O)环丙基、-NHC(O)CH_2NH(3-叔丁基苯基)、-NHC(O)CH_2N(正丙基)(环丙基甲基)、-NHC(O)CH_2(2-氧代-环戊基)、-NHC(O)CH_2NH(4-氯苯基)、-NHC(O)CH_2(4-哌啶-1-基哌啶-1-基)、-NHC(O)CH_2(4-环戊基哌嗪-1-基)、-NHC(O)CH_2(2-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2NHCH_2(3-氟-6-甲基苯基)、-NHC(O)$CH_2C(CH_3)_3$、-NHC(O)CH_2NH(2-氯苯基)、-NHC(O)(3-氟-6-甲基苯基)、-NHC(O)(4-氟-3-甲基苯基)、-NHC(O)(2,3-二氯苯基)、-NHC(O)CH_2O苯基、-NHC(O)CH_2NH(2,3-二甲基苯基)、-NHC(O)(2-氟-5-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2NHOCH_2(4-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2(4-异丙基哌嗪-1-基)、-NHC(O)CH_2(4-氟苯基)、-NHC(O)$CH_2CH(CH_3)_2$、-NHC(O)(2-甲氧基-4-甲基苯基)、-NHC(O)CH_2(4-正丙基哌啶-1-基)、-NHC(O)CH_2O(3-甲基苯基)、-NHC(O)(四氢呋喃-2-基)、-NHC(O)CH_2(3-羟基甲基哌啶-1-基)、-NHC(O)(1-叔丁氧基羰基哌啶-2-基)、-NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2(吡啶-3-基)、-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_3)苯基、-NHC(O)$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、-NHC(O)CH_2CH_2(环戊基)、-NHC(O)(2,5-二氯苯基)、-NHC(O)CH_2(4-甲基羰基哌嗪-1-基)、-NHC(O)(5-氟-2-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_3)环己基、-NHC(O)(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)、-NHC(O)(3-甲基吡啶-3-基)、-NHC(O)(2-甲氧基吡啶-3-基)、-NHC(O)(3,5-二氯苯基)、-NHC(O)CH_2(噻唑烷-3-基)、-NHC(O)CH_2(4-[C(O)H]-哌嗪-1-基)、-NHC(O)CH_2(2-吡啶-4-基哌啶-1-基)、-NHC(O)(2-甲氧基苯基)、-NHC(O)CH_2N(CH_3)$CH_2CH(CH_3)_2$、-NHC(O)CH_2(4-[C(O)H]-高哌嗪-1-

基)、-NHC(O)(1-苯基环丙-1-基)、-NHC(O)CH_2(2,6-二甲基吗啉-4-基)、NHC(O)CH_2(2-苯基吡咯烷-1-基)、-NHC(O)CH_2(吗啉-4-基)、-C(O)NHCH(CH_3)$CH_2N(CH_3)_2$、-C(O)NH$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-C(O)NH(吡咯烷-3-基)、-C(O)NHCH_2CH_2(吡咯烷-1-基)、-C(O)NH$CH_2CH_2NH_2$、-C(O)N(CH_3)$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-C(O)NHCH_2(哌啶-2-基)、-C(O)NH(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)、-C(O)NHCH_2CH_2(哌啶-1-基)、-C(O)NH$CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-C(O)NH(1-甲基哌啶-3-基)、-C(O)NH(哌啶-3-基)、-C(O)NHCH_2(1-甲基哌啶-3-基)、-C(O)NH$CH_2CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$、-C(O)NH(1-乙基哌啶-3-基)、-C(O)NH_2、-C(O)(3-氨基吡咯烷-1-基)、-C(O)(3-甲基氨基吡咯烷-1-基)、-C(O)OH、-C(O)NHCH_2CH_2(吗啉-4-基)、-C(O)NHCH_2(1-乙基吡咯烷-2-基)、-C(O)(4-氨基-3-氧代-吡唑烷-1-基)、-C(O)NHCH_3、-C(O)(3-氨基环丁-1-基)、-C(O)NHCH_2(吡啶-3-基)、-C(O)NHCH_2CH_2OH、-C(O)NH(3-氧代-吡唑烷-4-基)、-NHCH_2CH_2(咪唑-4-基)、-C(O)(3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)、-C(O)NHCH_2(吡啶-4-基)、-C(O)N(CH_3)(1-甲基-吡咯烷-3-基)、-C(O)(3-二乙基氨基吡咯烷-1-基)、-C(O)NH(吡咯-1-基)、-C(O)NH$CH_2CH_2CH_2$(吡咯烷-1-基)、-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2CN、-C(O)NH$CH_2CH_2OCH_3$、-C(O)N(CH_2CH_3)CH_2CH_2CN、-C(O)(3-氨基哌啶-1-基)、-C(O)NH$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-C(O)NH(吗啉-4-基)、-C(O)$NHN(CH_3)_2$、-C(O)NH$CH_2CH_2CH_2$(咪唑-1-基)、-C(O)NH$CH_2CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$、-C(O)NH$CH_2CH_2CN$、-C(O)NH$CH_2CH_2C(O)OCH_3$、-C(O)NH$CH_2CH_2SCH_3$、-C(O)NH$CH_2CH_2SCH_2CH_3$、-C(O)N($CH_2CH_3$)$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-C(O)NH$CH_2CH_2CH_2$(2-氧代-吡咯烷-1-基)、-C(O)NH$CH_2CH_2$(吡啶-4-基)、-C(O)NH$CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$、-C(O)NH$CH_2CH_2CH_2$(吗啉-4-基)、-C(O)NH$CH_2CH_2CH_2OCH_3$、-C(O)N($CH_3$)$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-C(O)NH$CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$、-C(O)NH$CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$、-C(O)NH$CH_2CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$、-C(O)NHC($CH_3$)$_2CH_2$(哌啶-1-基)、

-C(O)N(CH_3)$CH_2CH_2CH_3$、-C(O)NH(哌啶-1-基)、-C(O)NHCH(CH_3)CH_2OCH_3、-C(O)NHC(CH_3)$_2CH_2$(吗啉-4-基)、-C(O)(2-二甲基氨基甲基哌啶-1-基)、-C(O)NH(CH_2)$_3$O(CH_2)$_3CH_3$、-C(O)NHCH(CH_3)(CH_2)$_3$N(CH_2CH_3)$_2$、-C(O)NHC(CH_3)$_2$C(O)(哌啶-1-基)、-C(O)(4-甲基哌嗪-1-基)、-C(O)(2-哌啶-1-基甲基-哌啶-1-基)、氰基、-NHCH$_3$、-CH(CH_3)NHCH_2CH_2N(CH_3)$_2$、-C(O)CH_3、-S(O)$_2$NHCH_2CH_2N(CH_3)$_2$、-S(O)$_2$NH(CH_2)$_3$N(CH_3)$_2$、5-(N,N-二甲基氨基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、-NHCH_2CH_2N(CH_3)$_2$、-N(CH_3)$_2$、-OCH_2CH_2N(CH_3)$_2$、-NHC[N(CH_3)$_2$][=N(CH_3)$_2$]、-OCHF_2、-CF_3、-S(O)$_2CH_3$、-OCF_3、-NHC(O)CH_2(4-二甲基氨基哌啶-1-基)或甲氧基。

一个更具体的实施方案(P)为式 I 的化合物，其中 R^3 各自独立为卤素、烷基、羟基氨基、-N(R^7)C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{7a})(R^{7b})、-C(O)NR^8R^{8a}、-NR^9C(O)R^{9a}、-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{10a})R^{10b}-NR^{11}C(O)N$R^{11a}R^{11b}$、-N(R^{22})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{22b})-N(R^{22c})(R^{22a})、-NR^{13}C(O)OR^{13a}、-N(R^{18})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{18b})C(O)R^{18a}、-NR^{24}C(O)-C_1-C_6-亚烷基-OR^{24a}或-N(R^{20})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-C(O)R^{20a}，其中 R^3 中的各亚烷基独立任选被 1、2、3、4 或 5 个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基和氨基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。具体地讲，R^3 各自独立为甲基、氯、-NHC(O)CH_2NH(CH_3)、-NHC(O)CH(CH_3)NH_2、-NHC(O)C(CH_3)$_2NH_2$、-NHC(O)CH_2N(CH_3)$_2$、-NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)$_2$、-NHC(O)CH(NH_2)CH_2CH_3、-NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)$_2$、-NHC(O)CH(CH_3)NH(CH_3)、-NHC(O)H、-NHC(O)CH_2(氮杂环丁烷-1-基)、-NHC(O)(吡咯烷-2-基)、-NHC(O)CH(NH_2)CH_2OH、-NHC(O)(氮杂环丁烷-4-基)、-NHC(O)C(CH_3)$_2$NH(CH_3)、-NH_2、-NHC(O)CH_2NH(C$H_2CH_2CH_3$)、-NHC(O)C$H_2CH_2NH_2$、-NHOH 或-NHC(O)(哌啶-3-基)。

一个更具体的实施方案(Q)为式 I 的化合物，其中 R^3 为烷基或

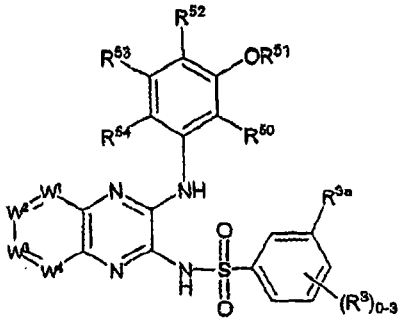
-$N(R^7)C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{7a})(R^{7b})$，R^7为氢或烷基，R^{7a}和R^{7b}独立为氢、烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。更具体地讲，R^3各自独立为甲基、-$NHC(O)CH_2NH(CH_3)$、-$NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、-$NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$、-$NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$、-$NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-$NHC(O)CH(NH_2)CH_2CH_3$、-$NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$或-$NHC(O)CH(CH_3)NH(CH_3)$。

另一个具体的实施方案(R)为式I的化合物，其中B为苯基，R^3不存在或R^3为卤素、烷基或烷氧基，R^{3a}为-$C(O)NR^8R^{8a}$、-$NR^9C(O)R^{9a}$、-$N(R^7)C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{7a})(R^{7b})$或-$C(O)N(R^{10})$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{10a})R^{10b}$，其中R^{3a}中的各亚烷基独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基和氨基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。

实施方案R的一个更具体的实施方案(R1)为这样的化合物，其中R^{50}、R^{52}和R^{53}为氢，R^{54}为卤素或烷氧基；R^{50}、R^{52}和R^{54}为氢，R^{53}为烷氧基；或R^{50}和R^{52}为氢，R^{53}和R^{54}与它们相连的碳原子一起形成6-元杂芳基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。具体地讲，R^{50}、R^{52}和R^{53}为氢，R^{54}为卤素或烷氧基；或R^{50}、R^{52}和R^{54}为氢，R^{53}为烷氧基。

实施方案R的一个更具体的实施方案(R2)为这样的化合物为，其中R^{51}为甲基。

一个更具体的实施方案(S)为式Ia的化合物：



I(a)

其中 R^3 不存在或 R^3 为烷基，R^{3a} 为-N(R^7)C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{7a})(R^{7b})、-C(O)NR^8R^{8a}、-NR^9C(O)R^{9a} 或-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{10a})R^{10b}，其中 R^{3a} 中的各亚烷基独立任选被 1、2、3、4 或 5 个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基和氨基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。具体地讲，R^3 不存在或为甲基。更具体地讲，R^3 不存在。

在实施方案 S 的一个更具体的实施方案(S1)中，R^7 为氢或烷基，R^{7a} 和 R^{7b} 独立为氢、烷基、羟烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基；R^8 为氢或烷基，R^{8a} 为杂环烷基或杂环烷基烷基；R^9 为氢或烷基，R^{9a} 为氢、杂环烷基或杂环烷基烷基；R^{10}、R^{10a} 和 R^{10b} 独立为氢、烷基、羟烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基。

在实施方案 S 的一个更具体的实施方案(S2)中，R^{50}、R^{52} 和 R^{53} 为氢，R^{54} 为卤素或烷氧基；或 R^{50}、R^{52} 和 R^{54} 为氢，R^{53} 为烷氧基；或 R^{50} 和 R^{52} 为氢，R^{53} 和 R^{54} 与它们相连的碳原子一起形成 6-元杂芳基。具体地讲，R^{50}、R^{52} 和 R^{53} 为氢，R^{54} 为卤素或烷氧基；或 R^{50}、R^{52} 和 R^{54} 为氢，R^{53} 为烷氧基。

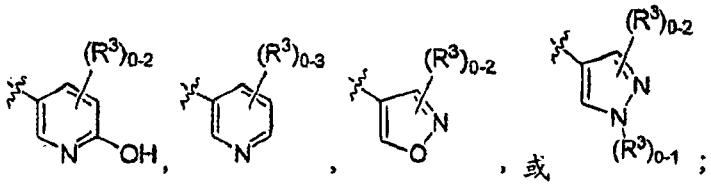
实施方案 S 的一个更具体的实施方案(S3)为这样的化合物，其中 R^{51} 为甲基。

另一个具体的实施方案(T)为式 I 的化合物，其中 B 为杂芳基，一个 R^3 为卤素、烷基或烷氧基，第二个 R^3 为-C(O)NR^8R^{8a}、-NR^9C(O)R^{9a}、-N(R^7)C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{7a})(R^{7b})或

-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{10a})R^{10b}，其中 R^3 中的各亚烷基独立任选被 1、2、3、4 或 5 个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基和氨基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。

实施方案 T 的另一个具体的实施方案(T1)为这样的化合物，其中 R^7 为氢或烷基，R^{7a} 和 R^{7b} 独立为氢、烷基、羟烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基；R^8 为氢或烷基，R^{8a} 为杂环烷基或杂环烷基烷基；R^9 为氢或烷基，R^{9a} 为氢、杂环烷基或杂环烷基烷基；R^{10}、R^{10a} 和 R^{10b} 独立为氢、烷基、羟烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基。

另一个具体的实施方案 U 为式 I 的化合物，其中 B 为



，或 ；

R^3(当存在 R^3 时)各自独立为卤素、烷基、烷氧基、氨基烷氧基、烷基氨基烷氧基、二烷基氨基烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、-C(O)NR^8R^{8a}、-NR^9C(O)R^{9a}、-N(R^7)C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{7a})(R^{7b})或-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{10a})R^{10b}，且所有的其他基团如发明概述中所定义。

实施方案 U 的一个更具体的实施方案(U1)为式 I 的化合物，其中 R^{50}、R^{52} 和 R^{53} 为氢，R^{54} 为卤素或烷氧基；R^{50}、R^{52} 和 R^{54} 为氢，R^{53} 为烷氧基；或 R^{50} 和 R^{52} 为氢，R^{53} 和 R^{54} 与它们相连的碳原子一起形成 6-元杂芳基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。具体地讲，R^{50}、R^{52} 和 R^{53} 为氢，R^{54} 为卤素或烷氧基；或 R^{50}、R^{52} 和 R^{54} 为氢，R^{53} 为烷氧基。

实施方案 U1 的一个更具体的实施方案(U2)为式 I 的化合物，其中 R^{51} 为甲基。

实施方案 U 的另一个具体的实施方案(U3)为式 I 的化合物，其中 R^7 为氢或烷基，R^{7a} 和 R^7 独立为氢、烷基、羟烷基、氨基烷基、烷基

氨基烷基或二烷基氨基烷基；R^8为氢或烷基，R^{8a}为杂环烷基或杂环烷基烷基；R^9为氢或烷基，R^{9a}为氢、杂环烷基或杂环烷基烷基；R^{10}、R^{10a}和R^{10b}独立为氢、烷基、羟烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基。

本发明的另一个实施方案(V)为式 I 的化合物，其中 W^1、W^2、W^3和 W^4为-C(H)=；或 W^2和 W^3为-C(H)=，且 W^1和 W^4中的一个为-N=，另一个为-C(H)=；

R^{50}为氢；

R^{51}为氢或烷基；

R^{52}为氢；

R^{53}为氢、烷氧基、硝基、氨基或-N(R^{55})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{55a})R^{55b}；R^{54}为氢、烷基、烷氧基或卤素；或R^{53}和R^{54}与它们相连的碳原子一起形成6-元杂芳基；

B 为被R^{3a}取代的苯基，且任选被一个R^3进一步取代；或

B 为任选被一个或两个R^3取代的杂芳基；

R^{3a}为氰基；羟基氨基；羧基；烷基磺酰基；氨基烷氧基；烷基氨基烷氧基；二烷基氨基烷氧基；-N(R^7)C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{7a})(R^{7b})；-C(O)NR^8R^{8a}；-NR^9C(O)R^{9a}；-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{10a})R^{10b}；-NR^{11}C(O)N$R^{11a}R^{11b}$，其中R^{11a}；-C(O)R^{12}；-NR^{13}C(O)OR^{13a}；-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})；-$S(O)_2$N(R^{15})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{15a})R^{15b}；-C(O)N(R^{16})-C_1-C_6-亚烷基-C(O)OR^{16a}；任选被一个或两个氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基取代的杂芳基；-N(R^{17})-C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(N$R^{17c}R^{17d}$)；-N(R^{18})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{18b})C(O)R^{18a}；-C(O)N(R^{19})-C_1-C_6-亚烷基-C(O)R^{19a}；-N(R^{22})C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{22b})-N(R^{22c})(R^{22a})；-C_0-C_6-亚烷基-N(R^{23})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{23b})R^{23a}或-NR^{24}C(O)-C_1-C_6-亚烷基-OR^{24a}；其中R^{3a}中的各亚烷基独立任选被 1、2、3、4 或 5 个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基和氨基；

R^3(当存在R^3时)各自独立为卤素；氰基；烷基；烯基；烷氧基；羟基氨基；羧基；烷基磺酰基；氨基烷氧基；烷基氨基烷氧基；二烷基氨基烷氧基；$-N(R^7)C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{7a})(R^{7b})$；$-C(O)NR^8R^{8a}$；$-NR^9C(O)R^{9a}$；$-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{10a})R^{10b}$；$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$，其中$R^{11a}$；$-C(O)R^{12}$；$-NR^{13}C(O)OR^{13a}$；$-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})$；$-S(O)_2N(R^{15})-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{15a})R^{15b}$；$-C(O)N(R^{16})-C_1-C_6$-亚烷基$-C(O)OR^{16a}$；任选被一个或两个氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基取代的杂芳基；$-N(R^{17})-C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(NR^{17c}R^{17d})$；$-N(R^{18})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{18b})C(O)R^{18a}$；$-C(O)N(R^{19})-C_1-C_6$-亚烷基$-C(O)R^{19a}$；$-N(R^{22})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{22b})-N(R^{22c})(R^{22a})$；$-C_0-C_6$-亚烷基$-N(R^{23})-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{23b})R^{23a}$或$-NR^{24}C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-OR^{24a}$；其中$R^3$中的各亚烷基独立任选被1、2、3、4或5个选自以下的基团进一步取代：卤素、羟基和氨基；

条件是当R^{50}和R^{52}为氢，R^{51}为氢或甲基，R^{53}为氢或甲氧基，且R^{54}为氢或甲氧基时，则B不为2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯基、噻吩-2-基或被一个R^3取代的噻吩-2-基(其中R^3为卤素)。

本发明的另一个实施方案(W)为一种式I的化合物，其中R^{50}、R^{53}和R^{54}独立为氢、烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、羟基、烷氧基、烯氧基、卤代烷氧基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、$-N(R^{55})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{55a})R^{55b}$、烷基羰基、烯基羰基、羧基、烷氧基羰基、氰基、烷硫基、$-S(O)_2NR^{55}R^{55a}$或烷基羰基氨基，且其中R^{55}和R^{55b}独立为氢、烷基或烯基，R^{55a}为氢、烷基、烯基、羟基或烷氧基，或R^{53}和R^{54}与它们相连的碳原子一起形成5-元或6-元杂芳基或5-元或6-元杂环烷基。

本发明的另一个实施方案(X)为一种式I的化合物，其中R^{53}和R^{54}与它们相连的碳原子一起形成5-元或6-元杂芳基或5-元或6-元杂环烷基。

本发明的另一个具体的实施方案为一种药物组合物，所述组合物包含式 I、式 Ia 的化合物或以上实施方案 A-X 的化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

本发明的另一个具体的实施方案为一种在细胞中抑制 PI3K 的方法，所述方法包括将需要抑制 PI3K 的细胞与式 I、Ia 或 II 的化合物或实施方案 A-X 的化合物接触。具体地讲，所述化合物为式 I 或 Ia 的化合物。

本发明的另一个具体的实施方案为一种治疗 PI3K 介导的疾病、障碍或综合征的方法，所述方法包括给予患者包含治疗有效量的式 I、Ia 或 II 的化合物或实施方案 A-X 的化合物的药物组合物。具体地讲，所述化合物为式 I 或 Ia 的化合物。更具体地讲，所述化合物为式 Ia 的化合物。

更具体地讲，所述疾病为癌症。还更具体地讲，所述癌症为乳腺癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、急性髓细胞性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)或甲状腺癌。还更具体地讲，所述癌症为卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌或成胶质细胞瘤。

本发明的另一方面涉及本发明的化合物在筛选与例如 PI3K 结合的候选试剂(candidate agents)中的用途。在该方法中，蛋白质与载体结合，随后加入本发明的化合物进行测定。或者本发明的化合物与载体结合，随后加入蛋白质。新型结合试剂(binding agents)可选自的候选试剂的类别包括特异性抗体、化学品库的筛选中确定的非天然结合试剂、肽类似物等。特别感兴趣的是对于人细胞毒性低的候选试剂的筛选测试。宽范围的各种测定可用于该目的，包括体外标记蛋白质-蛋白质结合测定、电泳迁移率变动测定、蛋白质结合免疫测定、功能测定(磷酸化测定等)等。

可采用各种方式确定候选试剂与例如 PI3K 的结合。在一个实施

例中，例如使用荧光或放射活性部分标记候选试剂(本发明的化合物)，直接测定结合。例如可如下进行，将全部或一部分 PI3K 蛋白质与固体载体附着，加入标记试剂(例如其中至少一个原子被可检测的同位素置换的本发明的化合物)，洗去过量的试剂，确定标记的量是否存在于固体载体上。可使用本领域已知的各种封闭和洗涤步骤。

本文使用的术语“标记”是指包括使用提供可检测信号的化合物直接和间接标记，例如放射性同位素、荧光标记、酶、抗体、颗粒例如磁性颗粒、化学发光标记或特异性结合分子等。特异性结合分子包括分子对，例如生物素和链霉抗生物素、地高辛和抗地高辛等。对于具体的结合成员，通常根据如上所列已知的方法，使用提供检测的分子标记互补成员。标记可直接或间接提供可检测的信号。

在某些实施方案中，仅标记组分中的一种。例如可使用 ^{125}I 或荧光团在酪氨酸位置标记 PI3K 蛋白质。或者可使用不同的标记物来标记多于一种组分；例如使用 ^{125}I 标记蛋白质，使用荧光团标记候选试剂。

本发明的化合物还可用作筛选另外的药物候选物的竞争剂。本文使用的术语“候选生物活性试剂”或“药物候选物”或合乎语法的等价物描述待测试生物活性的任何分子，例如蛋白质、寡肽、小的有机分子、多糖、多核苷酸等。这些分子能直接或间接改变细胞增殖表型或细胞增殖序列的表达，包括核酸序列和蛋白质序列。在其他情况下，筛选细胞增殖蛋白质结合的改变和/或活性。在筛选蛋白质结合或活性的情况下，某些实施方案排除已知与特定蛋白质结合的分子。本文描述的测定的示例性的实施方案包括不以其内源天然状态结合靶蛋白质的候选试剂，在本文中称为“外源”试剂。在一个实施例中，外源试剂还排除 PI3K 的抗体。

候选试剂可包括许多化学种类，但通常为分子量大于约 100 且小于约 2,500 道尔顿的有机分子。候选试剂包括在结构上与蛋白质相互作用的官能团，特别是氢键和亲脂结合，且通常包括至少一种胺、羰

基、羟基、醚或羧基，例如这些化学官能团中的至少两种。候选试剂通常包括被一种或多种上述官能团取代的环碳或杂环烷基结构和/或芳族或杂芳族结构。还在生物分子中发现候选试剂，包括肽、糖类、脂肪酸、类固醇、嘌呤、嘧啶、其衍生物、结构类似物或组合。

由宽范围的各种来源得到候选试剂，包括合成或天然的化合物文库。例如许多方式随机得到，且由宽范围的各种有机化合物和生物分子直接合成，包括表达随机的寡核苷酸。或者可得到或容易制备细菌、真菌、植物和动物提取物形式的天然化合物库。此外，容易地通过常规的化学、物理和生物化学方式修饰天然或合成制备的库和化合物。已知的药理试剂可直接或随机进行化学修饰，例如酰基化、烷基化、酯化、酰胺化来制备结构类似物。

在一个实施例中，通过竞争性结合测定确定候选试剂的结合。在该实施例中，竞争剂为已知与 IGF1R 结合的结合部分，例如抗体、肽、结合配偶体、配体等。在某些情况下，可在候选试剂和结合部分之间存在竞争性结合，这时结合部分置换候选试剂。

在某些实施方案中，标记候选试剂。任选将候选试剂或竞争剂或二者首先加至 PI3K 蛋白质，时间足够结合。可在促进最佳活性的任何温度下进行培养，通常为 4-40℃。

选择培养时间使活性最佳，但还可最优化以促进快速高通量筛选。通常 0.1-1 小时就足够了。通常除去或洗去过量的试剂。随后加入第二种组分，跟踪是否存在被标记的组分来说明结合。

在一个实施例中，首先加入竞争剂，随后加入候选试剂。置换竞争剂说明候选试剂与 PI3K 结合，因此能与 PI3K 结合，并可能调节 PI3K 的活性。在该实施方案中，可标记各种组分。因此，例如如果标记竞争剂，则在洗液中存在标记物说明被竞争剂置换。或者如果标记候选试剂，在载体上存在标记物说明被置换。

在一个可选的实施方案中，首先加入候选试剂，培养和洗涤，随后加入竞争剂。不被竞争剂结合可说明候选试剂与 PI3K 结合的亲和

力较高。因此，如果标记候选试剂，在载体上存在标记物以及没有竞争剂结合可说明候选试剂能与 PI3K 结合。

确定 PI3K 的结合部位是有价值的。可采用各种方式进行确定。在一个实施方案中，一旦确定 PI3K 与候选试剂结合，将 PI3K 成碎片或将其改性，重复测定以确定结合所需的组分。

通过筛选能调节 PI3K 活性的候选试剂测试调节作用，包括以下步骤:如上所述将候选试剂与 PI3K 组合，测定 PI3K 生物活性的改变。因此，在该实施方案中，候选试剂应结合(尽管不是必须的)和改变其如本文所定义的生物或生物化学活性。所述方法包括根据细胞生存能力、形态等方面对细胞进行体外筛选和体内筛选。

或者可使用差分筛选来确定与天然 PI3K 结合但不与经修饰 PI3K 结合的药物候选物。

正控制和负控制可用于测定。例如所有的控制和测试试样进行至少三次，以得到统计上有意义的结果。将试样培养足够的时间，使试剂与蛋白质结合。培养后，洗涤试样使不含非特异性结合物质，确定结合(通常为标记试剂)的量。例如当使用放射性标记时，用闪烁计数器中对试样进行计数，确定已结合的化合物的量。

各种其他的试剂可包括在筛选测定中。包括可用于促进最佳蛋白质-蛋白质结合和/或降低非特异或背景相互作用的各种试剂，如盐、中性蛋白质例如清蛋白、洗涤剂等。还可使用改进测定效率的其他试剂，例如蛋白酶抑制剂、核酸酶抑制剂、抗微生物试剂等。可以任何顺序加入各种组分的混合物以提供所需的结合。

本领域普通技术人员应理解的是，某些结晶的蛋白质-配体络合物，特别是 PI3K-配体络合物及其相应的 X 射线结构配位物(structure coordinate)可用于揭示用于理解如本文所述的激酶的生物活性的新的结构信息。同样，上述蛋白质的关键的结构特征，特别是配体结合部位的形状，用于设计或确定激酶的选择性调节剂和解决具有类似特征的其他蛋白质的结构的方法中。含有本发明的化合物作为其配体组分

的这种蛋白质-配体络合物为本发明的一方面。

本发明的另一方面涉及合适的 X 射线品质晶体，且本领域普通技术人员理解的是合适的 X 射线品质晶体可用作确定能与激酶结合和调节激酶活性的候选试剂的方法的一部分。该方法可用以下几方面表征：a)引入合适的计算机程序，在构象中确定激酶的配体结合结构域的信息(例如通过由如上所述的合适的X射线品质晶体制得的X射线结构配位物确定)，其中计算机程序产生配体结合结构域的三维结构模型，b)在计算机程序中引入候选试剂的三维结构模型，c)在配体结合结构域的模式上叠加候选试剂的模式，和 d)评估候选试剂模式是否在空间上适于配体结合结构域。a-d 方面不必按照上述顺序进行。该方法可进一步要求：使用三维结构的模式进行合理的药物设计，结合计算机模型选择可能的候选试剂。

此外，本领域技术人员应当理解的是，该方法可如下进一步详细化：在激酶调节的生物活性测定中使用在空间上适于配体结合结构域确定的候选试剂，确定所述候选试剂在测定中是否调节激酶活性。该方法还可包括给予患有可通过例如如上所述的激酶调节治疗的病症的哺乳动物确定调节激酶活性的候选试剂。

同样，本领域技术人员理解的是，本发明的化合物可用于评价与包含激酶的配体结合结构域的分子或分子络合物有关的被测药物的能力的方法。该方法可用以下几方面表征：a)使用得自激酶的合适的X射线品质晶体的结构配位物产生激酶结合袋的计算机模型，b)使用计算机算法进行被测药物与结合袋的计算机模型之间的匹配操作，和c)分析匹配操作结果，量化被测药物与结合袋的计算机模型之间的关系。

有代表性的化合物

以下描述式 I 和/或 II 的有代表性的化合物。各实施例仅用于说明，决不是要局限本发明的范围。根据国际纯粹化学和应用化学联合会(IUPAC)、国际生物化学和分子生物学联合会(IUBMB)和化学文摘

社(CAS)认同的命名规则的系统应用来命名本发明的化合物。使用ACD/Labs 命名软件 8.00 版，8.08 版该软件生成表 1 中的名称，化合物 374 例外，化合物 374 使用 ChemDRaw v. 9.0.1 命名。

表 1

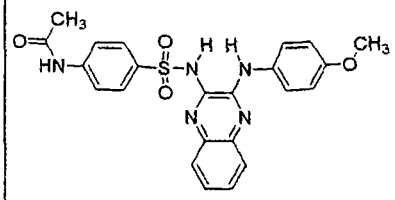
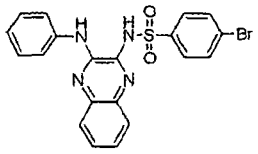
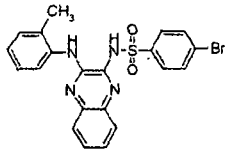
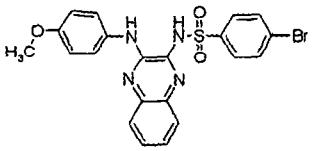
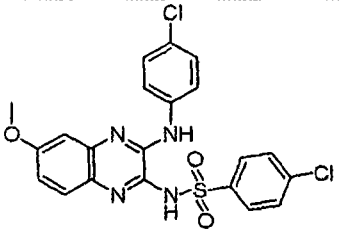
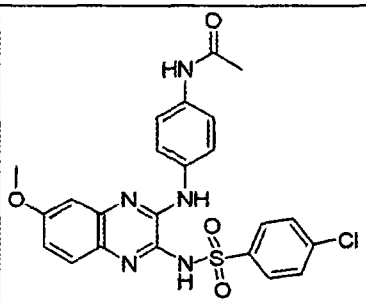
化合物编号	结构	名称
1		N-(4-{[(3-{[4-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)乙酰胺
2		4-溴-N-[3-(苯基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
3		4-溴-N-{3-[(2-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
4		4-溴-N-(3-{[4-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
5		4-氯-N-{3-[(4-氯苯基)氨基]-6-(甲氧基)喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
6		N-(4-{[3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}-7-(甲氧基)喹喔啉-2-基]氨基}苯基)乙酰胺

表1

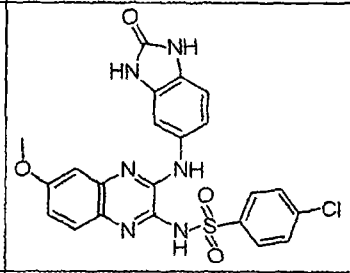
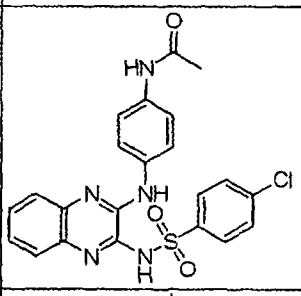
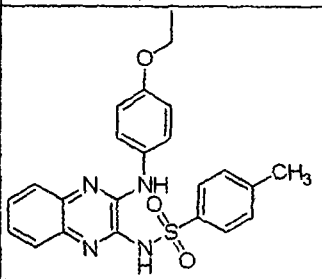
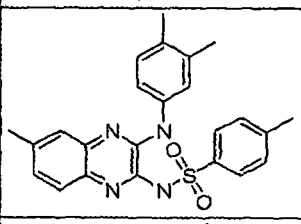
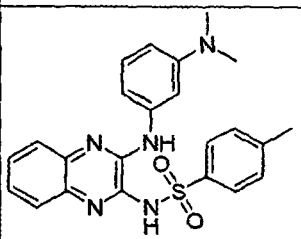
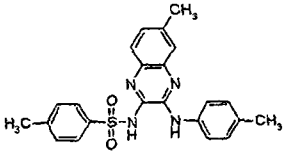
化合物编号	结构	名称
7		4-氯-N-{6-(甲氧基)-3-[(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
8		N-{4-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯基}乙酰胺
9		N-(3-{[4-(乙氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-甲基苯磺酰胺
10		N-{3-[(3,4-二甲基苯基)氨基]-6-甲基喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺
11		N-(3-{[3-(二甲基氨基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-甲基苯磺酰胺
12		4-甲基-N-{6-甲基-3-[(4-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺

表 1

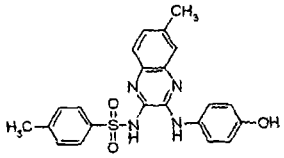
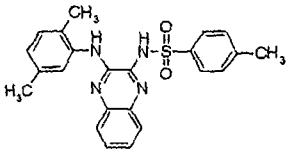
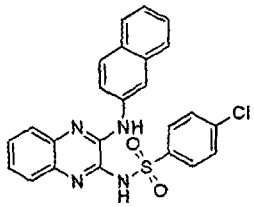
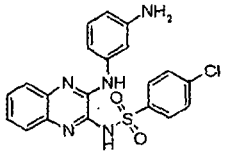
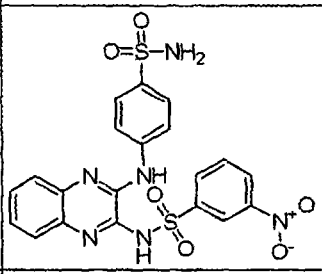
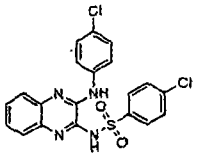
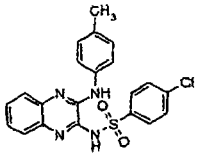
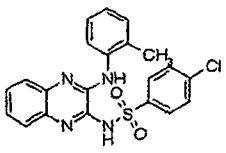
化合物编号	结构	名称
13		N-{3-[(4-羟基苯基)氨基]-6-甲基喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺
14		N-{3-[(2,5-二甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺
15		4-氯-N-[3-(萘-2-基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
16		N-{3-[(3-氨基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-氯苯磺酰胺
17		N-(3-{[4-(氨基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺
18		4-氯-N-{3-[(4-氯苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
19		4-氯-N-{3-[(4-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
20		4-氯-N-{3-[(2-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺

表1

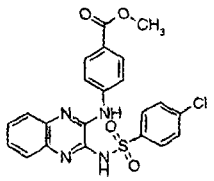
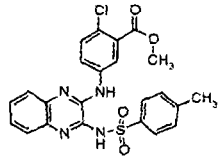
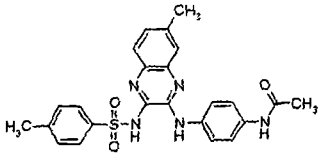
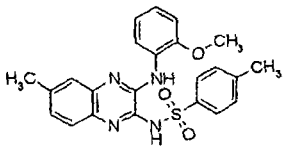
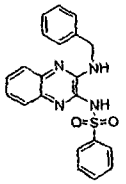
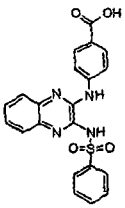
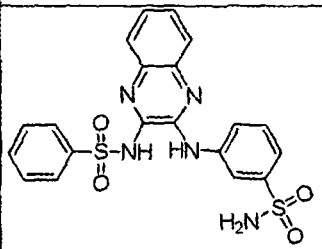
化合物编号	结构	名称
21		4-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸甲酯
22		2-氯-5-[(3-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸甲酯
23		N-{4-[(7-甲基-3-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯基}乙酰胺
24		4-甲基-N-(6-甲基-3-{[2-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
25		N-{3-[(苯基甲基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
26		4-({3-[(苯基磺酰基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)苯甲酸
27		3-({3-[(苯基磺酰基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)苯磺酰胺

表 1

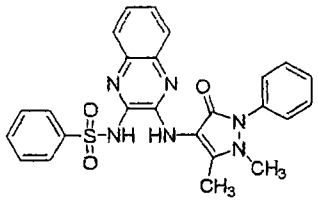
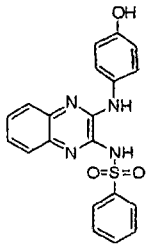
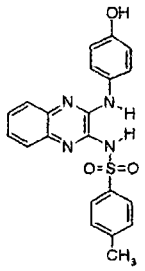
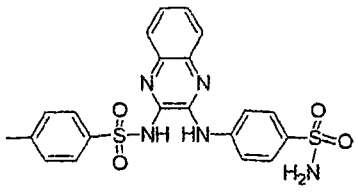
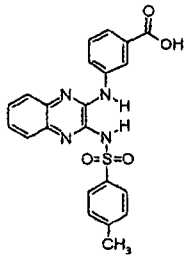
化合物编号	结构	名称
28		N-{3-[(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
29		N-{3-[(4-羟基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
30		N-{3-[(4-羟基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺
31		N-(3-{[4-(氨基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-甲基苯磺酰胺
32		3-[(3-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸

表1

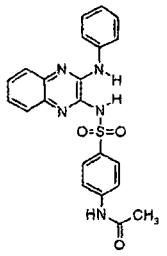
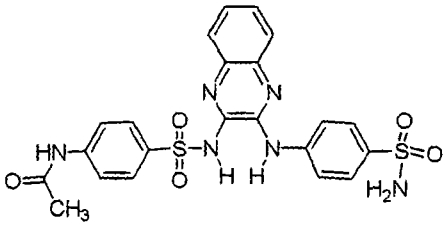
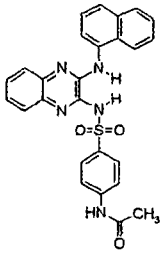
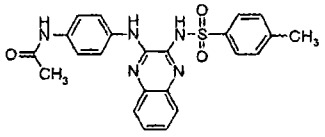
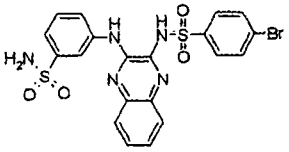
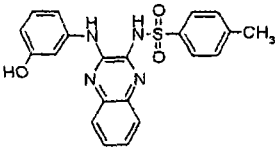
化合物编号	结构	名称
33		N-[4-({[3-(苯基氨基)喹喔啉-2-基]氨基}磺酰基)苯基]乙酰胺
34		N-(4-{[(3-{[4-(氨基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)乙酰胺
35		N-[4-({[3-(萘-1-基氨基)喹喔啉-2-基]氨基}磺酰基)苯基]乙酰胺
36		N-{4-[(3-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯基}乙酰胺
37		N-(3-{[3-(氨基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-溴苯磺酰胺
38		N-{3-[(3-羟基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺

表1

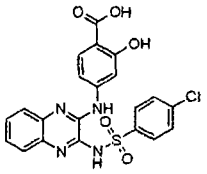
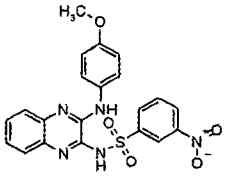
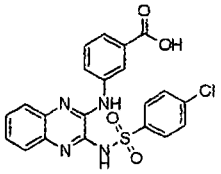
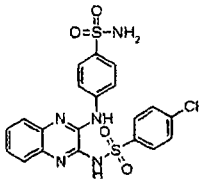
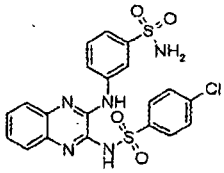
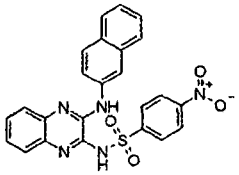
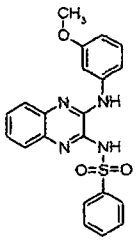
化合物编号	结构	名称
39		4-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]-2-羟基苯甲酸
40		N-(3-{[4-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺
41		3-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸
42		N-(3-{[4-(氨基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-氯苯磺酰胺
43		N-(3-{[3-(氨基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-氯苯磺酰胺
44		N-[3-(萘-2-基氨基)喹喔啉-2-基]-4-硝基苯磺酰胺
45		N-(3-{[3-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺

表1

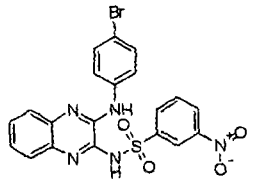
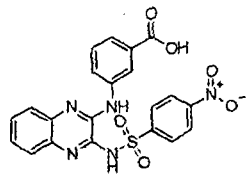
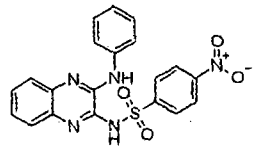
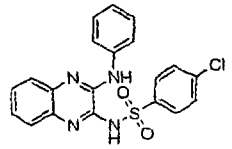
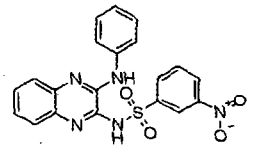
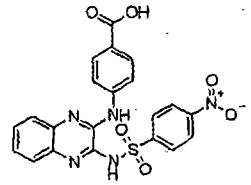
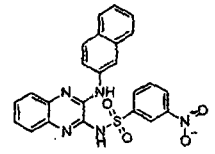
化合物编号	结构	名称
46		N-{3-[(4-溴苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-3-硝基苯磺酰胺
47		3-[(3-{[(4-硝基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸
48		4-硝基-N-[3-(苯基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
49		4-氯-N-[3-(苯基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
50		3-硝基-N-[3-(苯基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
51		4-[(3-{[(4-硝基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸
52		N-[3-(萘-2-基氨基)喹喔啉-2-基]-3-硝基苯磺酰胺

表 1

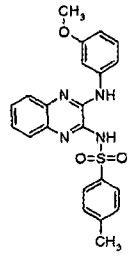
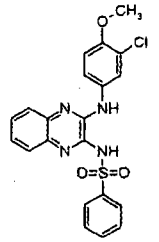
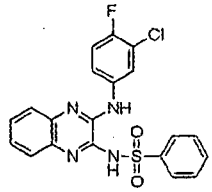
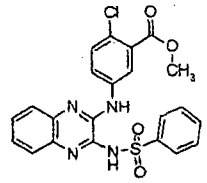
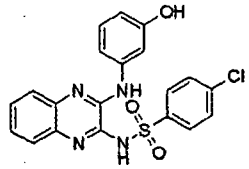
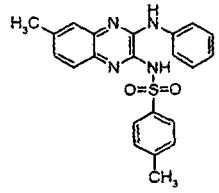
化合物编号	结构	名称
53		4-甲基-N-(3-{[3-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
54		N-(3-{[3-氯-4-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
55		N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
56		2-氯-5-({3-[(苯基磺酰基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)苯甲酸甲酯
57		4-氯-N-{3-[(3-羟基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
58		4-甲基-N-[6-甲基-3-(苯基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺

表 1

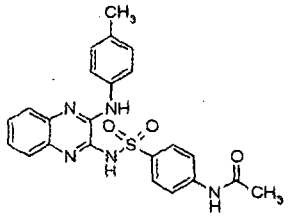
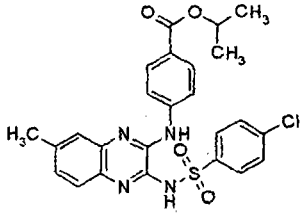
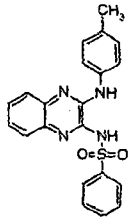
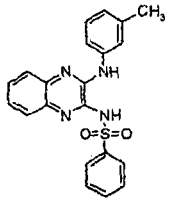
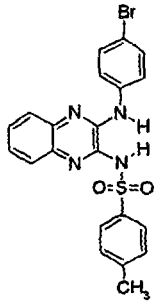
化合物编号	结构	名称
59		N-{4-[({3-[(4-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}乙酰胺
60		4-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}-7-甲基喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸(1-甲基乙酯)
61		N-{3-[(4-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
62		N-{3-[(3-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
63		N-{3-[(4-溴苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺

表 1

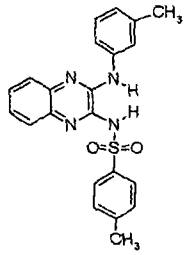
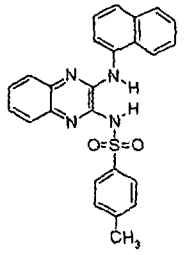
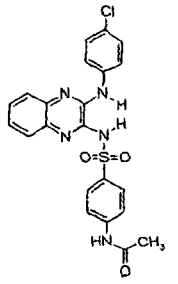
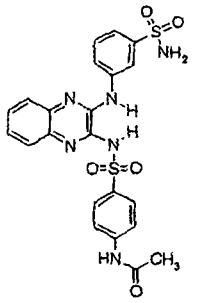
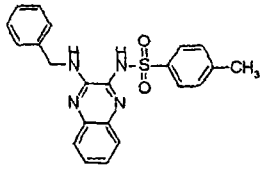
化合物编号	结构	名称
64		4-甲基-N-{3-[(3-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
65		4-甲基-N-[3-(萘-1-基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
66		N-{4-[({3-[(4-氯苯基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}乙酰胺
67		N-(4-{[(3-{[3-(氨基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)乙酰胺
68		4-甲基-N-{3-[(苯基甲基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺

表 1

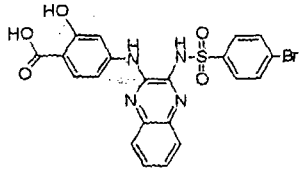
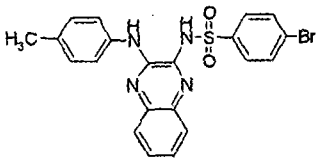
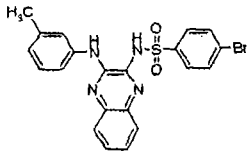
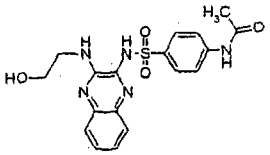
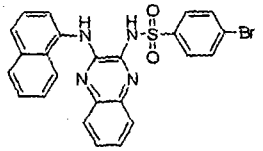
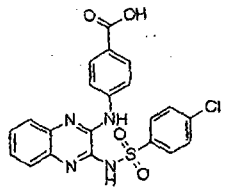
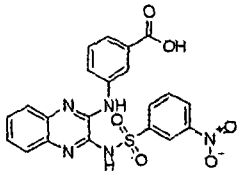
化合物编号	结构	名称
69		4-[(3-{[(4-溴苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]-2-羟基苯甲酸
70		4-溴-N-{3-[(4-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
71		4-溴-N-{3-[(3-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
72		N-{4-[({3-[(2-羟基乙基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}乙酰胺
73		4-溴-N-[3-(萘-1-基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
74		4-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸
75		3-[(3-{[(3-硝基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸

表1

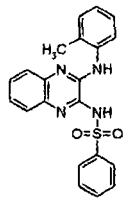
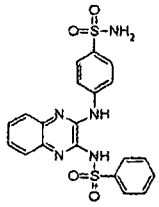
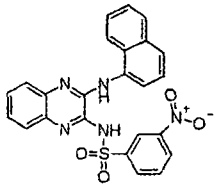
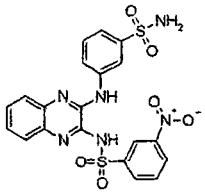
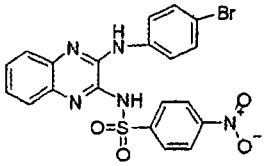
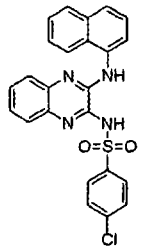
化合物编号	结构	名称
76		N-{3-[(2-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
77		4-({3-[(苯基磺酰基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)苯磺酰胺
78		N-[3-(萘-1-基氨基)喹喔啉-2-基]-3-硝基苯磺酰胺
79		N-(3-{[3-(氨基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺
80		N-{3-[(4-溴苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-硝基苯磺酰胺
81		4-氯-N-[3-(萘-1-基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺

表 1

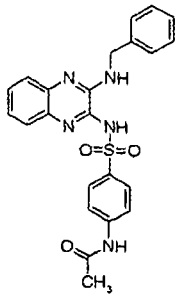
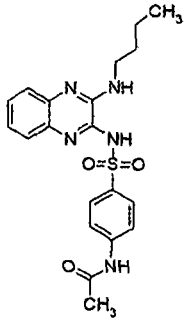
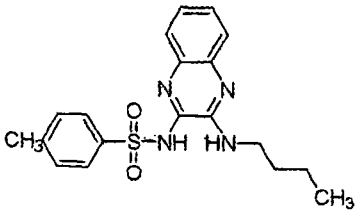
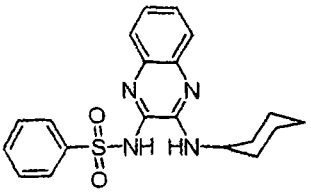
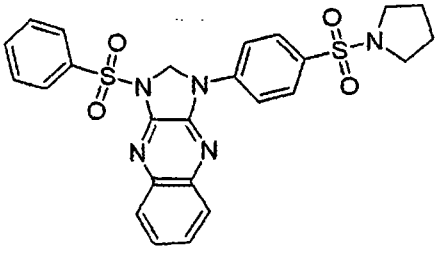
化合物编号	结构	名称
82		N-{4-[({3-[(苯基甲基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}乙酰胺
83		N-[4-({[3-(丁基氨基)喹喔啉-2-基]氨基}磺酰基)苯基]乙酰胺
84		N-[3-(丁基氨基)喹喔啉-2-基]-4-甲基苯磺酰胺
85		N-[3-(环己基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
86		1-(苯基磺酰基)-3-[4-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯基]-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉

表1

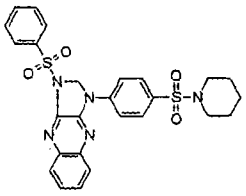
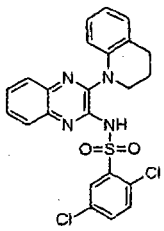
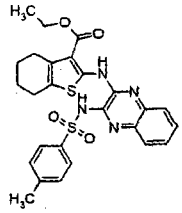
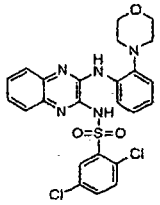
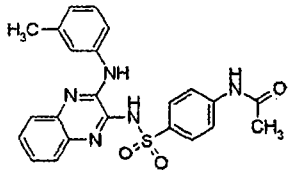
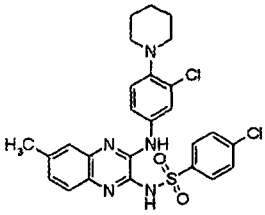
化合物编号	结构	名称
87		1-(苯基磺酰基)-3-[4-(哌啶-1-基磺酰基)苯基]-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉
88		2,5-二氯-N-[3-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
89		2-[(3-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯
90		2,5-二氯-N-{3-[(2-吗啉-4-基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
91		N-{4-[({3-[(3-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}乙酰胺
92		4-氯-N-{3-[(3-氯-4-哌啶-1-基苯基)氨基]-6-甲基喹喔啉-2-基}苯磺酰胺

表 1

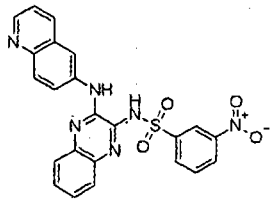
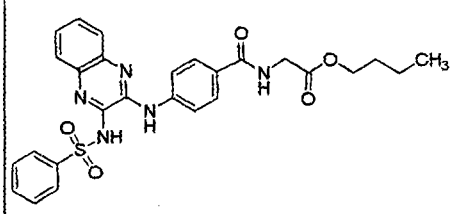
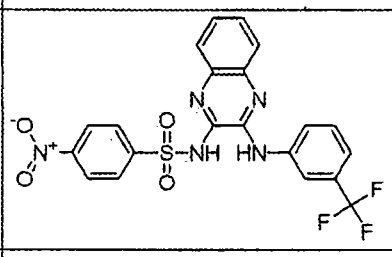
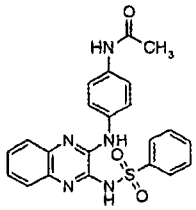
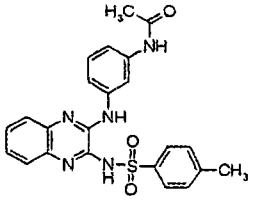
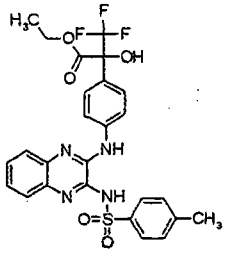
化合物编号	结构	名称
93		3-硝基-N-[3-(喹啉-6-基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
94		N-{[4-({3-[(苯基磺酰基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)苯基]羰基}甘氨酸丁酯
95		4-硝基-N-(3-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
96		N-[4-({3-[(苯基磺酰基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)苯基]乙酰胺
97		N-{3-[(3-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯基}乙酰胺
98		3,3,3-三氟-2-羟基-2-{4-[(3-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯基}丙酸乙酯

表 1

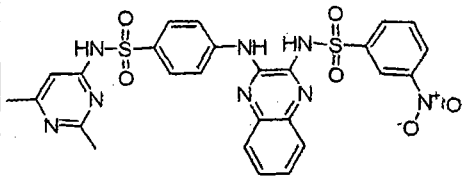
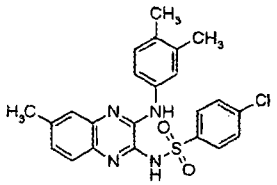
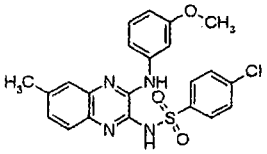
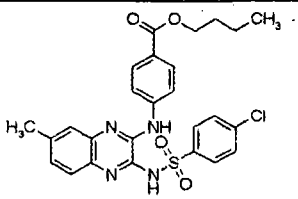
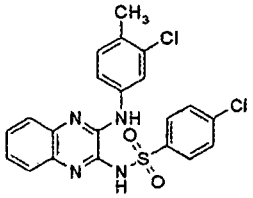
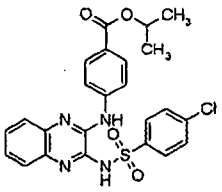
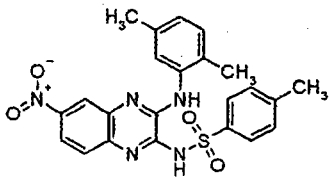
化合物编号	结构	名称
99		N-{3-[(4-{[(2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基]磺酰基}苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-3-硝基苯磺酰胺
100		4-氯-N-{3-[(3,4-二甲基苯基)氨基]-6-甲基喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
101		4-氯-N-(6-甲基-3-{[3-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
102		4-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}-7-甲基喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸丁酯
103		4-氯-N-{3-[(3-氯-4-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
104		4-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸(1-甲基乙酯)
105		N-{3-[(2,5-二甲基苯基)氨基]-6-硝基喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺

表1

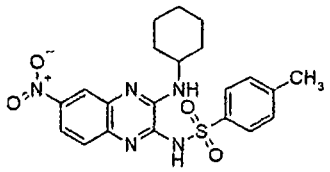
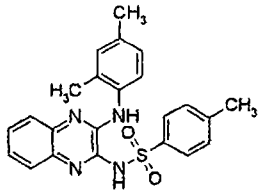
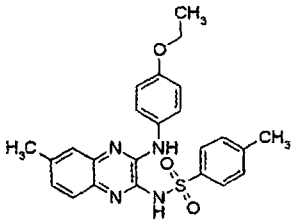
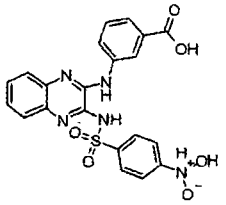
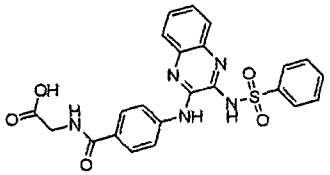
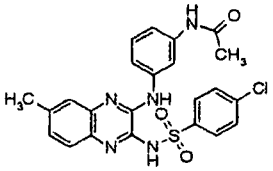
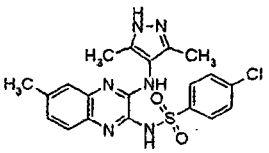
化合物编号	结构	名称
106		N-[3-(环己基氨基)-6-硝基喹喔啉-2-基]-4-甲基苯磺酰胺
107		N-{3-[(2,4-二甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺
108		N-(3-{[4-(乙氧基)苯基]氨基}-6-甲基喹喔啉-2-基)-4-甲基苯磺酰胺
109		3-({3-[({4-[环氧化(oxido)氨基]苯基}磺酰基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)苯甲酸
110		N-{[4-({3-[(苯基磺酰基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)苯基]羰基}甘氨酸
111		N-{3-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}-7-甲基喹喔啉-2-基)氨基]苯基}乙酰胺
112		4-氯-N-{3-[(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-6-甲基喹喔啉-2-基}苯磺酰胺

表 1

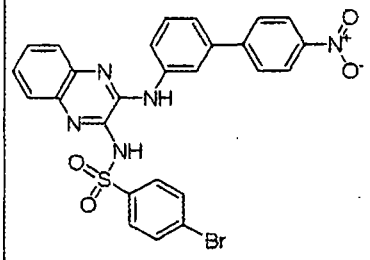
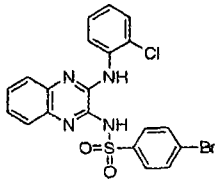
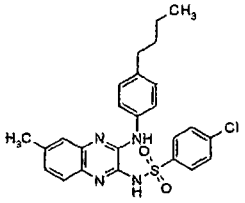
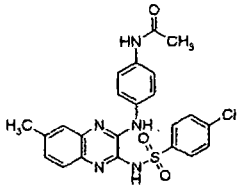
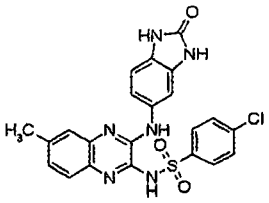
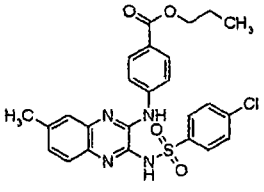
化合物编号	结构	名称
113		4-溴-N-{3-[(4'-硝基联苯-3-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
114		4-溴-N-{3-[(2-氯苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
115		N-{3-[(4-丁基苯基)氨基]-6-甲基喹喔啉-2-基}-4-氯苯磺酰胺
116		N-{4-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}-7-甲基喹喔啉-2-基)氨基]苯基}乙酰胺
117		4-氯-N-{6-甲基-3-[(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
118		4-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}-7-甲基喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸丙酯

表 1

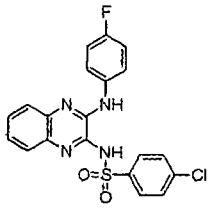
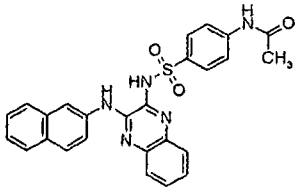
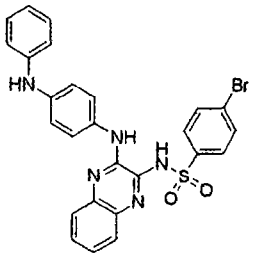
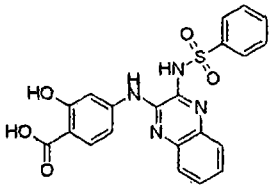
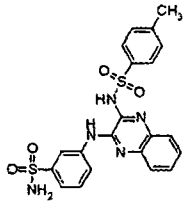
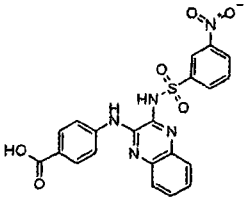
化合物编号	结构	名称
119		4-氯-N-{3-[(4-氟苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
120		N-[4-({[3-(萘-2-基氨基)喹喔啉-2-基]氨基}磺酰基)苯基]乙酰胺
121		4-溴-N-(3-{[4-(苯基氨基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
122		2-羟基-4-({3-[(苯基磺酰基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)苯甲酸
123		N-(3-{[3-(氨基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-甲基苯磺酰胺
124		4-[(3-{[(3-硝基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸

表1

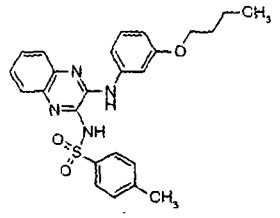
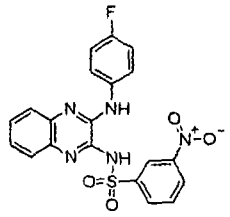
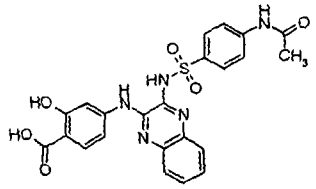
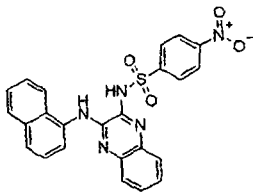
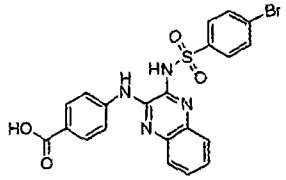
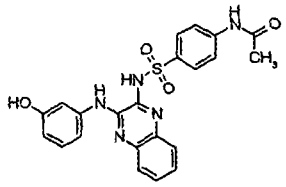
化合物编号	结构	名称
125		N-(3-{[3-(丁氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-甲基苯磺酰胺
126		N-{3-[(4-氟苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-3-硝基苯磺酰胺
127		4-{[3-({[4-(乙酰基氨基)苯基]磺酰基}氨基)喹喔啉-2-基]氨基}-2-羟基苯甲酸
128		N-[3-(萘-1-基氨基)喹喔啉-2-基]-4-硝基苯磺酰胺
129		4-[(3-{[(4-溴苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸
130		N-{4-[({3-[(3-羟基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}乙酰胺

表 1

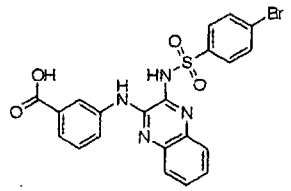
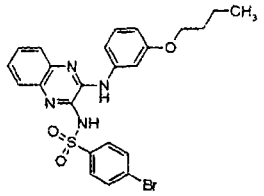
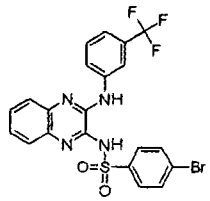
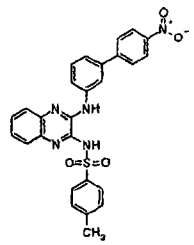
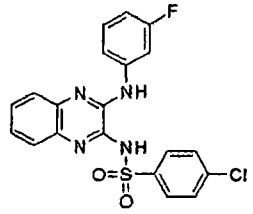
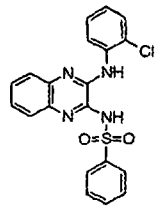
化合物编号	结构	名称
131		3-[(3-{[(4-溴苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸
132		4-溴-N-(3-{[3-(丁氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
133		4-溴-N-(3-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
134		4-甲基-N-{3-[(4'-硝基联苯-3-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
135		4-氯-N-{3-[(3-氟苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
136		N-{3-[(2-氯苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺

表 1

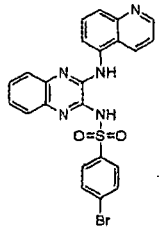
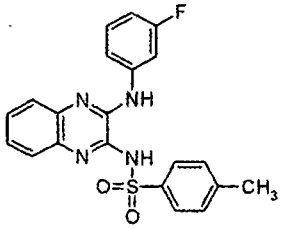
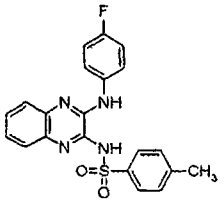
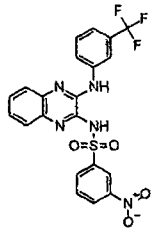
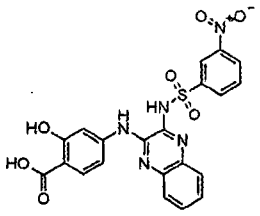
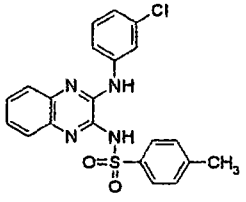
化合物编号	结构	名称
137		4-溴-N-[3-(喹啉-5-基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
138		N-{3-[(3-氟苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺
139		N-{3-[(4-氟苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺
140		3-硝基-N-(3-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
141		2-羟基-4-[(3-{[(3-硝基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸
142		N-{3-[(3-氯苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺

表 1

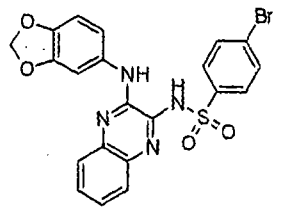
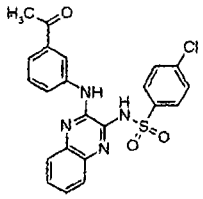
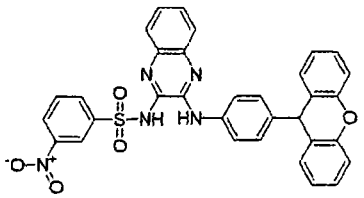
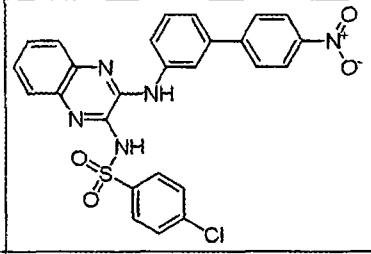
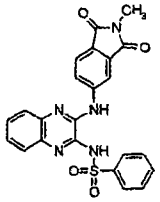
化合物编号	结构	名称
143		N-[3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基氨基)喹喔啉-2-基]-4-溴苯磺酰胺
144		N-{3-[(3-乙酰基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-氯苯磺酰胺
145		3-硝基-N-(3-{[4-(9H-呫吨-9-基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
146		4-氯-N-{3-[(4'-硝基联苯-3-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
147		N-[3-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)喹喔啉-2-基]-4-甲苯磺酰胺
148		N-{3-[(2-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺

表 1

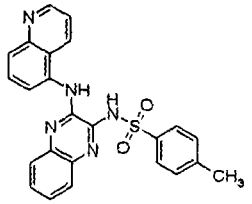
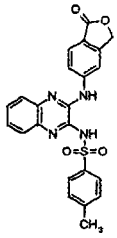
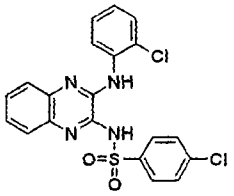
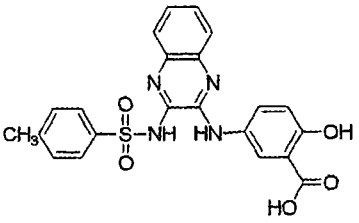
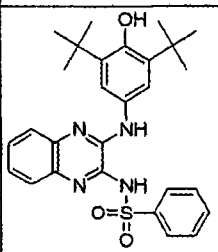
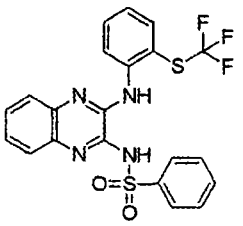
化合物编号	结构	名称
149		4-甲基-N-[3-(喹啉-5-基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
150		4-甲基-N-{3-[(1-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
151		4-氯-N-{3-[(2-氯苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
152		2-羟基-5-[(3-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸
153		N-(3-{[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
154		N-[3-({2-[(三氟甲基)硫基]苯基}氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺

表1

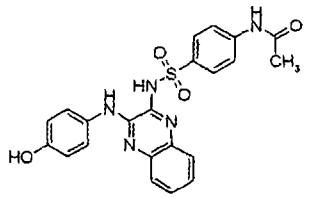
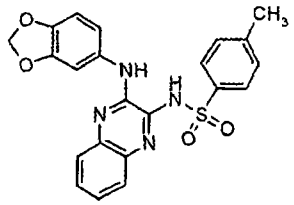
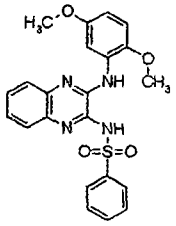
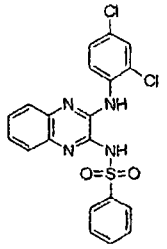
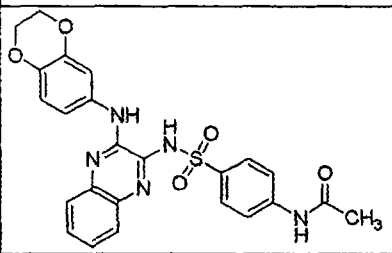
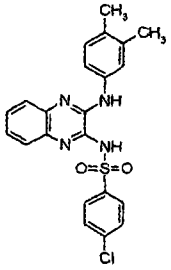
化合物编号	结构	名称
155		N-{4-[({3-[(4-羟基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}乙酰胺
156		N-[3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基氨基)喹喔啉-2-基]-4-甲基苯磺酰胺
157		N-(3-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
158		N-{3-[(2,4-二氯苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
159		N-[4-({[3-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基氨基)喹喔啉-2-基]氨基}磺酰基)苯基]乙酰胺
160		4-氯-N-{3-[(3,4-二甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺

表1

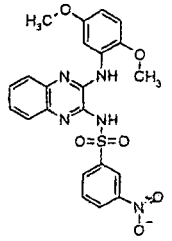
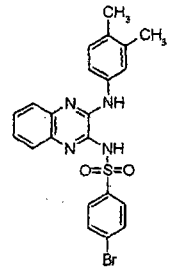
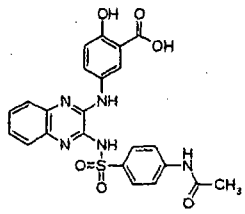
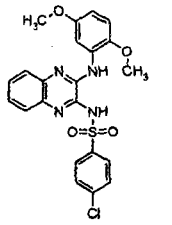
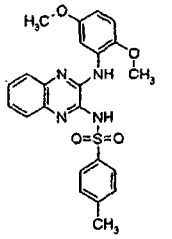
化合物编号	结构	名称
161		N-(3-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺
162		4-溴-N-{3-[(3,4-二甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
163		5-{[3-({[4-(乙酰基氨基)苯基]磺酰基}氨基)喹喔啉-2-基]氨基}-2-羟基苯甲酸
164		N-(3-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-氯苯磺酰胺
165		N-(3-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-甲基苯磺酰胺

表1

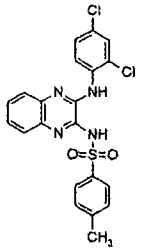
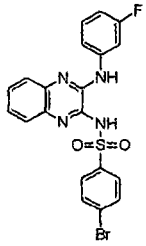
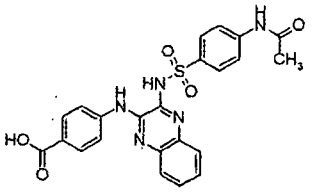
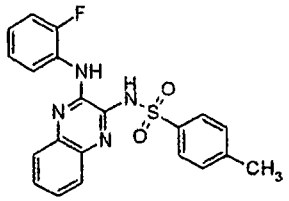
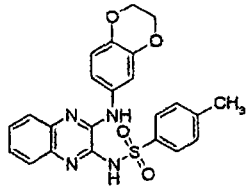
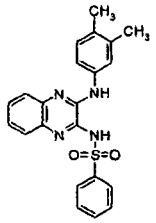
化合物编号	结构	名称
166		N-{3-[(2,4-二氯苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺
167		4-溴-N-{3-[(3-氟苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
168		4-{[3-({[4-(乙酰基氨基)苯基]磺酰基}氨基)喹喔啉-2-基]氨基}苯甲酸
169		N-{3-[(2-氟苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺
170		N-[3-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基氨基)喹喔啉-2-基]-4-甲基苯磺酰胺
171		N-{3-[(3,4-二甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺

表 1

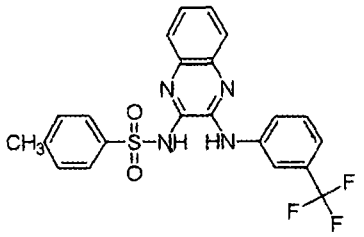
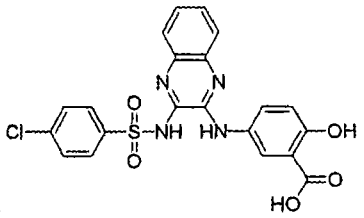
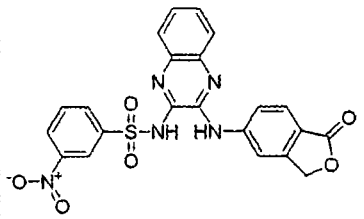
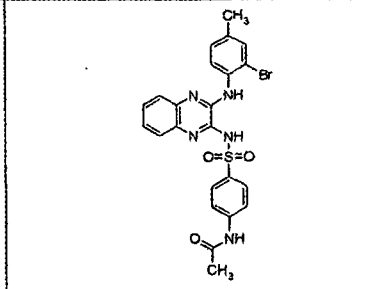
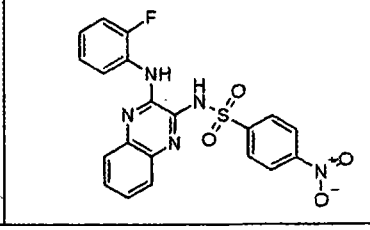
化合物编号	结构	名称
172		4-甲基-N-(3-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
173		5-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]-2-羟基苯甲酸
174		3-硝基-N-{3-[(1-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
175		N-{4-[({3-[(2-溴-4-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}乙酰胺
176		N-{3-[(2-氟苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-硝基苯磺酰胺

表 1

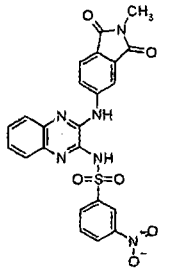
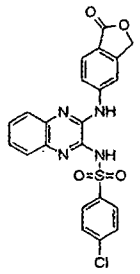
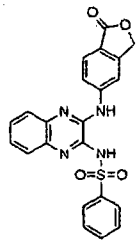
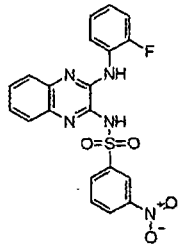
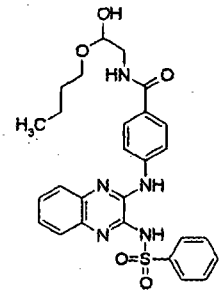
化合物编号	结构	名称
177		N-{3-[(2-甲基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]喹喔啉-2-基}-3-硝基苯磺酰胺
178		4-氯-N-{3-[(1-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
179		N-{3-[(1-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
180		N-{3-[(2-氟苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-3-硝基苯磺酰胺
181		N-[2-(丁氧基)-2-羟基乙基]-4-({3-[(苯基磺酰基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)苯甲酰胺

表 1

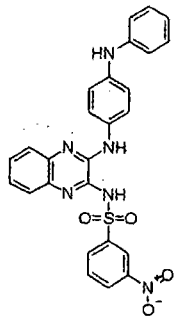
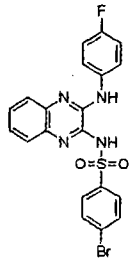
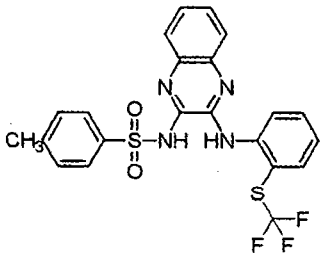
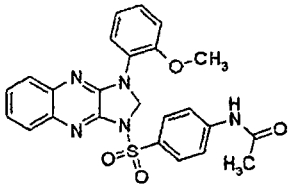
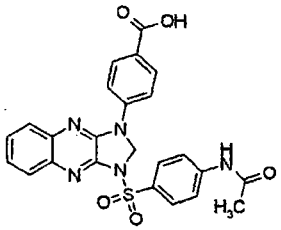
化合物编号	结构	名称
182		3-硝基-N-(3-{[4-(苯基氨基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
183		4-溴-N-{3-[(4-氟苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
184		4-甲基-N-[3-({2-[(三氟甲基)硫基]苯基}氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
185		N-[4-({3-[2-(甲氧基)苯基]-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉-1-基}磺酰基)苯基]乙酰胺
186		4-(3-{[4-(乙酰基氨基)苯基]磺酰基}-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉-1-基)苯甲酸

表1

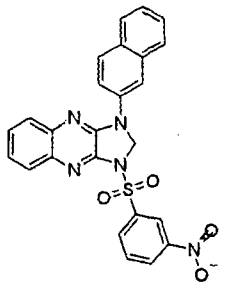
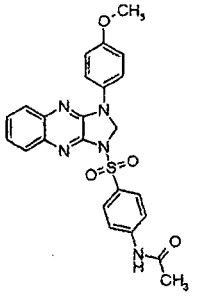
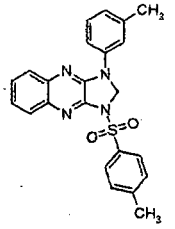
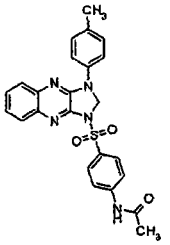
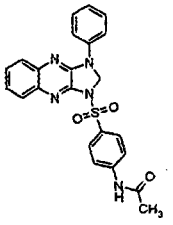
化合物编号	结构	名称
187		1-萘-2-基-3-[(3-硝基苯基)磺酰基]-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉
188		N-[4-({3-[4-(甲氧基)苯基]-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉-1-基}磺酰基)苯基]乙酰胺
189		1-(3-甲基苯基)-3-[(4-甲基苯基)磺酰基]-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉
190		N-(4-{[3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉-1-基]磺酰基}苯基)乙酰胺
191		N-{4-[(3-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉-1-基)磺酰基]苯基}乙酰胺

表 1

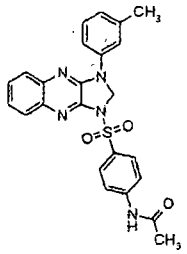
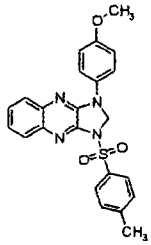
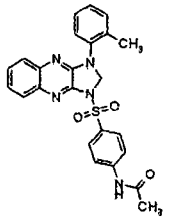
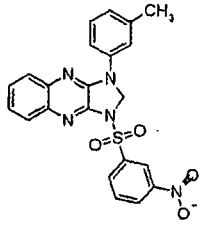
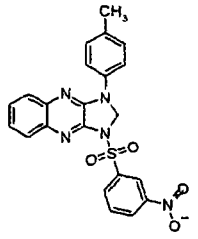
化合物编号	结构	名称
192		N-(4-{[3-(3-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉-1-基]磺酰基}苯基)乙酰胺
193		1-[4-(甲氧基)苯基]-3-[(4-甲基苯基)磺酰基]-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉
194		N-(4-{[3-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉-1-基]磺酰基}苯基)乙酰胺
195		1-(3-甲基苯基)-3-[(3-硝基苯基)磺酰基]-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉
196		1-(4-甲基苯基)-3-[(3-硝基苯基)磺酰基]-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉

表 1

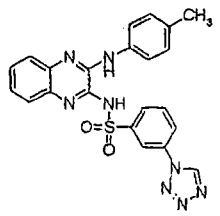
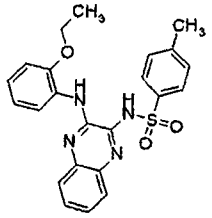
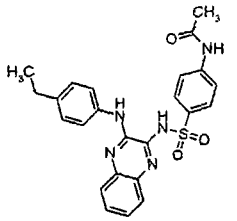
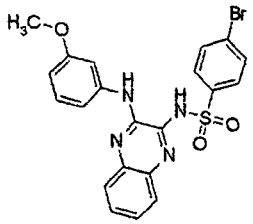
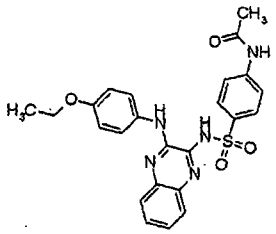
化合物编号	结构	名称
197		N-{3-[(4-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-3-(1H-四唑-1-基)苯磺酰胺
198		N-(3-{[2-(乙氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-甲基苯磺酰胺
199		N-{4-[({3-[(4-乙基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}乙酰胺
200		4-溴-N-(3-{[3-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
201		N-(4-{[(3-{[4-(乙氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)乙酰胺

表1

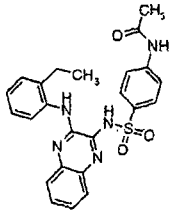
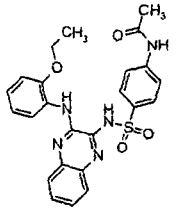
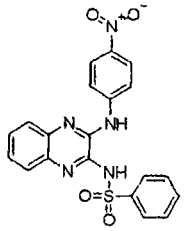
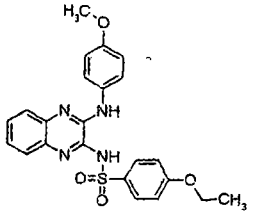
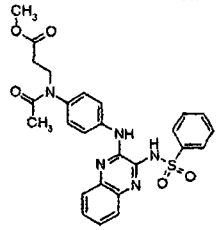
化合物编号	结构	名称
202		N-{4-[({3-[(2-乙基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}乙酰胺
203		N-(4-{[(3-{[2-(乙氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)乙酰胺
204		N-{3-[(4-硝基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
205		4-(乙氧基)-N-(3-{[4-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
206		N-乙酰基-N-[4-({3-[(苯基磺酰基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)苯基]-β-丙氨酸甲酯

表 1

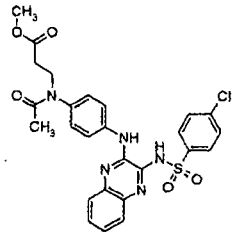
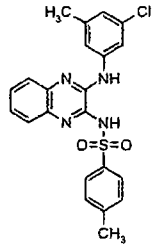
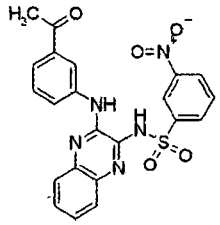
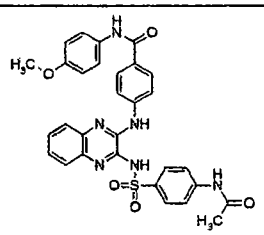
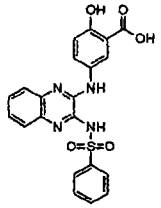
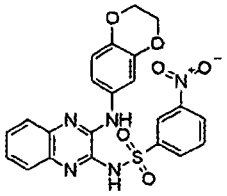
化合物编号	结构	名称
207		N-乙酰基-N-{4-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯基}-β-丙氨酸甲酯
208		N-{3-[(3-氯-5-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺
209		N-{3-[(3-乙酰基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-3-硝基苯磺酰胺
210		4-{[3-({[4-(乙酰基氨基)苯基]磺酰基}氨基)喹喔啉-2-基]氨基}-N-[4-(甲氧基)苯基]苯甲酰胺
211		2-羟基-5-({3-[(苯基磺酰基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)苯甲酸
212		N-[3-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基氨基)喹喔啉-2-基]-3-硝基苯磺酰胺

表 1

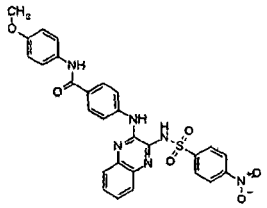
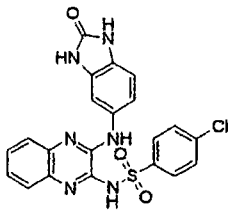
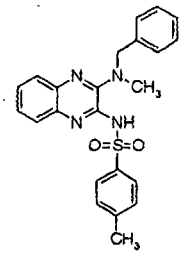
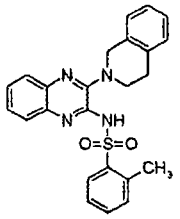
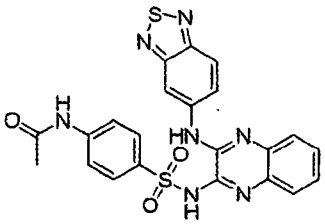
化合物编号	结构	名称
213		N-[4-(甲氧基)苯基]-4-[(3-{[(4-硝基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酰胺
214		4-氯-N-{3-[(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
215		4-甲基-N-{3-[甲基(苯基甲基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
216		N-[3-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)喹喔啉-2-基]-2-甲基苯磺酰胺
217		N-[4-({[3-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)喹喔啉-2-基]氨基}磺酰基)苯基]乙酰胺

表 1

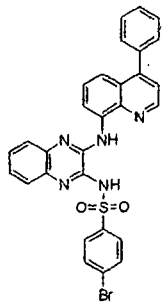
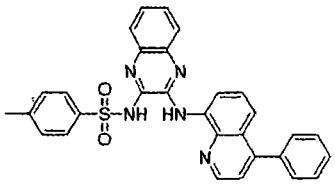
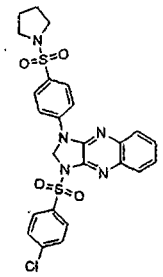
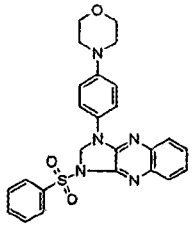
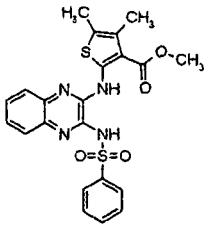
化合物编号	结构	名称
218		4-溴-N-{3-[(4-苯基喹啉-8-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
219		4-甲基-N-{3-[(4-苯基喹啉-8-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
220		1-[(4-氯苯基)磺酰基]-3-[4-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯基]-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉
221		1-(4-吗啉-4-基苯基)-3-(苯基磺酰基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉
222		4,5-二甲基-2-({3-[(苯基磺酰基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)噻吩-3-甲酸甲酯

表1

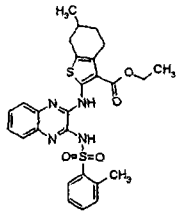
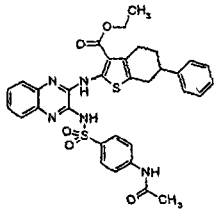
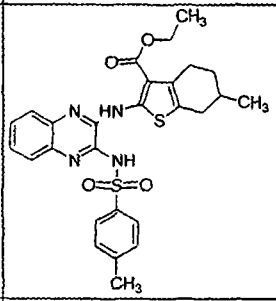
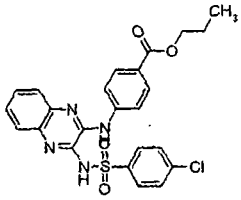
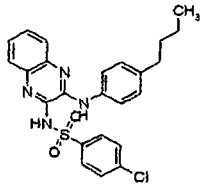
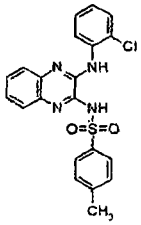
化合物编号	结构	名称
223		6-甲基-2-[(3-{[(2-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯
224		2-{[3-({[4-(乙酰基氨基)苯基]磺酰基}氨基)喹喔啉-2-基]氨基}-6-苯基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯
225		6-甲基-2-[(3-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯
226		4-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸丙酯
227		N-{3-[(4-丁基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-氯苯磺酰胺
228		N-{3-[(2-氯苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺

表1

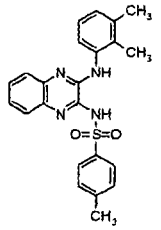
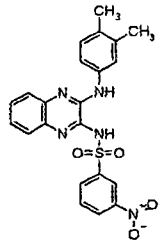
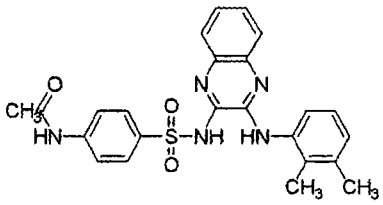
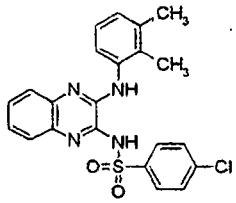
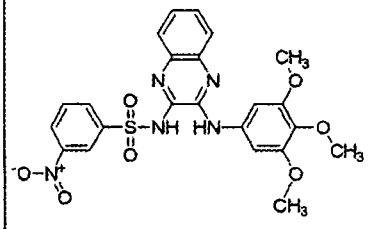
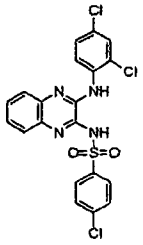
化合物编号	结构	名称
229		N-{3-[(2,3-二甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺
230		N-{3-[(3,4-二甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-3-硝基苯磺酰胺
231		N-{4-[({3-[(2,3-二甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}乙酰胺
232		4-氯-N-{3-[(2,3-二甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
233		3-硝基-N-(3-{[3,4,5-三(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
234		4-氯-N-{3-[(2,4-二氯苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺

表1

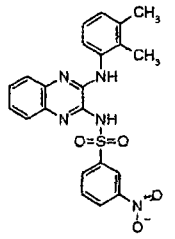
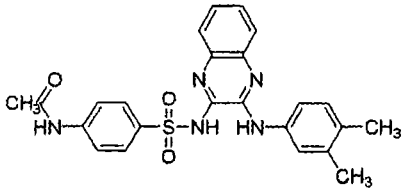
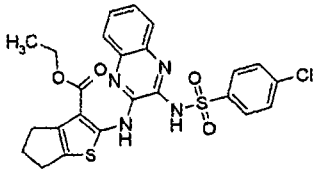
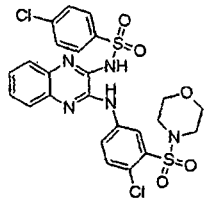
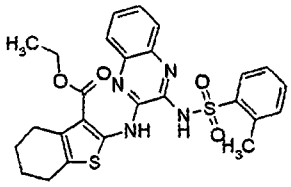
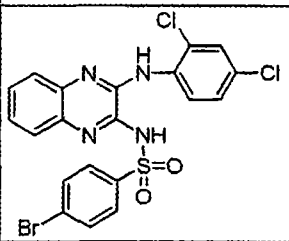
化合物编号	结构	名称
235		N-{3-[(2,3-二甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-3-硝基苯磺酰胺
236		N-{4-[({3-[(3,4-二甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}乙酰胺
237		2-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯
238		4-氯-N-(3-{[4-氯-3-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
239		2-[(3-{[(2-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯
240		4-溴-N-{3-[(2,4-二氯苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺

表 1

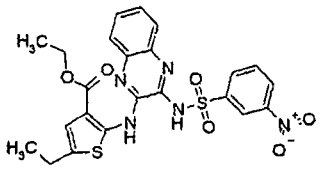
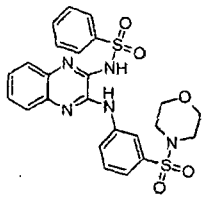
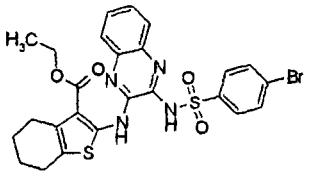
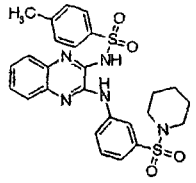
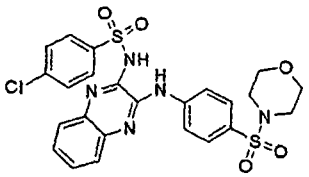
化合物编号	结构	名称
241		5-乙基-2-[(3-{[(3-硝基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]噻吩-3-甲酸乙酯
242		N-(3-{[3-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
243		2-[(3-{[(4-溴苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯
244		4-甲基-N-(3-{[3-(哌啶-1-基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
245		4-氯-N-(3-{[4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
246		4-氯-N-(3-{[3-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺

表 1

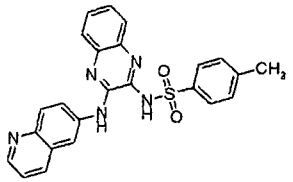
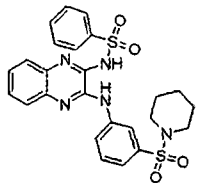
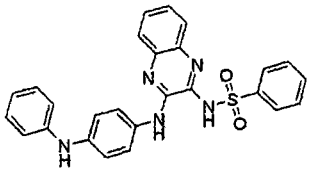
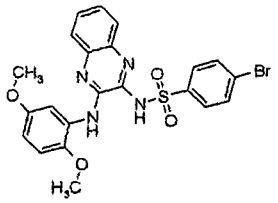
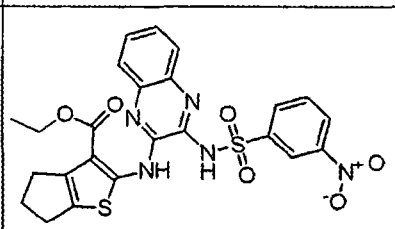
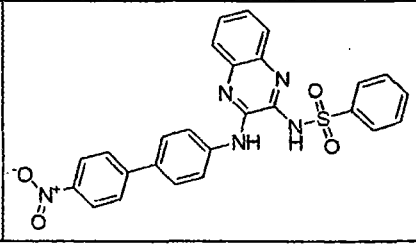
化合物编号	结构	名称
247		4-甲基-N-[3-(喹啉-6-基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
248		N-(3-{[3-(哌啶-1-基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
249		N-(3-{[4-(苯基氨基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
250		N-(3-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-溴苯磺酰胺
251		2-[(3-{[(3-硝基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯
252		N-{3-[(4'-硝基联苯-4-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺

表1

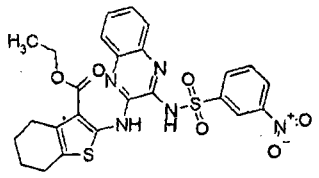
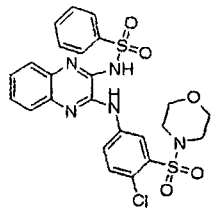
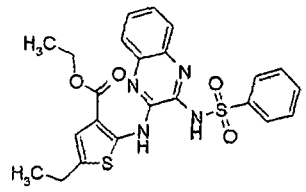
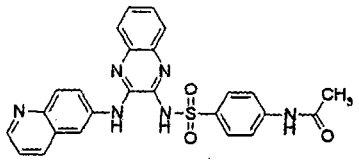
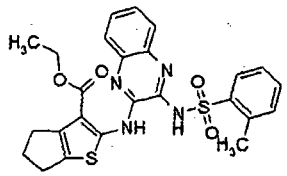
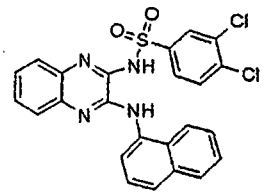
化合物编号	结构	名称
253		2-[(3-{[(3-硝基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯
254		N-(3-{[4-氯-3-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
255		5-乙基-2-({3-[(苯基磺酰基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)噻吩-3-甲酸乙酯
256		N-[4-({[3-(喹啉-6-基氨基)喹喔啉-2-基]氨基}磺酰基)苯基]乙酰胺
257		2-[(3-{[(2-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯
258		3,4-二氯-N-[3-(萘-1-基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺

表 1

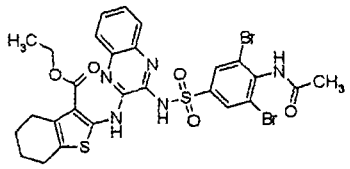
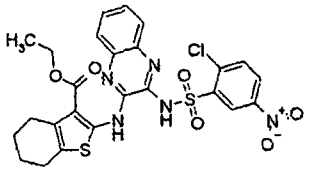
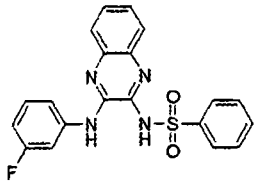
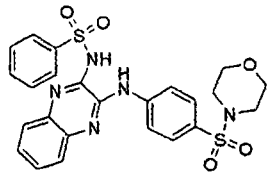
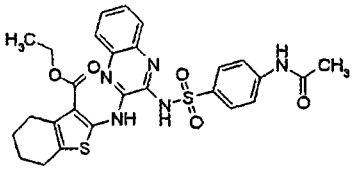
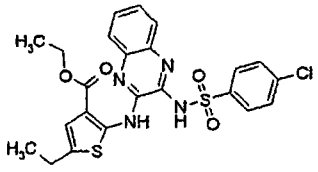
化合物编号	结构	名称
259		2-{[3-({[4-(乙酰基氨基)-3,5-二溴苯基]磺酰基}氨基)喹喔啉-2-基]氨基}-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯
260		2-[(3-{[(2-氯-5-硝基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯
261		N-{3-[(3-氟苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
262		N-(3-{[4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
263		2-{[3-({[4-(乙酰基氨基)苯基]磺酰基}氨基)喹喔啉-2-基]氨基}-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯
264		2-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]-5-乙基噻吩-3-甲酸乙酯

表1

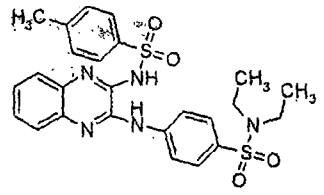
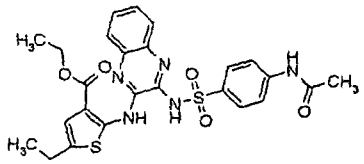
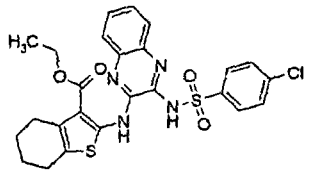
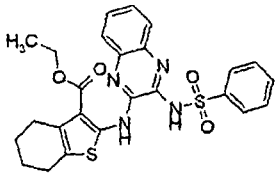
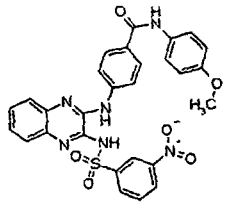
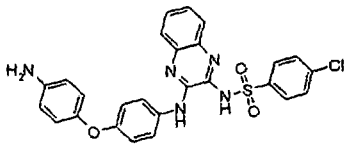
化合物编号	结构	名称
265		N,N-二乙基-4-[(3-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯磺酰胺
266		2-{[3-({[4-(乙酰基氨基)苯基]磺酰基}氨基)喹喔啉-2-基]氨基}-5-乙基噻吩-3-甲酸乙酯
267		2-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯
268		2-({3-[(苯基磺酰基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯
269		N-[4-(甲氧基)苯基]-4-[(3-{[(3-硝基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酰胺
270		N-[3-({4-[(4-氨基苯基)氧基]苯基}氨基)喹喔啉-2-基]-4-氯苯磺酰胺

表1

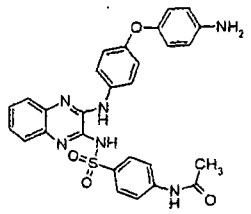
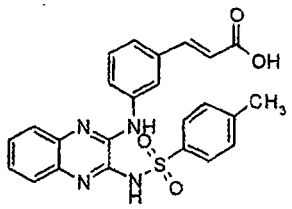
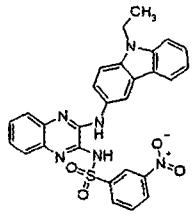
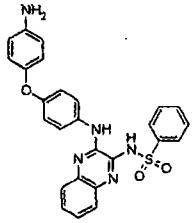
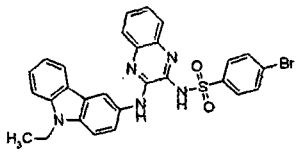
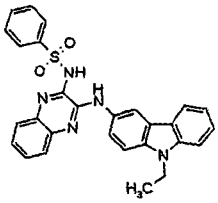
化合物编号	结构	名称
271		N-[4-({[3-({4-[(4-氨基苯基)氧基]苯基}氨基)喹喔啉-2-基]氨基}磺酰基)苯基]乙酰胺
272		(2E)-3-{3-[(3-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯基}丙-2-烯酸
273		N-{3-[(9-乙基-9H-咔唑-3-基)氨基]喹喔啉-2-基}-3-硝基苯磺酰胺
274		N-[3-({4-[(4-氨基苯基)氧基]苯基}氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
275		4-溴-N-{3-[(9-乙基-9H-咔唑-3-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
276		N-{3-[(9-乙基-9H-咔唑-3-基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺

表1

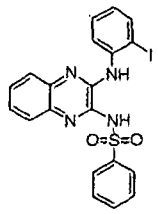
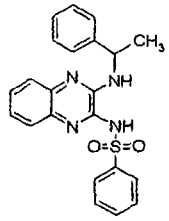
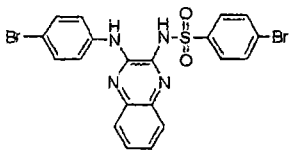
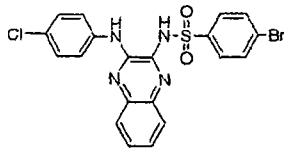
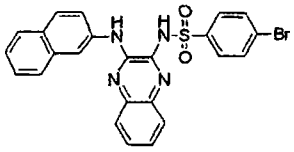
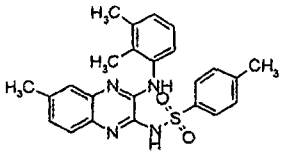
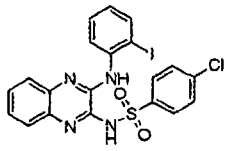
化合物编号	结构	名称
277		N-{3-[(2-碘苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
278		N-{3-[(1-苯基乙基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
279		4-溴-N-{3-[(4-溴苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
280		4-溴-N-{3-[(4-氯苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
281		4-溴-N-[3-(萘-2-基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
282		N-{3-[(2,3-二甲基苯基)氨基]-6-甲基喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺
283		4-氯-N-{3-[(2-碘苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺

表1

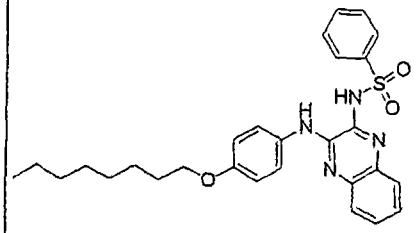
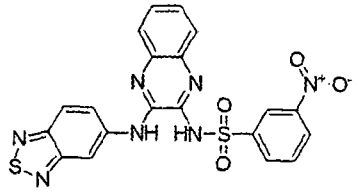
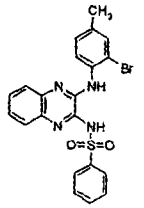
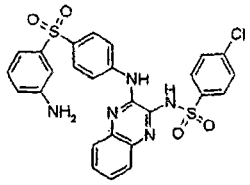
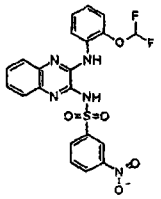
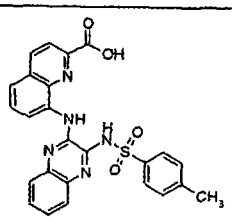
化合物编号	结构	名称
284		N-(3-{[4-(辛氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
285		N-[3-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)喹喔啉-2-基]-3-硝基苯磺酰胺
286		N-{3-[(2-溴-4-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
287		N-[3-({4-[(3-氨基苯基)磺酰基]苯基}氨基)喹喔啉-2-基]-4-氯苯磺酰胺
288		N-[3-({2-[(二氟甲基)氧基]苯基}氨基)喹喔啉-2-基]-3-硝基苯磺酰胺
289		8-[(3-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]喹啉-2-甲酸

表 1

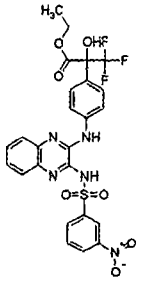
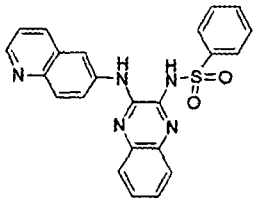
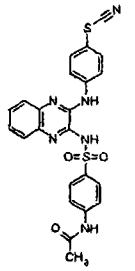
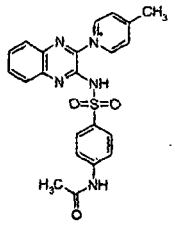
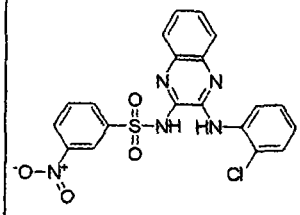
化合物编号	结构	名称
290		3,3,3-三氟-2-羟基-2-{4-[(3-{[(3-硝基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯基}丙酸乙酯
291		N-[3-(喹啉-6-基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
292		4-{[3-({[4-(乙酰基氨基)苯基]磺酰基}氨基)喹喔啉-2-基]氨基}苯基硫氰酸酯
293		1-[3-({[4-(乙酰基氨基)苯基]磺酰基}氨基)喹喔啉-2-基]-4-甲基吡啶鎓
294		N-{3-[(2-氯苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-3-硝基苯磺酰胺

表 1

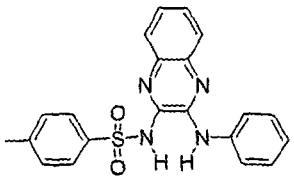
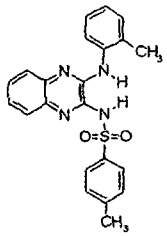
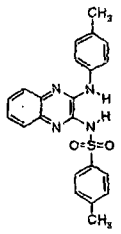
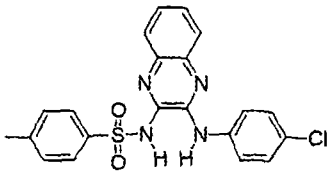
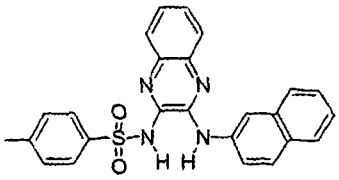
化合物编号	结构	名称
295		4-甲基-N-[3-(苯基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
296		4-甲基-N-{3-[(2-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
297		4-甲基-N-{3-[(4-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
298		N-{3-[(4-氯苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺
299		4-甲基-N-[3-(萘-2-基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺

表1

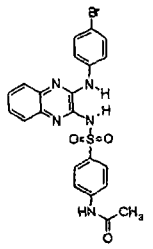
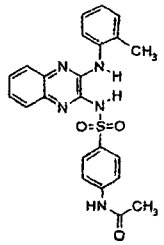
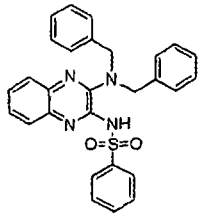
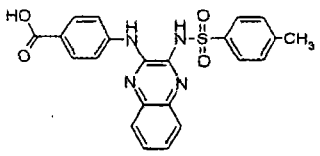
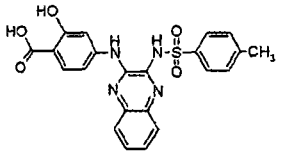
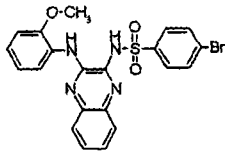
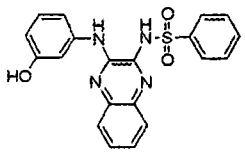
化合物编号	结构	名称
300		N-{4-[({3-[(4-溴苯基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}乙酰胺
301		N-{4-[({3-[(2-甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}乙酰胺
302		N-{3-[双(苯基甲基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
303		4-[(3-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸
304		2-羟基-4-[(3-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸
305		4-溴-N-(3-{[2-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
306		N-{3-[(3-羟基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺

表1

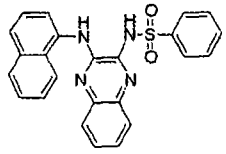
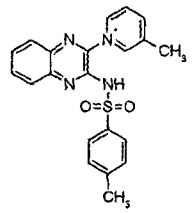
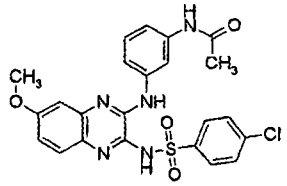
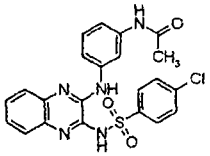
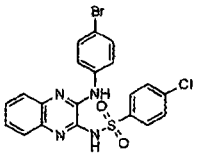
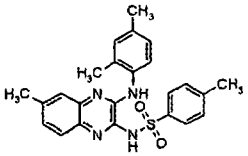
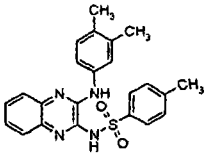
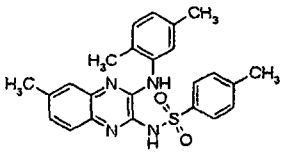
化合物编号	结构	名称
307		N-[3-(萘-1-基氨基)喹喔啉-2-基]苯磺酰胺
308		3-甲基-1-(3-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)吡啶鎓
309		N-(3-{[3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}-7-(甲氧基)喹喔啉-2-基]氨基}苯基)乙酰胺
310		N-{3-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯基}乙酰胺
311		N-{3-[(4-溴苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-氯苯磺酰胺
312		N-{3-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-6-甲基喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺
313		N-{3-[(3,4-二甲基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺
314		N-{3-[(2,5-二甲基苯基)氨基]-6-甲基喹喔啉-2-基}-4-甲基苯磺酰胺

表 1

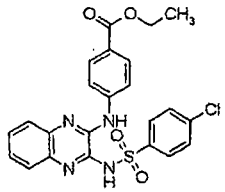
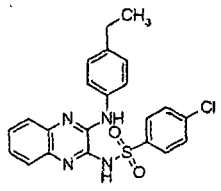
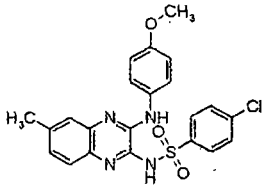
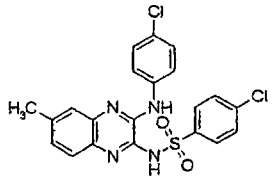
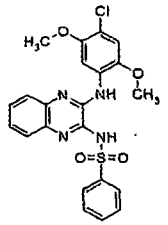
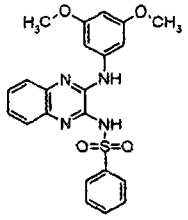
化合物编号	结构	名称
315		4-[(3-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]苯甲酸乙酯
316		4-氯-N-{3-[(4-乙基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
317		4-氯-N-(6-甲基-3-{[4-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
318		4-氯-N-{3-[(4-氯苯基)氨基]-6-甲基喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
319		N-(3-{[4-氯-2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
320		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺

表 1

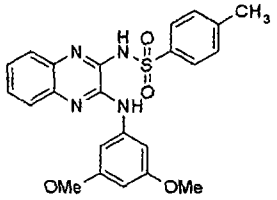
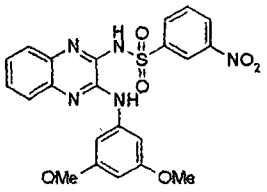
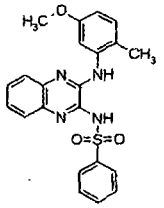
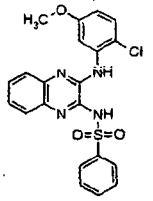
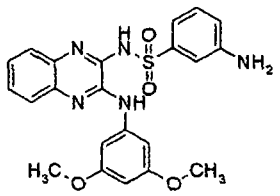
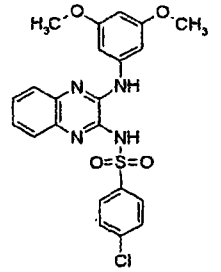
化合物编号	结构	名称
321		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-甲基苯磺酰胺
322		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺
323		N-(3-{[2-甲基-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
324		N-[3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)-喹喔啉-2-基]-苯磺酰胺
325		3-氨基-N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
326		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-氯苯磺酰胺

表 1

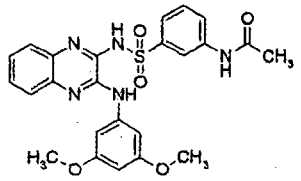
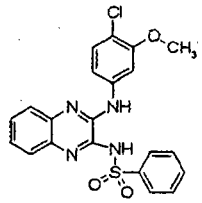
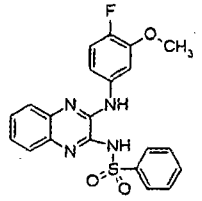
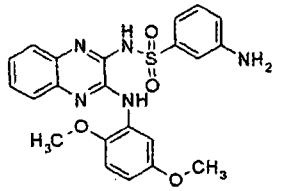
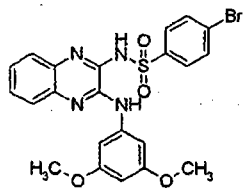
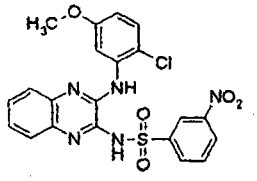
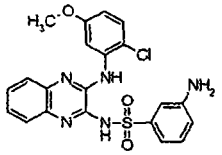
化合物编号	结构	名称
327		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)乙酰胺
328		N-(3-{[4-氯-3-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
329		N-(3-{[4-氟-3-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
330		3-氨基-N-(3-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
331		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-溴苯磺酰胺
332		N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺
333		3-氨基-N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺

表1

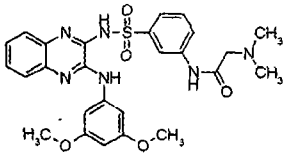
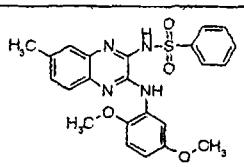
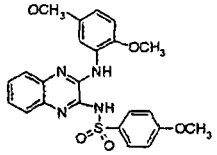
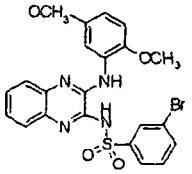
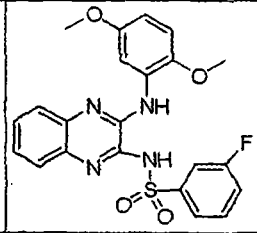
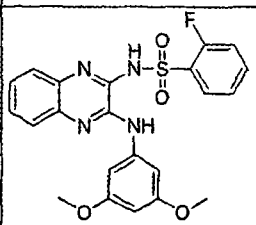
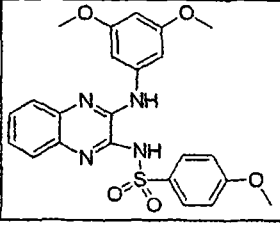
化合物编号	结构	名称
334		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-,N-2-二甲基甘氨酰胺
335		N-(3-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}-7-甲基喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
336		N-(3-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-(甲氧基)苯磺酰胺
337		N-(3-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-溴苯磺酰胺
338		N-(3-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-氟苯磺酰胺
339		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-2-氟苯磺酰胺
340		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-(甲氧基)苯磺酰胺

表1

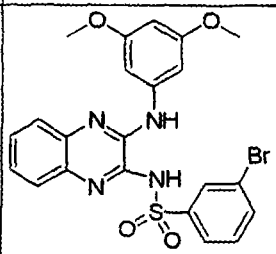
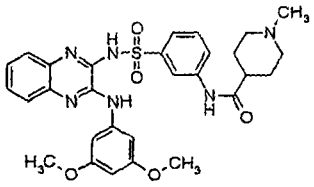
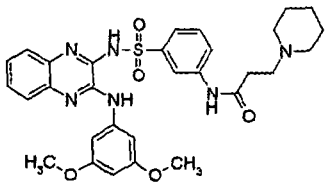
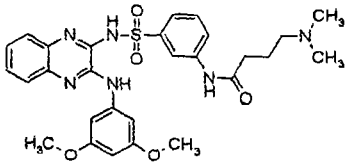
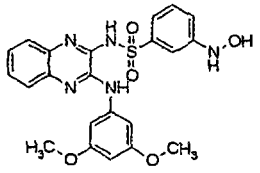
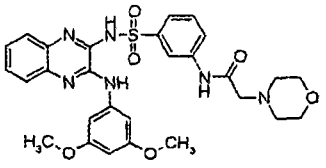
化合物编号	结构	名称
341		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-溴苯磺酰胺
342		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺
343		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-哌啶-1-基丙酰胺
344		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-(二甲基氨基)丁酰胺
345		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(羟基氨基)苯磺酰胺
346		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-吗啉-4-基乙酰胺

表 1

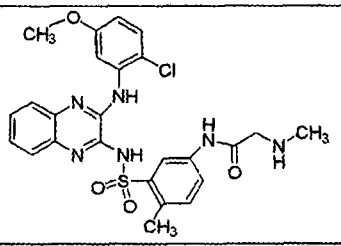
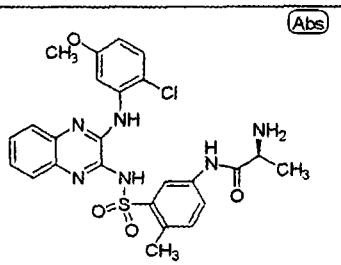
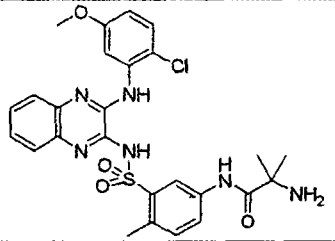
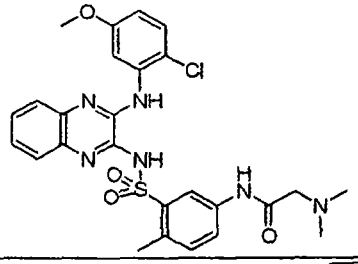
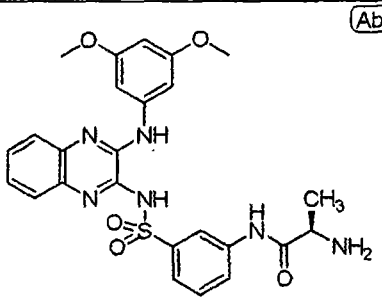
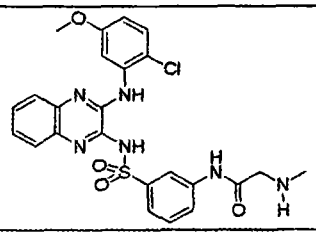
化合物编号	结构	名称
347		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-4-甲基苯基)-N-2-甲基甘氨酰胺
348		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-4-甲基苯基)-L-丙氨酰胺
349		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-4-甲基苯基)-2-甲基丙氨酰胺
350		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-4-甲基苯基)-N-2-,N-2-二甲基甘氨酰胺
351		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-D-丙氨酰胺
352		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基甘氨酰胺

表 1

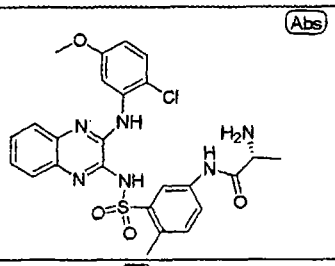
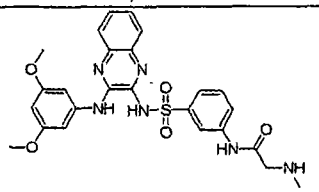
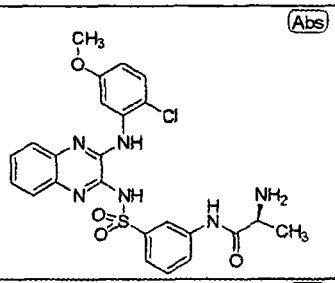
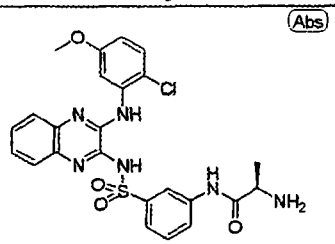
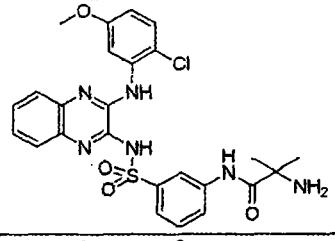
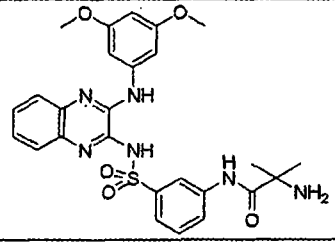
化合物编号	结构	名称
353		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-4-甲基苯基)-D-丙氨酰胺
354		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基甘氨酰胺
355		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-L-丙氨酰胺
356		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-D-丙氨酰胺
357		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基丙氨酰胺
358		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基丙氨酰胺

表1

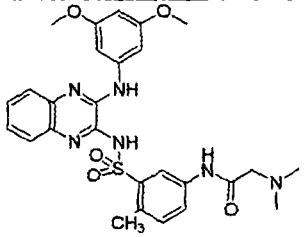
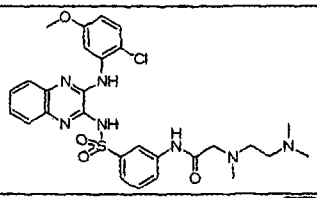
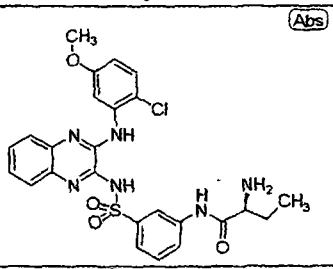
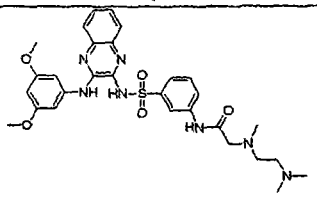
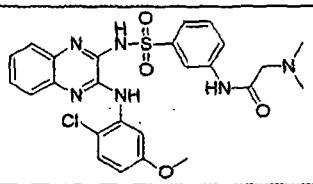
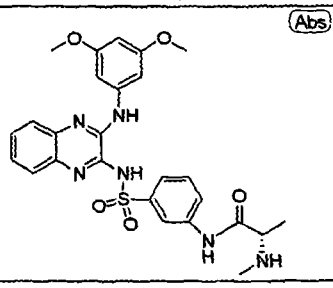
化合物编号	结构	名称
359		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-4-甲基苯基)-N-2-,N-2-二甲基甘氨酰胺
360		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-2-甲基甘氨酰胺
361		(2S)-2-氨基-N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)丁酰胺
362		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-2-甲基甘氨酰胺
363		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-,N-2-二甲基甘氨酰胺
364		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基-L-丙氨酰胺

表1

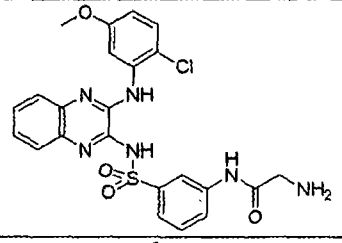
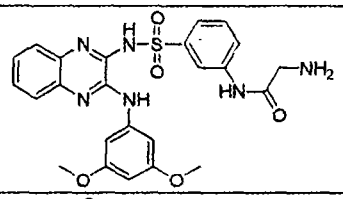
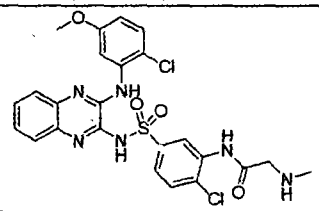
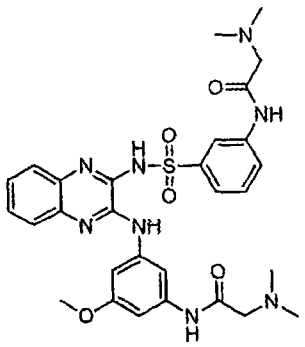
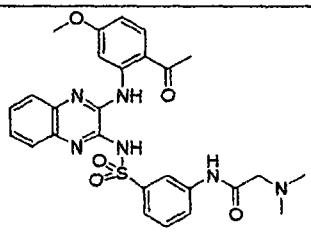
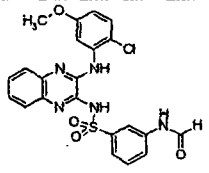
化合物编号	结构	名称
365		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)甘氨酰胺
366		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)甘氨酰胺
367		N-(2-氯-5-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基甘氨酰胺
368		2-(二甲基氨基)-N-(3-(N-(3-(3-(2-(二甲基氨基)乙酰氨基)-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺
369		N-(3-{[(3-{[2-乙酰基-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-,N-2-二甲基甘氨酰胺
370		N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(甲酰基氨基)苯磺酰胺

表 1

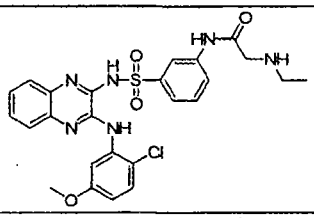
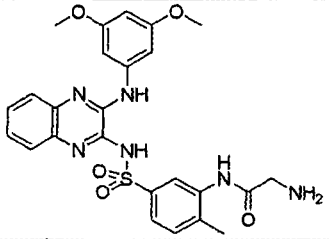
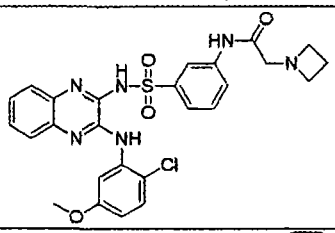
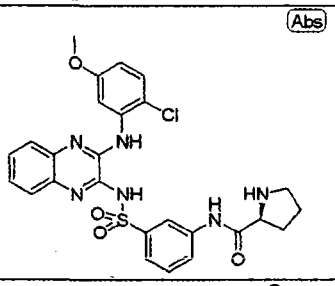
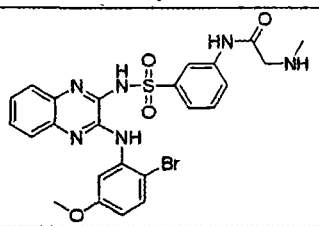
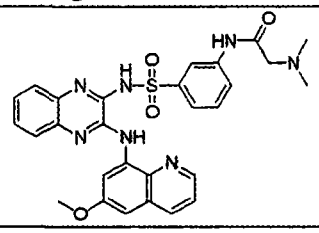
化合物编号	结构	名称
371		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-乙基甘氨酰胺
372		N-(5-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-2-甲基苯基)甘氨酰胺
373		2-氮杂环丁烷-1-基-N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)乙酰胺
374		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-L-脯氨酰胺
375		N-(3-{[(3-{[2-溴-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基甘氨酰胺
376		N-2-,N-2-二甲基-N-(3-{[(3-{[6-(甲氧基)喹啉-8-基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)甘氨酰胺

表 1

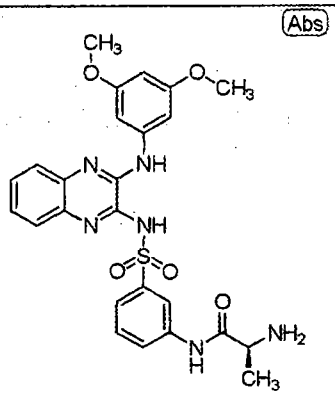
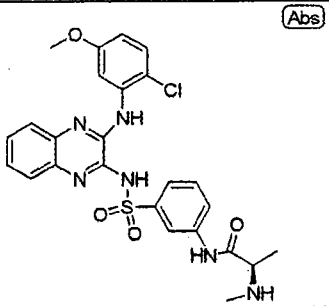
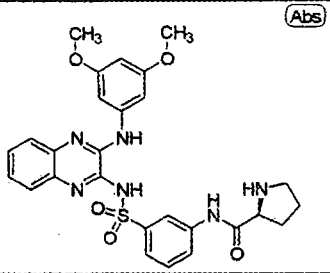
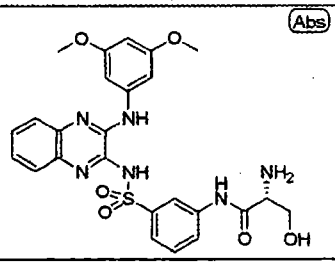
化合物编号	结构	名称
377		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-L-丙氨酰胺
378		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基-D-丙氨酰胺
379		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-L-脯氨酰胺
380		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-D-丝氨酰胺

表1

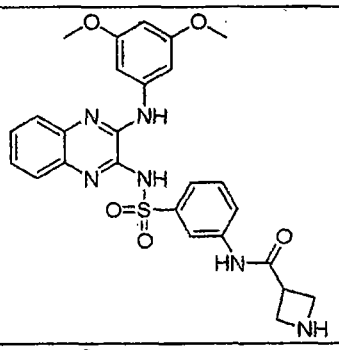
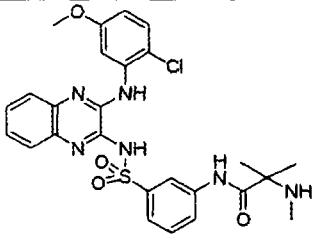
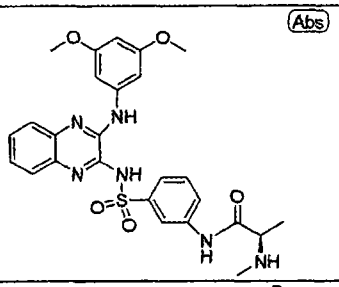
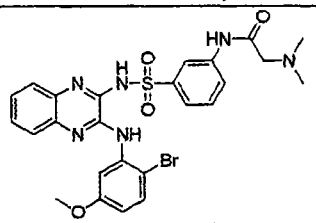
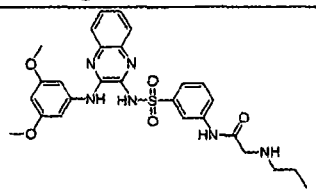
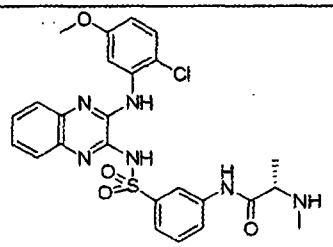
化合物编号	结构	名称
381		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺
382		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-,2-二甲基丙氨酰胺
383		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基-D-丙氨酰胺
384		N-(3-{[(3-{[2-溴-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-,N-2-二甲基甘氨酰胺
385		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-丙基甘氨酰胺
386		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基-L-丙氨酰胺

表 1

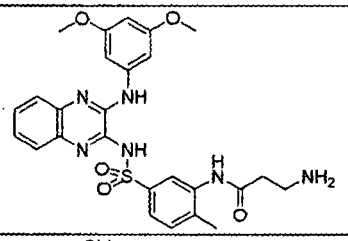
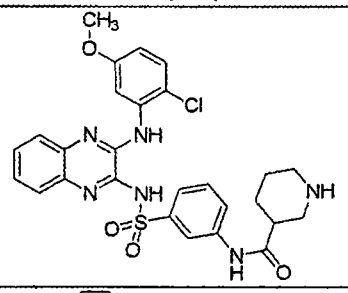
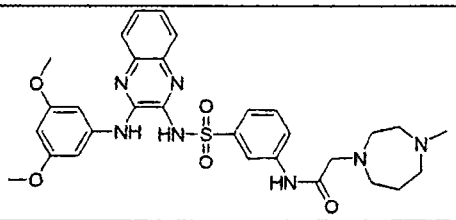
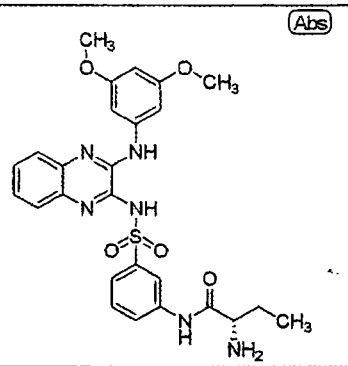
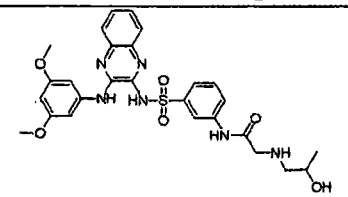
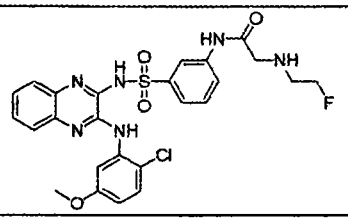
化合物编号	结构	名称
387		N-(5-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-2-甲基苯基)-β-丙氨酰胺
388		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)哌啶-3-甲酰胺
389		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺
390		(2S)-2-氨基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)丁酰胺
391		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(2-羟基丙基)甘氨酰胺
392		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(2-氟乙基)甘氨酰胺

表 1

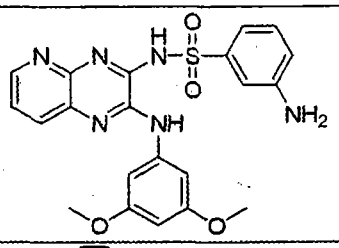
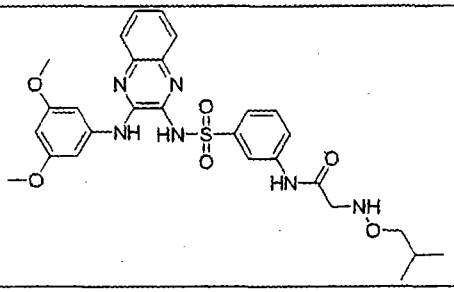
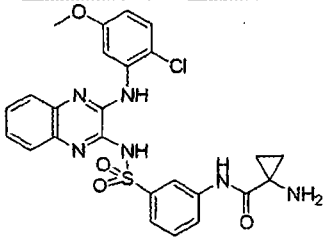
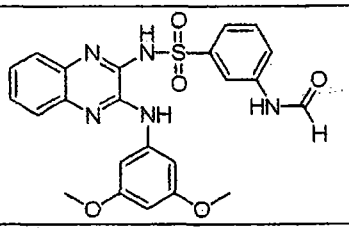
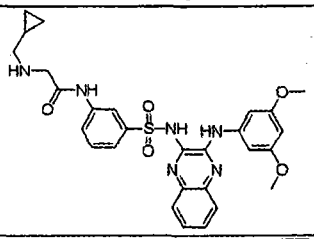
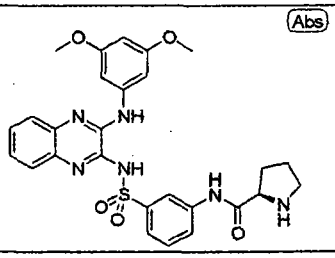
化合物编号	结构	名称
393		3-氨基-N-(2-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)苯磺酰胺
394		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[(2-甲基丙基)氧基]甘氨酰胺
395		1-氨基-N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)环丙烷甲酰胺
396		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(甲酰基氨基)苯磺酰胺
397		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(环丙基甲基)甘氨酰胺
398		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-D-脯氨酰胺

表 1

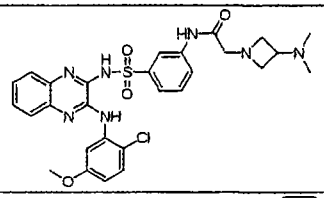
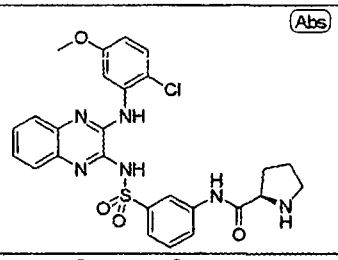
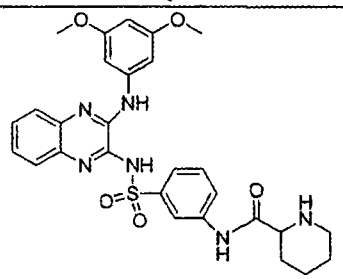
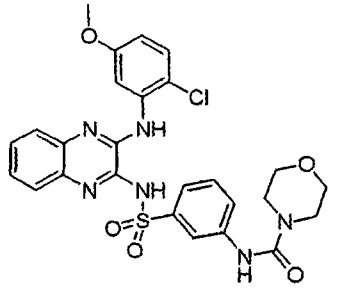
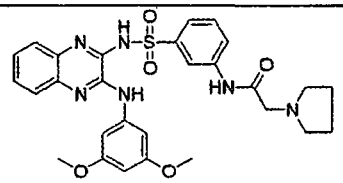
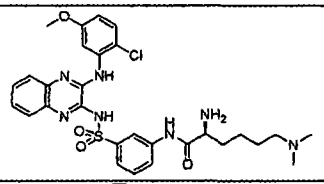
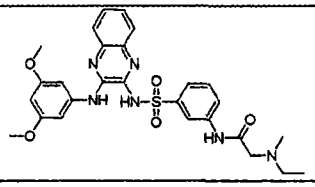
化合物编号	结构	名称
399		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]乙酰胺
400		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-D-脯氨酰胺
401		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)哌啶-2-甲酰胺
402		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)吗啉-4-甲酰胺
403		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-吡咯烷-1-基乙酰胺
404		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-6-,N-6-二甲基-L-赖氨酰胺
405		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-乙基-N-2-甲基甘氨酰胺

表1

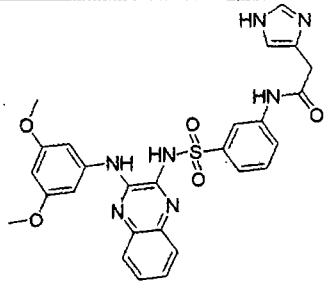
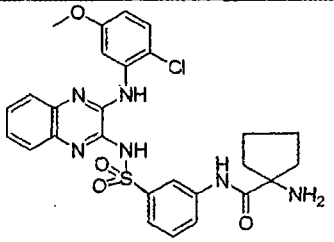
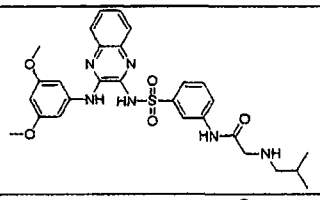
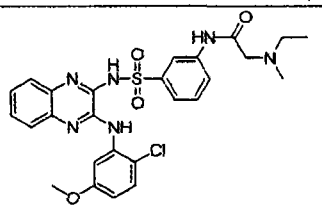
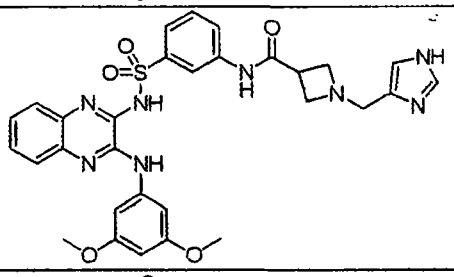
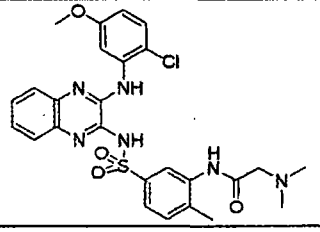
化合物编号	结构	名称
406		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(1H-咪唑-4-基)乙酰胺
407		1-氨基-N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)环戊烷甲酰胺
408		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(2-甲基丙基)甘氨酰胺
409		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-乙基-N-2-甲基甘氨酰胺
410		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-(1H-咪唑-4-基甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺
411		N-(5-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-2-甲基苯基)-N-2-,N-2-二甲基甘氨酰胺

表1

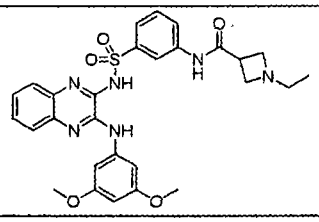
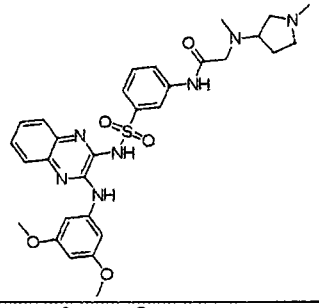
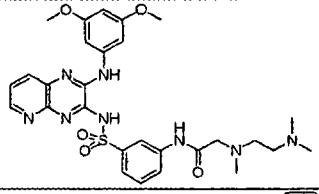
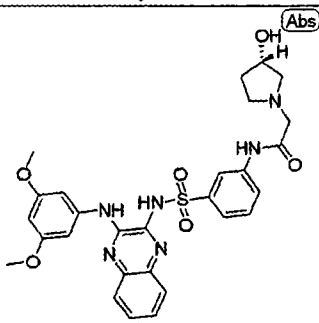
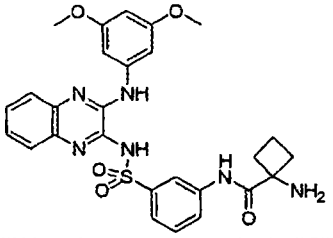
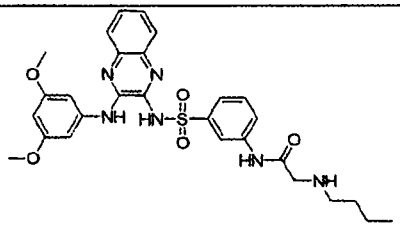
化合物编号	结构	名称
412		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-乙基氮杂环丁烷-3-甲酰胺
413		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基-N-2-(1-甲基吡咯烷-3-基)甘氨酰胺
414		N-(3-{[(2-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-2-甲基甘氨酰胺
415		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]乙酰胺
416		1-氨基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)环丁烷甲酰胺
417		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-丁基甘氨酰胺

表 1

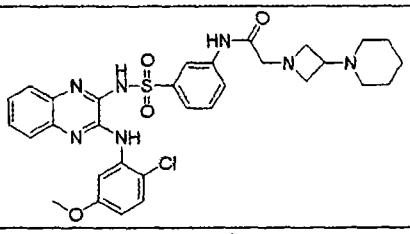
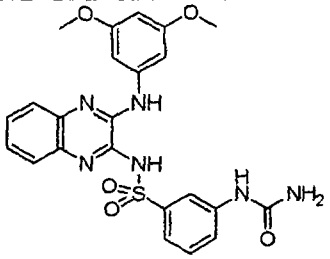
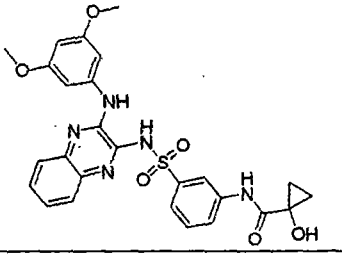
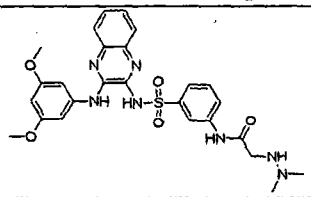
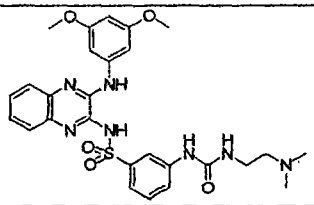
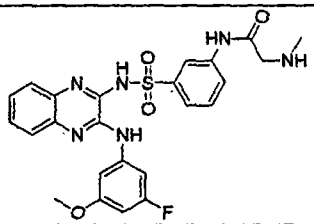
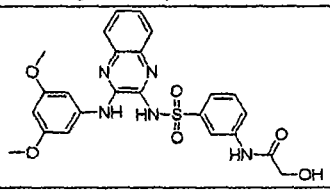
化合物编号	结构	名称
418		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(3-哌啶-1-基氮杂环丁烷-1-基)乙酰胺
419		3-[(氨基羰基)氨基]-N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
420		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-羟基环丙烷甲酰胺
421		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2,2-二甲基肼基)乙酰胺
422		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-[({[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}羰基)氨基]苯磺酰胺
423		N-(3-{[(3-{[3-氟-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基甘氨酰胺
424		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-羟基乙酰胺

表1

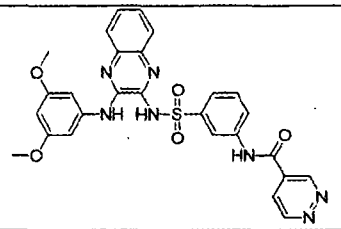
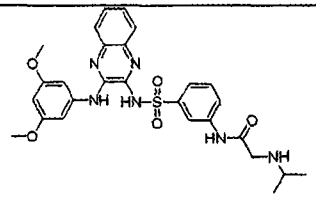
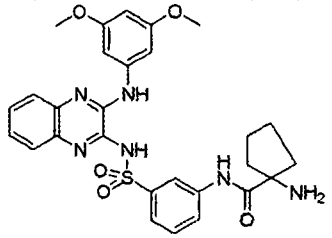
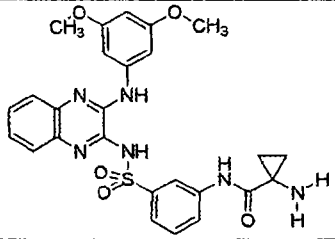
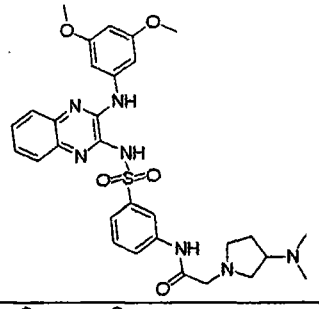
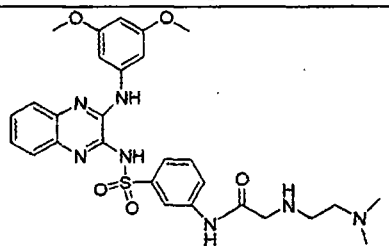
化合物编号	结构	名称
425		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)哒嗪-4-甲酰胺
426		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(1-甲基乙基)甘氨酰胺
427		1-氨基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)环戊烷甲酰胺
428		1-氨基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)环丙烷甲酰胺
429		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]乙酰胺
430		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[2-(二甲基氨基)乙基]甘氨酰胺

表 1

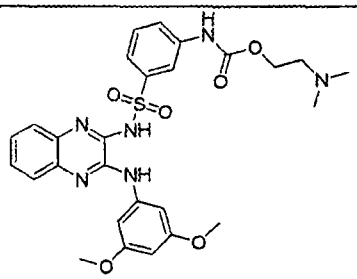
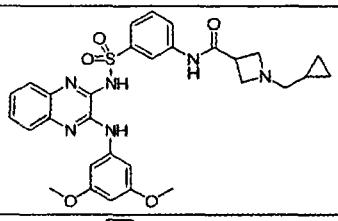
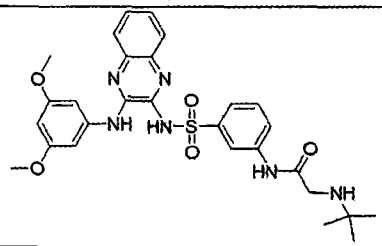
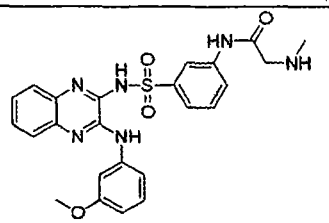
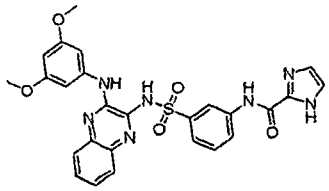
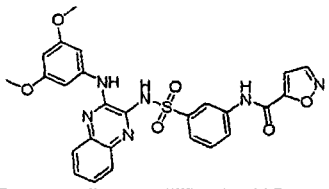
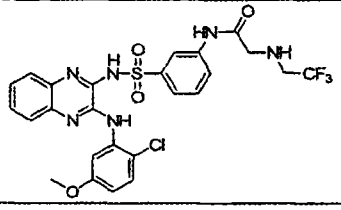
化合物编号	结构	名称
431		(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)氨基甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯
432		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-(环丙基甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺
433		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(1,1-二甲基乙基)甘氨酰胺
434		N-2-甲基-N-(3-{[(3-{[3-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)甘氨酰胺
435		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1H-咪唑-2-甲酰胺
436		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)异噁唑-5-甲酰胺
437		N-(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(2,2,2-三氟乙基)甘氨酰胺

表 1

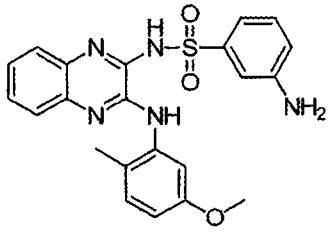
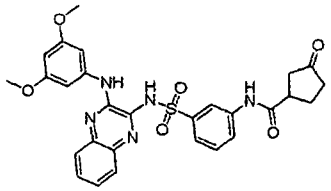
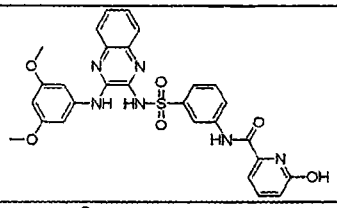
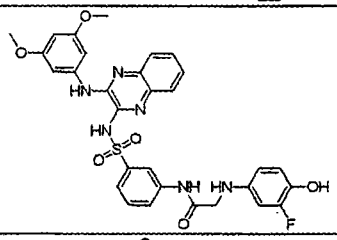
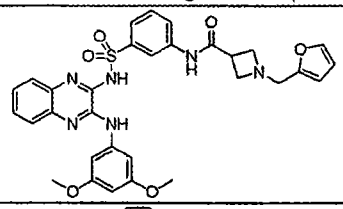
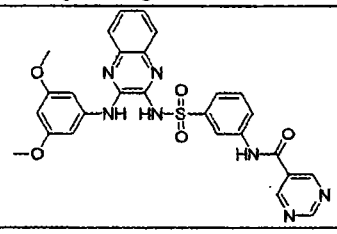
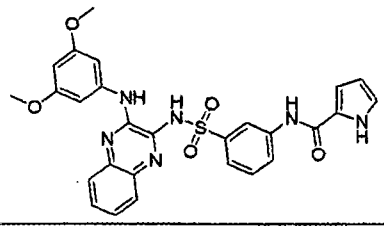
化合物编号	结构	名称
438		3-氨基-N-(3-{[2-甲基-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
439		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-氧代环戊烷甲酰胺
440		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-6-羟基吡啶-2-甲酰胺
441		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(3-氟-4-羟基苯基)甘氨酰胺
442		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-(呋喃-2-基甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺
443		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)嘧啶-5-甲酰胺
444		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1H-吡咯-2-甲酰胺

表 1

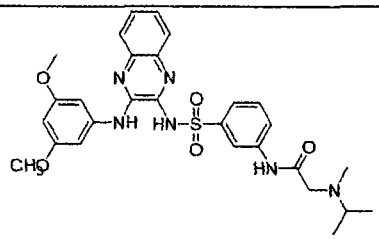
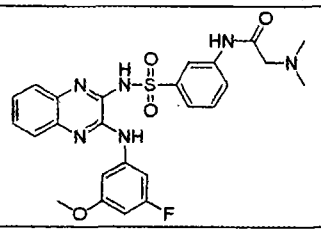
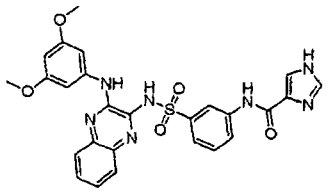
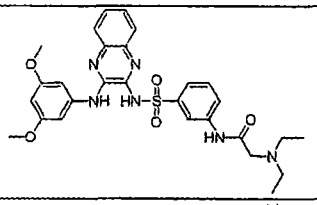
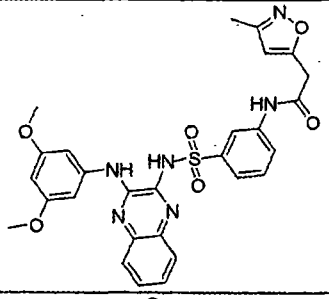
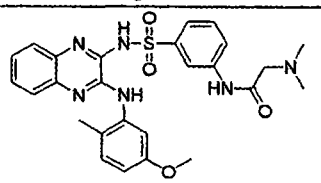
化合物编号	结构	名称
445		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基-N-2-(1-甲基乙基)甘氨酰胺
446		N-(3-{[(3-{[3-氟-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-,N-2-二甲基甘氨酰胺
447		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1H-咪唑-4-甲酰胺
448		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-,N-2-二乙基甘氨酰胺
449		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(3-甲基异噁唑-5-基)乙酰胺
450		N-2-,N-2-二甲基-N-(3-{[(3-{[2-甲基-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)甘氨酰胺

表1

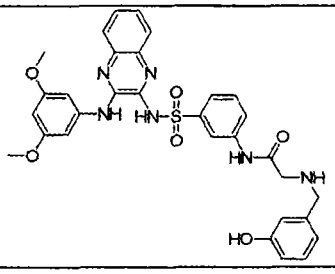
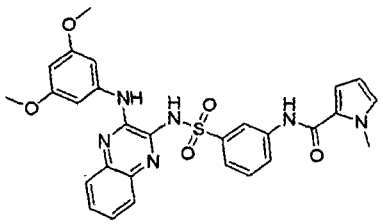
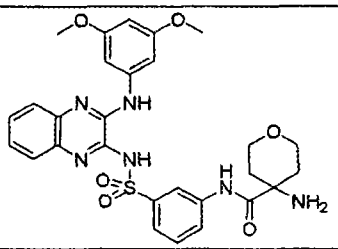
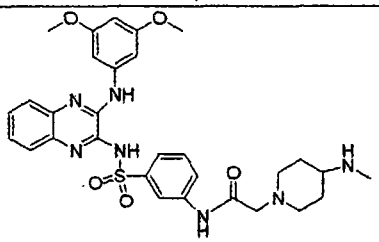
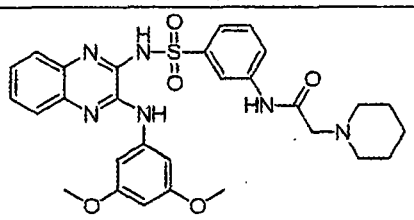
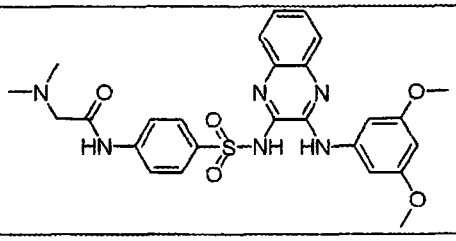
化合物编号	结构	名称
451		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[(3-羟基苯基)甲基]甘氨酰胺
452		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺
453		4-氨基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺
454		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[4-(甲基氨基)哌啶-1-基]乙酰胺
455		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-哌啶-1-基乙酰胺
456		N-(4-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-,N-2-二甲基甘氨酰胺

表1

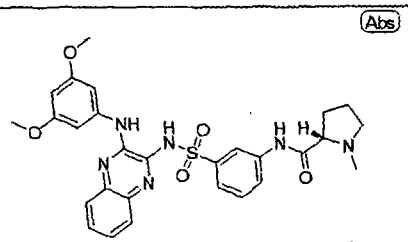
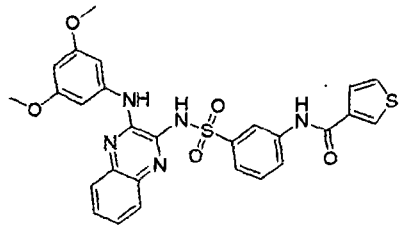
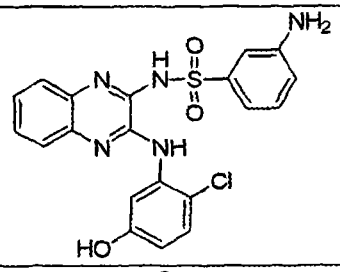
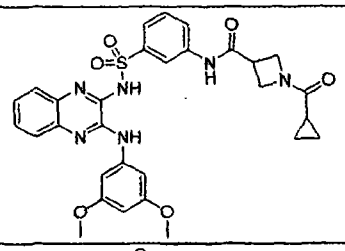
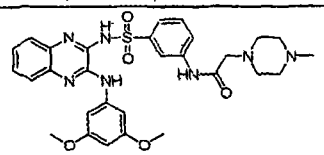
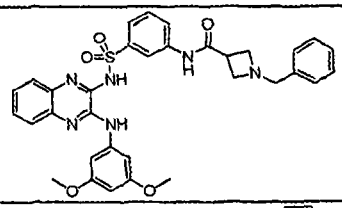
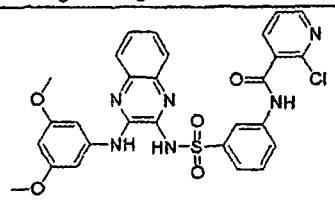
化合物编号	结构	名称
457		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-甲基-L-脯氨酰胺
458		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)噻吩-3-甲酰胺
459		3-氨基-N-{3-[(2-氯-5-羟基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}苯磺酰胺
460		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-(环丙基羰基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺
461		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺
462		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-(苯基甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺
463		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-氯吡啶-3-甲酰胺

表1

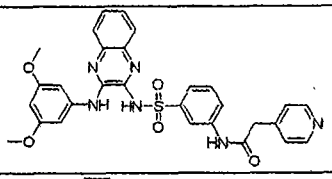
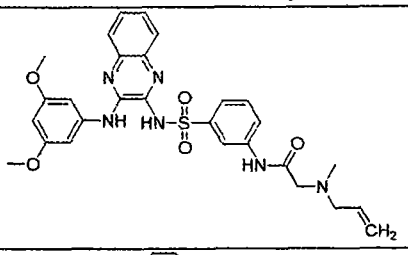
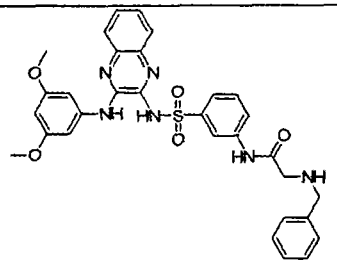
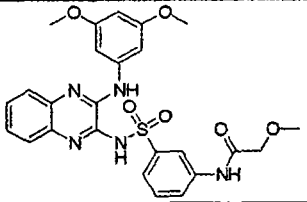
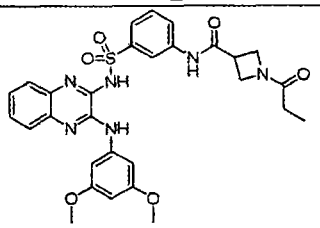
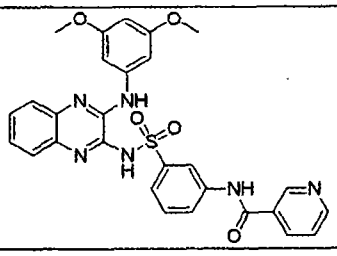
化合物编号	结构	名称
464		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-吡啶-4-基乙酰胺
465		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基-N-2-丙-2-烯-1-基甘氨酰胺
466		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(苯基甲基)甘氨酰胺
467		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(甲氧基)乙酰胺
468		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-丙酰基氮杂环丁烷-3-甲酰胺
469		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)吡啶-3-甲酰胺

表1

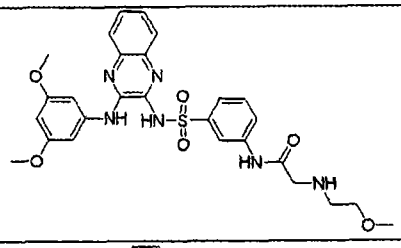
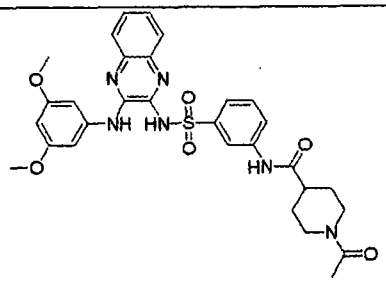
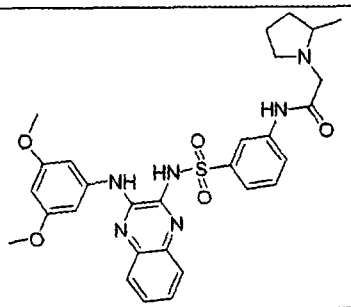
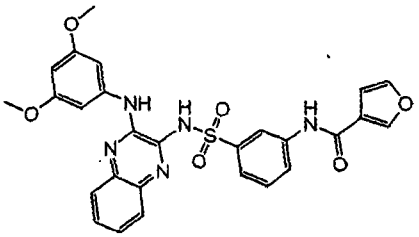
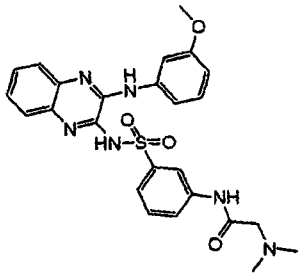
化合物编号	结构	名称
470		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[2-(甲氧基)乙基]甘氨酰胺
471		1-乙酰基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)哌啶-4-甲酰胺
472		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-甲基吡咯烷-1-基)乙酰胺
473		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)呋喃-3-甲酰胺
474		N-2-,N-2-二甲基-N-(3-{[(3-{[3-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)甘氨酰胺

表1

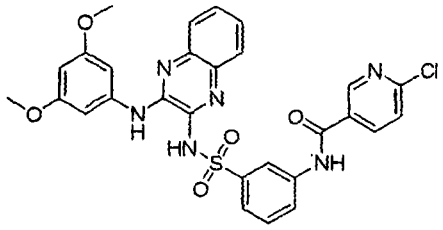
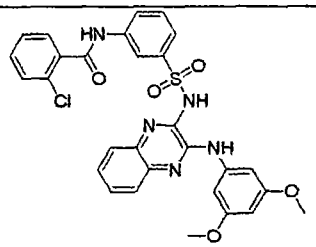
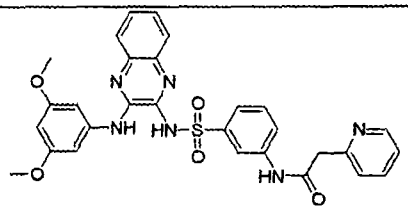
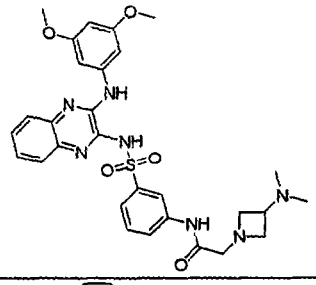
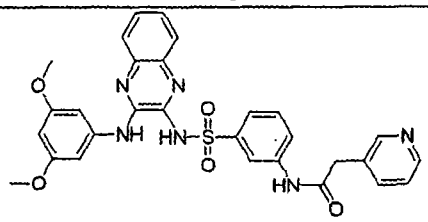
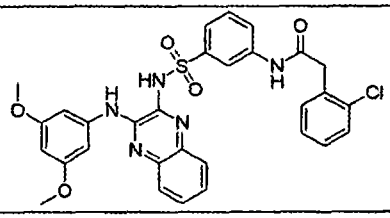
化合物编号	结构	名称
475		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-6-氯吡啶-3-甲酰胺
476		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-氯苯甲酰胺
477		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-吡啶-2-基乙酰胺
478		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]乙酰胺
479		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-吡啶-3-基乙酰胺
480		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-氯苯基)乙酰胺

表 I

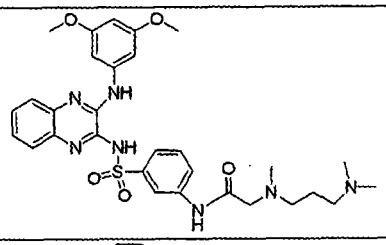
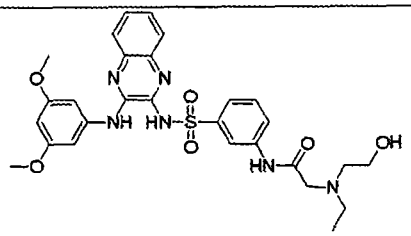
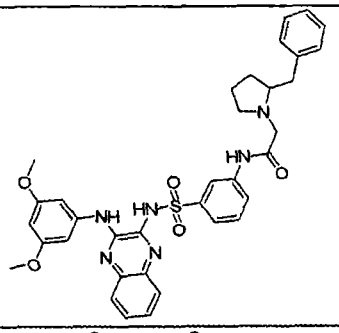
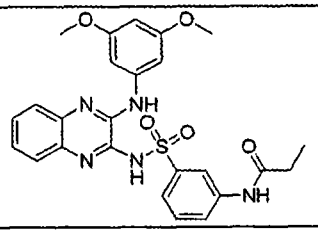
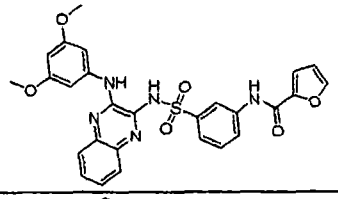
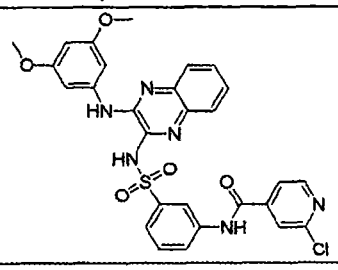
化合物编号	结构	名称
481		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[3-(二甲基氨基)丙基]-N-2-甲基甘氨酰胺
482		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-乙基-N-2-(2-羟基乙基)甘氨酰胺
483		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[2-(苯基甲基)吡咯烷-1-基]乙酰胺
484		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)丙酰胺
485		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)呋喃-2-甲酰胺
486		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-氯吡啶-4-甲酰胺

表1

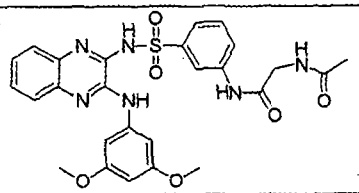
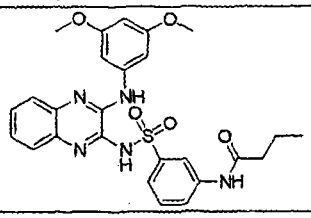
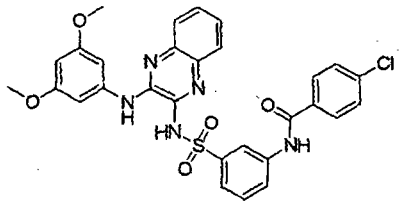
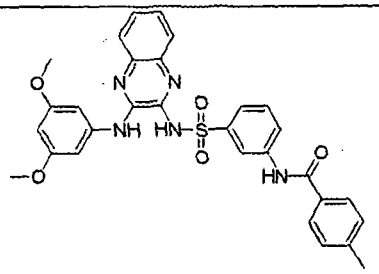
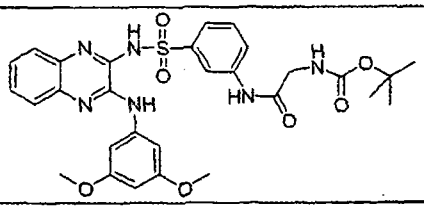
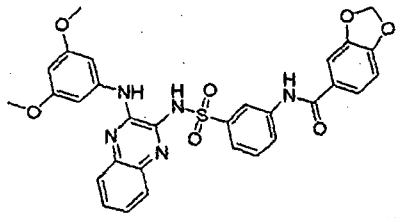
化合物编号	结构	名称
487		N-2-乙酰基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)甘氨酰胺
488		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)丁酰胺
489		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-氯苯甲酰胺
490		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-甲基苯甲酰胺
491		{2-[(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)氨基]-2-氧代乙基}氨基甲酸(1,1-二甲基乙酯)
492		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰胺

表 1

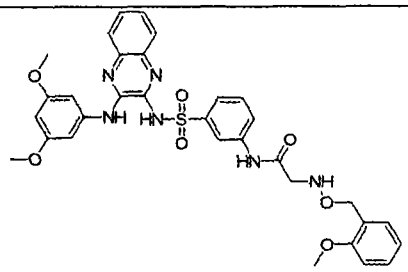
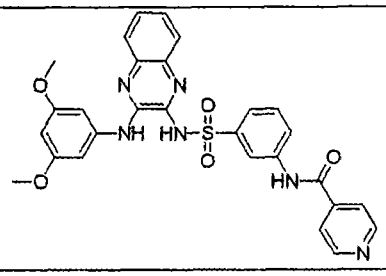
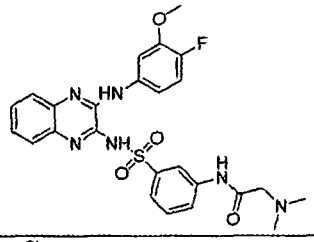
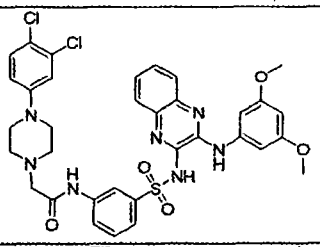
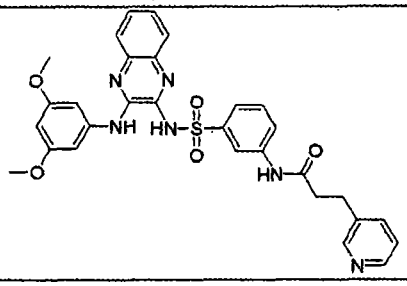
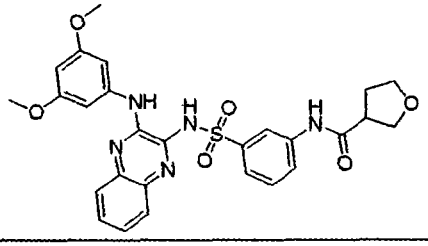
化合物编号	结构	名称
493		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-({[2-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)甘氨酰胺
494		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)吡啶-4-甲酰胺
495		N-(3-{[(3-{[4-氟-3-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-,N-2-二甲基甘氨酰胺
496		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基]乙酰胺
497		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-吡啶-3-基丙酰胺
498		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)四氢呋喃-3-甲酰胺

表1

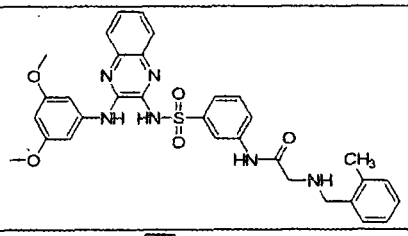
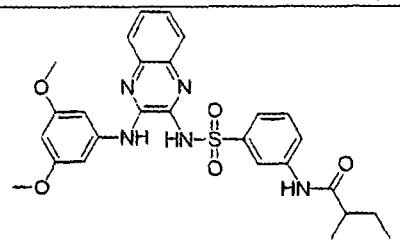
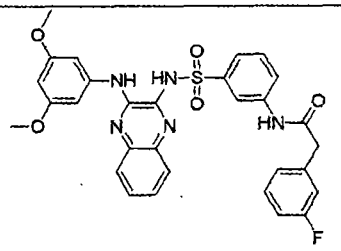
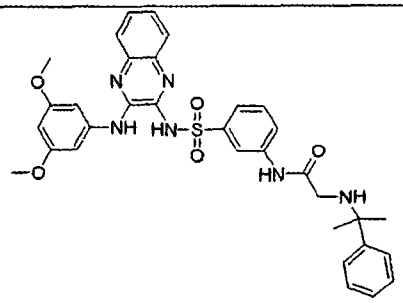
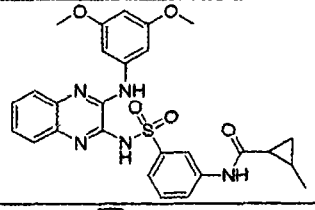
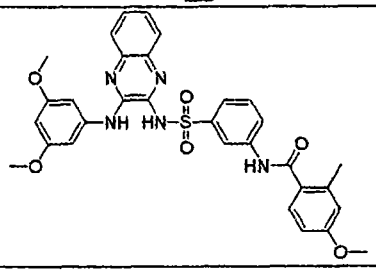
化合物编号	结构	名称
499		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[(2-甲基苯基)甲基]甘氨酰胺
500		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基丁酰胺
501		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(3-氟苯基)乙酰胺
502		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(1-甲基-1-苯基乙基)甘氨酰胺
503		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基环丙烷甲酰胺
504		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基-4-(甲氧基)苯甲酰胺

表 1

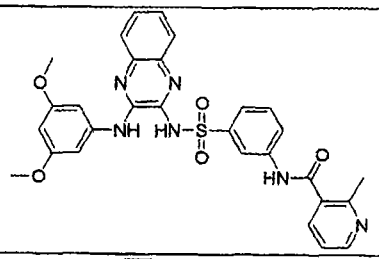
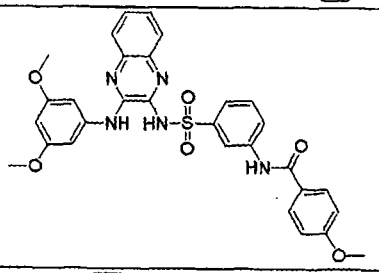
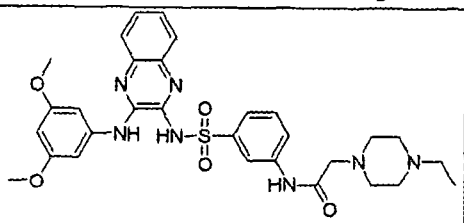
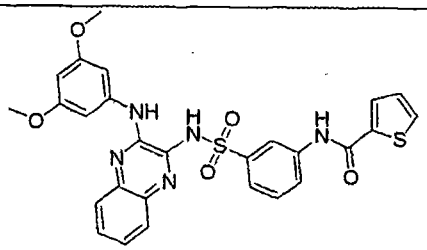
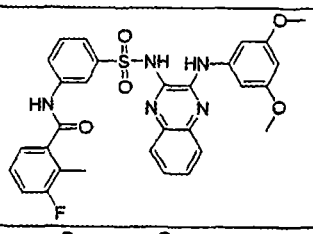
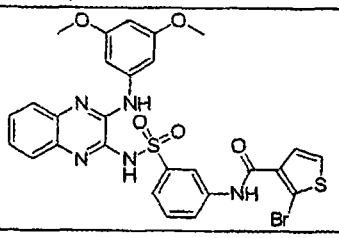
化合物编号	结构	名称
505		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺
506		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-(甲氧基)苯甲酰胺
507		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺
508		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)噻吩-2-甲酰胺
509		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-氟-2-甲基苯甲酰胺
510		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-溴噻吩-3-甲酰胺

表 1

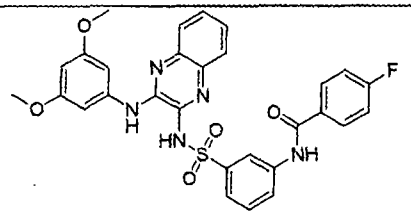
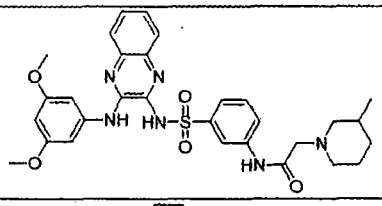
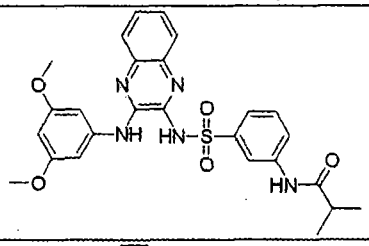
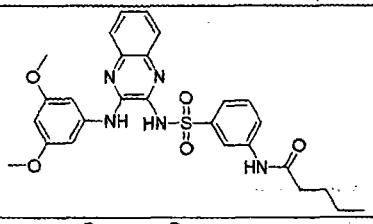
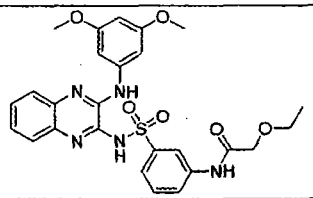
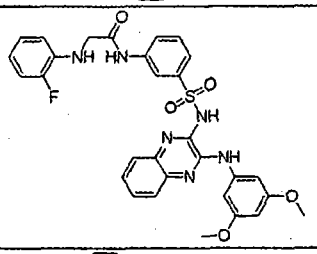
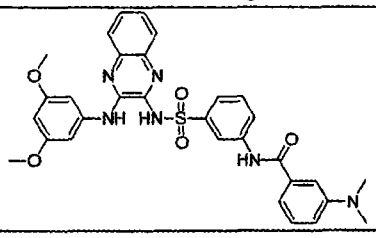
化合物编号	结构	名称
511		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-氟苯甲酰胺
512		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(3-甲基哌啶-1-基)乙酰胺
513		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基丙酰胺
514		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)戊酰胺
515		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(乙氧基)乙酰胺
516		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(2-氟苯基)甘氨酰胺
517		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-(二甲基氨基)苯甲酰胺

表1

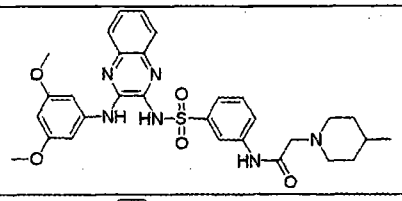
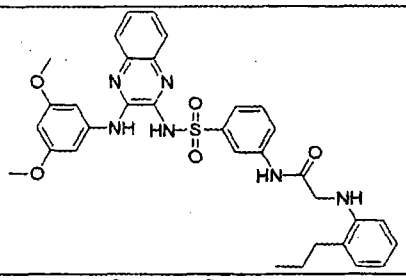
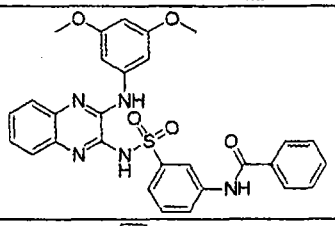
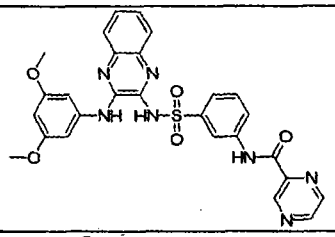
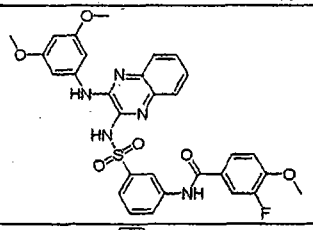
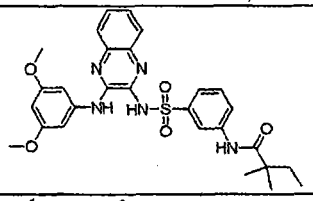
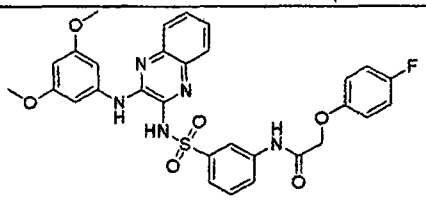
化合物编号	结构	名称
518		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙酰胺
519		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(2-丙基苯基)甘氨酰胺
520		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)苯甲酰胺
521		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)吡嗪-2-甲酰胺
522		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-氟-4-(甲氧基)苯甲酰胺
523		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2,2-二甲基丁酰胺
524		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[(4-氟苯基)氧基]乙酰胺

表1

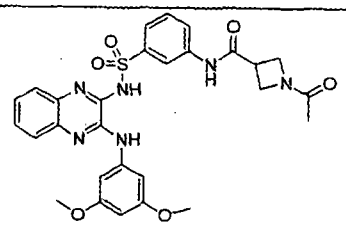
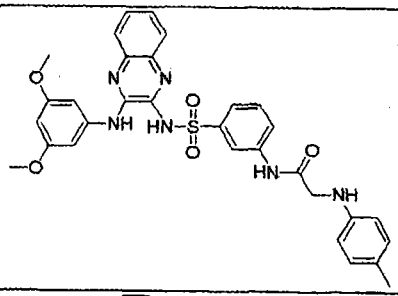
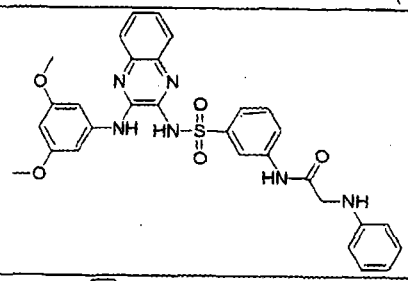
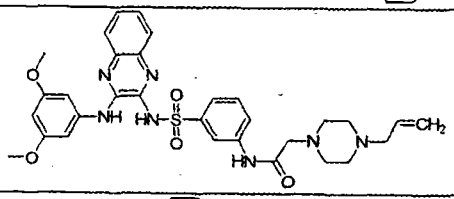
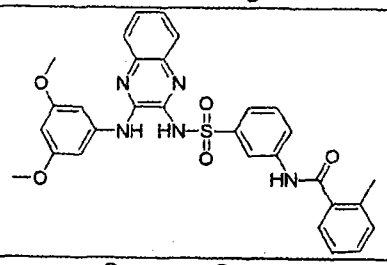
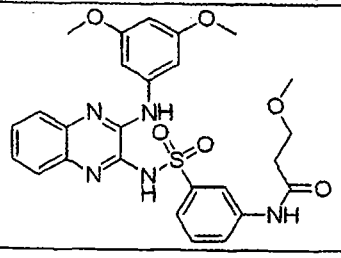
化合物编号	结构	名称
525		1-乙酰基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺
526		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(4-甲基苯基)甘氨酰胺
527		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-苯基甘氨酰胺
528		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-丙-2-烯-1-基哌嗪-1-基)乙酰胺
529		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基苯甲酰胺
530		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-(甲氧基)丙酰胺

表1

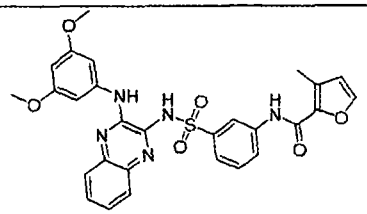
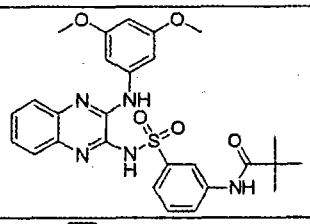
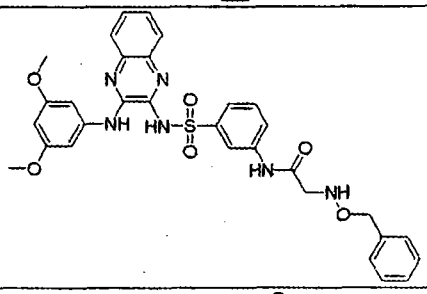
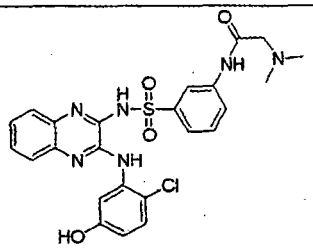
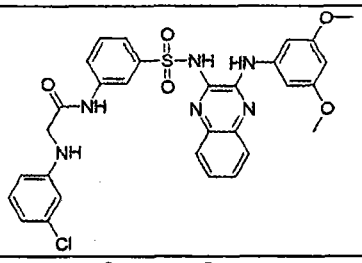
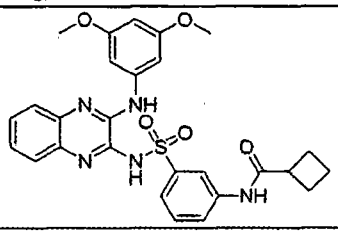
化合物编号	结构	名称
531		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-甲基呋喃-2-甲酰胺
532		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2,2-二甲基丙酰胺
533		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[(苯基甲基)氧基]甘氨酰胺
534		N-{3-[({3-[(2-氯-5-羟基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}氨基)磺酰基]苯基}-N-2-,N-2-二甲基甘氨酰胺
535		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(3-氯苯基)甘氨酰胺
536		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)环丁烷甲酰胺

表 1

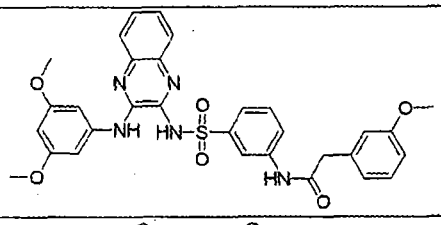
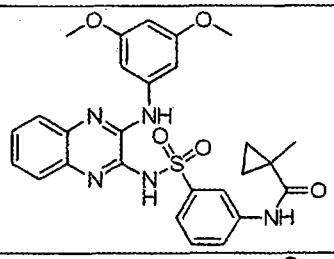
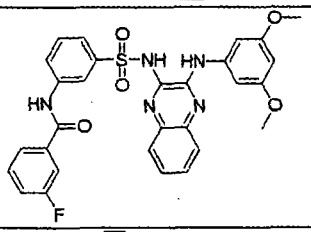
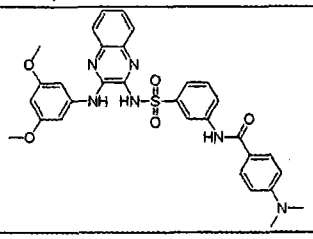
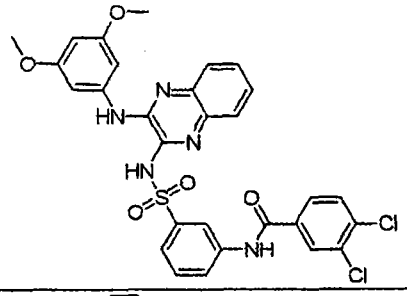
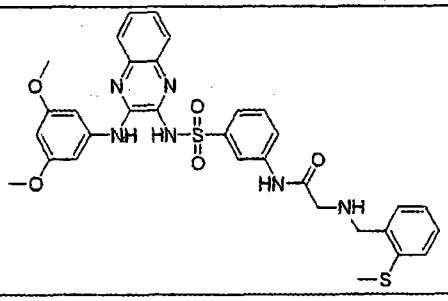
化合物编号	结构	名称
537		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[3-(甲氧基)苯基]乙酰胺
538		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-甲基环丙烷甲酰胺
539		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-氟苯甲酰胺
540		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-(二甲基氨基)苯甲酰胺
541		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3,4-二氯苯甲酰胺
542		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-{[2-(甲硫基)苯基]甲基}甘氨酰胺

表 1

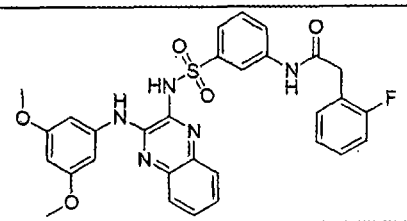
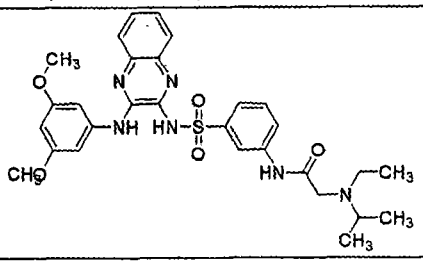
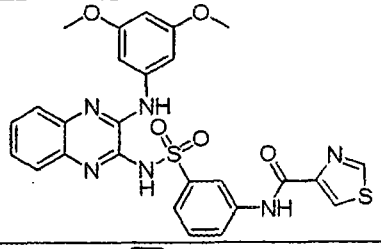
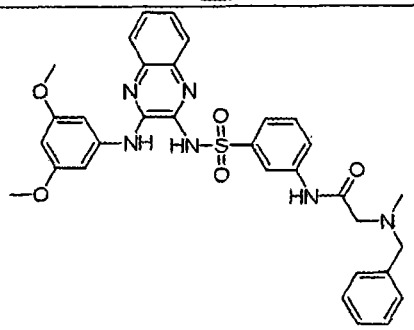
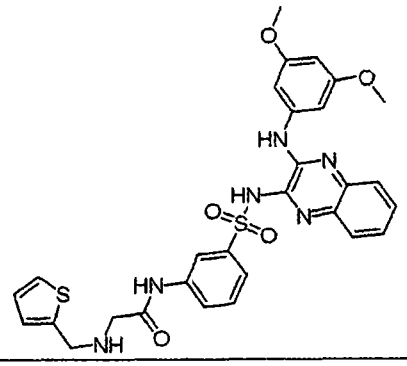
化合物编号	结构	名称
543		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺
544		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-乙基-N-2-(1-甲基乙基)甘氨酰胺
545		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺
546		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基-N-2-(苯基甲基)甘氨酰胺
547		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(2-噻吩基甲基)甘氨酰胺

表 1

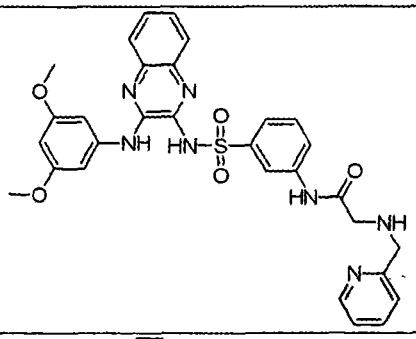
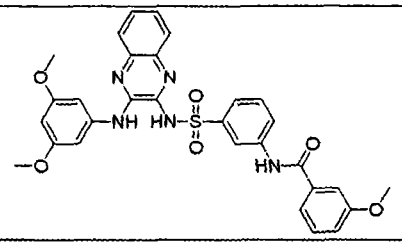
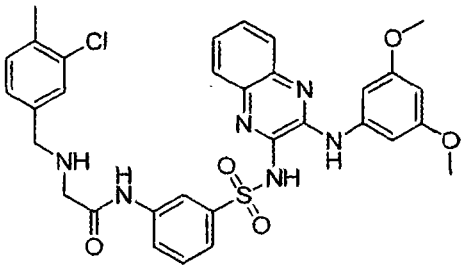
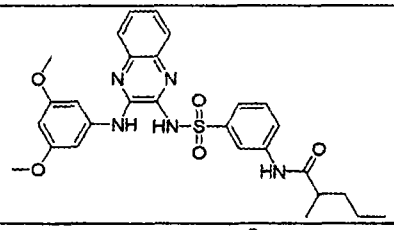
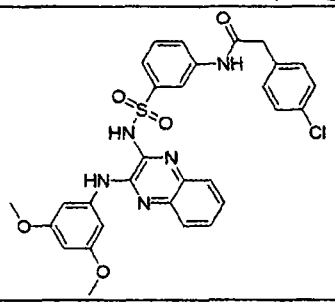
化合物编号	结构	名称
548		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(吡啶-2-基甲基)甘氨酰胺
549		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-(甲氧基)苯甲酰胺
550		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[(3-氯-4-甲基苯基)甲基]甘氨酰胺
551		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-甲基戊酰胺
552		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-氯苯基)乙酰胺

表1

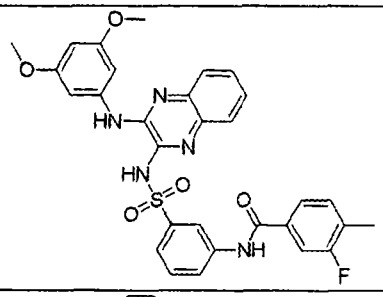
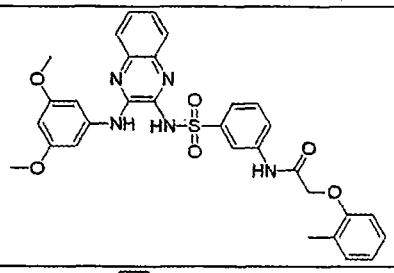
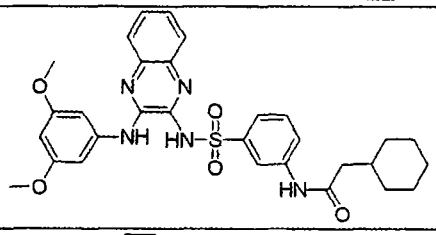
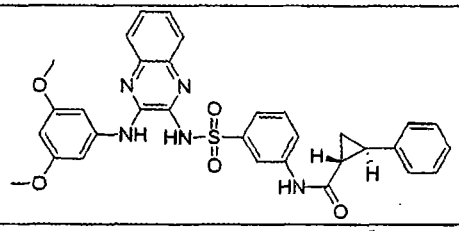
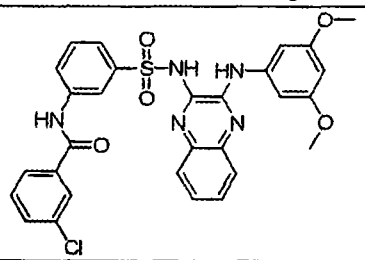
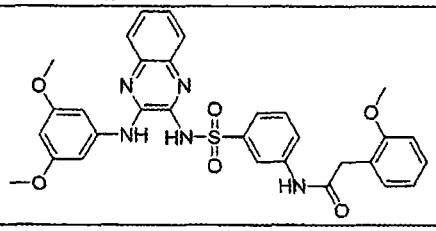
化合物编号	结构	名称
553		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-氟-4-甲基苯甲酰胺
554		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[(2-甲基苯基)氧基]乙酰胺
555		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-环己基乙酰胺
556		(1R,2R)-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-苯基环丙烷甲酰胺
557		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-氯苯甲酰胺
558		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[2-(甲氧基)苯基]乙酰胺

表 1

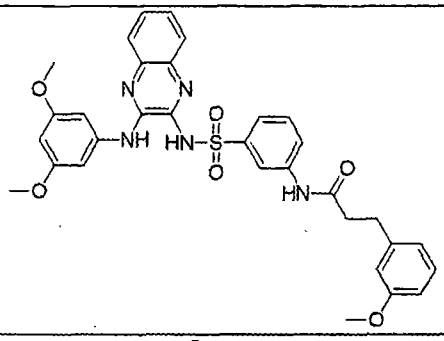
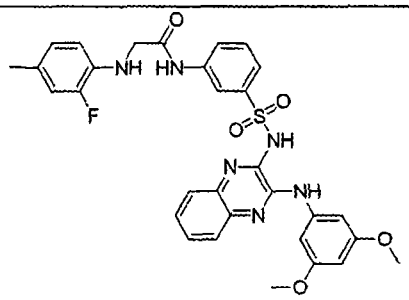
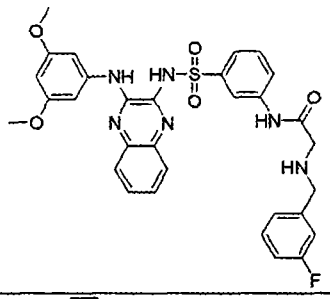
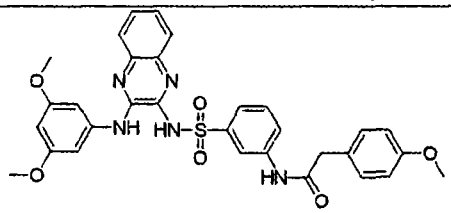
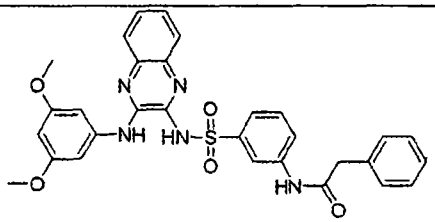
化合物编号	结构	名称
559		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-[3-(甲氧基)苯基]丙酰胺
560		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(2-氟-4-甲基苯基)甘氨酰胺
561		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[(3-氟苯基)甲基]甘氨酰胺
562		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[4-(甲氧基)苯基]乙酰胺
563		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-苯基乙酰胺

表1

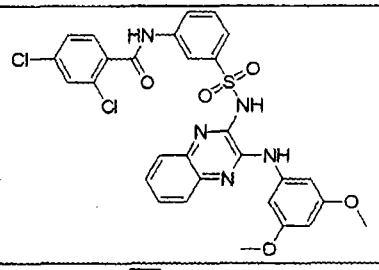
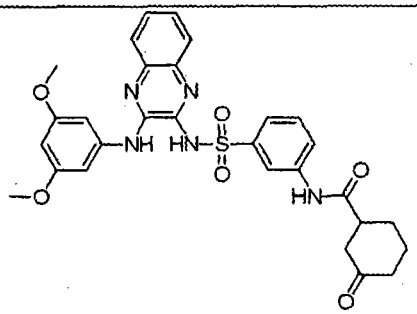
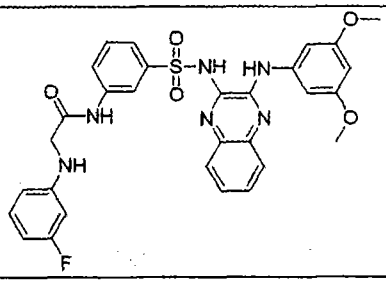
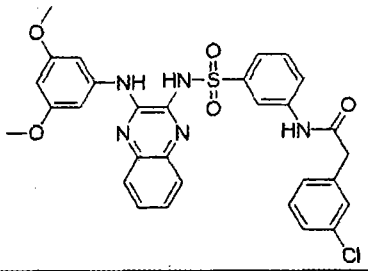
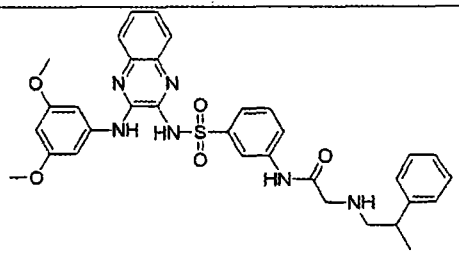
化合物编号	结构	名称
564		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2,4-二氯苯甲酰胺
565		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-氧代环己烷甲酰胺
566		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(3-氟苯基)甘氨酰胺
567		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(3-氯苯基)乙酰胺
568		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(2-苯基丙基)甘氨酰胺

表 1

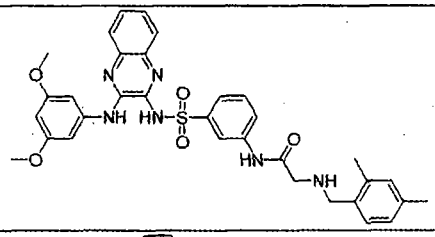
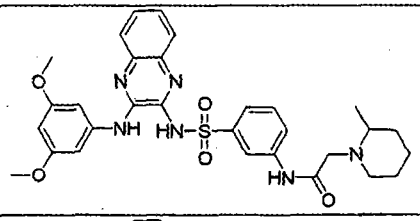
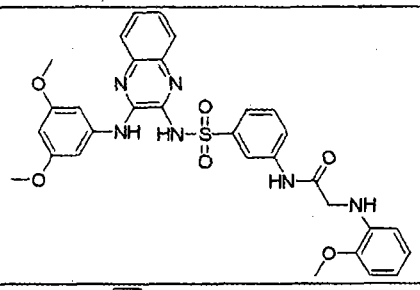
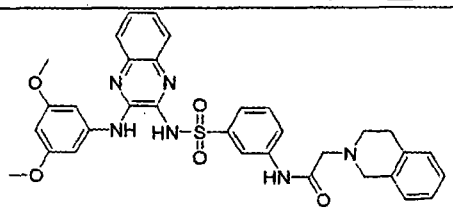
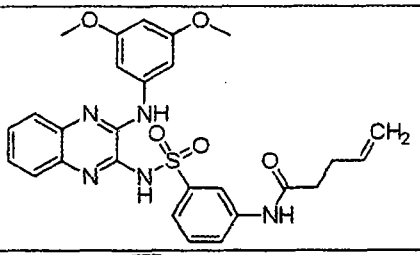
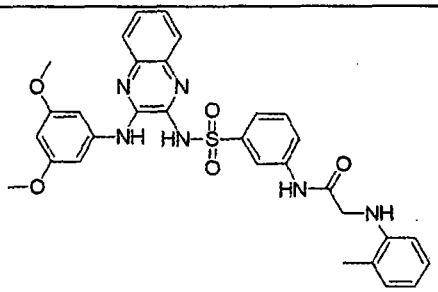
化合物编号	结构	名称
569		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[(2,4-二甲基苯基)甲基]甘氨酰胺
570		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)乙酰胺
571		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[2-(甲氧基)苯基]甘氨酰胺
572		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰胺
573		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)戊-4-烯酰胺
574		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(2-甲基苯基)甘氨酰胺

表1

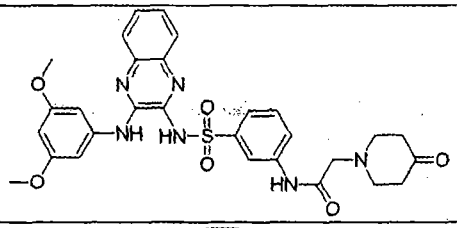
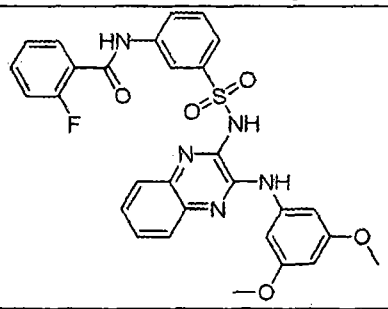
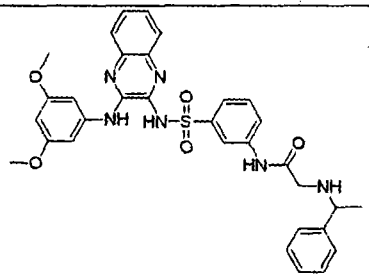
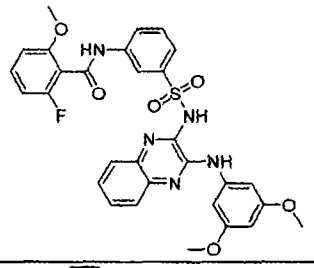
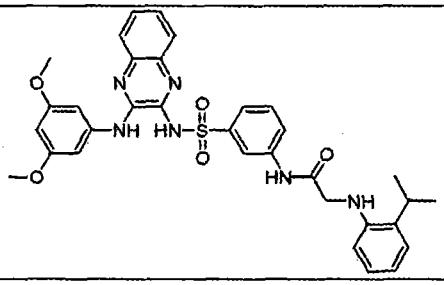
化合物编号	结构	名称
575		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-氧代哌啶-1-基)乙酰胺
576		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-氟苯甲酰胺
577		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(1-苯基乙基)甘氨酰胺
578		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-氟-6-(甲氧基)苯甲酰胺
579		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[2-(1-甲基乙基)苯基]甘氨酰胺

表 1

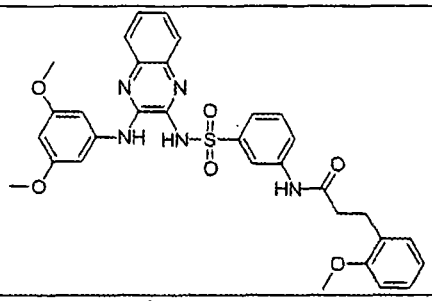
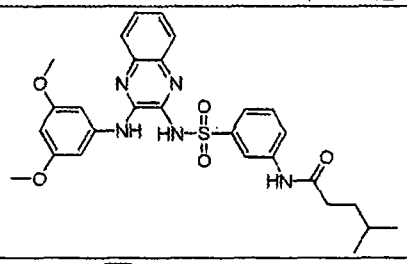
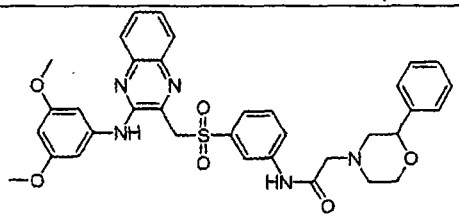
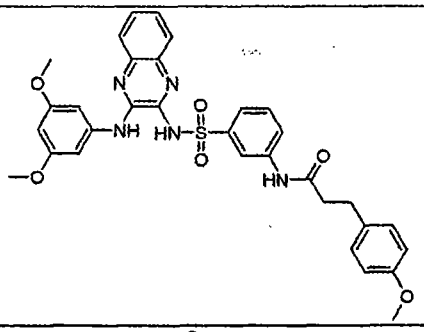
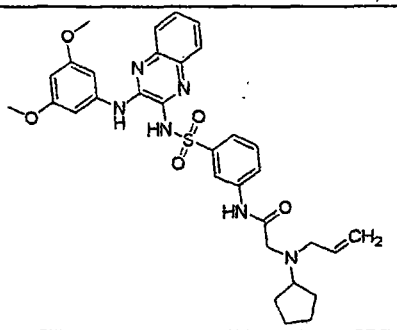
化合物编号	结构	名称
580		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-[2-(甲氧基)苯基]丙酰胺
581		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-甲基戊酰胺
582		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-苯基吗啉-4-基)乙酰胺
583		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-[4-(甲氧基)苯基]丙酰胺
584		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-环戊基-N-2-丙-2-烯-1-基甘氨酰胺

表 I

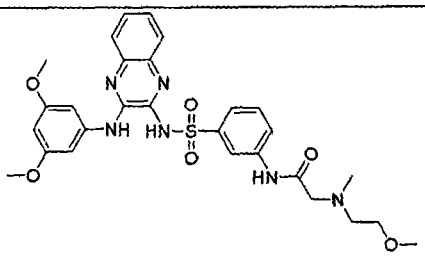
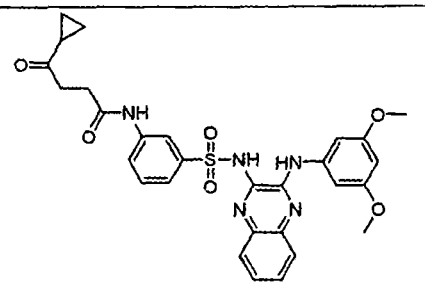
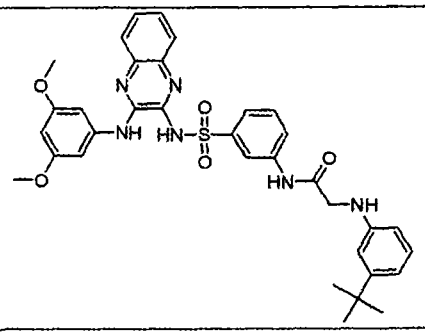
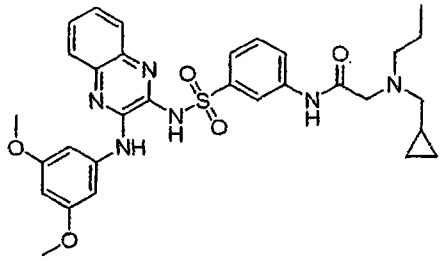
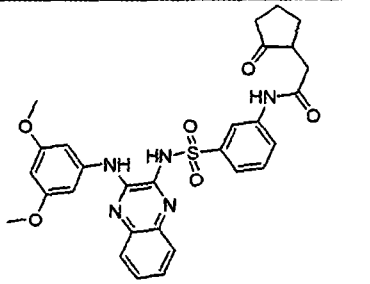
化合物编号	结构	名称
585		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基-N-2-[2-(甲氧基)乙基]甘氨酰胺
586		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-环丙基-4-氧代丁酰胺
587		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]甘氨酰胺
588		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(环丙基甲基)-N-2-丙基甘氨酰胺
589		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-氧代环戊基)乙酰胺

表 1

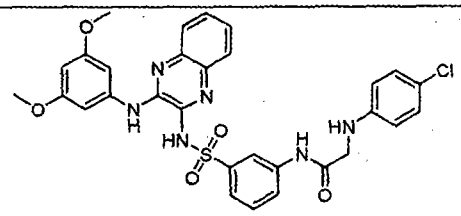
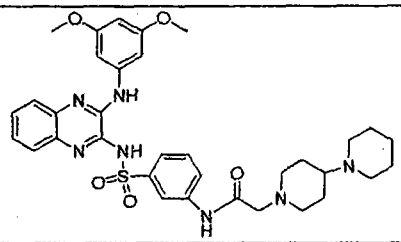
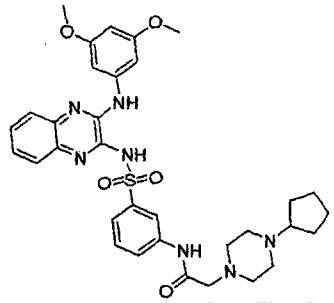
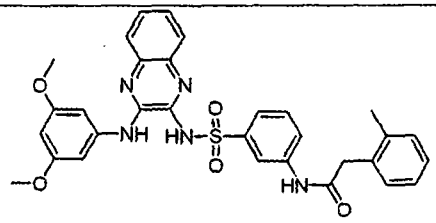
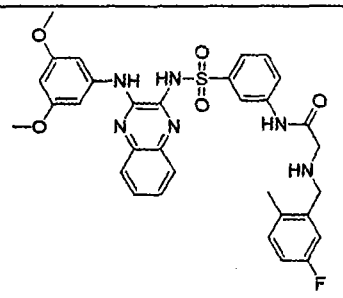
化合物编号	结构	名称
590		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(4-氟苯基)甘氨酰胺
591		2-(1,4'-联哌啶-1'-基)-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)乙酰胺
592		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)乙酰胺
593		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-甲基苯基)乙酰胺
594		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[(5-氟-2-甲基苯基)甲基]甘氨酰胺

表 1

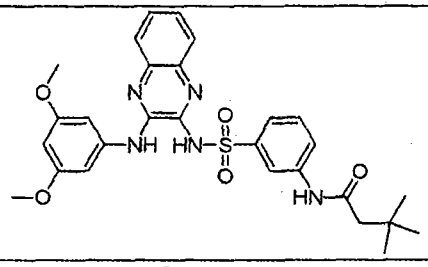
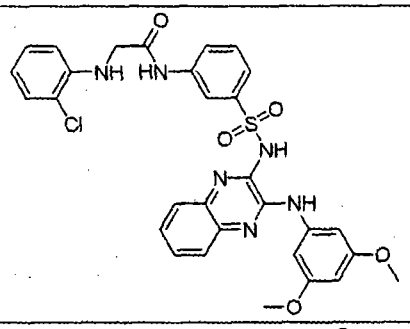
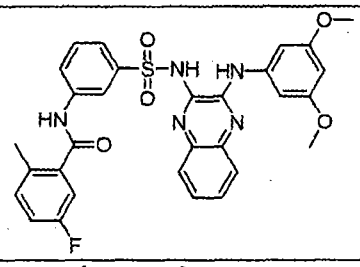
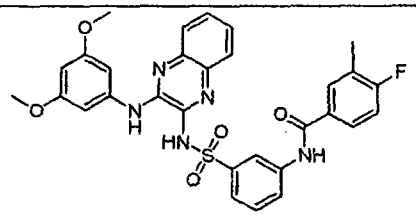
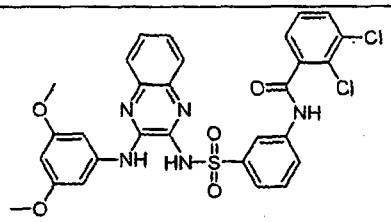
化合物编号	结构	名称
595		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3,3-二甲基丁酰胺
596		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲基氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N^2-(2-氯苯基)甘氨酰胺
597		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-5-氟-2-甲基苯甲酰胺
598		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-氟-3-甲基苯甲酰胺
599		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2,3-二氯苯甲酰胺

表 1

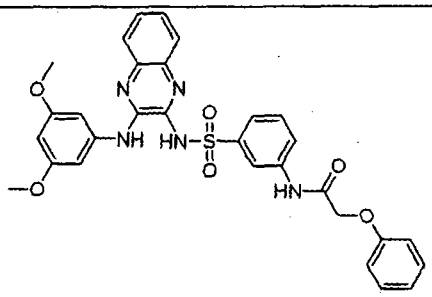
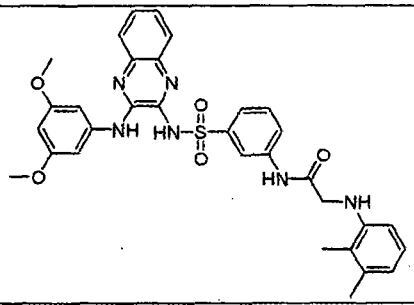
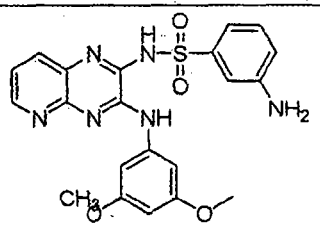
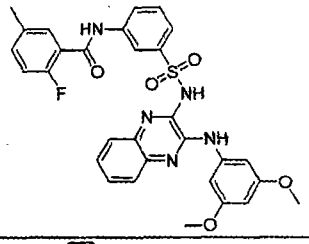
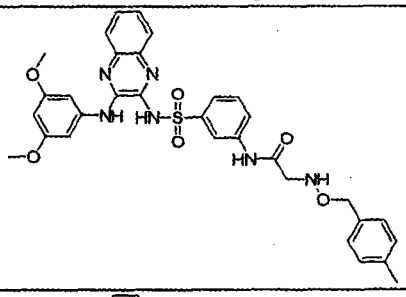
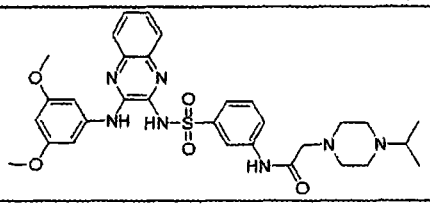
化合物编号	结构	名称
600		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(苯基氧基)乙酰胺
601		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-(2,3-二甲基苯基)甘氨酰胺
602		3-氨基-N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯磺酰胺
603		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺
604		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-{[(4-甲基苯基)甲基]氧基}甘氨酰胺
605		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[4-(1-甲基乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺

表 1

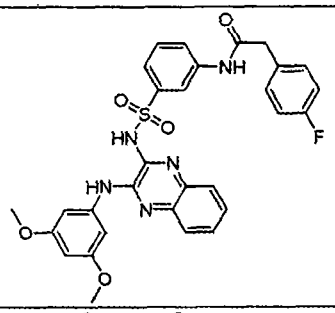
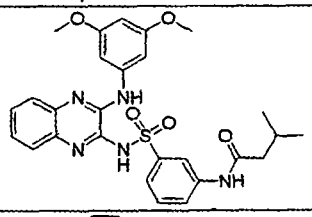
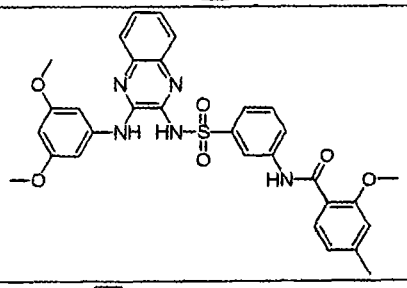
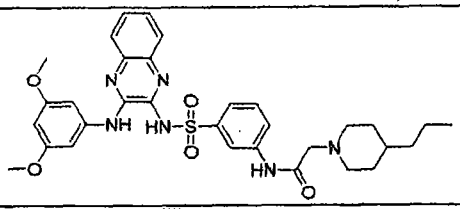
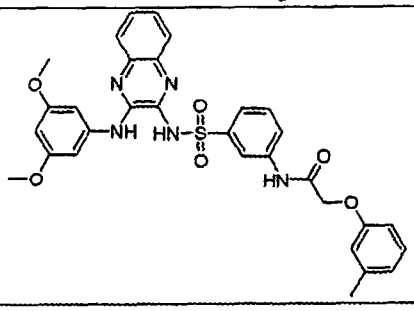
化合物编号	结构	名称
606		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺
607		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-甲基丁酰胺
608		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-甲基-2-(甲氧基)苯甲酰胺
609		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-丙基哌啶-1-基)乙酰胺
610		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[(3-甲基苯基)氧基]乙酰胺

表 1

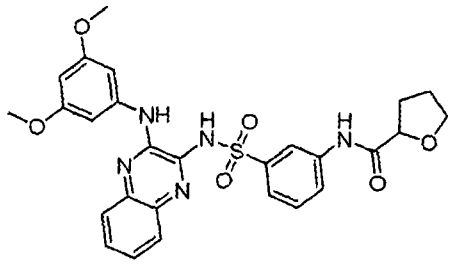
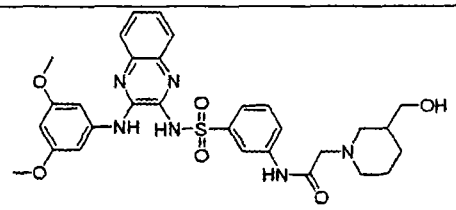
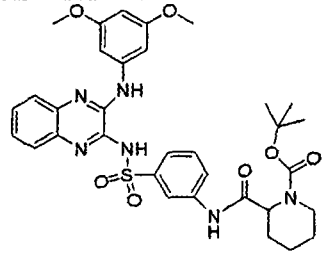
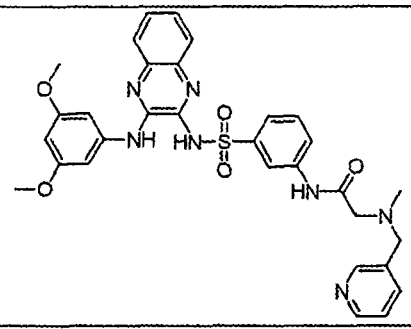
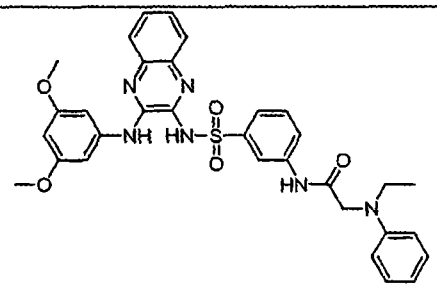
化合物编号	结构	名称
611		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)四氢呋喃-2-甲酰胺
612		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[3-(羟基甲基)哌啶-1-基]乙酰胺
613		2-{[(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)氨基]羰基}哌啶-1-甲酸(1,1-二甲基乙酯)
614		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基-N-2-(吡啶-3-基甲基)甘氨酰胺
615		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-乙基-N-2-苯基甘氨酰胺

表 1

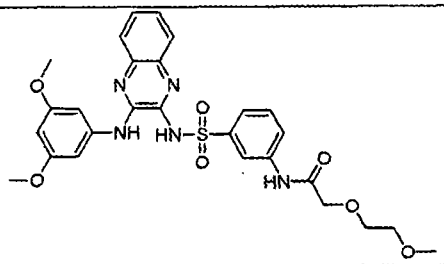
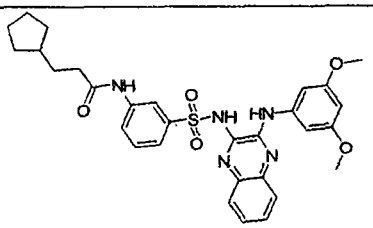
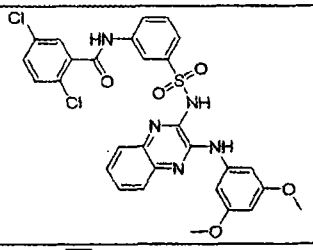
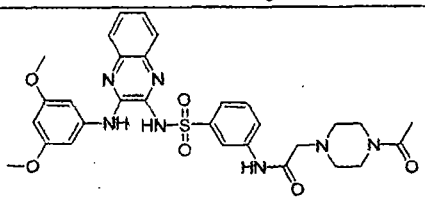
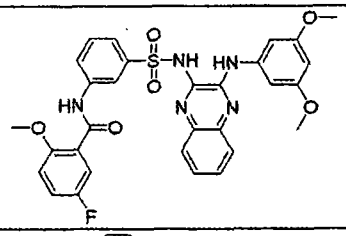
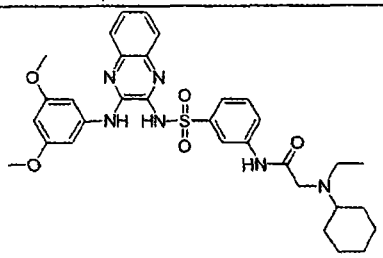
化合物编号	结构	名称
616		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-{[2-(甲氧基)乙基]氧基}乙酰胺
617		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-环戊基丙酰胺
618		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2,5-二氯苯甲酰胺
619		2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)乙酰胺
620		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-5-氟-2-(甲氧基)苯甲酰胺
621		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-环己基-N-2-乙基甘氨酰胺

表1

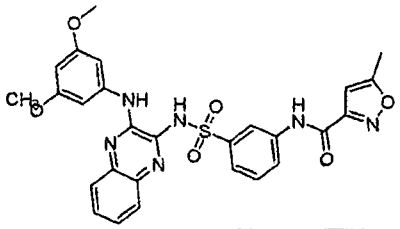
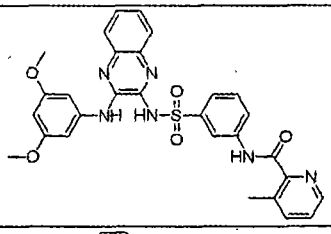
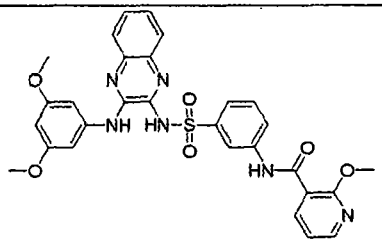
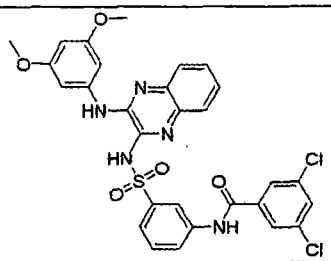
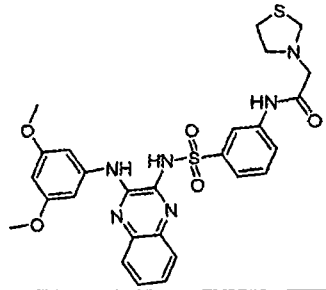
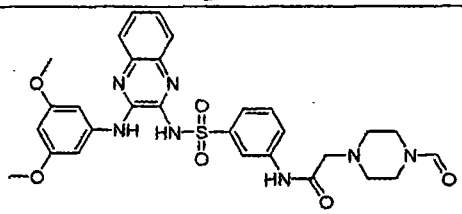
化合物编号	结构	名称
622		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺
623		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3-甲基吡啶-2-甲酰胺
624		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(甲氧基)吡啶-3-甲酰胺
625		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-3,5-二氯苯甲酰胺
626		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(1,3-噻唑烷-3-基)乙酰胺
627		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-甲酰基哌嗪-1-基)乙酰胺

表1

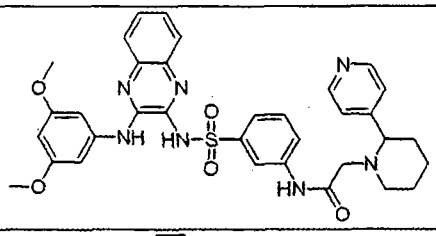
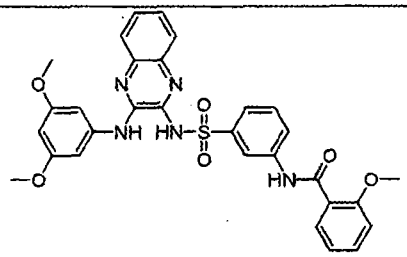
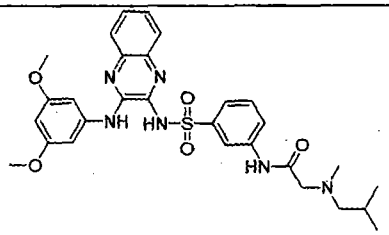
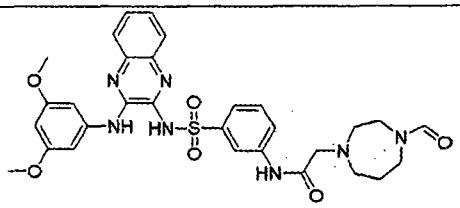
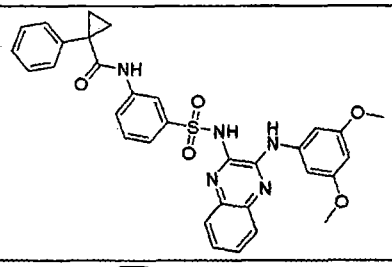
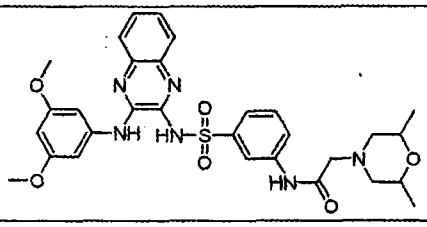
化合物编号	结构	名称
628		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-吡啶-4-基哌啶-1-基)乙酰胺
629		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(甲氧基)苯甲酰胺
630		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-甲基-N-2-(2-甲基丙基)甘氨酰胺
631		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(4-甲酰基-1,4-二氮杂环庚烷二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺
632		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-1-苯基环丙烷甲酰胺
633		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2,6-二甲基吗啉-4-基)乙酰胺

表1

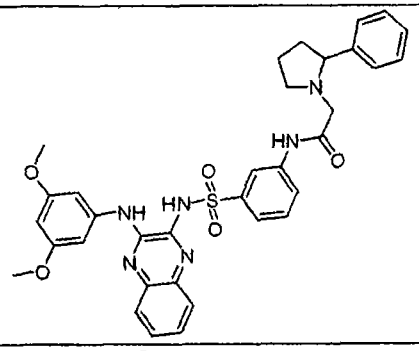
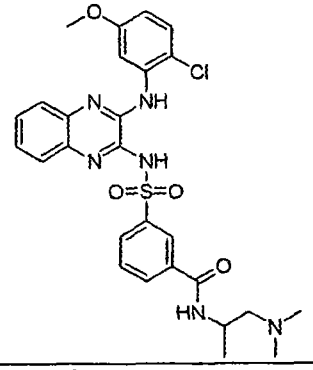
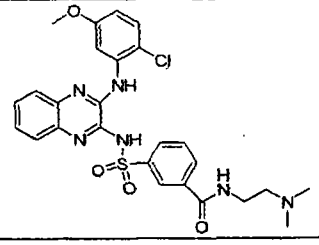
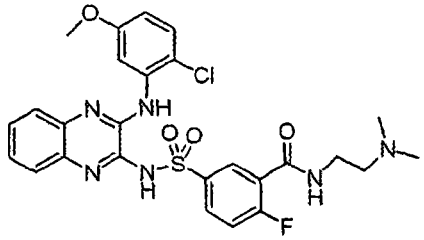
化合物编号	结构	名称
634		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-(2-苯基吡咯烷-1-基)乙酰胺
635		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)-1-甲基乙基]苯甲酰胺
636		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]苯甲酰胺
637		5-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-氟苯甲酰胺

表 1

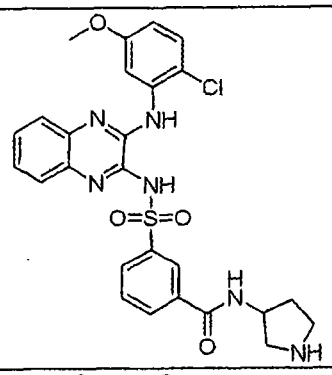
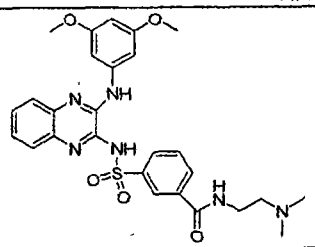
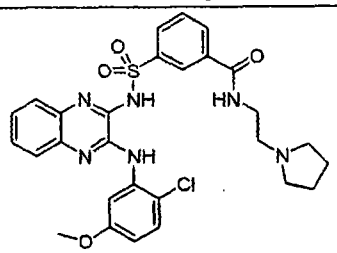
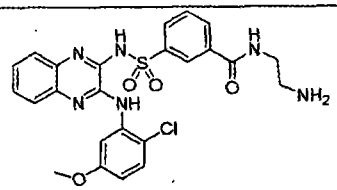
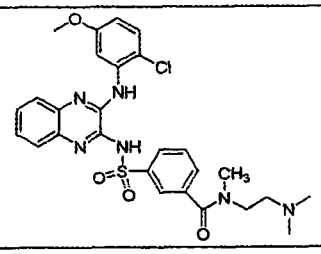
化合物编号	结构	名称
638		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-吡咯烷-3-基苯甲酰胺
639		3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]苯甲酰胺
640		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯甲酰胺
641		N-(2-氨基乙基)-3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酰胺
642		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基苯甲酰胺

表 1

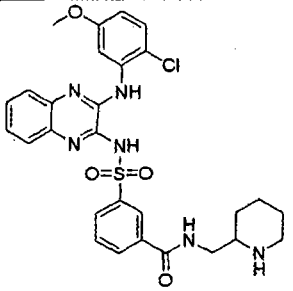
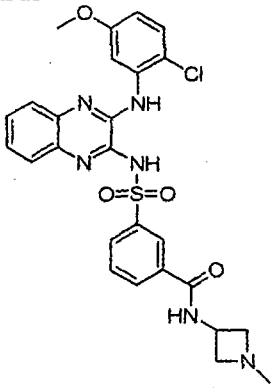
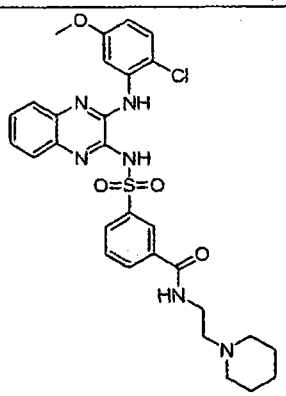
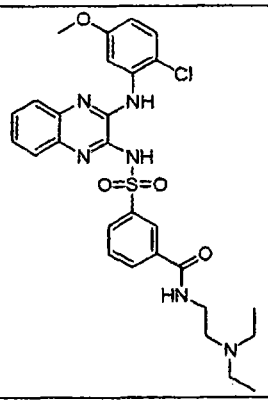
化合物编号	结构	名称
643		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(吡啶-2-基甲基)苯甲酰胺
644		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺
645		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-吡啶-1-基乙基)苯甲酰胺
646		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺

表 1

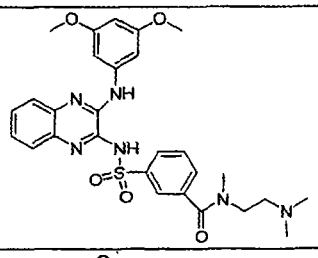
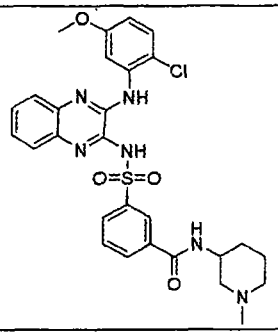
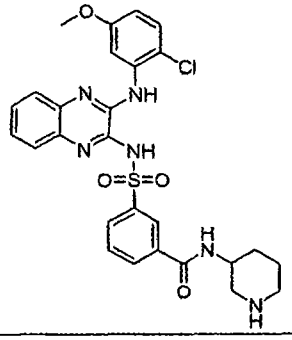
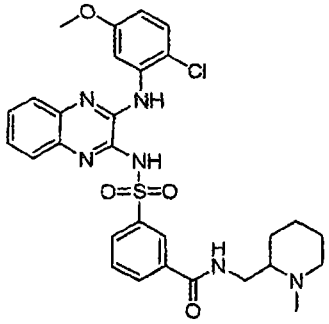
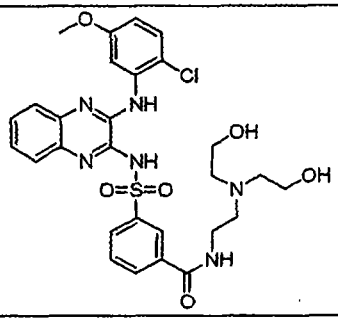
化合物编号	结构	名称
647		3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基苯甲酰胺
648		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(1-甲基哌啶-3-基)苯甲酰胺
649		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-哌啶-3-基苯甲酰胺
650		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[(1-甲基哌啶-2-基)甲基]苯甲酰胺
651		N-{2-[双(2-羟基乙基)氨基]乙基}-3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酰胺

表 1

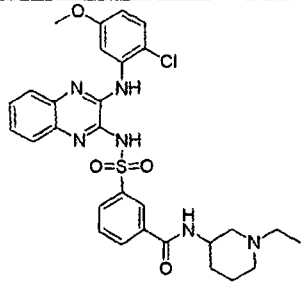
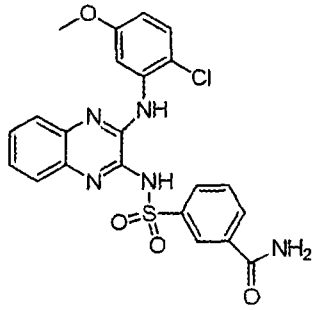
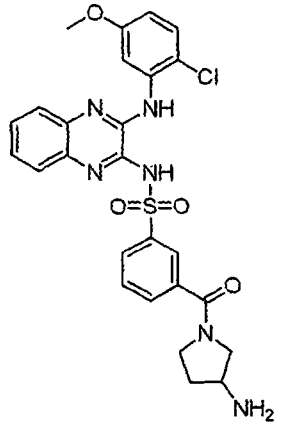
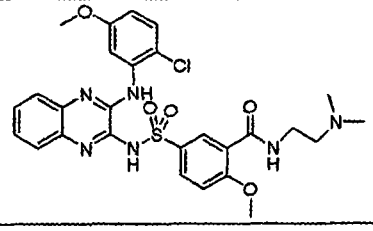
化合物编号	结构	名称
652		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}嘧喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(1-乙基吡啶-3-基)苯甲酰胺
653		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}嘧喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酰胺
654		3-[(3-氨基吡咯烷-1-基)羰基]-N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}嘧喔啉-2-基)苯磺酰胺
655		5-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}嘧喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-(甲氧基)苯甲酰胺

表 1

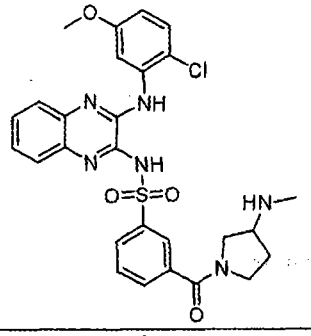
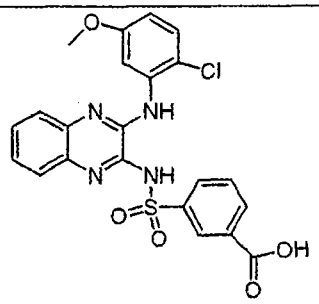
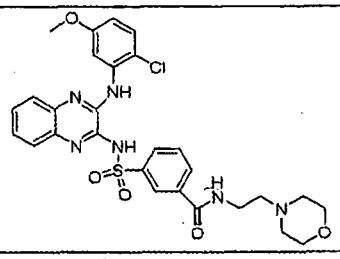
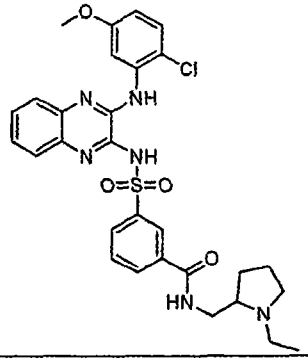
化合物编号	结构	名称
656		N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-{[3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}苯磺酰胺
657		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酸
658		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-吗啉-4-基乙基)苯甲酰胺
659		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]苯甲酰胺

表1

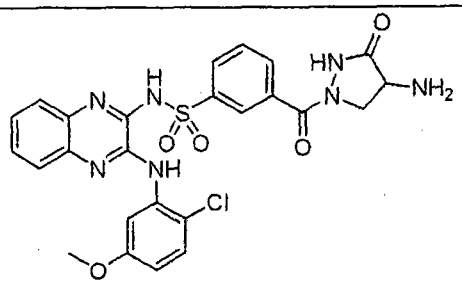
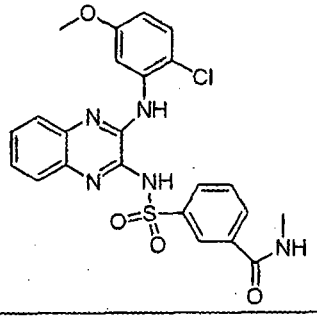
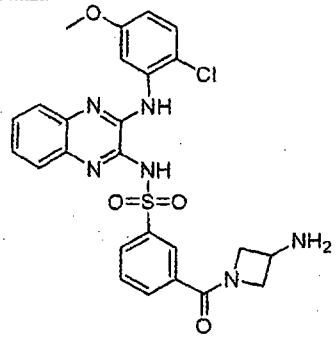
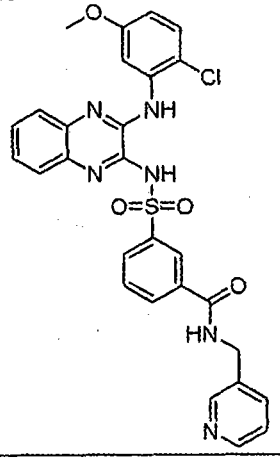
化合物编号	结构	名称
660		3-[(4-氨基-3-氧代吡唑烷-1-基)羰基]-N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
661		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-甲基苯甲酰胺
662		3-[(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)羰基]-N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
663		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺

表 1

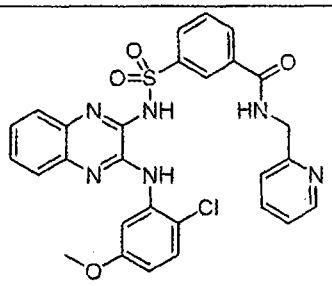
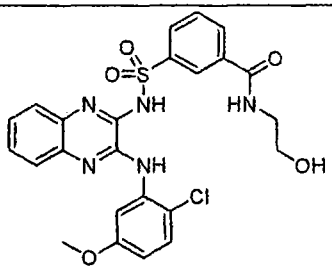
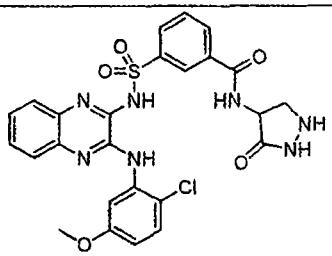
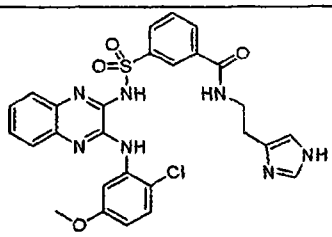
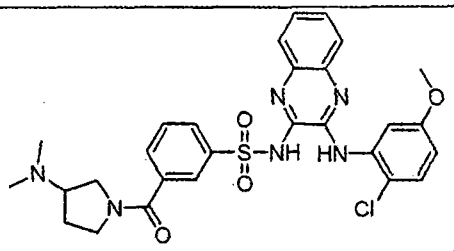
化合物编号	结构	名称
664		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(吡啶-2-基甲基)苯甲酰胺
665		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-羟基乙基)苯甲酰胺
666		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(3-氧代吡唑烷-4-基)苯甲酰胺
667		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]苯甲酰胺
668		N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-{[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}苯磺酰胺

表 1

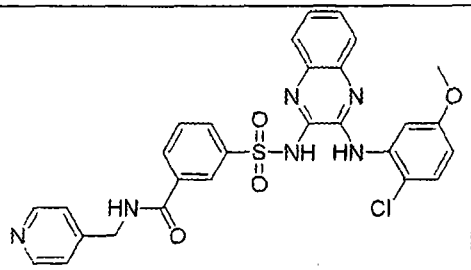
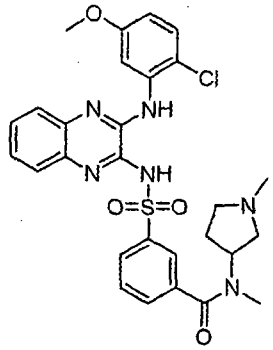
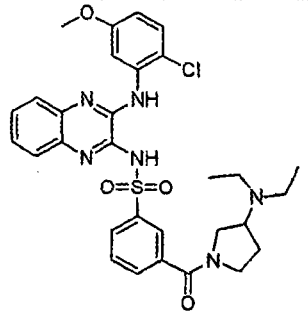
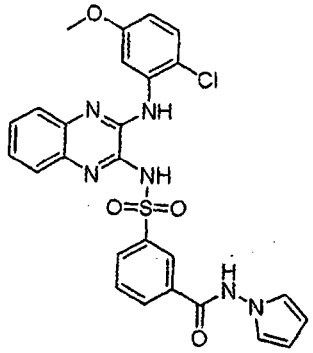
化合物编号	结构	名称
669		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(吡啶-4-基甲基)苯甲酰胺
670		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺
671		N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-{[3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}苯磺酰胺
672		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-1H-吡咯-1-基苯甲酰胺

表1

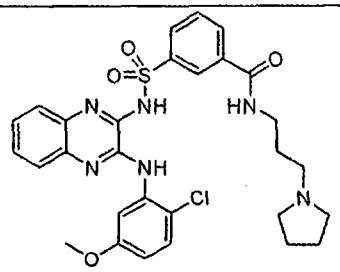
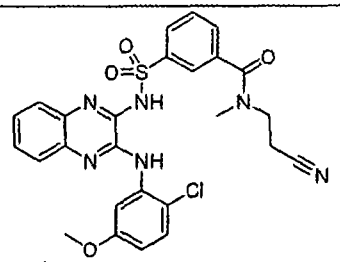
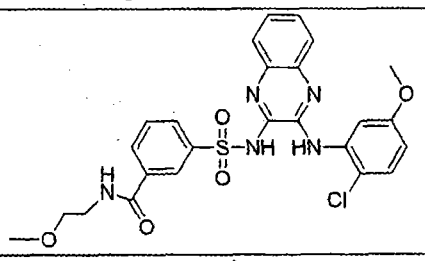
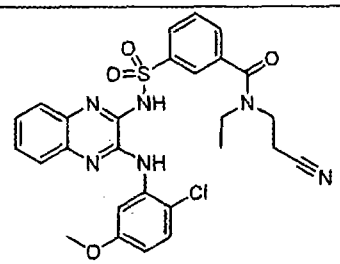
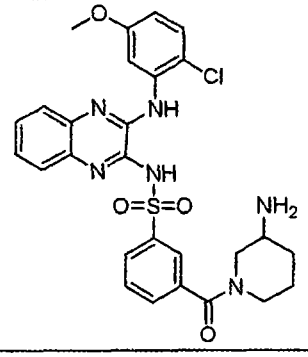
化合物编号	结构	名称
673		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(3-吡咯烷-1-基丙基)苯甲酰胺
674		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-氰基乙基)-N-甲基苯甲酰胺
675		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(甲氧基)乙基]苯甲酰胺
676		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-氰基乙基)-N-乙基苯甲酰胺
677		3-[(3-氨基哌啶-1-基)羰基]-N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺

表 1

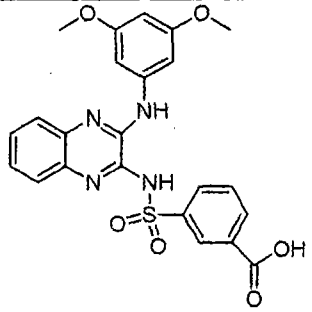
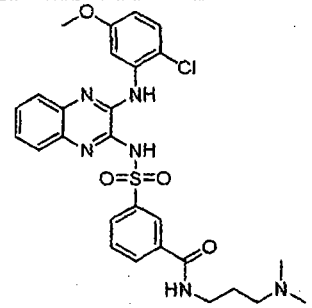
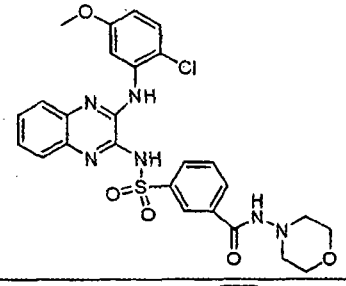
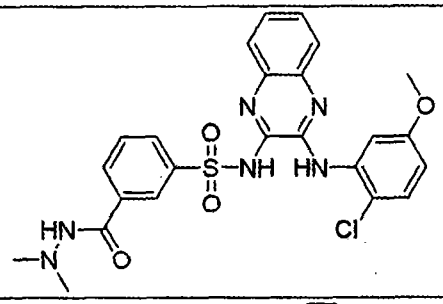
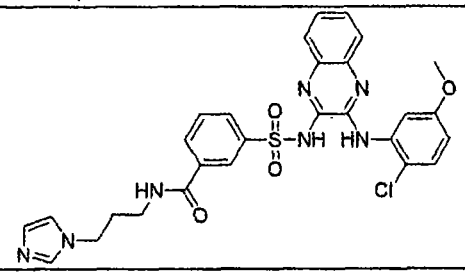
化合物编号	结构	名称
678		3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酸
679		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(二甲基氨基)丙基]苯甲酰胺
680		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-吗啉-4-基苯甲酰胺
681		N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-[(2,2-二甲基肼基)羰基]苯磺酰胺
682		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]苯甲酰胺

表 1

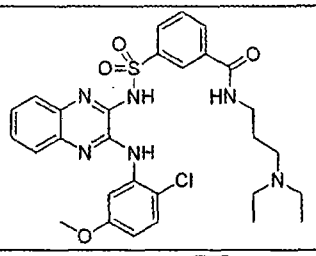
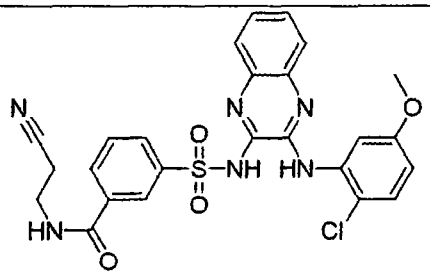
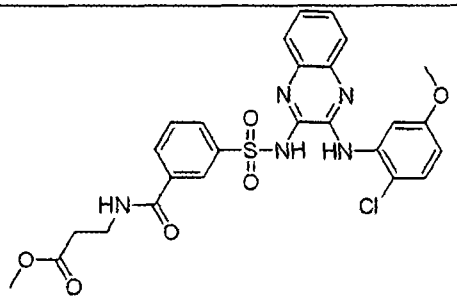
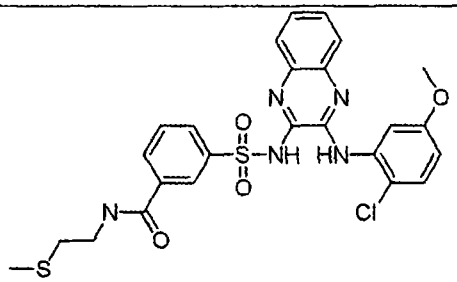
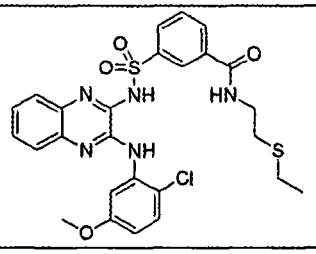
化合物编号	结构	名称
683		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(二乙基氨基)丙基]苯甲酰胺
684		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-氰基乙基)苯甲酰胺
685		N-[(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)羰基]-β-丙氨酸甲酯
686		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(甲硫基)乙基]苯甲酰胺
687		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(乙硫基)乙基]苯甲酰胺

表 1

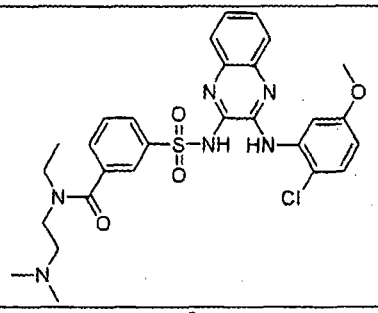
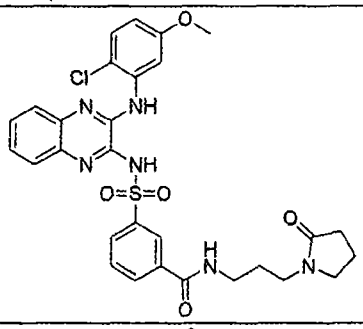
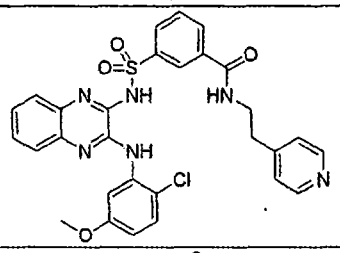
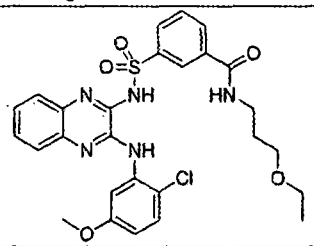
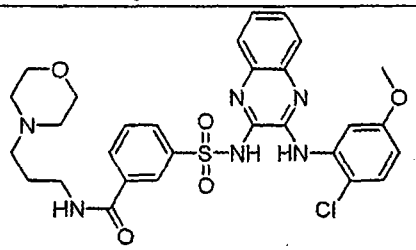
化合物编号	结构	名称
688		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-乙基苯甲酰胺
689		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]苯甲酰胺
690		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(2-吡啶-4-基乙基)苯甲酰胺
691		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(乙氧基)丙基]苯甲酰胺
692		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(3-吗啉-4-基丙基)苯甲酰胺

表 1

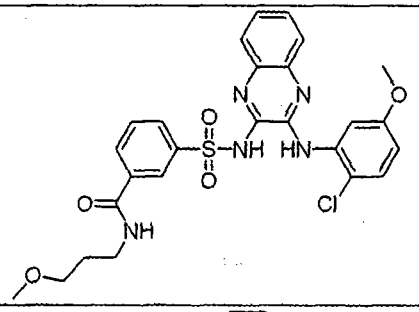
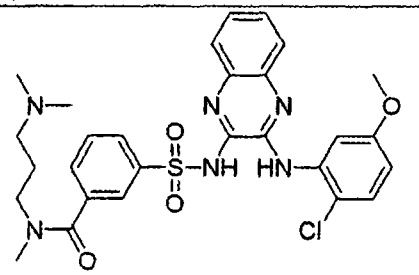
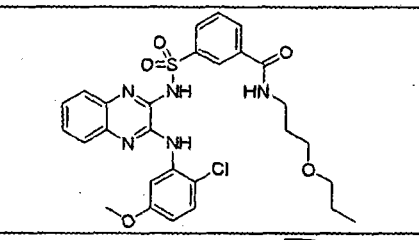
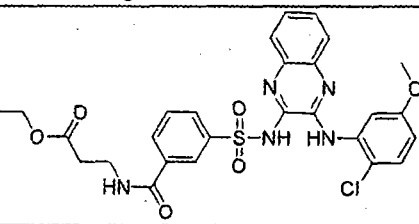
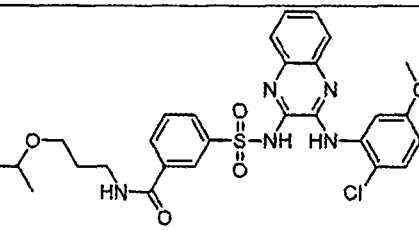
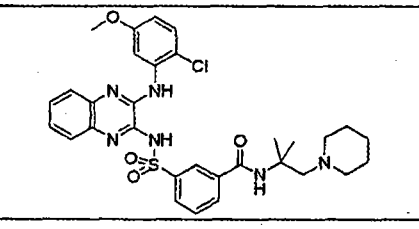
化合物编号	结构	名称
693		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(甲氧基)丙基]苯甲酰胺
694		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N-甲基苯甲酰胺
695		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[3-(丙基氧基)丙基]苯甲酰胺
696		N-[(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)羰基]-β-丙氨酸乙酯
697		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-{3-[(1-甲基乙基)氧基]丙基}苯甲酰胺
698		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(1,1-二甲基-2-哌啶-1-基乙基)苯甲酰胺

表1

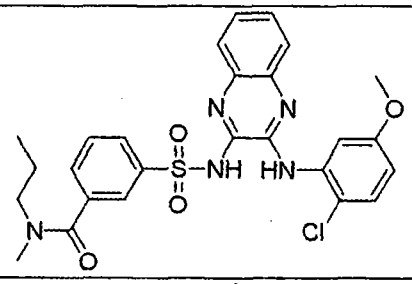
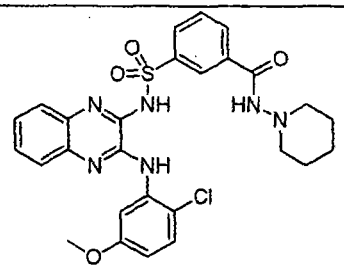
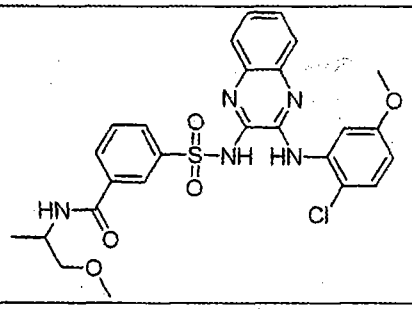
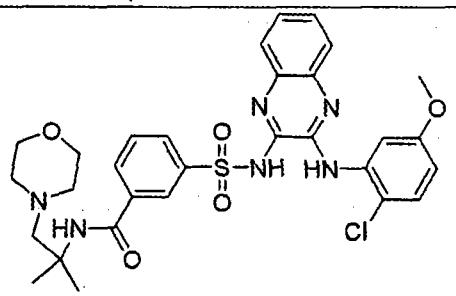
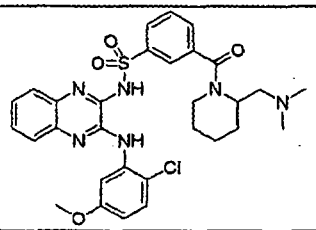
化合物编号	结构	名称
699		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-甲基-N-丙基苯甲酰胺
700		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-哌啶-1-基苯甲酰胺
701		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[1-甲基-2-(甲氧基)乙基]苯甲酰胺
702		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(1,1-二甲基-2-吗啉-4-基乙基)苯甲酰胺
703		N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-({2-[(二甲基氨基)甲基]哌啶-1-基}羰基)苯磺酰胺

表 1

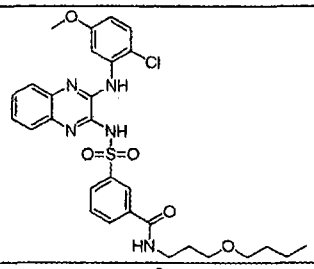
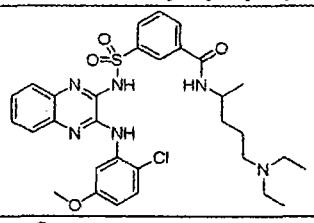
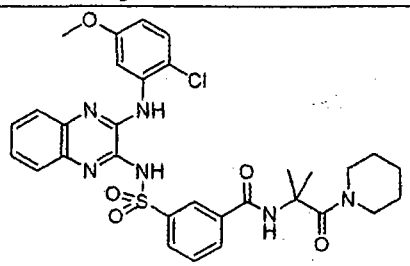
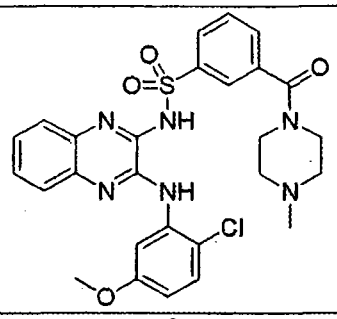
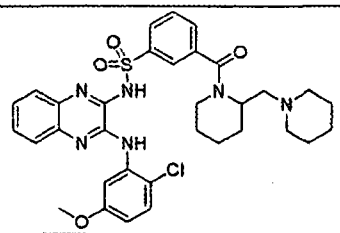
化合物编号	结构	名称
704		N-[3-(丁氧基)丙基]-3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酰胺
705		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[4-(二乙基氨基)-1-甲基丁基]苯甲酰胺
706		3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-(1,1-二甲基-2-氧代-2-哌啶-1-基乙基)苯甲酰胺
707		N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯磺酰胺
708		N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-{[2-(哌啶-1-基甲基)哌啶-1-基]羰基}苯磺酰胺

表1

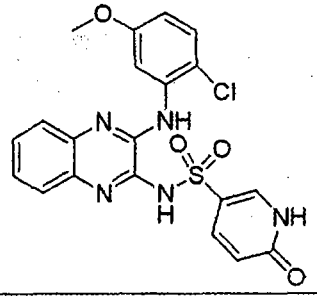
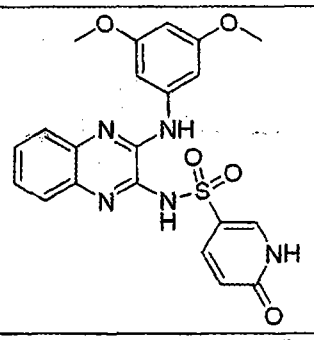
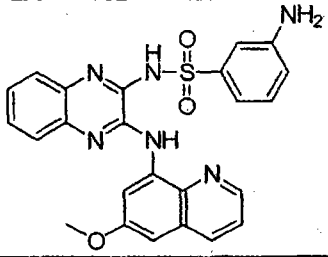
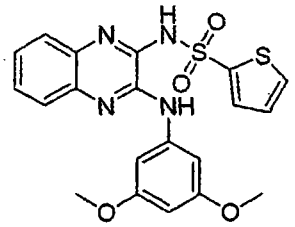
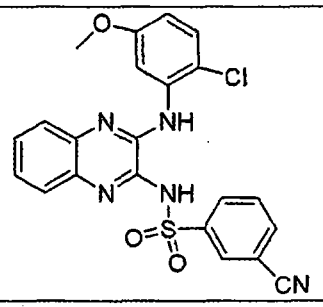
化合物编号	结构	名称
709		N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺
710		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺
711		3-氨基-N-(3-{[6-(甲氧基)喹啉-8-基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
712		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)噻吩-2-磺酰胺
713		N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-氰基苯磺酰胺

表 1

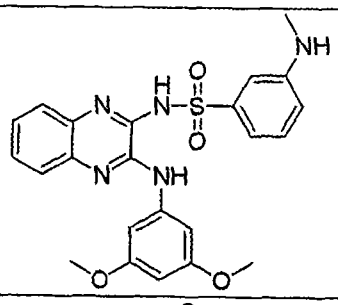
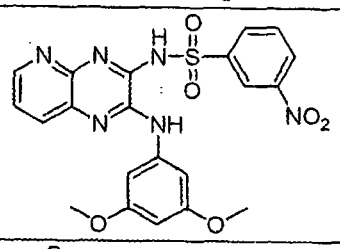
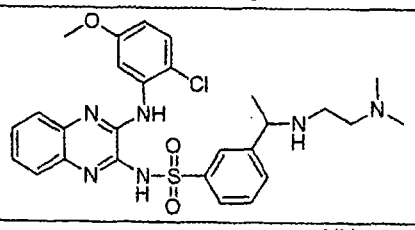
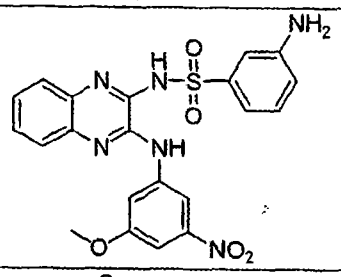
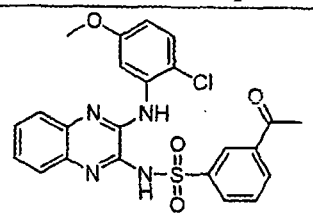
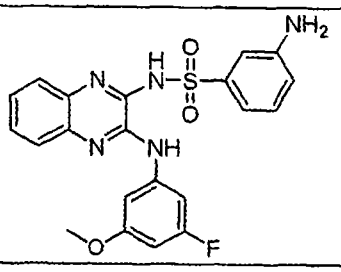
化合物编号	结构	名称
714		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(甲基氨基)苯磺酰胺
715		N-(2-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)-3-硝基苯磺酰胺
716		N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(1-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}乙基)苯磺酰胺
717		3-氨基-N-(3-{[3-(甲氧基)-5-硝基苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
718		3-乙酰基-N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺
719		3-氨基-N-(3-{[3-氟-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺

表1

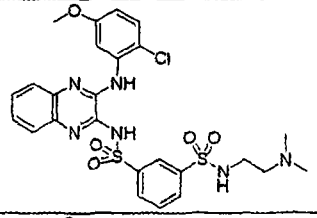
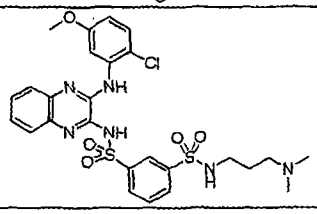
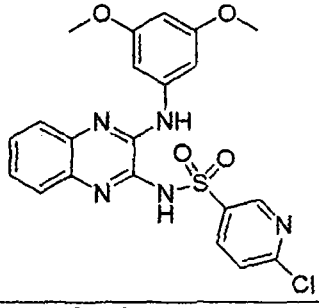
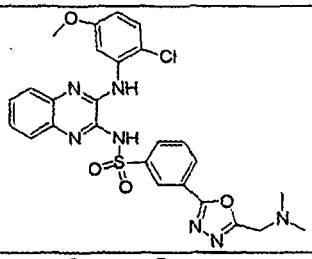
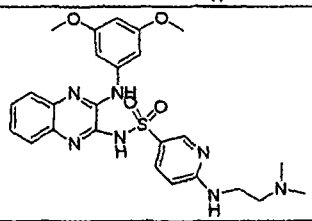
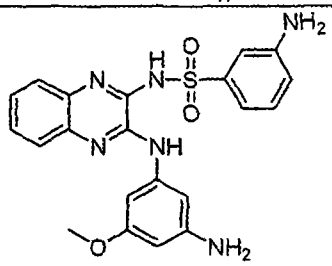
化合物编号	结构	名称
720		N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-N'-[2-(二甲基氨基)乙基]苯-1,3-二磺酰胺
721		N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-N'-[3-(二甲基氨基)丙基]苯-1,3-二磺酰胺
722		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-6-氯吡啶-3-磺酰胺
723		N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-{5-[(二甲基氨基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}苯磺酰胺
724		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-6-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}吡啶-3-磺酰胺
725		3-氨基-N-(3-{[3-氨基-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺

表 1

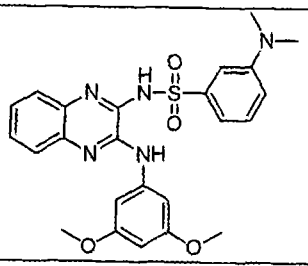
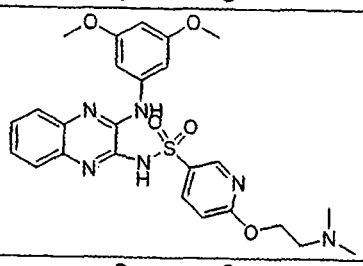
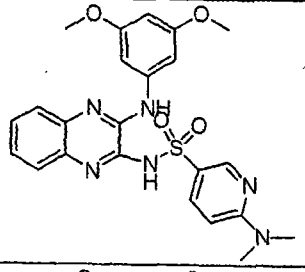
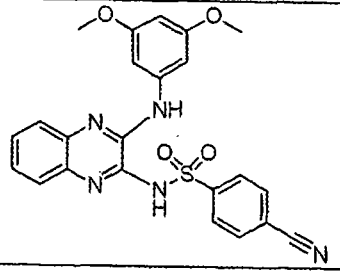
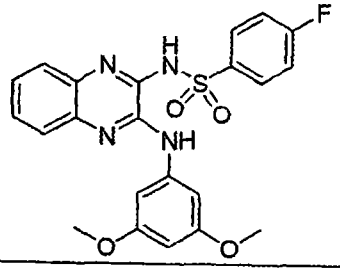
化合物编号	结构	名称
726		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(二甲基氨基)苯磺酰胺
727		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-6-{[2-(二甲基氨基)乙基]氧基}吡啶-3-磺酰胺
728		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-6-(二甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺
729		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-氰基苯磺酰胺
730		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-氟苯磺酰胺

表1

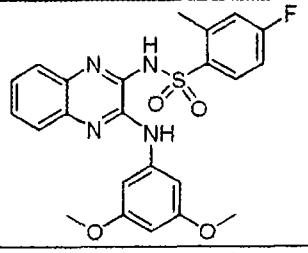
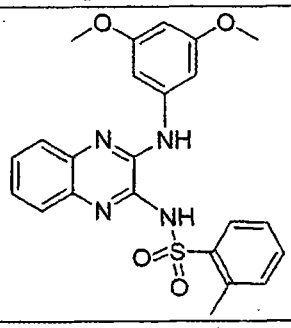
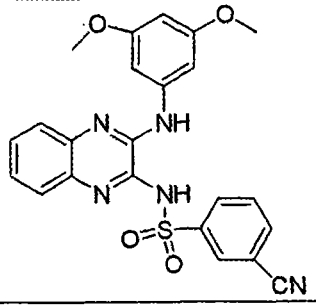
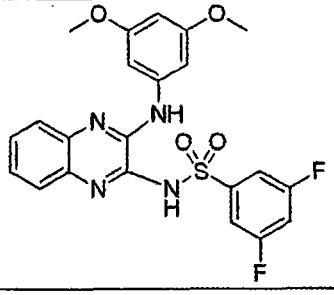
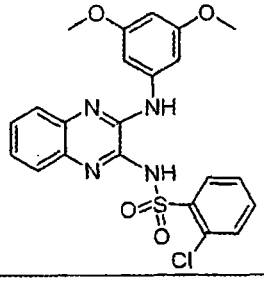
化合物编号	结构	名称
731		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-氟-2-甲基苯磺酰胺
732		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-2-甲基苯磺酰胺
733		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-氰基苯磺酰胺
734		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3,5-二氟苯磺酰胺
735		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-2-氯苯磺酰胺

表1

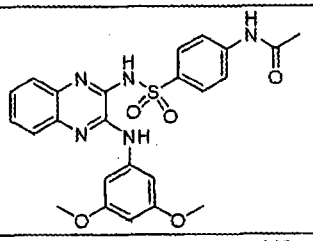
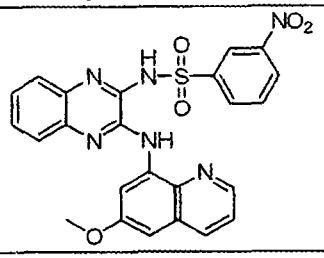
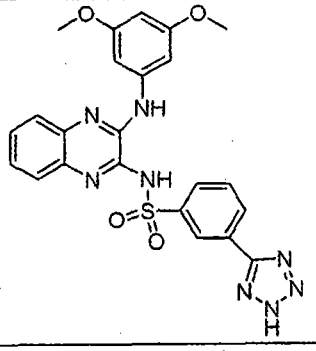
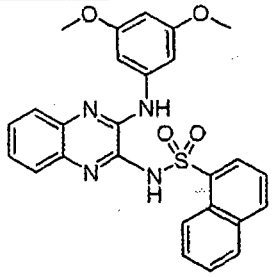
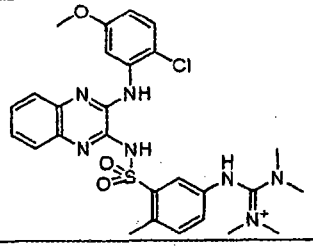
化合物编号	结构	名称
736		N-(4-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)乙酰胺
737		N-(3-{[6-(甲氧基)喹啉-8-基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺
738		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺
739		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)萘-1-磺酰胺
740		N-{[(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-4-甲基苯基)氨基](二甲基氨基)亚甲基}-N,N-二甲基铵

表 1

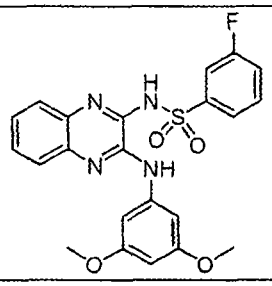
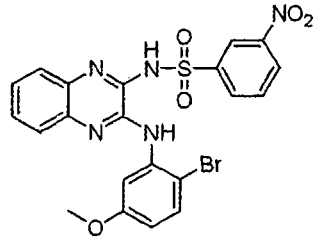
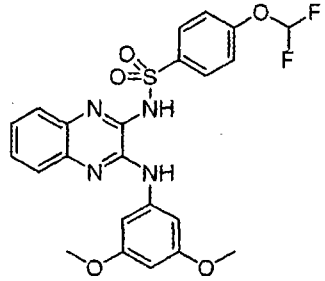
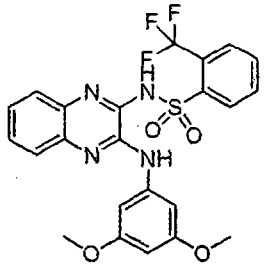
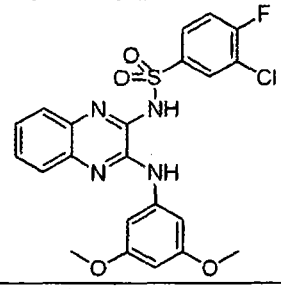
化合物编号	结构	名称
741		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-氟苯磺酰胺
742		N-(3-{[2-溴-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺
743		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-[(二氟甲基)氧基]苯磺酰胺
744		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-2-(三氟甲基)苯磺酰胺
745		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-氯-4-氟苯磺酰胺

表1

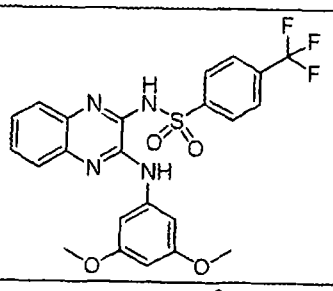
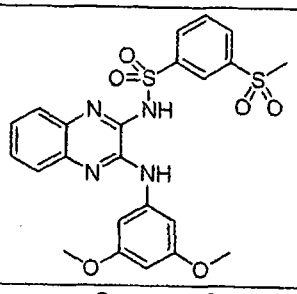
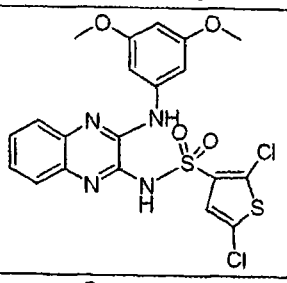
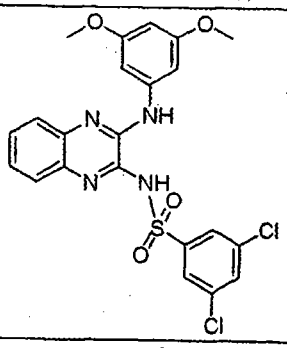
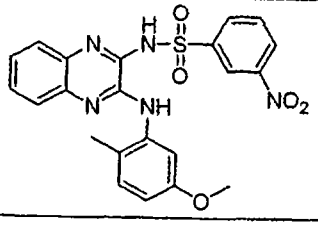
化合物编号	结构	名称
746		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-(三氟甲基)苯磺酰胺
747		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(甲基磺酰基)苯磺酰胺
748		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-2,5-二氯噻吩-3-磺酰胺
749		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3,5-二氯苯磺酰胺
750		N-(3-{[2-甲基-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺

表 1

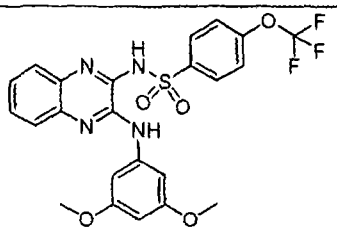
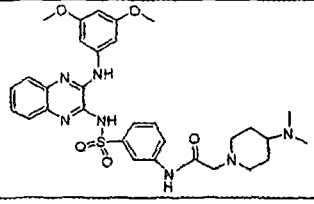
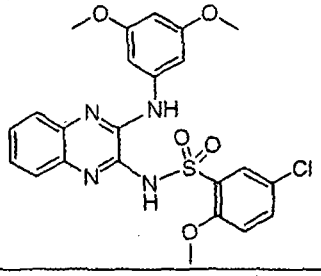
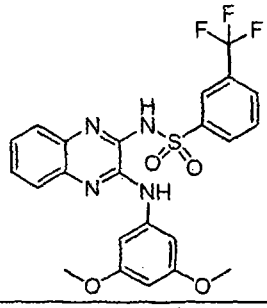
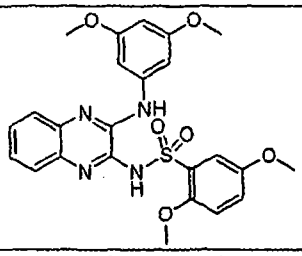
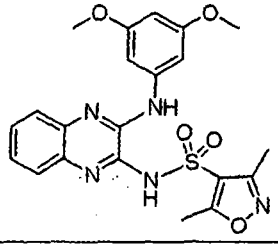
化合物编号	结构	名称
751		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-[(三氟甲基)氧基]苯磺酰胺
752		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-2-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]乙酰胺
753		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-5-氯-2-(甲氧基)苯磺酰胺
754		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺
755		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-2,5-双(甲氧基)苯磺酰胺
756		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺

表1

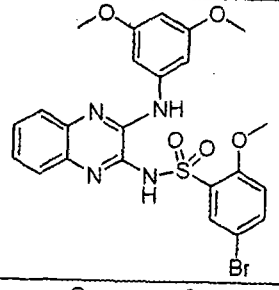
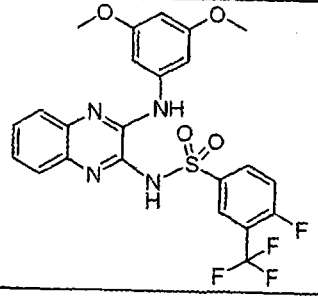
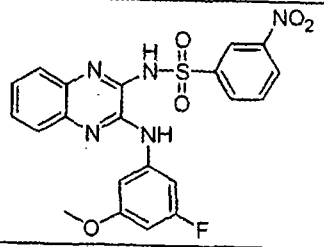
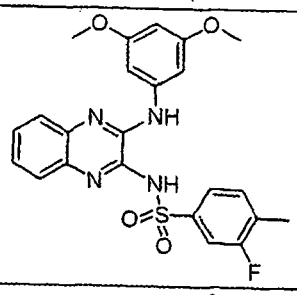
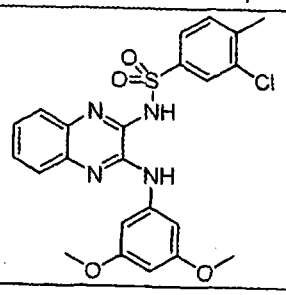
化合物编号	结构	名称
757		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-5-溴-2-(甲氧基)苯磺酰胺
758		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-氟-3-(三氟甲基)苯磺酰胺
759		N-(3-{[3-氟-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺
760		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-氟-4-甲基苯磺酰胺
761		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-氯-4-甲基苯磺酰胺

表 1

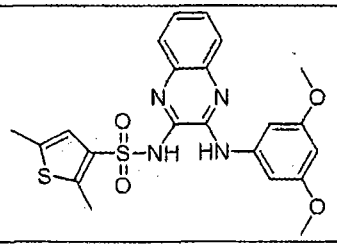
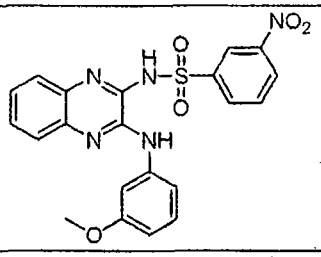
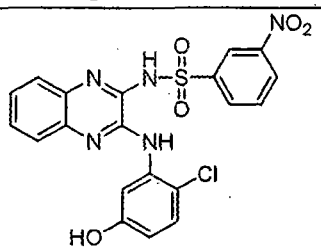
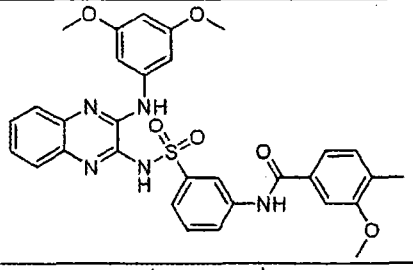
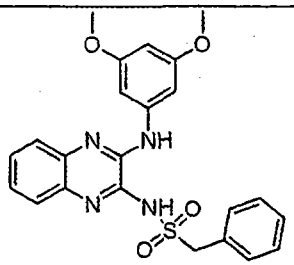
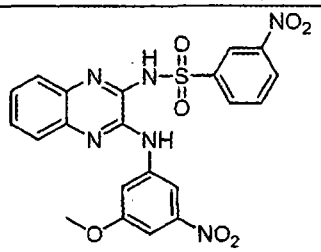
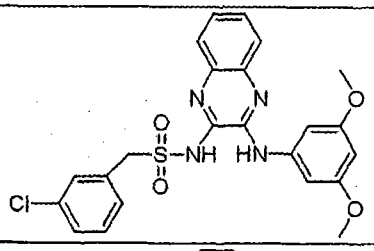
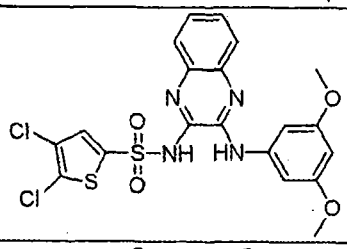
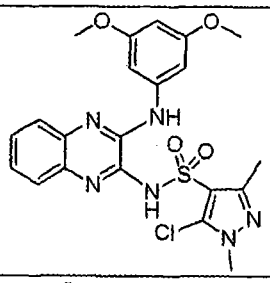
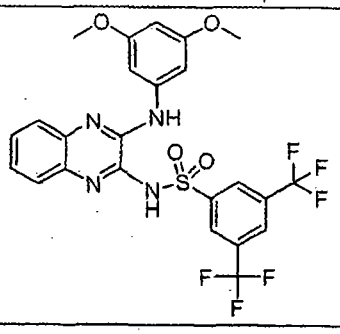
化合物编号	结构	名称
762		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-2,5-二甲基噻吩-3-磺酰胺
763		N-(3-{[3-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺
764		N-{3-[(2-氯-5-羟基苯基)氨基]喹喔啉-2-基}-3-硝基苯磺酰胺
765		N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)-4-甲基-3-(甲氧基)苯甲酰胺
766		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-1-苯基甲磺酰胺
767		N-(3-{[3-(甲氧基)-5-硝基苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺

表1

化合物编号	结构	名称
768		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-1-(3-氯苯基)甲磺酰胺
769		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4,5-二氯噻吩-2-磺酰胺
770		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺
771		N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3,5-双(三氟甲基)苯磺酰胺

通用给药

在一方面，本发明提供了包含本发明的PI3K抑制剂以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在某些其他具体的实施方案中，可特别通过口服途径给药。可通过任何可接受的给药方式或用于类似用途的药物给予纯形式或适当的药物组合物形式的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。因此，可例如口服、经鼻、肠胃外(静脉内、肌内或皮下)、局部、经皮、阴道内、膀胱内、脑池内

(intracistemally)或直肠给予固体、半固体、冻干粉剂或液体剂型形式，例如片剂、栓剂、丸剂、软弹性和硬明胶胶囊剂、粉剂、溶液剂、混悬剂或气溶胶等适用于简单给予精确剂量的特定的单位剂型。

所述组合物包含常规的药物载体或赋形剂和作为活性剂的本发明化合物，且除此以外，可包含载体和佐剂等。

佐剂包括防腐剂、润湿剂、混悬剂、甜味剂、调味剂、香料、乳化剂和分散剂。可通过各种抗菌剂和抗真菌剂确保防止微生物作用，例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。还可包含等渗试剂，例如糖、氯化钠等。可通过使用延迟吸收的药物(例如单硬脂酸铝和明胶)达到可注射药物形式的延长吸收，。

如果需要，本发明的药物组合物还可包含少量辅助物质，例如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂、抗氧化剂等，例如柠檬酸、失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、丁基化的羟基甲苯等。

制剂的选择取决于各种因素，例如给药方式(例如口服给予片剂、丸剂或胶囊剂形式的制剂)和药用物质的生物利用率。基于可通过提高表面积即降低粒径来提高生物利用率的原理，近来已开发特别用于生物利用率差的药物的药物制剂。例如美国专利 4,107,288 描述了一种粒径为 10-1,000nm 的药物制剂，其中将活性物质负载于大分子的交联基质上。美国专利 5,145,684 描述了药物制剂的生产，其中在表面改性剂的存在下，将药物质研磨成纳米颗粒(平均粒径为 400nm)，随后在液体介质中分散，得到具有非常高生物利用率的药物制剂。

适用于肠胃外注射的组合物可包含生理学上可接受的无菌水性或非水性溶液剂、分散剂、混悬剂或乳剂和用于重建成无菌可注射的溶液剂或分散体的无菌粉剂。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)、其合适的混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯例如油酸乙酯。例如通过使用包衣例如卵磷脂，在分散体的情况下，通过保持所需的粒径和通过使用表面活性剂可保持适当的流动性。

给药的一条具体的途径为口服，使用可根据待治疗的疾病状态的严重性进行调节的方便的日剂量方案。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这种固体剂型中，将活性化合物与至少一种惰性常规赋形剂(或载体)例如柠檬酸钠或磷酸二钙或以下物质混合：(a)填料或增量剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸；(b)粘合剂，例如纤维素衍生物、淀粉、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶；(c)润湿剂，例如甘油；(d)崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、交联羧甲纤维素钠、复杂的硅酸盐和碳酸钠；(e)溶液阻滞剂，例如石蜡；(f)吸收促进剂，例如季铵化合物；(g)润湿剂，例如十六烷醇和甘油单硬脂酸酯、硬脂酸镁等；(h)吸附剂，例如高岭土和膨润土；和(i)润滑剂，例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠或其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下，剂型还可包含缓冲剂。

可使用包衣和外壳(例如肠衣和本领域众所周知的其他形式)制备如上所述的固体剂型。固体剂型可包含安慰剂(pacifying)，且还可为以延迟的方式在肠道的某一部分中释放一种或多种活性化合物的组合物。可用的包埋组合物的实例有聚合物质和蜡。在适当的情况下，活性化合物还可为含有一种或多种上述赋形剂的微胶囊形式，。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。例如通过将本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和任选的药物佐剂溶解、分散等在载体中制备这种剂型，所述载体例如水、盐水、水性右旋糖、甘油、乙醇等；增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺；油特别是棉子油、落花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和失水山梨糖醇的脂肪酸酯；或这些物质的混合物等，从而形成溶液或混悬液。

除了活性化合物以外，混悬剂还可包含混悬剂，例如乙氧基化的异十八醇、聚氧乙烯山梨糖醇和失水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄芪胶或这些物质的混合物等。

用于直肠给药的组合物例如为栓剂，可通过将本发明的化合物与例如合适的非刺激性赋形剂或载体混合制备，所述赋形剂或载体例如在正常温度下为固体但在体温下为液体的可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡，因此在合适的体腔内熔融并在体腔内释放活性组分。

用于局部给予本发明化合物的剂型包括软膏、粉剂、喷雾剂和吸入剂。根据需要在无菌条件下，将活性组分与生理学上可接受的载体和任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼用制剂、眼用软膏、粉剂和溶液剂也包括在本发明的范围内。

压缩气体可用于以气溶胶的形式分散本发明的化合物。适用于该目的惰性气体为氮气、二氧化碳等。

通常根据预期的给药方式，所述药学上可接受的组合物包含约1%-约99%重量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物以及99%-1%重量的合适的药用赋形剂。在一个实施例中，所述组合物包含约 5%-约 75%重量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其余的为合适的药用赋形剂。

制备这种剂型的实际的方法为已知的，或者对于本领域技术人员来说是显而易见的，例如参见Remington的Pharmaceutical Sciences(药物科学)，第18版，(Mack Publishing Company，Easton，Pa.，1990)。在任何情况下，待给药的组合物包含治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，用于根据本发明的教导治疗疾病状态。

以治疗有效量给予的本发明的化合物或其药学上可接受的盐根据各种因素而变，包括使用的具体化合物的活性、代谢稳定性和化合物作用的时间长短、年龄、体重、全身健康状况、性别、饮食、给药方式和次数、排泄速率、药物联用、具体疾病状态的严重性和患者正

进行的治疗。本发明的化合物可以约 0.1-约 1,000mg/天的剂量水平给予患者。对于体重为约 70kg 的正常的成人，例如剂量为约 0.01-约 100mg/kg 体重/天。但是，使用的具体的剂量可变化。例如剂量可取决于各种因素，包括患者的要求、待治疗病症的严重性和使用的化合物的药理活性。为具体患者确定最佳剂量为本领域普通技术人员众所周知的。

以下在药物组合物实施例中描述包含式I的化合物的有代表性的药物制剂。

效用

使用生物实施例 1 中所述的测定测试本发明的某些化合物，确定为 PI3K 抑制剂。因此，式 I 的化合物用于治疗疾病，特别是其中 PI3K 活性对疾病的病理学和/或症状学有影响的癌症。例如其中 PI3K 活性对其病理学和/或症状学有影响的癌症包括乳腺癌、结肠、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和甲状腺癌等。

度量 PI3K 活性以及化合物对其抑制的合适的体外测定为已知的。通常测定度量 PI3K 诱导的 ATP 消耗。有关体外测定 PI3K 活性的更进一步的详情参见以下生物实施例，实施例 1。可使用如以下生物实施例 2、3 和 4 所述的测定确定细胞活性。癌症的合适的体内模型为本领域普通技术人员所公知。有关体内测定的更详细的内容参见以下生物实施例 5-10。根据本文公开的各实施例以及本领域公开的各实施例，本领域普通技术人员可确定本发明化合物的抑制活性。

中间体和本发明化合物的制备

可通过下述合成方法制备本发明的化合物。用于制备这些化合物的原料和试剂或者通过工业供应商例如 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee，Wis.)或 Bachem(Torrance，Calif.)得到，或者采用以下参

考文献所述的方法，通过本领域技术人员已知的方法制备，所述参考文献例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis(用于有机合成的 Fieser 和 Fieser 试剂)，第 1-17 卷(John Wiley 和 Sons，1991)；Rodd 的 Chemistry of Carbon Compounds(碳化合物化学)，第 1-5 卷和补遗(Elsevier Science Publishers，1989)；Organic Reactions(有机反应)，第 1-40 卷(John Wiley 和 Sons，1991)，March 的 Advanced Organic Chemistry(高等有机化学)，(John Wiley 和 Sons，第 4 版)和 Larock 的 Comprehensive Organic Transformations(复杂有机转化)(VCH Publishers Inc.，1989)。这些流程仅用于说明某些可合成本发明化合物的方法，并且可对这些流程进行各种改变，参考本公开，本领域技术人员可提出这些改变。如果需要，可使用常规的技术分离和纯化反应的原料和中间体，所述技术包括但不局限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。可使用常规的方式包括物理常数和光谱数据表征这些材料。

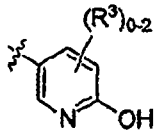
除非另外说明，否则本文所述的反应在大气压下进行，温度范围为约-78℃至约 150℃，更特别是约 0℃至约 125℃，最特别是约室温(即周围温度)，例如约 20℃下。除非另外说明(如在氢化反应的情况下)，否则所有的反应在氮气气氛下进行。

可通过本领域技术人员已知的技术制备前药。这些技术通常改变给定化合物中的适当官能团。这些改性的官能团通过常规处理或体内再生初始的官能团。可根据常规的方法制备本发明化合物的酰胺和酯。对前药充分的讨论见 T. Higuchi 和 V. Stella 的 “Pro-drugs asNovel Delivery Systems(作为新型递药体系的前药)”，第 14 卷，A.C.S. Symposium Series 以及在 Bioreversible Carriers in Drug Design(药物设计中的生物可逆载体)，Edward B. Roche 编辑，American Pharmaceutical Association&Pergamon Press，1987，这两篇文献均通过引用结合到本文中来用于所有的目的。

本发明的化合物或其药学上可接受的盐的结构中可具有不对称的碳原子或季铵化的氮原子。可通过本文所述的合成制备的式 I 的化

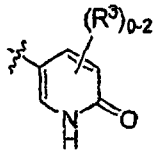
合物可以单一的立体异构体、外消旋物以及对映异构体和非对映异构体的混合物形式存在。所述化合物还可以几何异构体形式存在。所有的单一的立体异构体、外消旋物及其混合物和几何异构体意欲包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以互变异构体形式存在。例如当存在酮或醛时，分子可以烯醇形式存在；当存在酰胺时，分子可以亚氨酸形式存在；当存在烯胺时，分子可以亚胺形式存在。所有的这些互变异构体包括在本发明的范围内。

更具体地讲，在本申请中，B 可为 2-羟基-吡啶基，还描述了其结构：



14.

2-羟基-吡啶基和以上结构**14**包括且与吡啶-2(1H)-酮及其结构**15**相同：



15

无论使用何种结构或术语，各互变异构体包括在本发明的范围内。

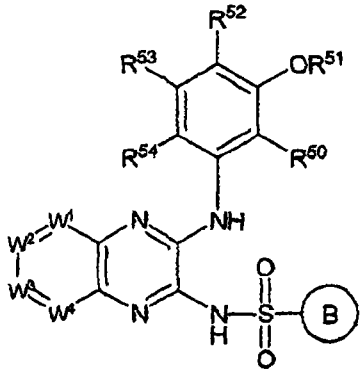
本发明还包括式 I 化合物的 N-氧化物衍生物和被保护的衍生物。例如当式 I 的化合物包含可氧化的氮原子时，可通过本领域公知的方法将氮原子转化为 N-氧化物。当式 I 的化合物包含基团例如羟基、羧基、巯基或包含氮原子的任何基团时，可使用合适的“保护基团”保护这些基团。合适的保护基团的全面的列举可见 T. W. Greene，protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基团)，John Wiley & Sons，Inc. 1991，其公开的内容通过全文引用结合到本文中

来。可通过本领域公知的方法制备式I化合物的被保护的衍生物。

用于由立体异构体的外消旋混合物或非外消旋混合物制备和/或制备和分离单一的立体异构体的方法为本领域公知的。例如可使用手性合成子或手性试剂制备光学活性(R)-和(S)-异构体，或使用常规的技术拆分。可通过本领域普通技术人员已知的方法拆分对映异构体(R-和 S-异构体)，例如通过形成可例如通过结晶分离的非对映异构的盐或络合物；通过形成可例如通过结晶分离的非对映异构的衍生物，一种对映异构体与对映异构体-专一性试剂选择性反应，例如酶氧化或还原，随后分离改性和未改性的对映异构体；或在手性环境中(例如在手性载体上，例如结合有手性配体的二氧化硅或在手性溶剂存在下)进行气相-液相或液相色谱法。应理解的是，当通过上述分离方法中的一种将所需的对映异构体转化为另一化学物质时，可需要其他步骤释放所需的对映异构形式。或者可通过不对称合成，使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂合成特定的对映异构体，或者通过不对称的转化将对映异构体转化为另一种对映异构体。对于富含特定对映异构体的对映异构体的混合物，可通过重结晶进一步纯化为主要组分的对映异构体(伴随产率降低)。

此外，本发明的化合物可以与药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)非溶剂化以及溶剂化形式存在。通常就本发明的目的而言，认为溶剂化形式等同于非溶剂化形式。

在式I的化合物中

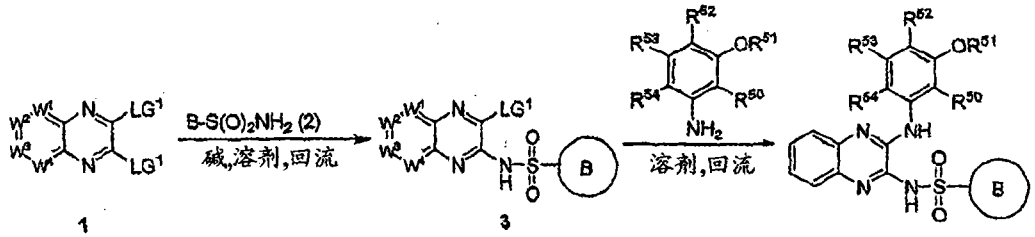


在-NHS(O)$_2$-基团上的氢酸性高。因此，根据B环上的取代基和反应条件，产生式I化合物的中间体以及式I化合物本身可以不带电荷或两性离子分子或阳离子盐(例如钠或钾)形式回收。在以下的实施例中，除非另外说明，否则在未采取技术手段分析的情况下，假定化合物的最终形式为不带电荷的分子。

可使用本领域普通技术人员已知的方法制备式I的化合物。具体地讲，已知在碱(例如 K_2CO_3)和金属铜存在下，于180℃下熔融适当的试剂，提供式1的中间体(参见S. H. Dandegaonker和C. K. Mesta, J Med. Chem. 1965，8，884)。

或者可根据以下流程制备式3的中间体，其中 LG^1 各自为离去基团(特别是卤素，更特别是氯)，且所有的其他基团如发明详述所定义。

流程1



在流程1中，在溶剂(例如DMF或DMSO)中，通过短暂地加热市售可得的2,3-二氯喹喔啉和式2的中间体(市售可得或可通过本领域普通技术人员制备)、碱(例如 K_2CO_3)，可制备式3的中间体。一旦完成(约2小时)，随后将反应混合物倒入水中，随后倒入2N的HCl中。随后用溶剂(例如乙酸乙酯)萃取产物，用水和盐水洗涤。合并有机层，经干燥剂(例如硫酸钠)干燥，过滤，真空浓缩。

随后在回流温度下，在溶剂(例如DMF或对二甲苯)中，用式4的中间体处理式3的中间体。一旦反应完成(约16小时或以下)，让反应物冷却，用DCM萃取，用2N的HCl和盐水洗涤，经干燥剂(例如硫酸钠或硫酸镁)干燥，过滤，浓缩，得到式I的化合物。

或者本领域技术人员已知的制备喹喔啉衍生物的其他方法包括但不局限于S. V. Litvinenko，V. I. Savich，D. D. Bobrovnik，Chem.

Heterocycl Compd. (英译本)，1994，30，340 和 W. C. Lumma，R. D. Hartman，J. Med. Chem. 1981，24，93。

采用类似于上述方式制备以下化合物。

实施例 1：N-(3-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺。

实施例 2：N-(3-{[2,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-4-氯苯磺酰胺。

实施例 3：N-(3-氯喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺。

实施例 4：4-氯-N-(3-氯喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。

实施例 5：4-氯-N-(3-(2,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.40-8.60 (m, 3H), 7.98 (t, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H);

MS (EI) m/z $C_{22}H_{19}N_5O_6S$: 482.1(MH^+)。

实施例 6：N-(3-(2,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.68 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 3.78 (s, 6H) ;

MS (EI) m/z $C_{22}H_{19}ClN_4O_4S$: 471.1(MH^+)。

实施例 7：N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-4-甲基苯基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺。

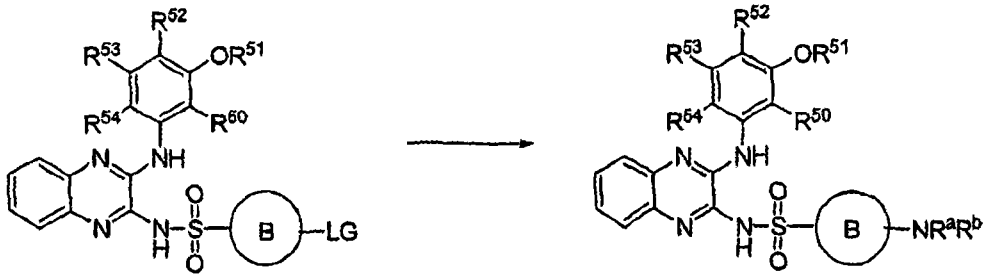
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.0 (br s, 1 H), 10.6 (s, 1 H), 10.0 (br s, 1 H), 9.52 (s, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.69 (dd, 1H), 7.47 (m, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.16 (m, 3 H), 6.01 (dd, 1 H);

MS (EI) m/z $C_{26}H_{27}ClN_6O_4S$: 555(MH^+)。

可根据流程 2 制备式 I 的化合物，其中 B 为被 R^{3a} 取代的苯基，

其中 R^{3a} 为烷基氨基或二烷基氨基；或 B 为被 R^3 取代的杂芳基，其中 R^3 为氨基、烷基氨基或二烷基氨基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。

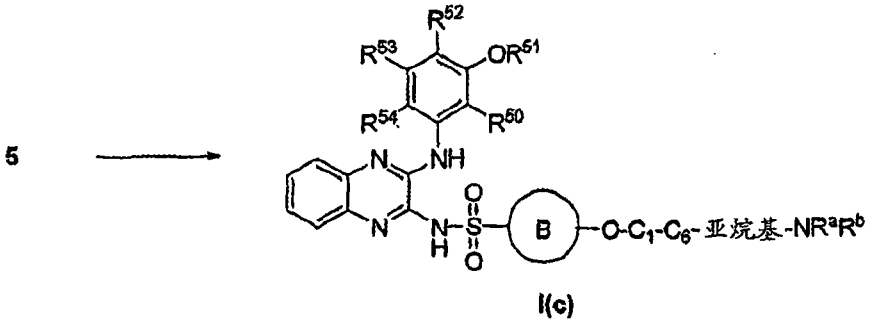
流程 2



LG 为离去基团，例如氯。5 与 NHR^aR^b 或 HO-C_1-C_6-亚烷基-NHR^aR^b 反应，其中 R^a 和 R^b 独立为氢或烷基。在碱(例如 $KHCO_3$)存在下，在溶剂(例如 DMF)中进行反应。

可根据流程 3 制备式 I 的化合物，其中 B 为被 R^{3a} 取代的苯基，其中 R^{3a} 为氨基烷氧基、烷基氨基烷氧基或二烷基氨基烷氧基；或 B 为被 R^3 取代的杂芳基，其中 R^3 为氨基烷氧基、烷基氨基烷氧基或二烷基氨基烷氧基，且所有的其他基团如发明概述中所定义。

流程 3



在碱(例如 NaH)存在下，在溶剂(例如 DMF)中进行反应。

可根据流程 4 制备式 I 的化合物，其中 B 为被 R^{3a} 取代的苯基或 B 为被 R^3 取代的杂芳基，其中 R^{3a} 和 R^3 为

i. -$N(R^7)C(O)$-C_1-C_6-亚烷基-$N(R^{7a})(R^{7b})$，其中 R^7、R^{7a} 和 R^{7b} 如发

明概述中所定义；

ii. $-NR^9C(O)R^{9a}$，其中 R^9 如发明概述中所定义；

iii. $-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$，其中 R^{11}、R^{11a} 和 R^{11b} 如发明概述中所定义；

iv. $-NR^{13}C(O)OR^{13a}$，其中 R^{13} 和 R^{13a} 如发明概述中所定义；

v. $-N(R^{18})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{18b})C(O)R^{18a}$，其中 R^{18}、R^{18a} 和 R^{18b} 如发明概述中所定义；

vi. $-N(R^{20})C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-C(O)R^{20a}$，其中 R^{20} 和 R^{20a} 如发明概述中所定义；

vii. $-NR^{21}S(O)_2R-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{21b})R^{21a}$，其中 R^{21}、R^{21a} 和 R^{21b} 如发明概述中所定义；

viii. $-N(R^{22})C(O)-C_0-C_6$-亚烷基$-N(R^{22b})-N(R^{22c})(R^{22a})$，其中 R^{22}、R^{22a} 和 R^{22b} 如发明概述中所定义；

ix. $-NR^{24}C(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-OR^{24a}$，其中 R^{24} 和 R^{24a} 如发明概述中所定义；

且其中 R^3 和 R^{3a} 中的亚烷基独立任选如发明概述中所述被取代，做法是与式 9(a)、9(b)、9(c)、9(d)、9(e)、9(f)或 9(g)的中间体反应：

9(a) $HOC(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{7a})(R^{7b})$，其中 R^a 为 R^{7a} 或 N-保护基团，例如 Boc 或 Fmoc；

9(b) $HOC(O)R^{9a}$；

9(c) $HOC(O)NR^{11a}R^{11b}$；

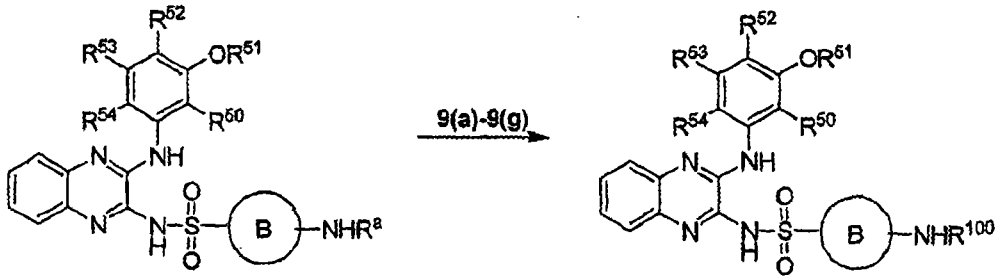
9(d) $HOC(O)OR^{13a}$；

9(e) $HOC(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{18b})C(O)R^{18a}$；

9(f) $HOC(O)-C_1-C_6$-亚烷基$-C(O)R^{20a}$；

9(g) $LG-S(O)_2R-C_1-C_6$-亚烷基$-N(R^{21b})R^a$，其中 R^a 为 R^{21a} 或 N-保护基团，例如 Boc 或 Fmoc。

流程 4



8 I(e)

流程 4 中的 R^{100} 为-C(O)R^{9a}、-C(O)N$R^{11a}R^{11b}$、-C(O)OR^{13a}、-C(O)-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{18b})C(O)R^{18a}、-C(O)-C_1-C_6-亚烷基-C(O)R^{20a}或-S(O)$_2$R-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{21b})R^a。

在本领域普通技术人员已知的标准酰胺偶合条件下进行该反应。更具体地讲，在偶合剂(例如 HATU)、碱(例如 DIEA)存在下，在溶剂(例如 DMF)中进行反应。当使用 N-保护基团时，随后使用本领域普通技术人员已知的方法除去保护，例如当 PG 为 Boc 时用酸处理。

如流程 4 所述，如果需要，通过改变原料可制备本发明的化合物，其中 B 为被 R^{3a}取代的苯基，或 B 为被 R^3取代的杂芳基，其中 R^{3a}和 R^3为

a)-C(O)NR^8R^{8a};

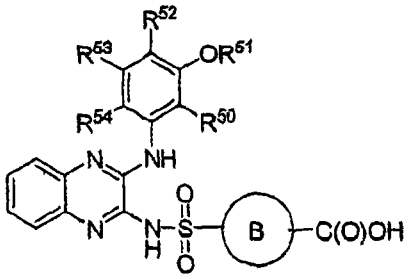
b)-C(O)N(R^{10})-C_1-C_6-亚烷基-N(R^{10a})R^{10b};

c)-C(O)R^{12}，其中 R^{12}为 N-取代的杂环烷基;

d)-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b});

e)-C(O)N(R^{16})-C_1-C_6-亚烷基-C(O)OR^{16a}; 或

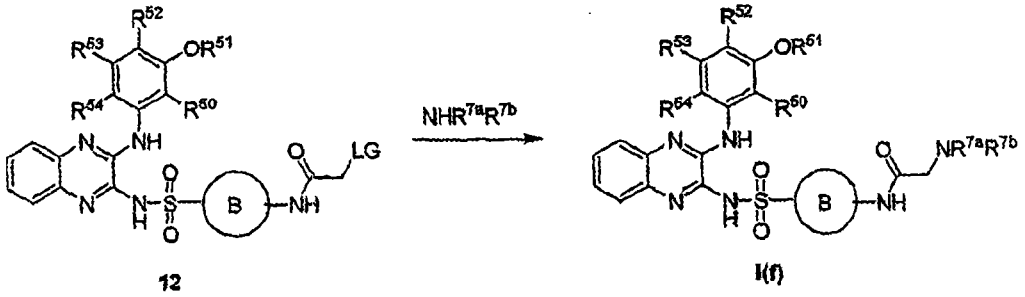
f)-C(O)N(R^{19})-C_1-C_6-亚烷基-C(O)R^{19a}。更具体地讲，使用式 11 的中间体代替 **8**，



11

可根据流程 5 制备式 I 的化合物，其中 B 为被 R^{3a} 取代的苯基，或 B 为被 R^3 取代的杂芳基，其中 R^{3a} 和 R^3 为-NHC(O)$CH_2NR^{7a}R^{7b}$，其中 R^{7a} 和 R^{7b} 如发明概述中所定义。

流程 5

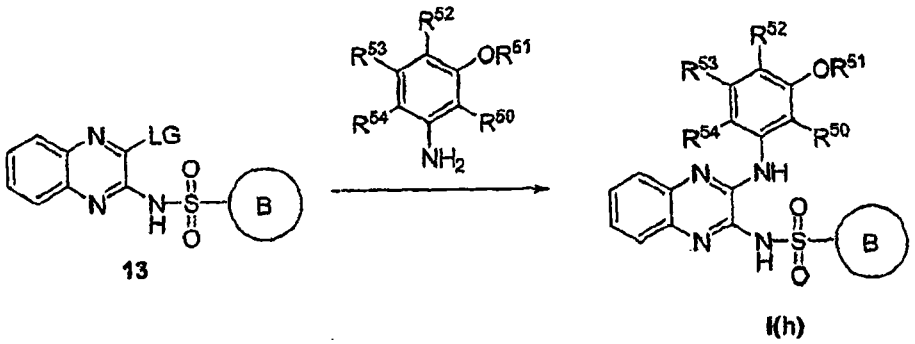


12 I(f)

LG 为离去基团，例如溴或氯。在碱(例如 DIEA)存在下，在溶剂(例如 ACN)中，**12** 与 NH(R^{7b})R^{7a} 反应。

可根据流程 6 制备式 I 的化合物。

流程 6



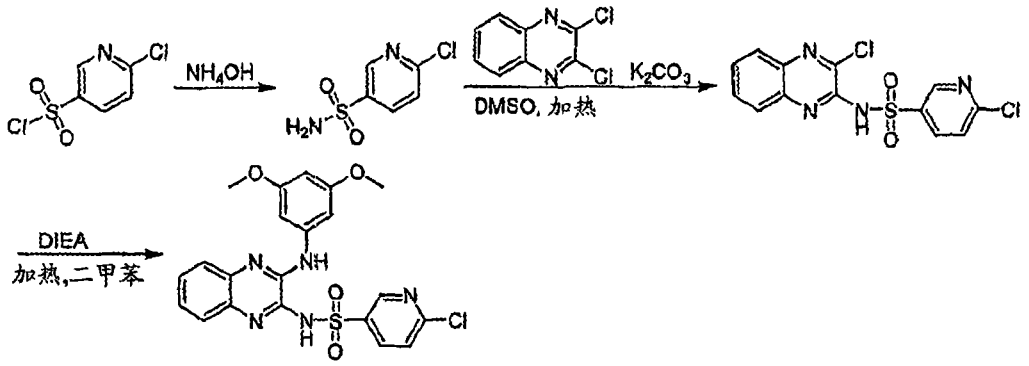
13 I(h)

流程 6 中的 LG 为离去基团，例如氯。可通过辐照，在溶剂(例

如 DMA)中进行反应。或者可在乙酸存在下，在溶剂(例如 DMA)中，通过加热进行反应。

实施例 8

6-氯-N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)吡啶-3-磺酰胺



6-氯吡啶-3-磺酰胺

于室温下，将 6-氯吡啶-3-磺酰氯(4.1g，19.3mmol)在氢氧化铵(30mL)中搅拌 2 小时。用 EtOAc(150mL)稀释反应混合物，将任何不溶的物质过滤。将滤液转移至分液漏斗，将各相分离。水相用 EtOAc(1 × 15mL)进一步萃取。合并的 EtOAc 萃取物用水(1 × 50mL)和饱和 NaCl(1 × 50mL)洗涤，经硫酸钠干燥，真空浓缩，得到 6-氯吡啶-3-磺酰胺(2.58g，69%)。MS (EI) m/z $C_5H_5Cl_2N_2O_2S$: 190.9(MH^-)。

6-氯-N-(3-氯喹喔啉-2-基)吡啶-3-磺酰胺

将 2,3-二氯喹喔啉(1.09g，5.48mmol)、6-氯吡啶-3-磺酰胺(1.05g，5.45mmol)、K_2CO_3(753mg，5.45mmol)和干燥的 DMSO(30mL)混合，加热至 150℃，剧烈搅拌 3-4 小时。让反应混合物冷却至室温，随后剧烈搅拌下，倒入 1%的 AcOH/冰水(300mL)中。将所得到的固体过滤，水洗，高真空干燥，得到 6-氯-N-(3-氯喹喔啉-2-基)吡啶-3-磺酰胺(1.87g，96%)。MS (EI) m/z $C_{13}H_8Cl_2N_4O_2S$: 354.99(MH^+)。

6-氯-N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)吡啶-3-磺酰胺

将 6-氯-N-(3-氯喹喔啉-2-基)吡啶-3-磺酰胺(775mg，2.2mmol)、3,5-二甲氧基苯胺(355mg，2.3mmol)和甲苯(12mL)混合，加热至 125℃，搅拌过夜。让反应冷却至室温，剧烈搅拌下，用乙醚稀释。将所

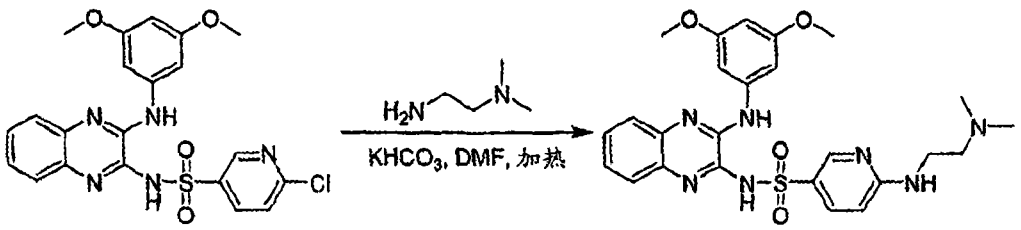
得到的固体过滤，用乙醚洗涤，干燥，得到 6-氯-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)吡啶-3-磺酰胺(920mg，89%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (br s, 1H), 9.12 (d, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.53 (dd, 1H), 7.91 (br d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.40 (m, 4H), 6.26 (m, 1H), 3.78 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{21}H_{18}ClN_5O_4S$: 472.0(MH^+)。

实施例 9

N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-6-(2-(二甲基氨基)-乙基氨基)吡啶-3-磺酰胺



将使用类似于用于实施例 8 的方法制备的 6-氯-N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-吡啶-3-磺酰胺(100mg，0.21mmol)、$KHCO_3$(40mg，0.40mmol)、N^1,N^1-二甲基乙-1,2-二胺(225μL，2.0mmol)和干燥的 DMF(1.0mL)混合，加热至 130℃，搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩，通过制备 HPLC 纯化，得到 N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)-喹喔啉-2-基)-6-(2-(二甲基氨基)乙基氨基)吡啶-3-磺酰胺(21.0mg，19%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (br s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.14 (m, 4H), 6.47 (d, 1H), 6.12 (m, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.35 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.74 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{25}H_{29}N_7O_4S$: 524.1(MH^+)。

实施例 10: N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-6-(二甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺

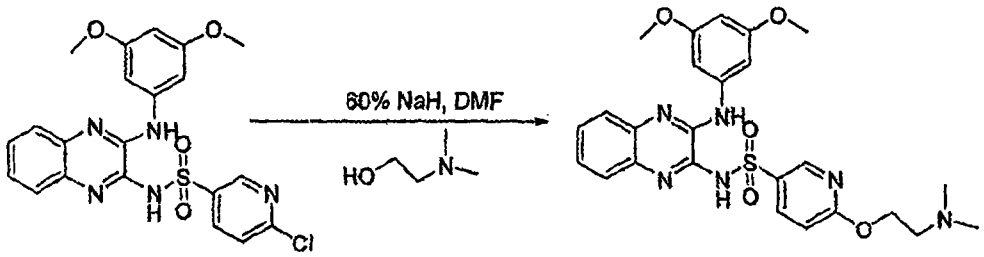
使用类似于用于实施例 9 的方法制备。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 6.70 (d, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.08 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{23}H_{24}N_6O_4S$: 481.1(MH^+)。

实施例 11

N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-磺酰胺



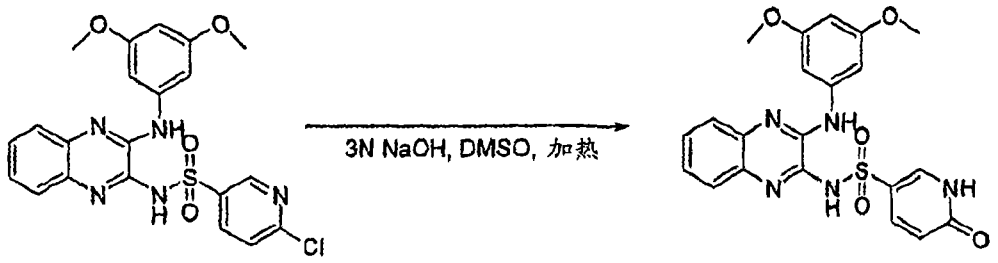
将使用类似于上述实施例 1 的方法制备的 N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)吡啶-3-磺酰胺(100mg，0.21mmol)、2-(二甲基氨基)乙醇(50μL，0.50mmol)和干燥的 DMF 混合，随后加入 60%的 NaH/油(80mg，2.0mmol)。将混合物于室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩，通过制备 HPLC 纯化，得到 N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-磺酰胺(23mg，21%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.43 (m, 2H), 2.77 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{25}H_{28}N_6O_5S$: 525.1(MH^+)。

实施例 12

N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺



将使用类似于上述实施例 8 的方法制备的 N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)吡啶-3-磺酰胺(220mg，0.47mmol)、DMSO(5mL)和 3N 的 NaOH(5mL)混合，加热至 100℃，搅拌过夜。冷却至室温后，用水稀释反应混合物，使用 1N 的 HCl 将 pH 调节至 7.0。将所得到的固体过滤，水洗，风干。随后在 EtOAc 中声波振荡该固体，过滤，用 EtOAc 洗涤，高真空干燥，得到 N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺(190mg，90%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (br s, 1H), 12.10 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.37 (m, 4H), 6.43 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.77 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{21}H_{19}N_5O_5S$: 454.0(MH^+)。

实施例 13：N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-磺酰胺。

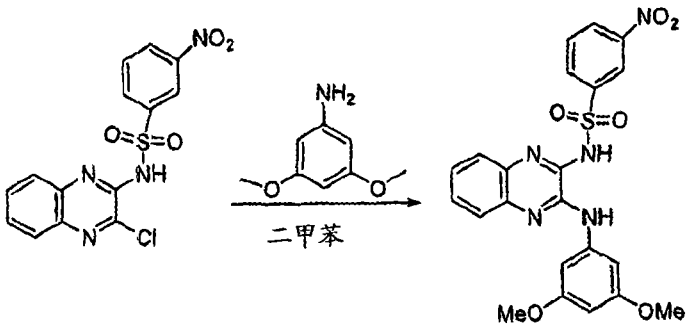
根据以上实施例 12 制备标题化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (br s, 1H), 12.10 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.40 (m, 3H) 6.69 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.81 (s, 3H).

MS (EI) m/z $C_{20}H_{16}ClN_5O_4S$: 456.0(MH^-)。

实施例 14

3-氨基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺

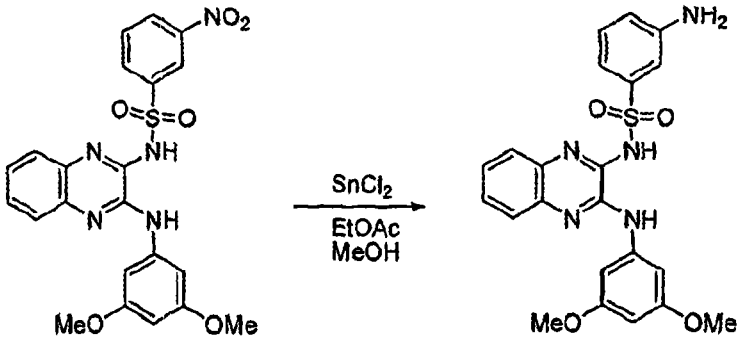


N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺

在烧瓶中加入使用类似于实施例 1 的方法制备的 N-(3-氯喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺(5g，13.7mmol)、3,5-二甲氧基苯胺(4.2g，27.4mmol)和 80mL 二甲苯。在氮气气氛下，将反应混合物于 150℃下搅拌 3 小时，随后在旋转蒸发器上除去溶剂，随后加入 10mL 二氯甲烷和 50mL 甲醇。将浆料加热回流，趁热过滤，得到 4.6g(69.7%)N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{19}N_5O_6S$: 482.2(MH^+)。

实施例 15

3-氨基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺



在烧瓶中加入使用类似于实施例 14 的方法制备的 N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基-苯磺酰胺(3.4g，7.06mmol)、氯化锡溶剂合物(6.4g，28.2mmol)和 30mL DMA。加入几滴水，将反应混合物于 80℃下搅拌 3 小时，随后在旋转蒸发器上除去溶剂，随后加入 50mL 水和 10mL 甲醇。将浆料过滤，用 MeOH、水和乙醚(各 20mL)

洗涤滤液，得到 3.25g 3-氨基-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.2 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.2 (m, 3H), 6.74 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.56 (br s, 2H), 3.76 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{22}H_{21}N_5O_4S$: 452.0(MH^+).

使用类似于用于实施例 15 的方法制备以下化合物。

实施例 16：如上所述制备 3-氨基-N-(3-(2,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.4 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.24 (q, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.6 (br s, 2H), 3.78 (d, 6H).

MS (EI) m/z $C_{22}H_{21}N_5O_4S$: 452.3(MH^+)。

实施例 17：如上所述制备 3-氨基-N-(3-(2-氯-5-羟基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{20}H_{16}ClN_5O_3S$ 1.0 × $C_2H_1O_2F_3$: 442.2，444.2(MH^+)。

实施例 18：如上所述制备 3-氨基-N-(3-(6-甲氧基喹啉-8-基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{24}H_{20}N_6O_3S$: 473.0(MH^+)。

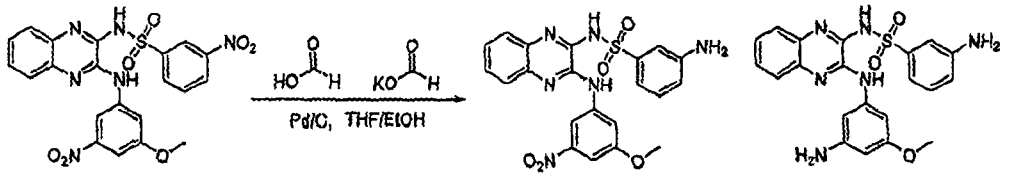
实施例 19：3-氨基-N-(3-(3-氟-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{21}H_{18}FN_5O_3S$: 439.99(MH^+)。

实施例 20：3-氨基-N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{21}H_{18}ClN_5O_3S$: 457.02(MH^+)。

实施例 21：3-氨基-N-(3-(5-甲氧基-2-甲基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{21}N_5O_3S$: 436.32(MH^+)。

实施例 22a 和实施例 22b

3-氨基-N-(3-(3-甲氧基-5-硝基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺和 3-氨基-N-(3-(3-氨基-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺



往 N-(3-{[3-(甲氧基)-5-硝基苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺(400mg)、THF(2mL)和 EtOH(2mL)的混合物中加入甲酸(938μL)、甲酸钾(203mg)。用氮气吹扫混合物后，加入 10%重量的 Pd/C(50mg)。将所得到的混合物于 60℃下搅拌加热。LC/MS 分析显示反应混合物包含完全还原的二-氨基化合物作为主要产物，部分还原的单-氨基化合物作为次要产物。将一部分粗混合物通过 HPLC 纯化，得到两种产物。

产物 A：3-氨基-N-(3-(3-甲氧基-5-硝基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.2 (br s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 5.57 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H).

MS (EI) m/z $C_{21}H_{18}N_6O_5S$: 467.00(MH^+)。

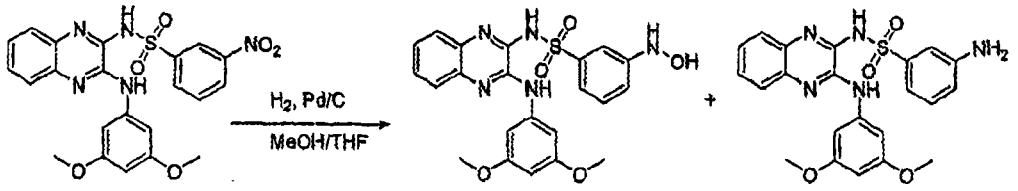
产物 B：3-氨基-N-(3-(3-氨基-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.0 (br. s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.74 (br s, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.56 (br s, 3H), 3.69 (s, 3H).

MS (EI) m/z $C_{21}H_{20}N_6O_3S$: 437.2(MH^+)。

实施例 23a 和实施例 23b

N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-(羟基氨基)-苯磺酰胺和 3-氨基-N-(3-{[3,5-(二甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺



往 N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺(1.3g)在 20mL THF 和 10mL MeOH 的溶液加入 10%重量的 Pd/C(100mg)。将混合物在气囊提供的氢气气氛下搅拌过夜。将一部分反应混合物取出，过滤，随后通过 HPLC 纯化，得到两种产物。

产物 A: N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(羟基氨基)苯磺酰胺。MS (EI) $C_{22}H_{21}N_5O_5S$: 468.1(MH^+)。

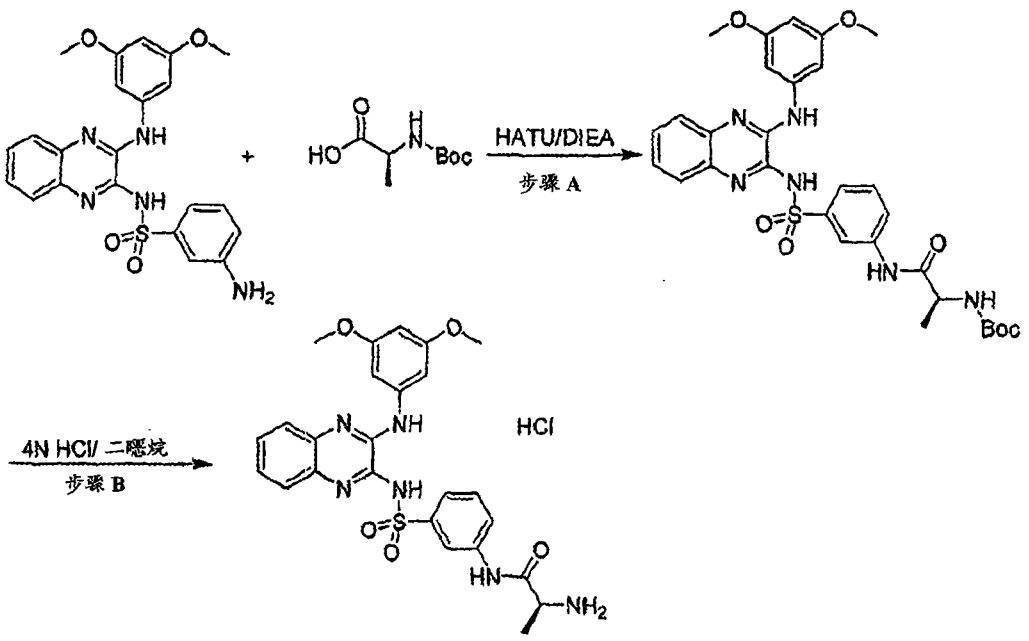
产物 B: 3-氨基-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.2 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.2 (m, 3H), 6.74 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.56 (br s, 2H), 3.76 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{22}H_{21}N_5O_4S$: 452.0(MH^+)。

实施例 24

(S)-2-氨基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)丙酰胺盐酸盐



1-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸(S)-叔丁酯

将使用类似于上述实施例 15 的方法制备的 3-氨基-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺(1.1mmol，500mg)、(L)-Boc-Ala-OH(1.5mmol，284mg)、二氯甲烷(15mL)、DMF(10mL)、DIEA(2mmol，330μL)和 HATU(2mmol，760mg)于室温下搅拌过夜。使用 1/1 的乙酸乙酯/己烷在二氧化硅柱上纯化粗混合物，得到 160mg 产物。

(S)-2-氨基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)丙酰胺盐酸盐。

将 4N 的 HCl 的二噁烷(10mL)溶液加至 1-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸(S)-叔丁酯(160mg)和 DCM(15mL)的溶液中。将混合物于室温下搅拌 3 小时。将溶剂倾析，将乙醚加至固体中，将乙醚倾析，得到 80mg 盐酸盐形式的产物。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50-8.49 (t, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.61-7.5 (m, 3H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.21-7.20 (d, 2H), 6.23-6.21 (t, 1H), 4.09-4.03 (q, 1H), 3.78 (s, 6H), 1.60-1.58 (d, 3H);

MS (EI) m/z $C_{25}H_{26}N_6O_5S\cdot HCl$: 523.1($MH^+$)。

使用类似于实施例24的方法制备游离胺和/或盐酸盐形式的以下化合物。在不需要脱保护步骤的情况下，不进行以上流程中的步骤B。

实施例 25: N-(2-氯-5-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(甲基氨基)乙酰胺。

根据以上实施例制备标题化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.03 (m, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 6.71 (dd, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.64 (t, 3H).

MS (EI) m/z $C_{24}H_{22}Cl_2N_6O_4S$: 561.0(MH^+)。

实施例 26: (S)-2-氨基-N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)丙酰胺盐酸盐。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72-8.71 (d, 1H), 8.48-8.46 (t, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.58-7.55 (t, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.24-7.22 (d, 1H), 6.60-6.58 (dd, 1H), 4.10-4.04 (q, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.61-1.60 (d, 3H);

MS (EI) m/z $C_{24}H_{23}ClN_6O_4S\cdot HCl$: 527.2($MH^+$)。

实施例 27: (S)-2-氨基-N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)丁酰胺盐酸盐。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74-8.73 (d, 1H), 8.80-8.47 (t, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.59-7.55 (t, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.26-7.24 (d, 1H), 6.62-6.59 (dd, 1H), 3.96-3.93 (t, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 2H, 1.09-1.06 (t, 3H);

MS (EI) m/z $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S\cdot HCl$: 541.3($MH^+$)。

实施例 28: (S)-N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78-8.77 (d, 1H), 8.47-8.46 (t, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.59-7.55 (t, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.31-7.28 (d, 1H), 6.65-6.63 (dd, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 3H);

MS (EI) m/z $C_{26}H_{25}ClN_6O_4S\cdot HCl$: 553.3($MH^+$)。

实施例 29: (S)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10.62 (br s, 1H), 8.50-8.49 (t, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 3H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 6.27-6.26 (t, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H(, 2.54-2.48 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 3H);

MS (EI) m/z $C_{27}H_{28}N_6O_5S\cdot HCl$: 549.3($MH^+$)。

实施例 30: (R)-2-氨基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-羟基丙酰胺盐酸盐。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49-8.48 (t, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.62-7.55 (t, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.23-7.22 (d, 2H), 6.27-6.26 (t, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.80 (s, 6H);

MS (EI) m/z $C_{25}H_{26}N_6O_6S\cdot HCl$: 539.1($MH^+$)。

实施例 31: N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)哌啶-3-甲酰胺盐酸盐。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.79-8.78 (d, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.83-7.81 (d, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.636 (m, 2H), 7.54-7.50 (t, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.30-7.28 (d, 1H), 6.65-6.62 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.83 (m, 1H);

MS (EI) m/z $C_{27}H_{27}ClN_6O_4S\cdot HCl$: 567.3($MH^+$)。

实施例 32: (S)-2-氨基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)丁酰胺盐酸盐。MS (EI) m/z $C_{26}H_{28}N_6O_5S\cdot HCl$:

537.1(MH^+)。

实施例 33: (R)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐。MS (EI) m/z $C_{27}H_{28}N_6O_5S\cdot HCl$: 549.1($MH^+$)。

实施例 34: (R)-N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐。MS (EI) m/z $C_{26}H_{25}ClN_6O_4S\cdot HCl$: 553($MH^+$)。

实施例 35: (R)-2-氨基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)丙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.2 (br s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.27 (m, 1 H), 7.75 (m, 2 H), 7.33 (m, 5 H), 7.13 (m, 2 H), 6.14 (t, 1 H), 3.77 (s, 6 H), 1.39 (d, 3 H);

MS (EI) m/z $C_{25}H_{26}N_6O_5S$: 523(MH^+)。

实施例 36: N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(甲基氨基)乙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.6 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 8.95 (br s, 1 H), 8.75 (br s, 1 H), 8.19 (br s, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.41 (m, 4 H), 7.17 (m, 2 H), 6.60 (dd, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 2.62 (s, 3 H);

MS (EI) m/z $C_{24}H_{23}ClN_6O_4S$: 527(MH^+)。

实施例 37: (R)-2-氨基-N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)丙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.5 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 8.95 (d, 1 H), 8.22 (d, 2 H), 8.14 (br s, 2 H), 7.76 (m, 2 H), 7.40 (m, 4 H), 7.17 (m, 2 H), 6.60 (m, 1 H), 3.97 (q, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 1.45 (d, 3 H);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.5 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 8.95 (d, 1 H), 8.22 (d, 2 H), 8.14 (br s, 2 H), 7.76 (m, 2 H), 7.40 (m, 4 H), 7.17 (m, 2 H), 6.60 (m, 1 H), 3.97 (q, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 1.45 (d, 3 H);

MS (EI) m/z $C_{24}H_{23}ClN_6O_4S$: 527(MH^+)。

实施例 38：2-氨基-N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-甲基丙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.1 (s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.95 (d, 1 H), 8.50 (br s, 1 H), 8.27 (m, 1 H), 7.81 (m, 2 H), 7.47 (m, 1 H), 7.37 (m, 3 H), 7.17 (m, 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H);

MS (EI) m/z $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$: 541(MH^+)。

实施例 39：2-氨基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-甲基丙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.32 (br s, 4 H), 7.92 (m, 3 H), 7.59 (m, 2 H), 7.37 (m, 4 H), 6.24 (s, 1 H), 3.76 (s, 6 H), 1.61 (s, 6 H);

MS (EI) m/z $C_{26}H_{28}N_6O_5S$: 537(MH^+)。

实施例 40：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)-4-甲基苯基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1 H), 9.80 (br s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.30 (m, 7 H), 6.16 (m, 1 H), 4.02 (br s, 2 H), 3.77 (s, 6 H), 2.81 (s, 6 H), 2.54 (s, 3 H);

MS (EI) m/z $C_{27}H_{30}N_6O_5S$: 551(MH^+)。

实施例 41：N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)乙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.0 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 8.96 (d, 1 H), 8.16 (m, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.39 (m, 4 H), 7.17 (m, 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.40 (br s, 2 H), 2.94 (br s, 2 H), 2.71 (br t, 2 H), 2.60 (s, 6 H), 2.33 (s, 3 H);

MS (EI) m/z $C_{28}H_{32}ClN_7O_4S$: 598(MH^+)。

实施例 42：2-氨基-N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.5 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.06 (br s, 3 H), 7.74 (m, 2 H), 7.39 (m, 4 H), 7.18 (m, 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.77 (s, 2 H);

MS (EI) m/z $C_{23}H_{21}ClN_6O_4S$: 513(MH^+)。

实施例 43: N-(3-(N-(3-(2-乙酰基-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.4 (s, 1 H), 10.5 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.42 (m, 3 H), 7.21 (m, 2 H), 6.63 (dd, 1H),3.91 (m, 5 H), 2.75 (s, 6 H), 2.61 (s, 3 H);

MS (EI) m/z $C_{27}H_{28}N_6O_5S$: 549(MH^+)。

实施例 44: N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)甲酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.6 (s, 1 H), 10.5 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.53 (br s, 1 H), 8.35 (m, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 7.56 (m, 7 H), 6.70 (dd, 1 H), 3.83 (s, 3 H);

MS (EI) m/z $C_{22}H_{18}ClN_5O_4S$: 484(MH^+)。

实施例 45: 2-氨基-N-(5-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)-2-甲基苯基)乙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.4 (s, 1 H), 10.1 (br s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.20 (m, 3 H), 7.82 (m, 1 H), 7.30 (m, 6 H), 6.20 (s, 1 H), 3.85 (s, 2 H), 3.77 (s, 6 H), 2.26 (s, 3 H);

MS (EI) m/z $C_{25}H_{26}N_6O_5S$: 523(MH^+)。

实施例 46: N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-甲基-2-(甲基氨基)丙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.95 (m, 3 H), 8.28 (s, 1 H), 7.81 (m, 2 H), 7.41 (m, 4 H), 7.17 (m, 2 H), 6.60 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H);

MS (EI) m/z $C_{26}H_{27}ClN_6O_4S$: 555(MH^+)。

实施例 47: (S)-N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(甲基氨基)丙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.82 (br s, 2 H), 8.27 (m, 1 H), 7.74 (m, 2 H), 7.42 (m, 4 H), 7.17 (m, 2 H), 6.60 (dd, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 1.49 (d, 3 H);

MS (EI) m/z $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$: 541(MH^+)。

实施例 48: 3-氨基-N-(5-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)-2-甲基苯基)丙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25 (s, 1 H), 9.77 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 7.84 (m, 5 H), 7.50 (d, 1 H), 7.37 (m, 5 H), 6.22 (m, 1 H), 3.74 (s, 6 H), 3.08 (m, 2 H), 2.77 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H);

MS (EI) m/z $C_{26}H_{28}N_6O_5S$: 537(MH^+)。

实施例 49: 1-氨基-N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)环丙烷甲酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (br s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.20 (br s, 2 H), 7.81 (m, 2 H), 7.48 (m, 4 H), 7.22 (m, 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 1.63 (m, 2 H), 1.26 (m, 2 H);

MS (EI) m/z $C_{25}H_{23}ClN_6O_4S$: 539(MH^+)。

实施例 50: (S)-2-氨基-N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)-6-(二甲基氨基)己酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (br s, 1 H), 8.95 (d, 1 H), 8.26 (m, 1 H), 7.73 (m, 2 H), 7.30 (m, 4 H), 7.26 (m, 4 H), 7.16 (m, 2 H), 6.59 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.34 (m, 1 H), 2.20 (m, 2 H), 2.09 (s, 6 H), 1.50 (m, 6 H);

MS (EI) m/z $C_{29}H_{34}ClN_7O_4S$: 610(MH^+)。

实施例 51: 1-氨基-N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)环戊烷甲酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (br s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.95 (d, 1 H), 8.26 (m, 1 H), 8.16 (m, 3 H), 7.84 (m, 2 H), 7.35 (m, 6 H), 6.60 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.34 (m, 2 H), 1.91 (m, 6 H);

MS (EI) m/z $C_{27}H_{27}ClN_6O_4S$: 567(MH^+)。

实施例 52: N-(5-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)-2-甲基苯基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.0 (br s, 1 H), 9.98 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 8.91 (m, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H), 7.32 (m, 6 H), 6.61 (dd, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 2.82 (s, 6 H), 2.21 (s, 3 H);

MS (EI) m/z $C_{26}H_{27}ClN_6O_4S$: 555(MH^+)。

实施例 53: 1-氨基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)环丁烷甲酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (br s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.49 (br s, 3 H), 8.34 (s, 1 H), 7.83 (m, 2 H), 7.43 (m, 3 H), 7.31 (m, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 6.16 (s, 1 H), 3.77 (s, 6 H), 2.83 (m, 2 H), 2.25 (m, 3 H), 2.05 (m, 1 H);

MS (EI) m/z $C_{27}H_{28}N_6O_5S$: 549(MH^+)。

实施例 54: N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)嘧啶-2-基)-3-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)脲基)苯磺酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (br s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.38 (m, 9 H), 6.28 (m, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 3.78 (s, 6 H), 3.40 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.74 (s, 6 H);

MS (EI) m/z $C_{27}H_{31}N_7O_5S$: 566(MH^+)。

实施例 55: 1-氨基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)环戊烷甲酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (br s, 1 H), 10.58 (s, 1 H), 8.46 (m, 4 H), 7.80 (m, 3 H), 7.59 (m, 2 H), 7.34 (m, 4 H), 6.25 (m, 1 H), 3.76 (s, 6 H), 2.35 (m, 2 H), 1.90 (m, 8 H);

MS (EI) m/z $C_{28}H_{30}N_6O_5S$: 563(MH^+)。

实施例 56: 1-氨基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)环丙烷甲酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (br s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.75 (m, 2 H), 7.39 (m, 6 H), 7.17 (m, 2 H), 6.16 (m, 1 H), 3.78 (s, 6 H), 1.52 (m, 2 H), 1.17 (m, 2 H);

MS (EI) m/z $C_{26}H_{26}N_6O_5S$: 535(MH^+)。

实施例 57: 3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基氨基甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (br s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.31 (m, 9 H), 6.14 (m, 1 H), 4.17 (t, 2 H), 3.78 (s, 6 H), 2.54 (t, 2 H), 2.21 (s, 6 H):

MS (EI) m/z $C_{27}H_{30}N_6O_6S$: 567(MH^+)。

实施例 58: 4-氨基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.2 (br s, 1 H), 10.6 (s, 1 H), 8.74 (m, 5 H), 7.93 (m, 2 H), 7.47 (m, 6 H), 6.24 (m, 1 H), 3.77 (m, 10 H), 2.45 (m, 2 H), 1.81 (m, 2 H);

MS (EI) m/z $C_{28}H_{30}N_6O_6S$: 579(MH^+)。

实施例 59: N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)-N3-(2-(二甲基氨基)乙基)苯-1,3-二磺酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (m, 2 H), 8.92 (m, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.21 (m, 2 H), 6.61 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.05 (m, 4 H), 2.74 (s, 6 H);

MS (EI) m/z $C_{25}H_{27}ClN_6O_5S_2$: 591(MH^+)。

实施例 60: N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)-N3-(3-(二甲基氨基)丙基)苯-1,3-二磺酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (m, 2 H), 8.90 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.32 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 6.67 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.97 (m, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2.71 (s, 6 H), 1.70 (m, 2 H);

MS (EI) m/z $C_{26}H_{29}ClN_6O_5S_2$: 605(MH^+)。

实施例 61：N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)-4-甲基苯基)-2-(甲基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$：541.0(MH^+)。

实施例 62：(S)-2-氨基-N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)-4-甲基苯基)丙酰胺。MS (EI) m/z $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$：541.2(MH^+)。

实施例 63：(R)-2-氨基-N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)-4-甲基苯基)丙酰胺。MS (EI) m/z $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$：541.0(MH^+)。

实施例 64：(S)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(甲基氨基)丙酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{28}N_6O_5S$：537.1(MH^+)。

实施例 65：(R)-N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(甲基氨基)丙酰胺。MS (EI) m/z $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$：541.1(MH^+)。

实施例 66：(R)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(甲基氨基)丙酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{28}N_6O_5S$：537.3(MH^+)。

实施例 67：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)哌啶-2-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{30}N_6O_5S$：563.1(MH^+)。

实施例 68：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-(二甲基氨基)乙基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{33}N_7O_5S$：580.1(MH^+)。

实施例 69：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(4-(甲基氨基)哌啶-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{35}N_7O_6S$：606.1(MH^+)。

实施例 70：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z

$C_{31}H_{37}N_7O_5S$: 620.1(MH^+)。

实施例 71: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.4 (br s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.3 (br s, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (t, 2H), 7.4 (q, 2H), 7.3 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.8 (s, 6H), 2.9 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{26}H_{28}N_6O_5S$ 2.0 × $C_2H_1O_2F_3$: 537.1(MH^+)。

实施例 72: N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(乙基氨基)乙酰胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.8 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.84 (br s, 2H), 8.64 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.9-8.0 (br s, 1H), 7.80 (t, 2H), 7.55-7.68 (m, 2H), 7.4 (d, 3H), 6.70 (m, 1H), 3.97 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.04 (br s, 2H), 1.3 (t, 3H).

MS (EI) m/z $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$ 2.0 × $C_2H_1O_2F_3$: 541.3, 543.2(MH^+)。

实施例 73: 2-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(3-(N-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.8 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.9-8.0 (br s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.40 (d, 3H), 6.70 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.32 (br s, 1H).

MS (EI) m/z $C_{26}H_{25}ClN_6O_4S$ 2.0 × $C_2H_1O_2F_3$: 553.3, 555.2(MH^+)。

实施例 74: N-(3-(N-(3-(2-溴-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(甲基氨基)乙酰胺。根据以上实施例制备标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.6 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.12-7.22 (m, 2H), 6.56 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

MS (EI) m/z $C_{24}H_{23}BrN_6O_4S$: 572.77; 570.90(MH^+)。

实施例 75: 2-(二甲基氨基)-N-(3-(N-(3-(6-甲氧基-喹啉-8-基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。根据以上实施例制备标题化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.9 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.26-8.30 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (q, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.20 (t, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.78 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{28}H_{27}N_7O_4S$: 558.3(MH^+)。

实施例 76: N-(3-(N-(3-(2-溴-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.6 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (t, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.80 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{25}H_{25}BrN_6O_4S$: 586.79，584.91(MH^+)。

实施例 77: N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-氟乙基氨基)乙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.6 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.20 (q, 3H), 6.6 (m, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.66 (t, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.4 (t, 1H), 3.3 (t, 1H).

MS (EI) m/z $C_{25}H_{24}ClN_6O_4S$: 559.2，561.2(MH^+)。

实施例 78: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)甲酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.4 (br s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.9 (br s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 4H), 6.2 (s, 1H), 3.8 (s, 3H).

MS (EI) m/z $C_{23}H_{21}N_5O_5S$: 480.1(MH^+)。

实施例 79: N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)乙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.2 (br s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30-7.35 (t, 1H), 7.1-7.2 (q, 2H), 6.60 (m, 1H), 3.82 (s, 3H).

MS (EI) m/z $C_{28}H_{30}ClN_7O_4S$: 480.1(MH^+)。

实施例 80：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{30}N_6O_5S$: 563.18(MH^+)。

实施例 81：N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(乙基(甲基)氨基)乙酰胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45-7.50 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.2 (t, 2H), 6.60 (d, 1H), 4.02 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.14 (br s, 2H), 2.80 (s, 3H) 1.2 (t, 3H).

MS (EI) m/z $C_{26}H_{27}ClN_6O_4S$: 555.2，557.3(MH^+)。

实施例 82：N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(3-(哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{34}ClN_7O_4S$ 2.0 × $C_2H_1O_2F_3$: 636.3，638.3(MH^+)。

实施例 83：N-(3-(N-(3-(3-氟-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(甲基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{24}H_{23}FN_6O_4S$: 511.04(MH^+)。

实施例 84：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{32}N_6O_5S$ 1.0 × $C_2H_4O_2$: 577.2(MH^+)。

实施例 85：N-(3-(N-(3-(3-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(甲基氨基)乙酰胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.6 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.28 (m 1H), 7.24 (t, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

MS (EI) m/z $C_{24}H_{24}N_6O_4S$: 492.99(MH^+)。

实施例 86：N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2,2,2-三氟乙基氨基)乙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (q, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.40-7.5 (m, 3H), 6.7 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (br s, 2H), 3.55 (br d, 2H).

MS (EI) m/z $C_{25}H_{22}ClF_3N_6O_4S$ 1.0 × $C_2H_1O_2F_3$: 595.0，597.0(MH^+)。

实施例 87: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-(哌啶-1-基)丙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{34}N_6O_5S$: 591.2(MH^+)。

实施例 88: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{32}N_6O_5S$ 1.0 × $C_2H_4O_2$: 565.2(MH^+)。

实施例 89: 2-(二甲基氨基)-N-(3-(N-(3-(3-氟-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.9 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.52-7.68 (m, 4H), 7.40 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.86 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{25}H_{25}FN_6O_4S$: 525.05(MH^+)。

实施例 90: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(哌啶-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{32}N_6O_5S$: 577.37(MH^+)。

实施例 91: 2-(二甲基氨基)-N-(3-(N-(3-(3-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.3-7.48 (m, 4H), 7.22 (t, 1H), 7.12 (t, 2H), 6.56 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.76 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{25}H_{26}N_6O_4S$: 507.1(MH^+)。

实施例 92: N-(3-(N-(3-(2-氯-5-羟基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.8 (s, 1H), 9.9 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.9-8.0 (br s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.52-7.66 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.86 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{24}H_{23}ClN_6O_4S$: 527.1，529.0(MH^+)。

实施例 93：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-吗啉代乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{30}N_6O_6S$: 579.1(MH^+)。

实施例 94：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{24}H_{23}N_5O_5S$: 494.0(MH^+)。

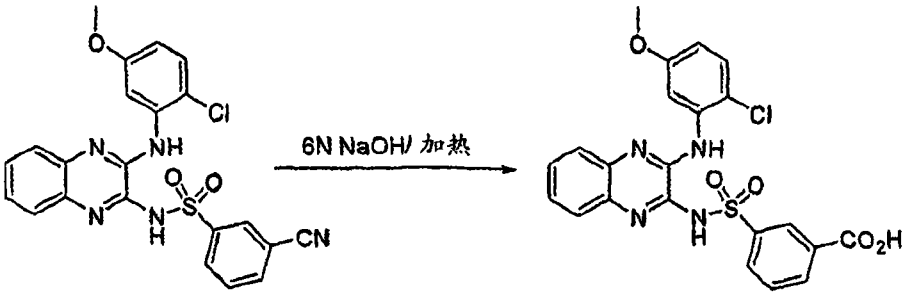
实施例 97：2-氨基-N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-4-甲基苯基)-2-甲基丙酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{27}ClN_6O_4S$: 556.12(MH^+)。

实施例 98：N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$: 542.05(MH^+)。

实施例 99：2-氨基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{24}H_{24}N_6O_5S$: 509.59(MH^+)。

实施例 100

3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯甲酸



于室温下，往使用类似于实施例 115 或实施例 423 的方法制备的 N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)-苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-氰基苯磺酰胺(6.02g，12.95mmol)在甲醇(20mL)和 1,4-二噁烷(20mL)中的溶液中加

入 6.0N 的氢氧化钠水溶液(40mL)。将该溶液于 90℃下搅拌 3.5 小时。让反应冷却至室温，于 0℃下，通过加入 2.0N 的盐酸缓慢中和，直至溶液的 pH 变为 2-3。用乙酸乙酯(300mL)稀释该溶液。有机层用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤，经硫酸镁干燥。过滤，减压浓缩，得到 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)-苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酸(5.921g，94%)。MS (EI) m/z $C_{22}H_{17}ClN_4O_5S$: 485.0(MH^+)。

使用类似于用于实施例 100 的方法制备以下化合物。

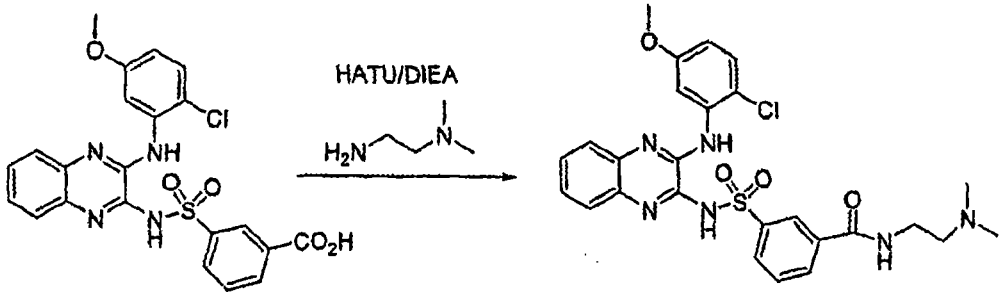
实施例 101：如上所述制备 3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯甲酸。MS (EI) m/z $C_{23}H_{20}N_4O_6S$: 481.0(MH^+)。

实施例 102：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-甲基-1-(哌啶-1-基)丙-2-基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{35}ClN_6O_4S$: 623.06(MH^+)。

实施例 103：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-甲基-1-氧代-1-(哌啶-1-基)丙-2-基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{33}ClN_6O_5S$: 637.65(MH^+)。

实施例 104

3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]苯甲酰胺



于室温下，往使用类似于实施例 100 的方法制备的 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酸(0.20g，0.42mmol)的二甲基甲酰胺(4mL)溶液中加入六氟磷酸 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓盐(HATU，0.32g，0.83mmol)和 N-乙基二异丙胺(DIEA，0.13g，1.04mmol)。将反应搅拌 15 分钟，随后

加入 N,N-二甲基乙-1,2-二胺(73mg，0.83mmol)。让反应混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯(200mL)稀释反应，用水(50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)、1.0N 的盐酸水溶液(30mL)和饱和氯化钠水溶液(25mL)洗涤。有机层经硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩，得到黄色固体状的 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-N-[2-(二甲基氨基)乙基]苯甲酰胺(0.20g，87%)。MS (EI) m/z $C_{26}H_{27}ClN_6O_4S$: 555.1(MH^+)。

使用类似于实施例 104 的方法制备以下化合物。

实施例 105: 5-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基苯甲酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.17 (m, 4H), 6.60 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.21 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{27}H_{29}ClN_6O_5S$: 585.3(MH^+)。

实施例 106: 5-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氟苯甲酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.43 (m, 3H), 6.71 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.85 (d, 6H).

MS (EI) m/z $C_{26}H_{26}ClFN_6O_4S$: 573.1(MH^+)。

实施例 107: 3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{30}N_6O_5S$: 551.1(MH^+)。

实施例 108: 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{29}ClN_6O_4S$: 569.1(MH^+)。

实施例 109: 3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰

基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{32}N_6O_5S$: 565.1(MH^+)。

实施例 110: 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{18}ClN_5O_4S$: 484.0(MH^+)。

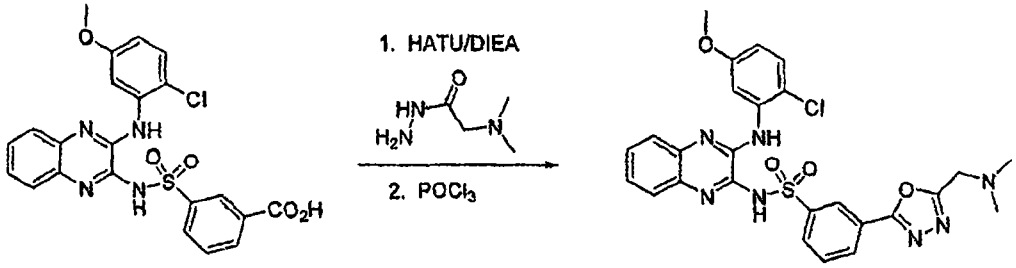
实施例 111: 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{29}ClN_6O_5S$: 597.0(MH^+)。

实施例 112: 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{20}ClN_5O_4S$: 498.0(MH^+)。

实施例 113: 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-吗啉代苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{25}ClN_6O_5S$: 569.0(MH^+)。

实施例 114

N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}嗪喔啉-2-基)-3-{5-[(二甲基氨基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}苯磺酰胺

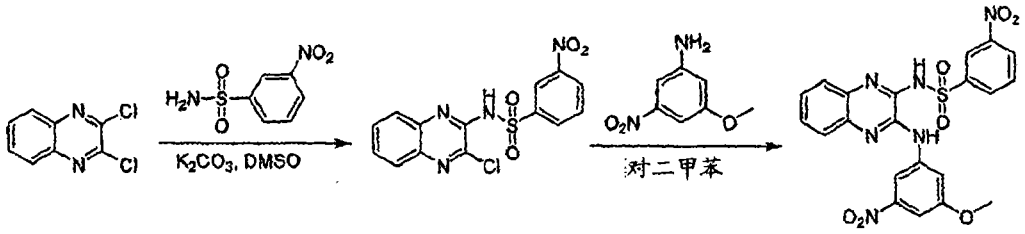


于室温下，往如上述实施例 100 所述制备的 3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}嗪喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯甲酸(0.25g，0.52mmol)的二甲基甲酰胺(2.6mL)溶液中加入六氟磷酸 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓盐(HATU，0.25g，0.67mmol)和 N-乙基二异丙胺(DIEA，0.11g，0.88mmol)。将反应搅拌 15 分钟，随后加入 2-(二甲基氨基)乙酰肼(78mg，0.67mmol)。让反应混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯(200mL)稀释反应混合物，用水(30mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)、1.0N 的盐酸水溶液(20mL)和饱和氯化钠水溶液(25mL)洗涤。有机层经硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩，得到 180mg 偶合的中间体，

随后在磷酰氯(5mL)中于 100℃下加热 4 小时。让反应冷却至室温，用冰水(50mL)处理，用二氯甲烷(3 × 50mL)萃取。有机层经硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩，得到粗产物，进行反相 HPLC，得到黄色固体状的 N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)-苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-{5-[(二甲基氨基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-苯磺酰胺(16mg，5%)。MS (EI) m/z $C_{26}H_{24}ClN_7O_4S$：566.0(MH^+)。

实施例 115

N-(3-(3-甲氧基-5-硝基-苯基氨基)-喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺



N-(3-氯喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺

将 2,3-二氯喹喔啉(26.1g，131.1mmol)、间硝基苯磺酰胺(26.5g，131.1mmol)和碳酸钾(18.1g，131.1)溶解于无水 DMSO(500mL)中。将反应加热至 150℃下保持 2 小时。将反应混合物倒入水(400mL)中，随后加入 2M 的 HCl(60mL)。用 EtOAc(3 × 500mL)萃取产物。将有机层合并，用水(2 × 500mL)和盐水(2 × 500mL)洗涤。随后产物经硫酸钠干燥，得到 N-(3-氯喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{14}H_9ClN_4O_4S$：364.94，366.97(MH^+)。

N-(3-(3-甲氧基-5-硝基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基-苯磺酰胺

将 N-(3-氯喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺(700mg，1.92mmol)，3-甲氧基-5-硝基苯胺(645mg，3.84mmol)和对二甲苯(7mL)混合，加热至 140℃，随后于 130℃下搅拌 16 小时。让反应冷却，放置在分液漏斗中，用 DCM 稀释，用 2M 的 HCl 和盐水洗涤，真空浓缩。所得到的固体用乙醚洗涤，得到 N-(3-(3-甲氧基-5-硝基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺(400mg，42%)。MS (EI) m/z $C_{21}H_{16}N_6O_7S$：496.94(MH^+)。

使用类似于实施例 115 的方法制备以下化合物。

实施例 116：N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-氰基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{16}ClN_5O_3S$：465.9(MH^+)。

实施例 117：3-氰基-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{19}N_5O_4S$：462.3(MH^+)。

实施例 118：N-(3-(2,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-氟苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{19}FN_4O_4S$：456.0(MH^+)。

实施例 119：3-溴-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{19}BrN_4O_4S$：516.9(MH^+)。

实施例 120：3-溴-N-(3-(2,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{19}BrN_4O_4S$：516.9(MH^+)。

实施例 121：N-(3-(3-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{21}H_{18}N_4O_3S$：407.0(MH^+)。

实施例 122：N-(3-(4-氟-3-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{21}H_{17}FN_4O_3S$：425.0(MH^+)。

实施例 123：N-(3-(2,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-4-甲氧基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{22}N_4O_5S$：467.0(MH^+)。

实施例 124：N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-4-甲氧基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{22}N_4O_5S$：467.0(MH^+)。

实施例 125：N-(3-(4-氯-3-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{21}H_{17}ClN_4O_3S$：440.9(MH^+)。

实施例 126：N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)噻吩-2-磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{20}H_{18}N_4O_4S_2$：443.0(MH^+)。

实施例 127：N-(3-(6-甲氧基喹啉-8-基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{24}H_{18}N_6O_5S$：502.95(MH^+)。

实施例 128：3-硝基-N-(3-(吡啶-4-基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{19}H_{14}N_6O_4S$：423.2(MH^+)。

实施例 129：N-(3-(2-氯吡啶-4-基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺

酰胺。MS (EI) m/z $C_{19}H_{13}ClN_6O_4S$: 456.93，458.90(MH^+)。

实施例 130: N-(3-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{20}H_{17}N_7O_6S$: 484.03(MH^+)。

实施例 131: N-(3-(4-羟基-6-甲氧基嘧啶-2-基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{19}H_{15}N_7O_6S$: 469.97(MH^+)。

实施例 132: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-2-氟苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{19}FN_4O_4S$: 455.3(MH^+)。

实施例 133: N-(3-(2-溴-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{21}H_{16}BrN_5O_5S$: 531.82，532.84(MH^+)。

实施例 134: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-4-甲基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{22}N_4O_4S$: 451.0(MH^+)。

实施例 136: N-(3-(2,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-4-甲基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{22}N_4O_4S$: 451.0(MH^+)。

实施例 137: N-(3-(3-氟-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{21}H_{16}FN_5O_5S$: 470.0(MH^+)。

实施例 138: 4-溴-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{19}BrN_4O_4S$: 516.9，514.9(MH^+)。

实施例 139: N-(3-(3-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基-苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{21}H_{17}N_5O_5S$: 451.93(MH^+)。

实施例 140: N-(3-(2-氯-5-羟基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{20}H_{14}ClN_5O_5S$: 472.15，474.13(MH^+)。

实施例 141: 3-乙酰基-N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{19}ClN_4O_4S$: 483.08(MH^+)。

实施例 142: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{20}N_4O_4S$: 437.49(MH^+)。

实施例 143: N-(3-(5-甲氧基-2-甲基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{20}N_4O_3S$: 421.46(MH^+)。

实施例 144: N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰

胺。MS (EI) m/z $C_{21}H_{17}ClN_4O_3S$: 440.59(MH^+)。

实施例 145: N-(3-(2,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{20}N_4O_4S$: 437.53(MH^+)。

实施例 146: 4-氯-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{19}ClN_4O_4S$: 470.54(MH^+)。

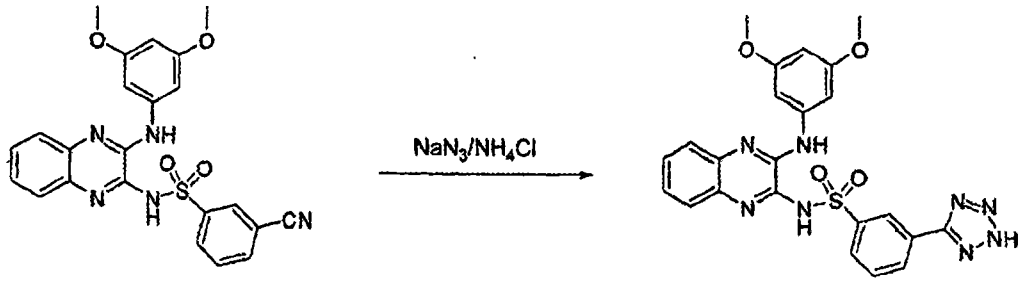
实施例 147: N-(3-(5-甲氧基-2-甲基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{19}N_5O_5S$: 466.32(MH^+)。

实施例 148: N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{21}H_{16}ClN_5O_5S$: 485.86(MH^+)。

实施例 149: N-(3-(4-氯-2,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{19}ClN_4O_4S$: 470.99(MH^+)。

实施例 150

N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺



于 50℃下，往使用类似于实施例 115 所述的方法制备的 3-氰基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺(0.20g，0.44mmol)的二甲基甲酰胺(1.2mL)的搅动的溶液中加入叠氮化钠(0.11g，1.76mmol)和氯化铵(94mg，1.76mmol)。将粗混合物于 100℃下加热过夜。让反应冷却至室温，用冰水(20mL)处理，随后用浓盐酸(10mL)处理。将制得的固体减压过滤和用己烷(20mL)、乙醚(20mL)和乙酸乙酯(5mL)洗涤，得到浅黄色固体状的 N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(2H-四唑-5-基)苯磺酰胺(55mg，25%)。MS (EI) m/z

$C_{23}H_{20}N_8O_4S$: 505.0(MH^+)。

实施例 151

N-(3-(2,6-二氯吡啶-4-基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺

将 N-(3-氯喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺(1g)、2,6-二氯吡啶-4-胺(760mg)和对二甲苯(10mL)的混合物于 135℃下加热并搅拌过夜。冷却至室温后，将混合物溶解于二氯甲烷中，用 2N 的 HCl(2 次)和盐水洗涤，真空浓缩，得到粗产物 N-{3-[(2,6-二氯吡啶-4-基)氨基]喹喔啉-2-基}-3-硝基苯磺酰胺。将少量该粗产物通过 HPLC 纯化，得到 N-{3-[(2,6-二氯吡啶-4-基)氨基]喹喔啉-2-基}-3-硝基-苯磺酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.71 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.50 (d, 2H), 8.8.41 (d, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.88-7.78 (m, 27.65 (d, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H);
491.1, 493.1 (MH^+).

MS (EI) m/z $C_{19}H_{12}Cl_2N_6O_4S$: 491.1，493.1(MH^+)。

实施例 152

N-(3-(2-氯-6-甲氧基吡啶-4-基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺

往使用类似于实施例 151 的方法制备的 N-{3-[(2,6-二氯吡啶-4-基)氨基]喹喔啉-2-基}-3-硝基苯磺酰胺(1.24g)的粗产物中加入无水 DMSO(10mL)，随后加入甲醇钠(273mg)。所得到的混合物于 100℃下加热 3 天。用 EtOAc 和水稀释混合物，通过加入乙酸将 pH 调节至约 4。用 EtOAc(3 次)萃取产物。合并的萃取物用盐水洗涤，得到粗产物。将一部分粗产物通过制备 HPLC 纯化，得到 N-(3-{[2-氯-6-(甲氧基)吡啶-4-基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺。

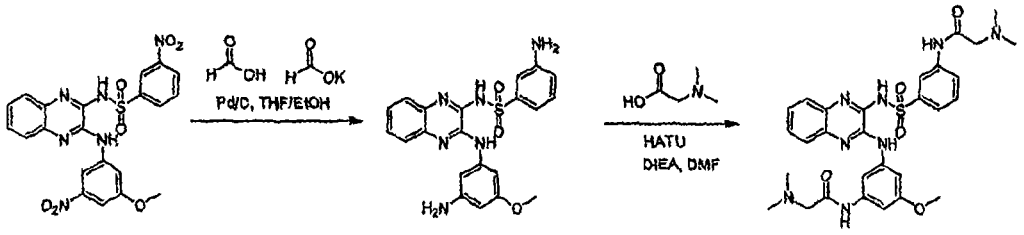
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 3.82 (s, 3H);

MS (EI) m/z $C_{20}H_{15}ClN_6O_5S$: 496.94(MH^+)。

实施例 153

2-(二甲基氨基)-N-(3-(N-(3-(3-(2-(二甲基氨基)乙酰氨基)-5-甲氧

基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺



3-氨基-N-(3-(3-氨基-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。

将如上述实施例 115 所述制备的 N-(3-(3-甲氧基-5-硝基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺(400mg，0.81mmol)溶解于 1:1 的 THF:EtOH(4mL)中，向其中加入甲酸(938μl，2.42mmol)和甲酸钾(203mg，2.42mmol)。用氮气吹扫体系，随后加入 10%重量的 Pd/C(50mg)。随后将反应加热至 60℃。当通过 LC-MS 确定反应完成时，将其冷却，随后加入 DMF 用于溶解。随后通过尼龙烧结漏斗过滤溶液，除去催化剂。将滤液用水稀释，将 pH 调节至 7，用 DCM(2 次)和 EtOAc(2 次)萃取。将所有的有机层合并，蒸发至干，得到 3-氨基-N-(3-(3-氨基-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺(330mg，93%)。MS (EI) m/z $C_{21}H_{20}N_6O_3S$: 437.06(MH^+)

2-(二甲基氨基)-N-(3-(N-(3-(3-(2-(二甲基氨基)-乙酰氨基)-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-氨磺酰基)苯基)乙酰胺

将 3-氨基-N-(3-(3-氨基-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺(330mg，0.76mmol)、DMF(4mL)、N,N-二甲基甘氨酸(312mg，3.02mmol)，HATU(1.15g，3.02mmol)和 DIEA(1.29mL，7.56mmol)混合，加热至 90℃，随后于 50℃下加热 16 小时。让反应冷却，放置在分液漏斗中，用水和 LiCl 水溶液稀释，用 EtOAc 萃取。随后通过制备 HPLC 纯化最终的化合物，得到 2-(二甲基氨基)-N-(3-(N-(3-(3-(2-(二甲基氨基)乙酰氨基)-5-甲氧基-苯基氨基)-喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (t, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.34-7.42 (m, 3H), 7.0 (t, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 2.9-3.0 (d, 12H).

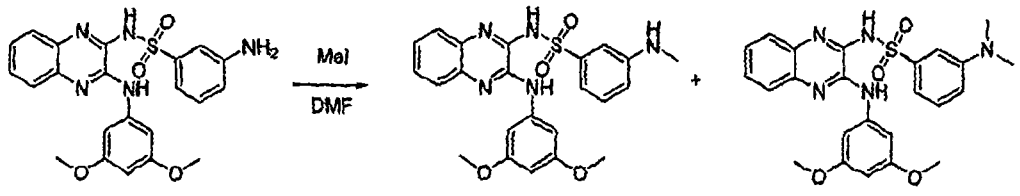
MS (EI) m/z $C_{29}H_{34}N_8O_5S$: 607.2(MH^+)。

使用类似于实施例 153 的方法制备以下标题化合物。

实施例 154: N-(3-(2,5-二甲氧基苯基氨基)-7-甲基喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{22}N_4O_4S$: 451.0(MH^+)

实施例 155a 和实施例 155b

N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-(甲基氨基)苯磺酰胺和 N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-(二甲基氨基)苯磺酰胺。



往 3-氨基-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺(414mg)的 DMF(4.5mL)溶液中加入碘甲烷(114μL)。将反应混合物于 35-50℃下加热，直至通过 LC/MS 检测到形成单-甲基化的和二-甲基化的产物。将混合物用 EtOAc 稀释，用水、10%的 LiCl(2 次)和盐水洗涤。真空除去溶剂后，通过快速硅胶柱色谱法纯化粗混合物，用包含 15%的 EtOAc 的己烷洗脱，得到单-甲基化的和二-甲基化的产物。

产物 A: N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-(甲基氨基)-苯磺酰胺(35mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.2 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.40-7.20 (m, 7H), 6.76 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 6.16 (br s, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.71 (s, 3H).

MS (EI) $C_{23}H_{23}N_5O_4S$: 466.05(MH^+)。

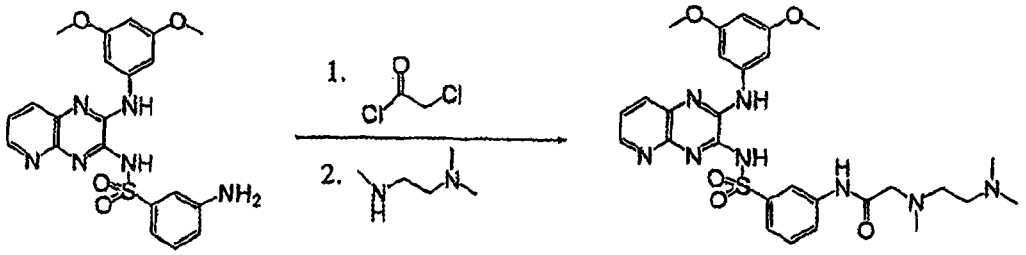
产物 B: N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-(二甲基氨基)苯磺酰胺(33mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1220 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.42-7.32 (m, 7H), 6.74 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.97 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{24}H_{25}N_5O_4S$: 480.04(MH^+)。

实施例 156

N-(3-{[(2-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)氨基]磺酰基}苯基)-N-2-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-2-甲基甘氨酰胺



往使用类似于实施例 15 所述的方法制备的 3-氨基-N-(3-{[3,5-(二甲氧基)-苯基]氨基}-喹喔啉-2-基)苯磺酰胺(126mg, 0.28mmol)的 THF 悬浮液(1.3mL)中加入 0.143mL 2M 的碳酸钠水溶液。往该黄色悬浮液中滴加 33μL(0.42mmol)氯代乙酰氯。几分钟后反应混合物变得透明，将其于 23℃下搅拌 1 小时。向反应中加入包含 180μL(1.4mmol) N,N',N'-三甲基乙二胺的 DMSO(1mL)溶液。随后将反应温热至 60℃，搅拌 18 小时。通过制备 RP-HPLC(NH_4OAc/ACN)梯度洗脱分离产物，将适当的流分汇集，冻干，得到乙酸盐形式的黄色固体: 59mg(51%)。

^1H-NMR (400 MHz, $CDCL_3$): δ 10.1 (br s, 1H), 8.37 (br s, 2H), 8.18 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.60 (br d, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.20 (br s, 3H), 6.15 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.20 (br m, 2H), 2.82 (br s, 8H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

MS (EI) m/z $C_{28}H_{34}N_8O_5S$: 595.84(MH^+)。

使用类似于实施例 156 的方法制备以下标题化合物。

实施例 157: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-((3-(二甲基氨基)丙基)(甲基)氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{37}N_7O_5S$: 608.1(MH^+)。

实施例 158: 2-(1,4'-联哌啶-1'-基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基

氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{34}H_{41}N_7O_5S$: 660.1(MH^+)。

实施例 159: 2-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。MS (EI) m/z $C_{33}H_{38}N_6O_7S$: 663.1(MH^+)。

实施例 160: 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(1-(二甲基氨基)丙-2-基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{29}ClN_6O_4S$: 569.0(MH^+)。

实施例 161: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-脲基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{22}N_6O_5S$: 495.40(MH^+)。

实施例 162: 2-(二甲基氨基)-N-(3-(N-(3-(5-甲氧基-2-甲基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{28}N_6O_4S$: 521.69(MH^+)。

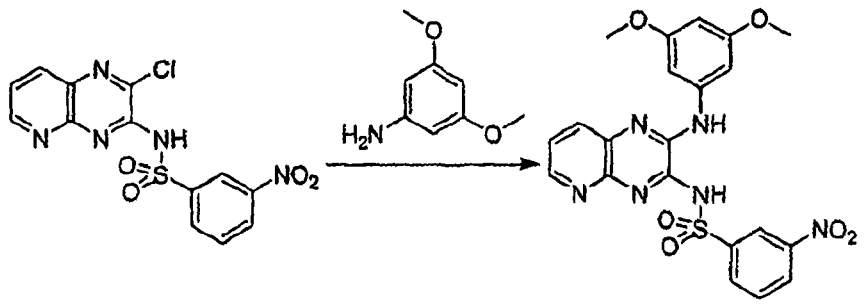
实施例 163: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{33}N_7O_5S$: 592.61(MH^+)。

实施例 164: 2-乙酰氨基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{26}N_6O_6S$: 550.59(MH^+)。

实施例 165: 2-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁酯。MS (EI) m/z $C_{29}H_{32}N_6O_7S$: 609.32(MH^+)。

实施例 166

N-(2-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)-3-硝基苯磺酰胺



往 N-(2-氯吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)-3-硝基苯磺酰胺(1g，2.7mmol)(使用类似于 Asier 等，J. Org Chem 2005，70(7)，2878 和 Leeson 等，J. Med.Chem 1991，34，1243 的方法制备)的二甲苯悬浮液(15mL)中加入 420mg(2.7mmol) 3,5-二甲氧基苯胺。反应物回流 1 小时后，将反应物冷却，过滤收集沉淀物，真空干燥，得到 830mg 约 6:1 的异构体混合物形式的产物，主要产物为 N-(2-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)-3-硝基苯磺酰胺，通过已知的化学活性确定。分析 HPLC，保留时间 = 3.3 分钟(14%)，3.05 分钟(86%)，(条件：Phenomenex Gemini C18 50 × 4.6 柱，梯度 5%-95%的 MeCN/水，在 0.1%的 TFA 存在下，以 3.5mL/分钟的流速运行 5 分钟，λ = 254nm)。^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d6)：主要的异构体

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): major isomer δ 9.14 (br s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.33 (dt, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.37 d, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.26 (t, 1H), 3.77 (s, 6H);

MS (EI) m/z $C_{21}H_{18}N_6O_6S$：483.08(MH^+)。

实施例 167

3-氨基-N-(2-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基)苯磺酰胺

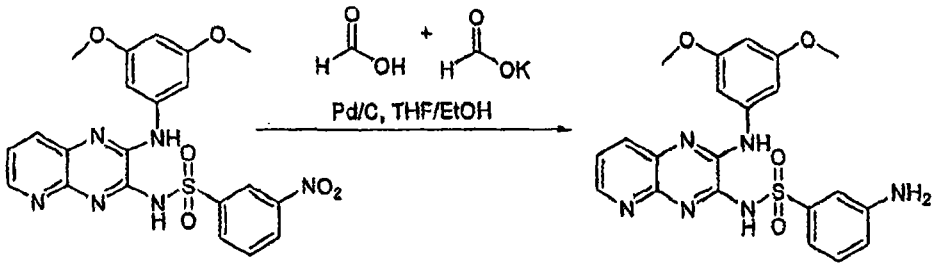
往 N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)-吡啶并[3,2-b]吡嗪-2-基)-3-硝基苯磺酰胺(190mg，0.21mmol)(使用类似于实施例 166 的方法制备)的 1:1 的 THF/EtOH 悬浮液(1mL)中加入 47μL(1.26mmol)甲酸和 99mg(1.17mmol)甲酸钾和 50mg 10%的钯碳。反应物回流 1 小时后，通过硅藻土热过滤(用少量 DMF 洗涤)，用 30mL 水稀释，使用 5%的 $NaHCO_3$ 将 pH 调节至 5.5，分离沉淀物形式的白色粉末产物 140mg(80%)。分析 HPLC，保留时间 = 2.6 分钟(90%)，3.05 分钟(10%)，100%纯(条件：YMC C18 5 × 4.6 柱，梯度 10%-90%的 MeCN/水，在 0.1%的 TFA 存在下，以 1ml/分钟的流速运行 9 分钟，λ = 254nm)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCL_3$): δ 8.48 (br s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6. 28 (t, 1H), 3.83 (s, 6H);

MS (EI) m/z $C_{21}H_{20}N_6O_4S$: 453.03(MH^+)。

实施例 168

3-氨基-N-(3-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯磺酰胺



往 3-硝基-N-(3-{[3,5-双(甲氧基)-苯基]氨基}吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-基)苯磺酰胺(100mg，0.21mmol)(使用类似于用于实施例 166 的方法制备)的 1:1 的 THF/EtOH 悬浮液(1mL)中加入 46 μL(0.63mmol)甲酸和 100mg(0.63mmol)甲酸钾和 100mg 10%的钯碳。反应物回流 1 小时

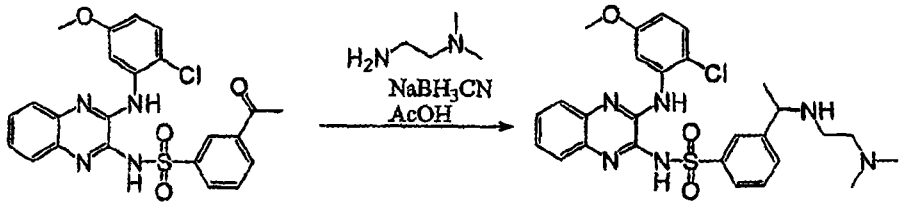
后，通过硅藻土热过滤，浓缩，通过制备 RP-HPLC(NH_4OAc/ACN)梯度洗脱分离产物。将适当的流分汇集，冻干，得到固体黄色产物：3.2mg(4%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.62 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.18 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.27 (t, 1H), 3.96 (br s, 2H), 3.83 (s, 6H).

MS (EI) m/z $C_{21}H_{20}N_6O_4S$: 453.22(MH^+)。

实施例 169

N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-3-(1-{[2-(二甲基氨基)-乙基]氨基}乙基)苯磺酰胺三氟乙酸盐



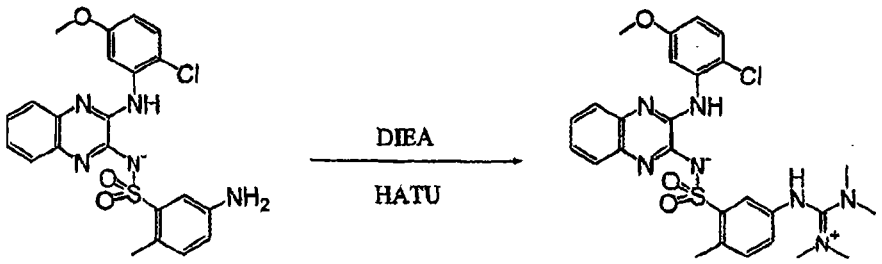
往使用类似于实施例 115 的方法制备的 3-乙酰基-N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)-苯基]氨基}喹喔啉-2-基)苯磺酰胺(150mg，0.31mmol)和 51μL(0.37mmol)N,N-二甲基乙二胺的二氯乙烷溶液(0.6mL)中加入 19μL 乙酸，随后加入 132mg(0.62mmol)氰基硼氢化钠。将反应混合物在氮气气氛下回流 18 小时。浓缩(真空)后，通过制备 RP-HPLC(0.1% 的 TFA/ACN)梯度洗脱分离产物，随后冻干适当的流分，得到固体黄色固体：189mg(90%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, d_3-MeOD): δ 8.74 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.48 (m, 4H), 7.28 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.38 (q, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.30 (m, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.60 (d, 3H).

MS (EI) m/z $C_{27}H_{31}ClN_6O_3S$: 555.56(MH^+)。

实施例 170

N,N-{[(3-{[(3-{[2-氯-5-(甲氧基)苯基]氨基}喹喔啉-2-基)氨基]磺酰基}-4-甲基苯基)氨基](二甲基氨基)亚甲基}-N,N-二甲基铵



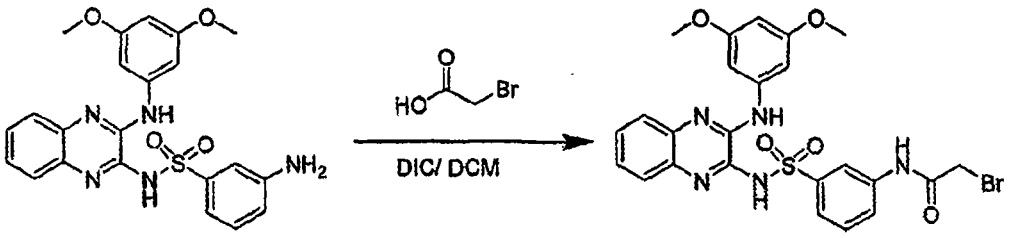
往使用类似于实施例 115 所述的方法制备的 3-氨基-N-(3-{[2-氯-5-(甲氧基)-苯基]氨基}喹喔啉-2-基)-2-甲基苯磺酰胺(200mg，0.40mmol)的二甲基甲酰胺溶液(1mL)中加入 312μL(1.8mmol) DIEA 和 122mg(0.6mmol) HATU。于 60℃下搅拌 18 小时后，用 1:1 的己烷/乙酸乙酯的混合物沉淀产物，过滤，干燥，得到 60mg(26%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.26 (b rs, 1H), 8.96 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.18 (brm, 4H), 6.91 (br s, 1H), 6.60 (br d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (s, 6H), 2.58 (s, 3H).

MS (EI) m/z $C_{27}H_{31}ClN_7O_3S^+$: 569.32(MH^+)。

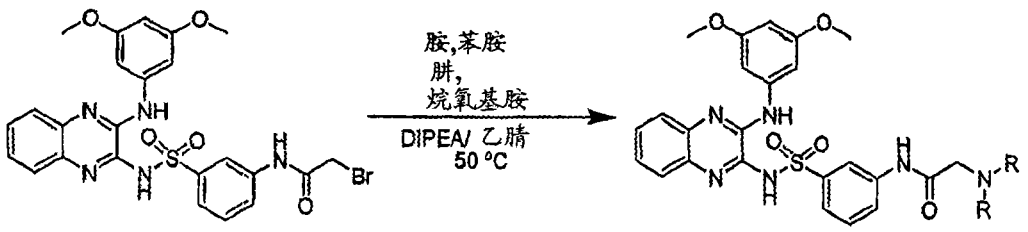
实施例 171

2-溴-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺



在 50mL 圆底烧瓶中加入 2-溴乙酸(1.87g，13.5mmol)、N,N-二异丙基碳二亚胺(860mg，6.8mmol)和 10mL DCM。往该混合物中加入使用类似于实施例 168 的方法制备的 3-氨基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺(2.03g，4.5mmol)。将反应混合物于室温下搅拌过夜。通过 LCMS 证实原料苯胺完全消耗。将溶剂蒸发掉，得到粗产物(2-溴-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺)。无需进一步纯化可直接用于下一步骤。

通用烷基化方法 1



在 2 打兰(dram)小瓶中放置使用类似于实施例 171 的方法制备的 2-溴-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺(86mg，0.15mmol)和 2mL 乙腈。加入 8 当量(1.2mmol)所需的胺、苯胺、肼或烷氧基胺，随后加入 Hunig's 碱(41μL，0.25mmol)。随后反应于 50℃下搅拌 1 小时(对于苯胺试剂，则搅拌过夜)。使用制备反相 HPLC 直接从粗反应混合物中分离所需的产物。使用配备 Waters SunFire Prep C18，OCD 5μM，30 × 70mm 柱，用含有 25mM 的乙酸铵的水溶液/乙腈的二元溶剂体系在 5-100%的梯度下工作的 Waters Fractionlynx 制备反相 HPLC 进行纯化。

根据通用文献烷基化方法 1 制备以下标题化合物。

实施例 172：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(甲基氨基)乙酰胺。

^{1}H-NMR (400MHz, d_6-DMSO): 8.81 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.14 (t, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 1.91 (s, 2H);

MS (EI) m/z $C_{25}H_{26}N_6O_5S$: 523.6(MH^+)。

实施例 173：2-(环丙基甲基氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。

^{1}H-NMR (400MHz, d_6-DMSO): 10.58 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.15 (t, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.89 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 1.05-1.00 (m, 1H), 0.59 (d, 1H), 0.57 (d, 1H), 0.35 (d, 1H), 0.34 (d, 1H);

MS (EI) m/z $C_{28}H_{30}N_6O_5S$: 563.6(MH^+)。

实施例 174: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-羟基-丙基氨基)乙酰胺。

^{1}H-NMR (400MHz, d_6-DMSO): 10.49 ppm (s, 1H), 8.81 ppm (s, 1H), 8.23 ppm (t, 1H), 8.13 ppm (s, 1H), 7.76 ppm (d, 1H), 7.765-7.763 (dd, 1H), 7.41-7.37 ppm (m, 2H), 7.33-7.32 ppm (d, 1H), 7.30-7.28 ppm (m, 1H), 7.16-7.09 ppm (m, 2H), 6.55 ppm (s, 1H), 6.14 ppm (t, 1H), 5.49 ppm (d, 2H), 5.25 ppm (s, 1H), 3.85 ppm (s, 1H), 3.78 ppm (s, 6H) 3.67-3.59 ppm (m, 1H), 3.00-2.89 ppm (dd, 1H), 2.79-2.76 ppm (m, 1H), 1.10 ppm (d, 1H), 1.01-0.99 ppm (d, 1H);

MS (EI) m/z $C_{27}H_{30}N_6O_6S$: 566.6(MH^+)。

实施例 175: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(3-氟苄基氨基)乙酰胺。

^{1}H-NMR (400MHz, d_6-DMSO): 10.42 ppm (s, 1H), 8.82 ppm (s, 1H), 8.23 ppm (s, 1H), 8.14 ppm (s, 1H), 7.75 ppm (d, 1H), 7.65 ppm (d, 1H), 7.49-7.32 ppm (m, 6H), 7.25-7.20 ppm (m, 1H), 7.14-7.12 ppm (m, 2H), 6.55 ppm (s, 1H), 6.15 ppm (t, 1H), 4.14 ppm (s, 2H), 3.78 ppm (s, 6H), 3.74 ppm (s, 2H);

MS (EI) m/z $C_{31}H_{29}FN_6O_5S$: 616.7(MH^+)。

实施例 176: 2-(苄基氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{30}N_6O_5S$: 599(MH^+)。

实施例 177: 2-(二乙基氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{32}N_6O_5S$: 565(MH^+)。

实施例 178: 2-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{34}H_{33}Cl_2N_7O_5S$: 722(MH^+)。

实施例 179: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2,2-二甲基肼基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{29}N_7O_5S$: 552(MH^+)。

实施例 180: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(对-甲苯基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{30}N_6O_5S$: 599(MH^+)。

实施例 181: 2-(苄氧基氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{30}N_6O_6S$: 615(MH^+)。

实施例 182: 2-(2-氯苯基氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{27}ClN_6O_5S$: 619(MH^+)。

实施例 183: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(异丙基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{30}N_6O_5S$: 551(MH^+)。

实施例 184: 2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{33}H_{39}N_7O_5S$: 646(MH^+)。

实施例 185: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(4-丙基哌啶-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{38}N_6O_5S$: 619(MH^+)。

实施例 186: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(异丁氧基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{32}N_6O_6S$: 581(MH^+)。

实施例 187: 2-(3-叔丁基苯基氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{34}H_{36}N_6O_5S$: 641(MH^+)。

实施例 188: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-苯基丙-2-基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{33}H_{34}N_6O_5S$: 627(MH^+)。

实施例 189: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨

磺酰基)苯基)-2-(3-氟-4-羟基苯基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{27}FN_6O_6S$: 619(MH^+)。

实施例 190: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-(甲硫基)苄基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{32}N_6O_5S_2$: 645(MH^+)。

实施例 191: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(5-氟-2-甲基苄基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{31}FN_6O_5S$: 631(MH^+)。

实施例 192: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-苯基吡咯烷-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{34}H_{34}N_6O_5S$: 639(MH^+)。

实施例 193: 2-(2-苄基吡咯烷-1-基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{35}H_{36}N_6O_5S$: 653(MH^+)。

实施例 194: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-苯基吗啉代)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{34}H_{34}N_6O_6S$: 655(MH^+)。

实施例 195: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{34}H_{35}N_7O_5S$: 654(MH^+)。

实施例 196: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(邻-甲苯基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{30}N_6O_5S$: 599(MH^+)。

实施例 197: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2,4-二甲基苄基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{33}H_{34}N_6O_5S$: 627(MH^+)。

实施例 198: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(甲基(吡啶-3-基甲基)氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z

$C_{31}H_{31}N_7O_5S$: 614(MH^+)。

实施例 199: 2-(3-氯-4-甲基苄基氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{31}ClN_6O_5S$: 647(MH^+)。

实施例 200: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-((2-(二甲基氨基)-乙基)(甲基)氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{35}N_7O_5S$: 594(MH^+)。

实施例 201: 2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{33}N_7O_6S$: 620(MH^+)。

实施例 202: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{35}N_7O_5S$: 606(MH^+)。

实施例 203: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{35}N_7O_5S$: 606(MH^+)。

实施例 204: 2-(4-烯丙基哌嗪-1-基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{35}N_7O_5S$: 618(MH^+)。

实施例 205: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{37}N_7O_5S$: 620(MH^+)。

实施例 206: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{35}N_7O_5S$: 606(MH^+)。

实施例 207: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{33}N_7O_5S$: 592(MH^+)。

实施例 208: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(4-氧代哌啶-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{30}N_6O_6S$: 591(MH^+)。

实施例 209: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{32}N_6O_6S$: 581(MH^+)。

实施例 210: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(4-甲基苄氧基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{32}N_6O_6S$: 629(MH^+)。

实施例 211: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-甲氧基苄氧基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{32}N_6O_7S$: 645(MH^+)。

实施例 212: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(丙基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{30}N_6O_5S$: 551(MH^+)。

实施例 213: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(乙基(甲基)氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{30}N_6O_5S$: 551(MH^+)。

实施例 214: 2-(烯丙基(甲基)氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{30}N_6O_5S$: 563(MH^+)。

实施例 215: 2-(叔丁基氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{32}N_6O_5S$: 565(MH^+)。

实施例 216: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(异丁基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{32}N_6O_5S$: 565(MH^+)。

实施例 217: 2-(丁基氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)

喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{32}N_6O_5S$: 565(MH^+)。

实施例 218: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(异丙基(甲基)氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{32}N_6O_5S$: 565(MH^+)。

实施例 219: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(4-甲酰基哌嗪-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{31}N_7O_6S$: 606(MH^+)。

实施例 220: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{35}N_7O_5S$: 606(MH^+)。

实施例 221: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(4-甲酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{33}N_7O_6S$: 620(MH^+)。

实施例 222: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(乙基(2-羟基乙基)氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{32}N_6O_6S$: 581(MH^+)。

实施例 223: (S)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{30}N_6O_6S$: 579(MH^+)。

实施例 224: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2,6-二甲基吗啉代)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{34}N_6O_6S$: 607(MH^+)。

实施例 225: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-甲基苄基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{32}N_6O_5S$: 613(MH^+)。

实施例 226: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-甲氧基-乙基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z

$C_{27}H_{30}N_6O_6S$: 567(MH^+)。

实施例 227: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(噻唑烷-3-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{28}N_6O_5S_2$: 581(MH^+)。

实施例 228: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(3-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{34}N_6O_6S$: 607(MH^+)。

实施例 229: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-苯基丙基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{33}H_{34}N_6O_5S$: 627(MH^+)。

实施例 230: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(异丁基(甲基)氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{34}N_6O_5S$: 579(MH^+)。

实施例 231: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(苯基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{28}N_6O_5S$: 585(MH^+)。

实施例 232: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-丙基苯基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{33}H_{34}N_6O_5S$: 627(MH^+)。

实施例 233: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-异丙基苯基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{33}H_{34}N_6O_5S$: 627(MH^+)。

实施例 234: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-氟-4-甲基苯基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{29}FN_6O_5S$: 617(MH^+)。

实施例 235: 2-(4-氯苯基氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{27}ClN_6O_5S$: 619(MH^+)。

实施例 236: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-甲氧基苯基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{30}N_6O_6S$: 615(MH^+)。

实施例 237: 2-(3-氯苯基氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{27}ClN_6O_5S$: 619(MH^+)。

实施例 238: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2,3-二甲基苯基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{32}N_6O_5S$: 613(MH^+)。

实施例 239: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-氟苯基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{27}FN_6O_5S$: 603(MH^+)。

实施例 240: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(3-氟苯基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{27}FN_6O_5S$: 603(MH^+)。

实施例 241: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(噻吩-2-基甲基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{28}N_6O_5S_2$: 605(MH^+)。

实施例 242: 2-(环己基(乙基)氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{38}N_6O_5S$: 619(MH^+)。

实施例 243: 2-((环丙基甲基)(丙基)氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{36}N_6O_5S$: 605(MH^+)。

实施例 244: 2-(烯丙基(环戊基)氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{36}N_6O_5S$: 617(MH^+)。

实施例 245: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨

磺酰基)苯基)-2-(乙基(异丙基)氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{34}N_6O_5S$: 579(MH^+)。

实施例 246: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(乙基(苯基)氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{32}N_6O_5S$: 613(MH^+)。

实施例 247: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-甲基吡咯烷-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{32}N_6O_5S$: 577(MH^+)。

实施例 248: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{34}N_6O_5S$: 591(MH^+)。

实施例 249: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(吡啶-2-基甲基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{29}N_7O_5S$: 600(MH^+)。

实施例 250: 2-(苄基(甲基)氨基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{32}N_6O_5S$: 613(MH^+)。

实施例 251: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(1-苯基乙基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{32}N_6O_5S$: 613(MH^+)。

实施例 252: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(3-甲基哌啶-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{34}N_6O_5S$: 591(MH^+)。

实施例 253: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{34}N_6O_5S$: 591(MH^+)。

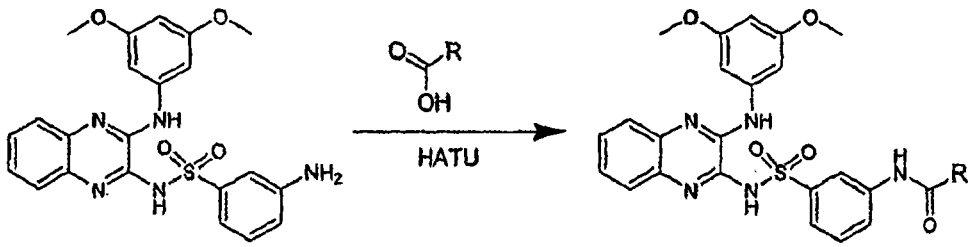
实施例 254: 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z

$C_{33}H_{32}N_6O_5S$: 625(MH^+)。

实施例 255: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{36}N_6O_5S$: 605(MH^+)。

实施例 256: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(3-羟基苄基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{30}N_6O_6S$: 615(MH^+)。

通用文献酰基化方法 1



在 2 打兰小瓶中加入使用类似于实施例 15 所述的方法制备的 3-氨基-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺(54mg, 0.12mmol)、DMA(2mL)和所需的羧酸(0.17mmol)。将 DIEA(70μL, 0.4mmol)并随后将 HATU(53mg,0.14mmol)依次加至小瓶中，将反应混合物于 50℃下搅拌过夜。使用制备反相 HPLC 直接从粗反应混合物中分离所需的产物。使用配备 Waters SunFire Prep C18，OCD 5μM，30 × 70mm 柱，用含有 25mM 的乙酸铵的水溶液/乙腈的二元溶剂体系在 5-100%的梯度下工作的 Waters Fractionlynx 制备反相 HPLC 进行纯化。

根据通用文献酰基化方法 1 制备以下标题化合物。

实施例 257: N-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)吗啉-4-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{25}ClN_6O_5S$: 567(MH^+)。

实施例 258: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{28}N_6O_5S$:

535.1(MH^-)。

实施例 259：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)丙酰胺。

^{1}H-NMR (400MHz, d_6-DMSO): 12.37 (s,1H), 10.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (t, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.41-7.34 (m, 4H), 6.24 (t, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.36-2.31 (dd, 2H), 1.10 (s, 1H), 1.08 (s, 1H), 1.06 (s, 1H);

MS (EI) m/z $C_{25}H_{25}N_5O_5S$: 508.6(MH^+)。

实施例 260：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)哒嗪-4-甲酰胺。

^{1}H-NMR (400MHz, d_6-DMSO): 11.01 (s, 1H), 9.66 (dd, 1H), 9.52 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 4H), 6.24 (t, 1H), 3.75 (s, 6H);

MS (EI) m/z $C_{27}H_{23}N_7O_5S$: 558.6(MH^+)。

实施例 261：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-甲基烟酰胺。

^{1}H-NMR (400MHz, d_6-DMSO): 10.78 ppm (s, 1H), 8.90 ppm (s, 1H), 8.58-8.57 ppm (dd, 2H), 7.90-7.86 (m, 4H), 7.60-7.56 ppm (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 5H), 6.23 ppm (t, 1H), 3.74 ppm (s, 6H), 2.57 ppm (s, 3H);

MS (EI) m/z $C_{29}H_{26}N_5O_5S$: 570.6(MH^+)。

实施例 262：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(邻-甲苯氧基)乙酰胺。

^{1}H-NMR (400MHz, d_6-DMSO): 12.37 ppm (s, 1H), 10.41 ppm (s, 1H), 8.90 ppm (s, 1H), 8.41 ppm (s, 1H), 7.93 ppm (s, 1H), 7.90-7.8 (m, 2H), 7.59-7.53 ppm (m, 2H), 7.42-7.33 ppm (m, 4H), 7.17-7.12 ppm (m, 2H), 6.89-6.85 ppm (m, 2H), 6.24 ppm (t, 1H), 4.74 ppm (s, 2H), 3.76 ppm (s, 6H), 2.33 ppm (s, 2H);

MS (EI) m/z $C_{31}H_{29}N_5O_6S$: 599.7(MH^+)。

实施例 263：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{29}N_5O_6S$:

600(MH^+)。

实施例 264：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{24}N_6O_5S$: 557(MH^+)。

实施例 265：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)噻唑-4-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{22}N_6O_5S_2$: 563(MH^+)。

实施例 266：2-溴-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)噻吩-3-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{22}BrN_5O_5S_2$: 640(MH^+)。

实施例 267：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)新戊酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{29}N_5O_5S$: 536(MH^+)。

实施例 268：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)戊-4-烯酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{27}N_5O_5S$: 534(MH^+)。

实施例 269：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{25}N_5O_5S$: 556(MH^+)。

实施例 270：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)丁酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{27}N_5O_5S$: 522(MH^+)。

实施例 271：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-甲氧基乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{25}H_{25}N_5O_6S$: 524(MH^+)。

实施例 272：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)环丁烷甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{27}N_5O_5S$: 534(MH^+)。

实施例 273：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-甲基环丙烷甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{27}N_5O_5S$: 534(MH^+)。

实施例 274：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-1-甲基环丙烷甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{27}N_5O_5S$: 534(MH^+)。

实施例 275：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨

磺酰基)苯基)-3-甲基丁酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{29}N_5O_5S$: 536(MH^+)。

实施例 276: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-乙氧基乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{27}N_5O_6S$: 538(MH^+)。

实施例 277: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基丙酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{27}N_5O_6S$: 538(MH^+)。

实施例 278: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-羟基乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{24}H_{23}N_5O_6S$: 510(MH^+)。

实施例 279: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)异丁酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{27}N_5O_5S$: 522(MH^+)。

实施例 280: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-1-羟基环丙烷甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{25}N_5O_6S$: 536(MH^+)。

实施例 281: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)呋喃-3-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{23}N_5O_6S$: 546(MH^+)。

实施例 282: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)四氢呋喃-3-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{27}N_5O_6S$: 550(MH^+)。

实施例 283: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)四氢呋喃-2-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{27}N_5O_6S$: 550(MH^+)。

实施例 284: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)呋喃-2-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{23}N_5O_6S$: 546(MH^+)。

实施例 285: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)异烟酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{24}N_6O_5S$: 557(MH^+)。

实施例 286: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-1H-吡咯-2-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{24}N_6O_5S$: 545(MH^+)。

实施例 287: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨

磺酰基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{23}N_7O_5S$: 558(MH^+)。

实施例 288: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{26}N_6O_5S$: 559(MH^+)。

实施例 289: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{24}N_6O_6S$: 561(MH^+)。

实施例 290: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)噻吩-2-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{23}N_5O_5S_2$: 562(MH^+)。

实施例 291: (S)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-1-甲基吡咯烷-2-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{30}N_6O_5S$: 563(MH^+)。

实施例 292: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{27}N_5O_5S$: 570(MH^+)。

实施例 293: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-苯基乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{27}N_5O_5S$: 570(MH^+)。

实施例 294: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲基吡啶酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{26}N_6O_5S$: 571(MH^+)。

实施例 295: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(吡啶-3-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{26}N_6O_5S$: 571(MH^+)。

实施例 296: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-6-羟基吡啶酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{24}N_6O_6S$: 573(MH^+)。

实施例 297: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-氟苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{24}FN_5O_5S$: 574(MH^+)。

实施例 298: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-4-氟苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{24}FN_5O_5S$: 574(MH^+)。

实施例 299: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨

磺酰基)苯基)-3-氟苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{24}FN_5O_5S$: 574(MH^+)。

实施例 300: 2-环己基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{33}N_5O_5S$: 576(MH^+)。

实施例 301: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-氧代环戊基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{29}N_5O_6S$: 576(MH^+)。

实施例 302: 4-环丙基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-4-氧代丁酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{29}N_5O_6S$: 576(MH^+)。

实施例 303: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-氧代环己烷甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{29}N_5O_6S$: 576(MH^+)。

实施例 304: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-(吡啶-3-基)丙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{28}N_6O_5S$: 585(MH^+)。

实施例 305: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-甲氧基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{27}N_5O_6S$: 586(MH^+)。

实施例 306: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{27}N_5O_6S$: 586(MH^+)。

实施例 307: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-苯氧基乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{27}N_5O_6S$: 586(MH^+)。

实施例 308: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-4-甲氧基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{27}N_5O_6S$: 586(MH^+)。

实施例 309: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$:

588(MH^+)。

实施例 310：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$: 588(MH^+)。

实施例 311：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(3-氟苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$: 588(MH^+)。

实施例 312：2-氯-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{24}ClN_5O_5S$: 590(MH^+)。

实施例 313：4-氯-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{24}ClN_5O_5S$: 590(MH^+)。

实施例 314：3-氯-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{24}ClN_5O_5S$: 590(MH^+)。

实施例 315：(1R,2R)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-苯基环丙烷甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{29}N_5O_5S$: 596(MH^+)。

实施例 316：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-1-苯基环丙烷甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{29}N_5O_5S$: 596(MH^+)。

实施例 317：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(1H-咪唑-4-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{25}N_7O_5S$: 560(MH^+)。

实施例 318：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-4-甲氧基-2-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{29}N_5O_6S$: 600(MH^+)。

实施例 319：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_6S$: 604(MH^+)。

实施例 320: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_6S$: 604(MH^+)。

实施例 321: 2-(4-氯苯基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{26}ClN_5O_5S$: 604(MH^+)。

实施例 322: 2-(2-氯苯基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{26}ClN_5O_5S$: 604(MH^+)。

实施例 323: 2-(3-氯苯基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{26}ClN_5O_5S$: 604(MH^+)。

实施例 324: 1-乙酰基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)哌啶-4-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{32}N_6O_6S$: 605(MH^+)。

实施例 325: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(吡啶-4-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{26}N_6O_5S$: 571(MH^+)。

实施例 326: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(吡啶-2-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{26}N_6O_5S$: 571(MH^+)。

实施例 327: 2,4-二氯-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{23}Cl_2N_5O_5S$: 624(MH^+)。

实施例 328: 3,4-二氯-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{23}Cl_2N_5O_5S$: 624(MH^+)。

实施例 329: 2,5-二氯-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉

-2-基)氨磺酰基)苯基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{23}Cl_2N_5O_5S$: 624(MH^+)。

实施例 330: 3,5-二氯-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{23}Cl_2N_5O_5S$: 624(MH^+)。

实施例 331: 2,3-二氯-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{23}Cl_2N_5O_5S$: 624(MH^+)。

实施例 332: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)戊酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{29}N_5O_5S$: 536(MH^+)。

实施例 333: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-甲基丁酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{29}N_5O_5S$: 536(MH^+)。

实施例 334: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-1H-咪唑-2-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{23}N_7O_5S$: 546(MH^+)。

实施例 335: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-1H-咪唑-4-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{23}N_7O_5S$: 546(MH^+)。

实施例 336: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)异噁唑-5-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{22}N_6O_6S$: 547(MH^+)。

实施例 337: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3,3-二甲基丁酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{31}N_5O_5S$: 550(MH^+)。

实施例 338: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-甲基戊酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{31}N_5O_5S$: 550(MH^+)。

实施例 339: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2,2-二甲基丁酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{31}N_5O_5S$: 550(MH^+)。

实施例 340：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-4-甲基戊酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{31}N_5O_5S$：550(MH^+)。

实施例 341：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)嘧啶-5-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{23}N_7O_5S$：558(MH^+)。

实施例 342：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲基呋喃-2-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{25}N_5O_6S$：560(MH^+)。

实施例 343：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)噻吩-3-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{23}N_5O_5S_2$：562(MH^+)。

实施例 344：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-氧代环戊烷甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{27}N_5O_6S$：562(MH^+)。

实施例 345：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{29}N_5O_7S$：568(MH^+)。

实施例 346：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{27}N_5O_5S$：570(MH^+)。

实施例 347：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(3-甲基异噁唑-4-基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{26}N_6O_6S$：575(MH^+)。

实施例 348：3-环戊基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)丙酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{33}N_5O_5S$：576(MH^+)。

实施例 349：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-邻甲苯基乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{29}N_5O_5S$：584(MH^+)。

实施例 350：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-甲氧基烟酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{26}N_6O_6S$：587(MH^+)。

实施例 351：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨

磺酰基)苯基)-4-氟-3-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$: 588(MH^+)。

实施例 352: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-氟-2-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$: 588(MH^+)。

实施例 353: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-氟-4-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$: 588(MH^+)。

实施例 354: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$: 588(MH^+)。

实施例 355: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-5-氟-2-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$: 588(MH^+)。

实施例 356: 6-氯-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)烟酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{23}ClN_6O_5S$: 591(MH^+)。

实施例 357: 2-氯-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)烟酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{23}ClN_6O_5S$: 591(MH^+)。

实施例 358: 2-氯-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)异烟酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{23}ClN_6O_5S$: 591(MH^+)。

实施例 359: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-4-(二甲基氨基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{30}N_6O_5S$: 599(MH^+)。

实施例 360: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-(二甲基氨基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{30}N_6O_5S$: 599(MH^+)。

实施例 361: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲酰胺。MS (EI) m/z

$C_{30}H_{25}N_5O_7S$: 600(MH^+)。

实施例 362: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(间甲苯氧基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{29}N_5O_6S$: 600(MH^+)。

实施例 363: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{29}N_5O_6S$: 600(MH^+)。

实施例 364: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(2-甲氧基苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{29}N_5O_6S$: 600(MH^+)。

实施例 365: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{29}N_5O_6S$: 600(MH^+)。

实施例 366: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{29}N_5O_6S$: 600(MH^+)。

实施例 367: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-氟-4-甲氧基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_6S$: 604(MH^+)。

实施例 368: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{26}FN_5O_6S$: 604(MH^+)。

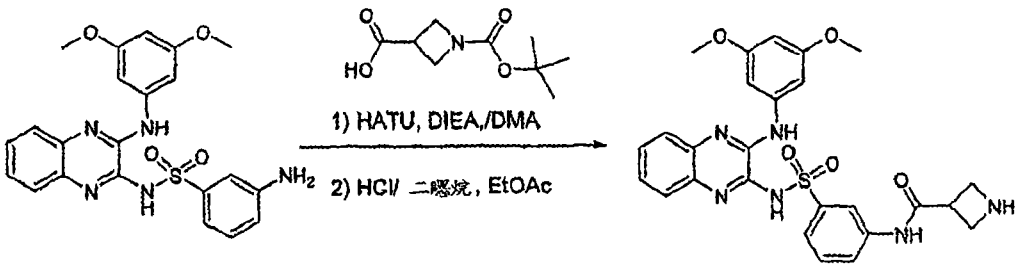
实施例 369: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{31}N_5O_6S$: 614(MH^+)。

实施例 370: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-(2-甲氧基苯基)丙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{31}N_5O_6S$: 614(MH^+)。

实施例 371：N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-(3-甲氧基苯基)丙酰胺。MS (EI) m/z $C_{32}H_{31}N_5O_6S$: 614(MH^+)。

实施例 372

N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺



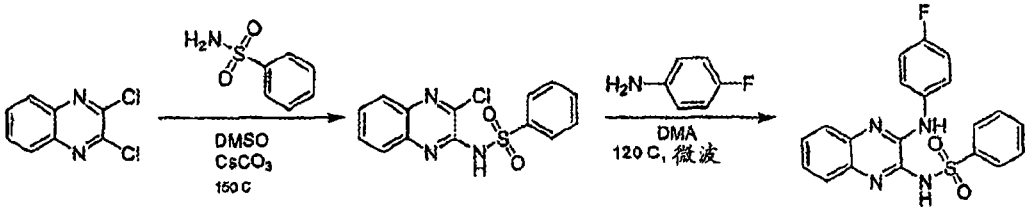
在 20mL 小瓶中加入使用类似于实施例 15 所述的方法制备的 3-氨基-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺(0.24mmol，1 当量)、DMA(5mL)和 1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-甲酸(0.336mmol，1.4 当量)。将 Hunig's 碱(0.792mmol，3.3 当量)和 HATU(0.288mmol，1.2 当量)加至小瓶中，随后将反应混合物于室温下搅拌过夜。通过 LCMS 显示反应完成。旋转蒸发除去溶剂。无需进一步纯化可直接使用粗混合物。将残余物悬浮于 5mL 乙酸乙酯中，在冰浴中冷却。搅拌下，加入 4N 的 HCl 的二噁烷(3mL，5 当量)溶液。随后将反应混合物于室温下搅拌过夜。过滤收集固体物质，用乙酸乙酯洗涤，随后通过制备反相 HPLC(乙酸铵/ACN)进一步纯化。使用配备 Waters SunFire Prep C18，OCD 5μM，30 × 70mm 柱，用含有 25mM 的乙酸铵的水溶液/乙腈的二元溶剂体系在 5-100%的梯度下工作的 Waters Fractionlynx 制备反相 HPLC 进行纯化。制得 N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(26mg，20%)。

^{1}H-NMR (400MHz, d_6-DMSO): 10.26 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.30-7.28 (dd, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.14 (t, 1H), 4.09 (d, 4H), 3.78 (s, 6H);

MS (EI) m/z $C_{26}H_{26}N_6O_5S$: 535.6(MH^+)。

实施例 373

N-(3-(4-氟苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺



在烧瓶中加入 2,3-二氯喹喔啉(3.5g，18mmol)、85mL 二甲基亚砜、苯磺酰胺(2.8g，18mmol)和碳酸铯(5.8g，18mmol)。在氮气气氛下，将反应混合物于 150℃下搅拌 15 小时，随后转移至分液漏斗，加入 100mL 水。随后加入浓 HCl，以酸化反应混合物至 pH<2。随后水层用 90mL 乙酸乙酯洗涤三次。随后乙酸乙酯层用 150mL 水洗涤两次，用 100mL 盐水洗涤三次，随后经硫酸钠干燥。在旋转蒸发器上除去乙酸乙酯。通过向已干燥的粗产物中加入乙酸乙酯和二氯甲烷形成浆料，过滤，得到 N-(3-氯喹喔啉-2-基)-苯磺酰胺，该产物无需进一步纯化可直接使用。MS (EI) m/z $C_{14}H_{10}ClN_3O_2S$: 319.9(MH^+)。

在 CEM 微波反应器中加入使用类似于以上步骤所述的方法制备的 N-(3-氯喹喔啉-2-基)苯磺酰胺(52mg，0.16mmol)、4-氟苯胺(36mg，0.32mmol)和 0.8mL 二甲基乙酰胺。将容器密封，在 CEM Discover 微波设备中，将反应混合物在微波辐射下于 120℃下加热 25 分钟。将甲醇(1mL)加至反应混合物中，20 分钟后产物从溶液中沉淀。过滤，得到 N-(3-(4-氟苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺(39mg，62%)。

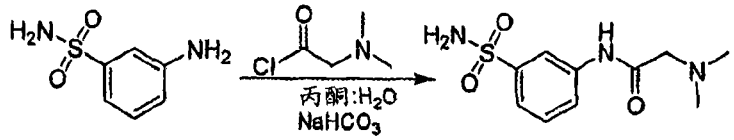
^{1}H-NMR (400MHz, d_6-DMSO): δ 12.30 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.16-8.10 (d, 2H), 8.02-7.90 (m, 3H), 7.68-7.58 (m, 3H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H);

MS (EI) m/z $C_{20}H_{15}FN_4O_2S$: 395.0(MH^+)。

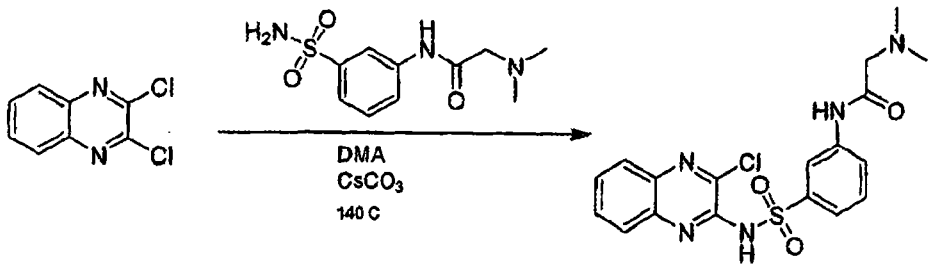
实施例 374

N-(3-(N-(3-氯喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺

流程 A



流程 B



流程 A

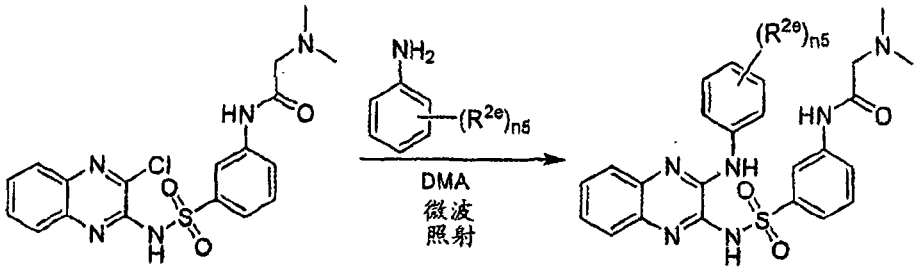
在烧瓶中加入 3-氨基苯磺酰胺(3.3g，19mmol)和 20mL 1:1 的丙酮:水。将溶液于室温下搅拌，直至氨基苯磺酰胺溶解。随后将烧瓶在冰浴中冷却，随后加入二甲基氨基-乙酰氯盐酸盐(4.6g，29mmol)。在 15 分钟内向所得到的浆料中加入碳酸氢钠(4.8g，57mmol)。30 分钟后，将反应从冰浴移走，让其于室温下搅拌 15 小时。随后过滤反应混合物，用甲醇和乙腈洗涤。将滤液在旋转蒸发器上干燥，得到 2-(二甲基氨基)-N-(3-氨磺酰基-苯基)乙酰胺，无需进一步纯化可直接进行下一步骤。MS (EI) m/z $C_{10}H_{15}N_3O_3S$: 258.0(MH^+)。

流程 B

在烧瓶中加入二氯喹喔啉(dichloroquinozaline)(1.0g，5.8mmol)、10mL 二甲基乙酰胺，2-(二甲基氨基)-N-(3-氨磺酰基苯基)乙酰胺(0.70g，2.7mmol)和碳酸铯(1.8g，5.5mmol)。将反应混合物于 140℃下搅拌 3 小时，随后过滤。在旋转蒸发器上将溶剂从滤液中蒸发，得

到 N-(3-(N-(3-氯喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺无需进一步纯化可直接进行下一步骤。MS (EI) m/z $C_{18}H_{18}ClN_5O_3S$: 420.0(MH^+)。

通用氨基化方法 1a



在 CEM 微波反应器中加入使用类似于实施例 374 所述的方法制备的 N-(3-(N-(3-氯喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺(30mg，0.071mmol)、所需的苯胺(16mg，0.14mmol，2 当量)和 0.5mL 二甲基乙酰胺。将容器密封，在 CEM Discover 微波设备中，将反应混合物在微波辐射下于 140℃下加热 70 分钟。随后通过旋转蒸发除去溶剂。通过制备反相 HPLC 纯化最终的产物，洗脱液为 25mM 的 NH_4OAc 水溶液/ACN，得到所需的产物。

根据以上通用氨基化方法 1a 制备以下化合物。

实施例 375: 2-(二甲基氨基)-N-(3-(N-(3-(3-氟苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。

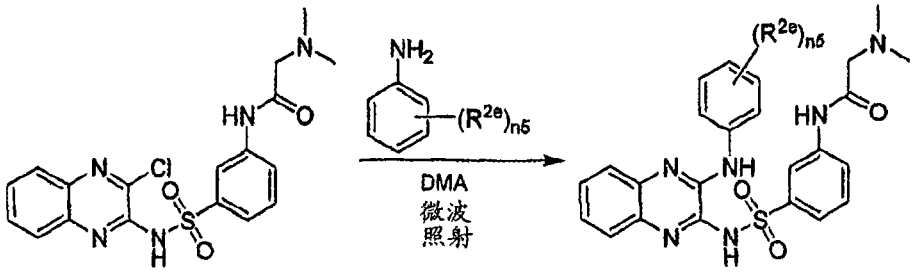
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): 9.40 ppm (s, 1H), 8.43 ppm (s, 1H), 8.22 ppm (s, 1H), 8.07-8.02 ppm (d, 1H), 7.97-7.93 ppm (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.53-7.48 ppm (t, 1H), 7.45-7.36 ppm (m, 4H), 7.35-7.28 ppm (m, 2H), 6.84-6.77 ppm (t, 1H), 3.10 ppm (s, 2H), 2.38 ppm (s, 6H);

MS (EI) m/z $C_{24}H_{23}FN_6O_3S$: 495(MH^+)。

实施例 376: 2-(二甲基氨基)-N-(3-(N-(3-(4-氟苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{24}H_{23}FN_6O_3S$: 495(MH^+)。

实施例 377: N-(3-(N-(3-(4-氯-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{24}H_{23}ClN_6O_3S$: 511(MH^+)。

通用氨基化方法 1b



在 CEM 微波反应器中加入使用类似于实施例 374 的方法制备的 N-(3-(N-(3-氯喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺(62mg，0.147mmol)、所需的苯胺(0.567mmol，4 当量)和 1.0mL 甲苯。将容器密封，在 CEM Discover 微波设备中，将反应混合物在微波辐射下于 180℃下加热 60 分钟。在旋转蒸发器上除去溶剂。通过制备反相 HPLC 纯化最终的产物，洗脱液为 NH_4OAc/ACN，得到所需的产物。

根据以上通用氨基化方法 1b 制备以下化合物。

实施例 378: N-(3-(N-(3-(3-氯-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{24}H_{23}ClN_6O_3S$: 511(MH^+)。

实施例 379: 2-(二甲基氨基)-N-(3-(N-(3-(4-氟-3-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。

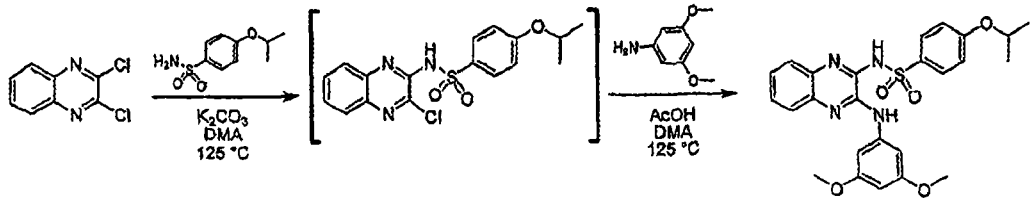
2-(二甲基氨基)-N-(3-(N-(3-(4-氟-3-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)。

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 9.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91-7.87 (d, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.66-7.63 (d, 1H), 7.53-7.47 (t, 1H), 7.43-7.30 (m, 4H), 7.10-7.04 (t, 1H), 6.55-5.95 (br s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.08 (s,3H(*Ac*0H);

MS (EI) m/z $C_{25}H_{25}FN_6O_4S$: 525(MH^+)。

实施例 380

N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-4-异丙氧基苯磺酰胺



N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-4-异丙氧基-苯磺酰胺

将 2,3-二氯喹喔啉(2.0mL，0.38M)的溶液与 K_2CO_3(105mg，0.76mmol)在小玻璃瓶中混合。加入 4-异丙氧基苯磺酰胺(1.75mL，0.43M)的溶液，将溶液于 125℃下搅拌过夜。冷却后，加入乙酸(45mL，0.79mmol)和 3,5-二甲氧基苯胺(230mg，1.5mmol)。将反应混合物再次于 125℃下搅拌过夜。冷却后，用 8mL 甲醇稀释反应混合物，随后用 8mL 水稀释反应混合物。过滤收集沉淀物，用 N,N-二甲基乙酰胺/水重结晶，得到 N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-4-异丙氧基-苯磺酰胺(45mg，12%)。

^{1}H-NMR (400MHz, d_6-DMSO): 12.16 (bs, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.92 (bs, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.07 (d, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.76 (s, 6H), 1.27 (d, 6H);

MS (EI) m/z $C_{25}H_{26}N_4O_5S$: 495(MH^+)。

如以上实施例 423 所述合成实施例 381-411。在产物不沉淀的情况下，通过反相 HPLC 纯化混合物。

实施例 381：3-氯-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-4-甲基苯磺酰胺。

^{1}H-NMR (400MHz, d_6-DMSO): 12.31 (bs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.43-7.33 (m, 4H), 6.24 (t, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.39 (s, 3H);

MS (EI) m/z $C_{23}H_{21}ClN_4O_4S$: 485(MH^+)。

实施例 382：N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)萘-1-磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{22}N_4O_4S$: 487(MH^+)。

实施例 383：N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-4-氟苯

磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{19}FN_4O_4S$: 455(MH^+)。

实施例 384: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-氟苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{19}FN_4O_4S$: 455(MH^+)。

实施例 385: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{19}F_3N_4O_4S$: 505(MH^+)。

实施例 386: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-4-(三氟甲基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{19}F_3N_4O_4S$: 505(MH^+)。

实施例 387: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{19}F_3N_4O_5S$: 521(MH^+)。

实施例 388: N-(4-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)乙酰胺。MS (EI) m/z $C_{24}H_{23}N_5O_5S$: 494(MH^+)。

实施例 389: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-4-氟-2-甲基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{21}FN_4O_4S$: 469(MH^+)。

实施例 390: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-2-甲基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{22}N_4O_4S$: 451(MH^+)。

实施例 391: 2-氯-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{19}ClN_4O_4S$: 471(MH^+)。

实施例 392: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3,5-二氟苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{18}F_2N_4O_4S$: 473(MH^+)。

实施例 393: 3,5-二氯-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{18}Cl_2N_4O_4S$: 505(MH^+)。

实施例 394: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-氟-4-甲基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{21}FN_4O_4S$: 469(MH^+)。

实施例 395: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-2-(三氟甲基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{19}F_3N_4O_4S$: 505(MH^+)。

实施例 396: 4-氰基-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{19}N_5O_4S$: 462(MH^+)。

实施例 397: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-1-苯基

甲磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{22}N_4O_4S$: 451(MH^+)。

实施例 398: 4,5-二氯-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)噻吩-2-磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{20}H_{16}Cl_2N_4O_4S_2$: 511($MH^+$)。

实施例 399: 1-(3-氯苯基)-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)甲磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{21}ClN_4O_4S$: 485(MH^+)。

实施例 400: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-2,5-二甲基噻吩-3-磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{22}N_4O_4S_2$: 471(MH^+)。

实施例 401: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3,5-双(三氟甲基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{24}H_{18}F_6N_4O_4S$: 573(MH^+)。

实施例 402: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-4-氟-3-(三氟甲基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{18}F_4N_4O_4S$: 523(MH^+)。

实施例 403: 5-氯-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{21}H_{21}ClN_6O_4S$: 489(MH^+)。

实施例 404: 5-氯-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{21}ClN_4O_5S$: 501(MH^+)。

实施例 405: 5-溴-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{21}BrN_4O_5S$: 545(MH^+)。

实施例 406: 2,5-二氯-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)噻吩-3-磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{20}H_{16}Cl_2N_4O_4S_2$: 511($MH^+$)。

实施例 407: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{21}H_{21}N_5O_5S$: 456(MH^+)。

实施例 408: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{24}H_{24}N_4O_6S$: 497(MH^+)。

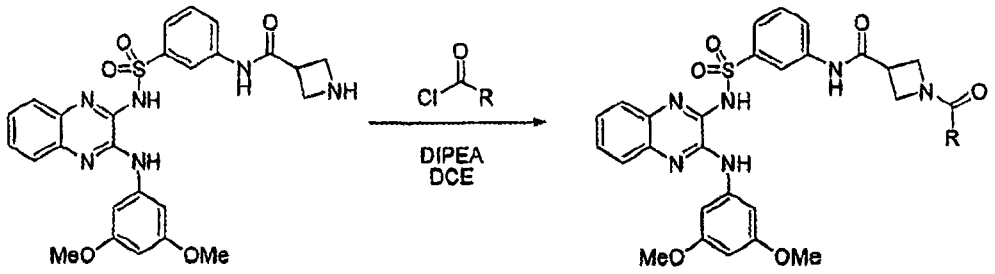
实施例 409: 3-氯-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-4-氟苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{22}H_{18}ClFN_4O_4S$: 489(MH^+)。

实施例 410: 4-(二氟甲氧基)-N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{20}F_2N_4O_5S$: 503(MH^+)。

实施例 411: N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-(甲基

磺酰基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{23}H_{22}N_4O_6S_2$: 515(MH^+)。

通用酰基化方法 2



在 10mL 圆底烧瓶中，将使用类似于实施例 372 所述的方法制备的 N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-氨磺酰基)苯基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(125mg，0.23mmol)溶解于 5mL DCE 中。随后搅拌下加入 DIEA(1.17mmol，5.0 当量)，随后加入酰氯(0.47mmol，2.0 当量)。随后将反应混合物于室温下搅拌 1 小时，或直至通过 LCMS 显示反应完全。随后在旋转蒸发器上减压除去溶剂。随后将粗产物再溶解于甲醇中。通过制备反相 HPLC 纯化最终的产物，洗脱液为 25mM 的 NH_4OAc 水溶液/CAN。使用配备 Waters SunFire Prep C18，OCD 5μM，30×70mm 柱，用含有 25mM 的乙酸铵的水溶液/乙腈的二元溶剂体系在 5-100%的梯度下工作的 Waters Fractionlynx 制备反相 HPLC 进行纯化。

根据通用酰基化方法 2 制备以下化合物。

实施例 412: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-1-丙酰基氮杂环丁烷-3-甲酰胺。

^{1}H-NMR (400MHz, d_6-DMSO): 12.40 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 4H), 6.24 (s, 1H), 4.26 (t, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.99 (t, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.59-3.45 (m, 1H), 2.05 (dd, 2H), 0.95 (t, 3H);

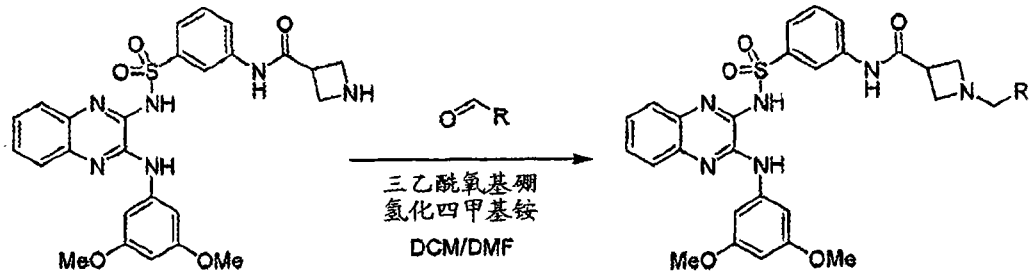
MS (EI) m/z $C_{29}H_{30}N_6O_6S$: 591(MH^+)。

实施例 413: 1-乙酰基-N-(3-{[(3-{[3,5-双(甲氧基)-苯基]氨基}喹

喔啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{28}N_6O_6S$: 577(MH^+)。

实施例 414: 1-(环丙烷羰基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{30}N_6O_6S$: 603(MH^+)。

通用还原氨基化方法 1



往使用类似于实施例372所述的方法制备的N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(110mg，0.19mmol)在3mLDCE和200 μL DMF的溶液中缓慢加入醛(0.77mmol，4.0当量)，随后加入三乙酰氧基硼氢化四甲基铵(1.16mmol，6.0当量)。将反应混合物于室温下搅拌过夜。LC/MS显示反应完全。随后在旋转蒸发器上减压除去溶剂。随后将粗产物再溶解于甲醇中。通过制备反相HPLC纯化最终的产物，洗脱液为25mM的NH_4OAc水溶液/CAN。使用配备Waters SunFire Prep C18，OCD 5μM，30 × 70mm柱，用含有25mM的乙酸铵的水溶液/乙腈的二元溶剂体系在5-100%的梯度下工作的Waters Fractionlynx制备反相HPLC进行纯化。

根据通用还原氨基化方法 1 制备以下标题化合物。

实施例 415: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-1-乙基氮杂环丁烷-3-甲酰胺。

^{1}H-NMR (400MHz, d_6-DMSO): 10.29 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.375-7.340 (m, 1H), 7.338-7.310 (d, 2H), 7.305-7.262 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.15 (t, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 2H), 1.03 (t, 3H);

MS (EI) m/z $C_{28}H_{30}N_6O_5S$: 563(MH^+)。

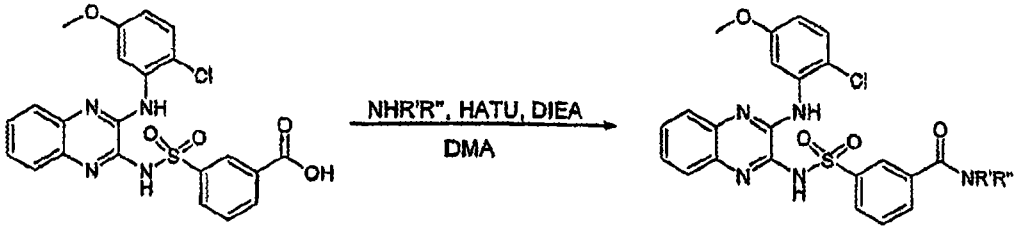
实施例 416: 1-(环丙基甲基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{32}N_6O_5S$: 589(MH^+)。

实施例 417: 1-苄基-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{33}H_{32}N_6O_5S$: 625(MH^+)。

实施例 418: N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-1-(呋喃-2-基甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{30}N_6O_6S$: 615(MH^+)。

实施例 419: 1-((1H-咪唑-5-基)甲基)-N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{30}N_8O_5S$: 615(MH^+)。

通用酰胺形成方法 1a



在 1 打兰小瓶中加入使用实施例 100 所述的方法制备的 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)-喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯甲酸 (61mg，0.13mmol，1.1 当量)。将酸溶解于 DMA(1mL)中，随后向溶液中加入 DIEA(42μL，0.24mmol，2 当量)。搅拌下，将胺试剂(1mL 0.12M 的 DMA 溶液)加至溶液中，随后加入 HATU(64mg，0.17mmol，

1.4 当量)。将反应混合物于室温下搅拌过夜。通过 LCMS 分析显示反应完成后，将 2mL 甲醇加至溶液中。使用制备反相 HPLC 分离所需的产物。使用配备 Waters SunFire Prep C18，OCD 5μM，30 × 70mm 柱，用含有 25mM 的乙酸铵的水溶液/乙腈的二元溶剂体系在 5-100% 的梯度下工作的 Waters Fractionlynx 制备反相 HPLC 进行纯化。

根据通用酰胺形成方法 1 制备以下化合物。

实施例 420：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺。

3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺：

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 9.44 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (t, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 3.82 (1H), 3.04 (m, 3H), 2.51 (m, 5H), 1.91 (s, 1H), 1.86 (m, 3H);

MS (EI) m/z $C_{27}H_{29}ClN_6O_4S$：569(MH^+)。

实施例 421：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)-N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺。

3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)-N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺：

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 9.43 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 2.51 (s, 3H);

MS (EI) m/z $C_{26}H_{25}ClN_6O_4S$：553(MH^+)。

实施例 422：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)-N-(吡啶-4-基甲基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{23}ClN_6O_4S$：575(MH^+)。

实施例 423：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嘧啶-2-基)氨磺酰基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{26}ClN_7O_4S$：592(MH^+)。

实施例 424：N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-(2,2-二甲基肼羰基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{24}H_{23}ClN_6O_4S$：527(MH^+)。

实施例 425：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{25}H_{24}ClN_5O_5S$：542(MH^+)。

实施例 426：N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{27}ClN_6O_4S$：567(MH^+)。

实施例 427：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{29}ClN_6O_4S$：581(MH^+)。

实施例 428：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{25}ClN_6O_4S$：589(MH^+)。

实施例 429：N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{24}ClN_7O_4S$：578(MH^+)。

实施例 430：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(哌啶-1-基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{27}ClN_6O_4S$：567(MH^+)。

实施例 431：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-羟基乙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{24}H_{22}ClN_5O_5S$：528(MH^+)。

实施例 432：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(3-乙氧基丙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{28}ClN_5O_5S$：570(MH^+)。

实施例 433：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{31}ClN_6O_4S$：595(MH^+)。

实施例 434：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{33}ClN_6O_4S$: 597(MH^+)。

实施例 435：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{29}ClN_6O_5S$：609(MH^+)。

实施例 436：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(吡啶-2-基甲基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{23}ClN_6O_4S$: 575(MH^+)。

实施例 437：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-氰基乙基)-N-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{23}ClN_6O_4S$: 551(MH^+)。

实施例 438：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-氰基乙基)-N-乙基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{25}ClN_6O_4S$: 565(MH^+)。

实施例 439：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-(乙硫基)乙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{26}ClN_5O_4S_2$: 572(MH^+)。

实施例 440：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(3-丙氧基丙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{30}ClN_5O_5S$: 584(MH^+)。

实施例 441：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(5-(二乙基氨基)戊-2-基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{31}H_{37}ClN_6O_4S$：625(MH^+)。

实施例 442：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(3-甲氧基丙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{26}ClN_5O_5S$: 556(MH^+)。

实施例 443：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺

酰基)-N-(3-吗啉代丙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{31}ClN_6O_5S$: 611(MH^+)。

实施例 444: 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{23}ClN_6O_4S$: 575(MH^+)。

实施例 445: 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-氰基乙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{25}H_{21}ClN_6O_4S$: 537(MH^+)。

实施例 446: 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(1-甲氧基丙-2-基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{26}ClN_5O_5S$: 556(MH^+)。

实施例 447: 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-(甲硫基)乙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{25}H_{24}ClN_5O_4S_2$: 558(MH^+)。

实施例 448: 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-N-甲基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{31}ClN_6O_4S$: 583(MH^+)。

实施例 449: 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(3-异丙氧基丙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{30}ClN_5O_5S$: 584(MH^+)。

实施例 450: 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-乙基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{31}ClN_6O_4S$: 583(MH^+)。

实施例 451: N-(3-丁氧基丙基)-3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{32}ClN_5O_5S$: 598(MH^+)。

实施例 452: 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-(二乙基氨基)乙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{31}ClN_6O_4S$:

583(MH^+)。

实施例 453：3-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯甲酰氨基)丙酸甲酯。MS (EI) m/z $C_{26}H_{24}ClN_5O_6S$: 570(MH^+)。

实施例 454：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-甲基-N-丙基苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{26}ClN_5O_4S$：540(MH^+)。

实施例 455：3-(3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯甲酰胺基)丙酸乙酯。MS (EI) m/z $C_{27}H_{26}ClN_5O_6S$: 584(MH^+)。

实施例 456：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{31}ClN_6O_4S$: 595(MH^+)。

实施例 457：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{31}ClN_6O_4S$：595(MH^+)。

实施例 458：N-(2-(双(2-羟基乙基)氨基)乙基)-3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{31}ClN_6O_6S$：615(MH^+)。

实施例 459: N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-(3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{33}ClN_6O_4S$: 609(MH^+)。

实施例 460：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{29}ClN_6O_4S$：581(MH^+)。

实施例 461: N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{28}H_{29}ClN_6O_4S$: 581(MH^+)。

实施例 462：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(2-甲基-1-吗啉代丙-2-基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{33}ClN_6O_5S$：625(MH^+)。

实施例 463：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{21}ClN_6O_4S$：549(MH^+)。

实施例 464：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(3-氧代吡唑烷-4-基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{25}H_{22}ClN_7O_5S$：568(MH^+)。

实施例 465：N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-(2-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-羰基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{30}H_{33}ClN_6O_4S$：609(MH^+)。

实施例 466：N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-(2-(哌啶-1-基甲基)哌啶-1-羰基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{33}H_{37}ClN_6O_4S$：649(MH^+)。

实施例 467：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(1-乙基哌啶-3-基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{29}H_{31}ClN_6O_4S$：595(MH^+)。

通用酰胺形成方法 1b

采用通用酰胺形成方法 1a 中列出的方法，但采用多种含被保护成氨基甲酸叔丁酯的仲氨基的胺(即其中 NHR'R"中的 R'包含 Boc-保护的胺基)。在 HPLC 纯化 Boc-保护的前体后进行脱保护。

在小的 1 打兰小瓶加入 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯甲酸(61mg，0.13mmol，1.1 当量)。将酸溶解于 1mL DMA 中，随后向溶液中加入 DIEA(42μL，0.24mmol，2 当量)。搅拌下，将单-Boc-保护的二胺试剂(1mL 0.12M 的 DMA 溶液，1 当量)加至溶液中，随后加入 HATU(64mg，0.17mmol，1.4 当量)。将反应混合物于室温下搅拌过夜。通过 LCMS 分析显示反应完成后，将 2mL

甲醇加至溶液中。使用制备反相 HPLC 直接从该粗反应溶液中分离所需的产物。使用配备 Waters SunFire Prep C18，OCD 5μM，30 × 70mm 柱，用含有 25mM 的乙酸铵的水溶液/乙腈的二元溶剂体系在 5-100% 的梯度下工作的 Waters Fractionlynx 制备反相 HPLC 进行纯化。将产物流分混合，通过旋转蒸发减压浓缩至干。加入 4N 的 HCl 的二噁烷(2mL)溶液。随后将溶液于室温下搅拌，直至检测不到原料。脱保护的产物以盐酸盐的形式从溶液中沉淀，过滤收集，用乙醚洗涤，真空干燥。

根据以上通用酰胺形成方法 1b 制备以下化合物。

实施例 468：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(哌啶-3-基)苯甲酰胺。

3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(哌啶-3-基)苯甲酰胺：

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 12.82 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.84 (q, 2H), 1.91 (s, 2H);

MS (EI) m/z $C_{27}H_{27}ClN_6O_4S$：567(MH^+)。

实施例 469：3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(哌啶-2-基甲基)苯甲酰胺。

3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(哌啶-2-基甲基)苯甲酰胺：

NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 12.78 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.59 (d, 2H), 8.22 (t, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (dd, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.82 (d, 1H), 1.68 (m, 5H);

MS (EI) m/z $C_{28}H_{29}ClN_6O_4S$：581(MH^+)。

实施例 470：3-(3-氨基吡咯烷-1-羰基)-N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)嗪喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{25}ClN_6O_4S$：553(MH^+)。

实施例 471：3-(3-氨基氮杂环丁烷-1-羰基)-N-(3-(2-氯-5-甲氧基-

苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{25}H_{23}ClN_6O_4S$: 539(MH^+)。

实施例 472: 3-(3-氨基哌啶-1-羰基)-N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{27}ClN_6O_4S$: 567(MH^+)。

实施例 473: 3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(吡咯烷-3-基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{26}H_{25}ClN_6O_4S$: 553(MH^+)。

实施例 474: N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)-3-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{27}H_{27}ClN_6O_4S$: 567(MH^+)。

实施例 475: N-(2-氨基乙基)-3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基-苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯甲酰胺。MS (EI) m/z $C_{24}H_{23}ClN_6O_4S$: 527(MH^+)。

实施例 476: 3-(4-氨基-3-氧代吡唑烷-1-羰基)-N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)苯磺酰胺。MS (EI) m/z $C_{25}H_{22}ClN_7O_5S$: 568(MH^+)。

实施例 477

3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)苯甲酰胺

将使用类似于实施例514所述的方法制备的3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)-N(哌啶-2-基甲基)苯甲酰胺(299mg，0.51mmol，1 当量)溶解于 2.3mL DMA 中。搅拌下，将甲酸(388μL，10.28mmol，20 当量)加至溶液中，随后加入甲醛(508μL，37%的水溶液)。随后将反应混合物于室温下搅拌过夜。通过 LCMS 分析反应混合物的等分部分，显示原料完全消耗。用甲醇(2mL)稀释反应物。使用制备反相 HPLC 直接从该粗反应混合物中分离所需的产物。使用配备 Waters SunFire Prep C18，OCD 5μM，30 × 70mm 柱，用含有 25mM 的乙酸铵的水溶液/乙腈的二元溶剂体系在 5-100%的梯度下

工作的 Waters Fractionlynx 制备反相 HPLC 进行纯化。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 9.44 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.90 (d, 1H) 7.54 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.62 (m, 7H);

MS (EI) m/z $C_{29}H_{31}ClN_6O_4S$: 595(MH^+)。

实施例 478

3-(N-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基)嘧喔啉-2-基)氨磺酰基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)苯甲酰胺

使用类似于用于实施例 522 的方法制备标题化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 9.43 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.50 (m, 7H), 1.91 (m, 2H), 1.63 (m, 2H);

MS (EI) m/z $C_{28}H_{29}ClN_6O_4S$: 581(MH^+)。

生物学实施例

生物学实施例 1

PI3Kα 荧光素酶-偶联化学发光测定方案

采用荧光素酶-荧光素-偶联化学发光以激酶反应后消耗的 ATP 的百分比度量 PI3Kα 活性。在白色介质结合 384 孔微量滴定板(Greiner)中进行反应。通过将测试化合物、ATP、底物(PIP2)和激酶在 20μL 体积的缓冲溶液中混合开始激酶反应。标准 PI3Kα 测定缓冲液由 50mM 的 Tris(pH 7.5)、1mM 的 EGTA、10mM 的 $MgCl_2$、1mM 的 DTT 和 0.03%的 CHAPS 组成。酶、ATP 和底物的标准测定浓度分别为 0.5-1.1nM、1μM 和 7.5μM。将反应混合物在室温下温育约 2 小时。进行激酶反应后，加入 10μL 等分的荧光素酶-荧光素混合物(Promega Kinase-Glo)，使用 Victor2 读板器(Perkin Elmer)测定化学发光信号。总 ATP 消耗限制在 40-60%，对照化合物的 IC_{50} 值与参考文献相当吻合。

当在该测定中测试本发明的某些化合物时，说明其能与 PI3K 结合。以下实施方案涉及化合物本身及其在治疗方法中的用途。例如在本发明的一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 8μM 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 4μM 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 3μM 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 2μM 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 1.5μM 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 1μM 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 0.750μM 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 0.5μM 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 0.3μM 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 0.2μM 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 0.1μM 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 0.075μM 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 0.050μM 或以下的化合物。

生物学实施例 2

磷酸化 AKT 测定

将 PC3 细胞以 150,000 细胞/孔接种在 6 孔板上。将细胞温育 3 天，随后在不含血清的培养基中用化合物处理 3 小时。最后 10 分钟加入 EGF(100ng/ml)。细胞溶解于 TENN 缓冲液中。通过根据生物来源测定方案(Biosource assay protocol)进行的 ELISA 对磷酸化 T308 Akt 和总 Akt 进行定量测定。将磷酸化 Akt 的读数相对于总 Akt 读数进行

归一化。

生物学实施例 3

磷酸化 S6 测定

将 PC3 细胞以 8,000 细胞/孔接种在 96 孔板上。对于每个实验，在双份板中接种细胞并进行处理：一块板用于磷酸化 S6 CellELISA，一块板用于总 S6 CellELISA。将细胞在板中温育 3 天，随后一式三份在不含血清的培养基中用化合物处理 3 小时。细胞用 4%的甲醛固定，用 0.6%的过氧化氢猝灭，用 5%的 BSA 阻断，与磷酸化 S6 抗体或总 S6 抗体温育过夜，与羊抗兔-IgG-HRP 温育 1 小时，随后在化学发光底物中显影。

生物学实施例 4

PIP_3 测定

使在 10cm 盘中生长的 MCF-7 细胞在 DMEM 中饥饿 3 小时，随后用化合物处理 20 分钟。在与化合物温育的最后 2 分钟里，加入 EGF(100ng/ml)以刺激产生 PIP3。将培养基吸出，用 10%的三氯乙酸刮吸细胞。在细胞溶解产物离心分离后，从沉淀中萃取脂质。使用 AlphaScreen[PerkinElmer 的注册商标]对细胞脂质萃取物中的 PIP3 进行定量测定，其中使用 Grp1-PH 作为 PIP3 的特异性探针。由 $diC_8PI(3,4,5)P3$ 标准曲线计算细胞 PIP3 的量。

生物学实施例 5-10

体内模型

5-8 周龄且重约 20g 的雌性和雄性无胸腺裸鼠(NCr)用于以下模型。在开始研究之前，让动物顺应最少 48 小时。在这些研究过程中，动物可随意进食和饮水，并安置在控制在 70-75°F 和 60%相对湿度的房间里。使用自动定时器保持 12 小时亮和 12 小时暗的循环。每天检查所有的动物化合物被诱发的或与肿瘤有关的死亡。

于 37℃下，在潮湿的 5%的 CO_2 气氛中，将 PC-3 人前列腺癌细胞在补充有 20%胎牛血清(Hyclone)、青霉素-链霉素和非必需氨基酸

的 DMEM(Mediatech)中体外培养。在第 0 天，通过胰蛋白酶化收集细胞，且将在 0.1mL 冰冷的 Hank's 平衡盐溶液中的 3×10^6 个细胞(第 13 代，存活率 99%)皮下植入 5-8 周大的雄性裸鼠的后胁。将发送应答器(transponder)植入每只鼠中用于测定，每日监测动物的临床症状和存活率。每日记录体重。

于 37℃下，在潮湿的 5%的 CO_2 气氛中，将 U-87 MG 人成胶质细胞瘤细胞在补充有 10%胎牛血清(Hyclone)、青霉素-链霉素和非必需氨基酸的 DMEM(Mediatech)中体外培养。在第 0 天，通过胰蛋白酶化收集细胞，且将在 0.1mL 冰冷的 Hank's 平衡盐溶液中的 2×10^6 个细胞(第 5 代，存活率 96%)皮内植入 5-8 周大的雌性裸鼠的后胁。将发送应答器植入每只鼠中用于测定，每日监测动物的临床症状和存活率。每日记录体重。

于 37℃下，在潮湿的 5%的 CO_2 气氛中，将 A549 人肺癌细胞在补充有 10%胎牛血清(Hyclone)、青霉素-链霉素和非必需氨基酸的 DMEM(Mediatech)中体外培养。在第 0 天，通过胰蛋白酶化收集细胞，且将在 0.1mL 冰冷的 Hank's 平衡盐溶液中的 10×10^6 个细胞(第 12 代，存活率 99%)皮内植入 5-8 周大的雌性无胸腺裸鼠的后胁。将发送应答器植入每只鼠中用于测定，每日监测动物的临床症状和存活率。每日记录体重。

于 37℃下，在潮湿的 5%的 CO_2 气氛中，将 A2058 人黑素瘤细胞在补充有 10%胎牛血清(Hyclone)、青霉素-链霉素和非必需氨基酸的 DMEM(Mediatech)中体外培养。在第 0 天，通过胰蛋白酶化收集细胞，且将在 0.1mL 冰冷的 Hank's 平衡盐溶液中的 3×10^6 个细胞(第 3 代，存活率 95%)皮内植入 5-8 周大的雌性无胸腺裸鼠的后胁。将发送应答器植入每只鼠中用于测定，每日监测动物的临床症状和存活率。每日记录体重。

于 37℃下，在潮湿的 5%的 CO_2 气氛中，将 WM-266-4 人黑素瘤细胞在补充有 10%胎牛血清(Hyclone)、青霉素-链霉素和非必需氨基

酸的 DMEM(Mediatech)中体外培养。在第 0 天，通过胰蛋白酶化收集细胞，且将在 0.1mL 冰冷的 Hank's 平衡盐溶液中的 3×10^6 个细胞(传代 5，存活率 99%)皮内植入 5-8 周大的雌性无胸腺裸鼠的后胁。将发送应答器植入每只鼠中用于测定，每日监测动物的临床症状和存活率。每日记录体重。

对于皮下或皮内肿瘤，在研究过程中，测定各对照和治疗组的每只动物的平均肿瘤重量，每周两次。用卡尺测定垂直直径使用下面的公式来确定肿瘤重量(TW):

肿瘤重量(mg)=[肿瘤体积 = 长(mm) × 宽 ^{2}(mm^2)]/2

记录这些数据并绘制在肿瘤重量与植入后天数的线性图上，用图表的形式说明肿瘤生长速率。使用下式确定肿瘤生长(TGI)的抑制百分比:

$$\left[1-\left[\frac{(X_f-X_0)}{(Y_f-X_0)}\right]\right]*100$$

其中 X_0 = 初始时(on group day)所有肿瘤的平均 TW

Xf = 第 f 天时治疗组的 TW

Yf = 第 f 天时赋形剂对照组的 TW

如果肿瘤消退低于其初始大小，则用下式确定肿瘤消退百分比:

$$\left[\frac{(X_0-X_f)}{X_0}\right]*100$$

对于每种肿瘤单独计算肿瘤大小，得到各实验组的平均 ± SEM 值。统计学显著性使用双尾 Student's(2-tailed Student's)t-检验确定统计学显著性(显著性水平规定为 $P<0.05$)。

药物组合物实施例

以下为包含式 I 化合物的有代表性的药物制剂。

片剂制剂

将以下组分均匀混合，压成单一的划痕片。

组分	量/片，mg
本发明的化合物	400
玉米淀粉	50
croscarmellose 钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

胶囊剂制剂

将以下组分均匀混合，装入硬壳明胶胶囊中。

组分	量/片，mg
本发明的化合物	200
乳糖，喷雾干燥	148
硬脂酸镁	2

混悬剂制剂

将以下组分混合，形成用于口服给药的混悬剂。

组分	量
本发明的化合物	1.0g
富马酸	0.5g
氯化钠	2.0g
对羟基苯甲酸甲酯	0.15g
对羟基苯甲酸丙酯	0.05g
粒状糖	25.5g
山梨糖醇(70%的溶液)	12.85g
Veegum K(Vanderbilt Co.)	1.0g
矫味剂	0.035mL

着色剂	0.5mg
蒸馏水	适量，至 100mL

可注射制剂

将以下组分混合，形成可注射制剂。

组分	量
本发明的化合物	1.2g
乙酸钠缓冲溶液	0.4M 2.0mL
HCl(1N)或 NaOH(1M)	适量，至合适的 pH
水(蒸馏水，无菌)	适量，至 20mL

将所有的以上组分(除水以外)混合，搅拌加热至 60-70℃。随后在剧烈搅拌下，加入足量 60℃的水，乳化各组分，随后加适量水至 100g。

栓剂制剂

通过将本发明的化合物与 Witepsol.RTM. H-15(饱和植物脂肪酸的甘油三酯；Riches-Nelson，Inc.，New York)混合，制备总重 2.5g 的栓剂，且具有以下组成:

组分	量/片，mg
本发明的化合物	500
Witepsol® H-15	余量

为了清楚和便于理解，通过说明和实施例的方式已详述了本发明。对本领域技术人员来说显而易见的是，可在附加的权利要求的范围内进行各种变换和改变。因此，应理解的是，以上描述用于说明而不是局限本发明。因此，不是参考以上描述来确定本发明的范围，而是参考以下随附的权利要求以及权利要求赋予权利的等价物的全部

范围来确定本发明的范围。在本申请中引用的所有的专利、专利申请和出版物通过全文引用结合到本文中来用于所有的目的，引用的程度与单独的专利、专利申请和出版物。