



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101072758 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 31

(21) 申请号 200580042048. 8

C07D 403/12 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 10. 07

C07D 417/12 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/517 (2006. 01)

04292417. 5 2004. 10. 12 EP

A61P 35/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2007. 06. 07

CN 1322202 A, 2001. 11. 14, 全文.

(86) PCT申请的申请数据

WO 9609294 A1, 1996. 03. 28, 权利要求 1.

PCT/GB2005/003846 2005. 10. 07

CN 1391562 A, 2003. 01. 15, 表 3, 化合物 99,

(87) PCT申请的公布数据

权利要求 1.

W02006/040520 EN 2006. 04. 20

WO 9615118 A1, 1996. 05. 23, 权利要求 1,

13, 表 1.

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

审查员 李雪莹

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 P·普勒 F·H·朱恩格

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 刘冬 黄可峻

(51) Int. Cl.

C07D 239/88 (2006. 01)

C07D 401/12 (2006. 01)

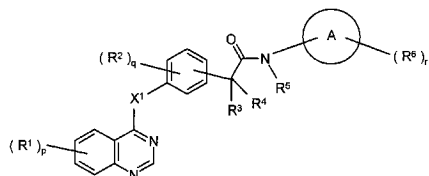
权利要求书1页 说明书110页

(54) 发明名称

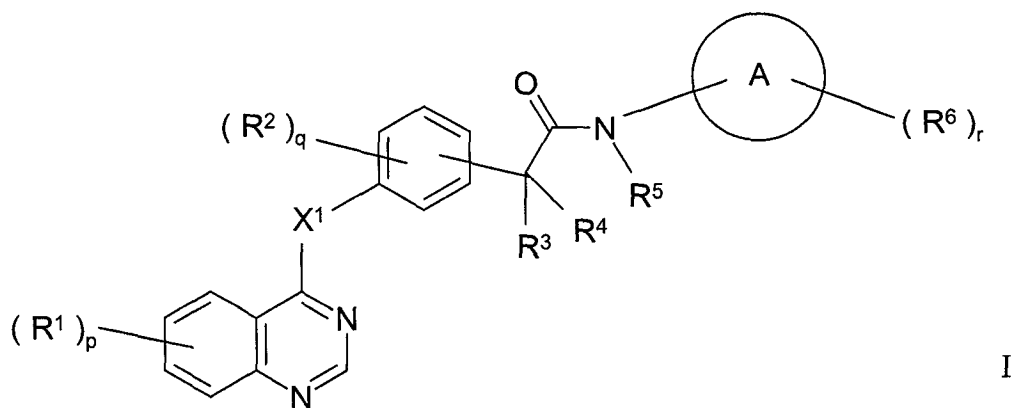
喹唑啉衍生物

(57) 摘要

本发明涉及式(I)的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中X¹、p、R¹、q、R²、R³、R⁴、R⁵、环A、r和R⁶各自具有在说明书中限定的任何含义;它们的制备方法、含有它们的药用组合物及它们在制备药物中的用途,所述药物用于治疗细胞增殖性疾病或治疗与血管生成和/或血管渗透性有关的疾病。



1. 一种式 I 的噻唑啉衍生物或其药学上可接受的盐：



其中 X^1 为 0；

p 为 2 且各 R^1 基团分别位于 6-位和 7-位, 且各 R^1 为甲氧基；

q 为 0；

$-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于相对于 X^1 基团的 4-位；

R^3 为氢；

R^4 为氢

R^5 为氢；

环 A 选自苯基、噻唑基和吡唑基；

r 为 1；和每个 R^6 基团选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基和二甲氨基。

2. 如权利要求 1 的式 I 的噻唑啉衍生物, 其中环 A 选自苯基和噻唑基。

喹唑啉衍生物

[0001] 本发明涉及某些新的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐,这些化合物具有抗癌活性,因此可以用于治疗人或动物体的方法中。本发明还涉及制备所述喹唑啉衍生物的方法、含有这些衍生物的药用组合物以及它们在治疗方法中的用途,如在制备用于预防或治疗温血动物(如人)的癌症(包括预防或治疗实体瘤疾病)的药物中的用途。

[0002] 目前多种治疗细胞增殖性疾病(如牛皮癣和癌症)中异常细胞生长的方案均采用了抑制 DNA 合成的化合物。此类化合物一般对细胞有毒性,但它们对于快速分化细胞如肿瘤细胞的毒性作用可能是有益的。通过抑制 DNA 合成之外的机制发挥作用的备选抗肿瘤药具有呈现出增强选择性作用的效能。

[0003] 真核细胞对许多不同的细胞外信号不断地作出反应,这些信号能够使机体内的各细胞之间沟通。这些信号调节细胞中的广泛的物理应答,包括增殖、分化、凋亡和移动。细胞外信号采用各种不同的可溶性因子的形式,包括生长因子以及旁分泌因子、自分泌因子和内分泌因子。通过与特异性跨膜受体结合,生长因子配体使细胞外信号与细胞内信号途径相联系,因而使个体细胞对细胞外信号作出反应。许多这些信号的转导过程利用蛋白磷酸化的可逆过程(包括特异性激酶和磷酸酶)。

[0004] 由于磷酸化是信号转导过程中的重要调节机制,因此在过程中的畸变引起异常的细胞分化、转化和生长就不足为奇了。例如,业已发现由于细胞自身的一段 DNA 转化为癌基因而使该细胞呈癌性。几种此类癌基因编码的蛋白质都是生长因子的受体,例如酪氨酸激酶。酪氨酸激酶也可突变为组成型活性形式,这引起多种人细胞转化。或者,正常酪氨酸激酶的过度表达也可引起异常细胞增殖。

[0005] 酪氨酸激酶可分为两组:-受体酪氨酸激酶和非-受体酪氨酸激酶。在人类基因组中已鉴定出约 90 种酪氨酸激酶,其中约 60 种为受体型,而约 30 种为非受体型。可将这些酪氨酸激酶划分为 20 种受体酪氨酸激酶亚家族(根据它们结合的生长因子的家族)和 10 种非-受体酪氨酸激酶亚家族(Robinson 等,Oncogene,2000,19,5548-5557)。分类包括 EGF 家族的受体酪氨酸激酶,例如 EGF、TGF α 、Neu 和 erbB 受体;胰岛素家族的受体酪氨酸激酶,例如胰岛素和 IGF1 受体和胰岛素相关性受体(IRR);以及 Class III 家族的受体酪氨酸激酶,例如 PDGF α 受体和 PDGF β 受体、干细胞因子受体酪氨酸激酶(SCFR TK(通常称为 c-Kit)、frn 相关性酪氨酸激酶 3(Flt3)受体酪氨酸激酶和集落刺激因子 1 受体(CSF-1R)酪氨酸激酶。

[0006] 业已发现酪氨酸激酶这样的突变和过度表达形式存在于大部分常见的人类癌症中,例如白血病、乳腺癌、前列腺癌、包括腺癌和鳞状上皮细胞肺癌在内的非-小细胞肺癌(NSCLC)、包括结肠、直肠和胃癌在内的胃肠癌、膀胱癌、食道癌、卵巢癌和胰腺癌。随着更多地检测人类肿瘤组织,人们预期酪氨酸激酶的广泛性和重要性未来将被进一步确立。例如,业已显示 EGFR 酪氨酸激酶在几种人类癌症中突变和/或过度表达,包括在肺、头和颈、胃肠道、乳腺、食道、卵巢、子宫、膀胱和甲状腺的肿瘤中。

[0007] 血小板衍生生长因子(PDGF)是结缔组织细胞及其它细胞类型的主要促细胞分裂剂。PDGF 受体(包括 PDGF α 和 PDGF β 受体同工酶)在血管疾病(例如动脉粥样硬化和再

狭窄,例如在球囊血管成形术和心脏动脉分流术继发的再狭窄过程中)中发挥增强活性。这样增强的 PDGF 受体激酶活性在其它细胞增殖性疾病中也观察到,例如纤维化疾病(例如肾纤维化、肝硬化、肺纤维化和多囊性肾发育不良)、肾小球肾炎、炎性疾病(例如类风湿性关节炎和炎性肠病)、多发性硬化病、牛皮癣、皮肤高敏反应、变应性哮喘、胰岛素依赖性糖尿病、糖尿病视网膜病和糖尿病肾病。

[0008] PDGF 受体也可通过自分泌刺激细胞生长促进癌症和白血病中的细胞转化。业已显示 PDGF 受体激酶在几种人类癌症中突变和/或过度表达,包括在肺部肿瘤(非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、胃肠肿瘤(例如结肠、直肠和胃肿瘤)、前列腺肿瘤、乳腺肿瘤、肾肿瘤、肝肿瘤、脑肿瘤(例如恶性胶质瘤)、食道肿瘤、卵巢肿瘤、胰腺肿瘤和皮肤肿瘤(例如隆突性皮肤纤维肉瘤)中,和在白血病和淋巴瘤(例如慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMM)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)和多发性骨髓瘤)中。通过 PDGF 受体酪氨酸激酶增强细胞信号可促成各种细胞反应,包括细胞增殖、细胞移动和侵袭、细胞渗透和细胞凋亡。

[0009] 因此,人们预期拮抗 PDGF 受体激酶的活性有利于治疗大量例如癌症的细胞增殖性疾病,特别有利于抑制肿瘤生长和转移以及抑制白血病进展。

[0010] 此外,PDGF 涉及形成新血管的血管生成过程,所述血管生成对于肿瘤继续生长很关键。通常,血管生成在例如胚胎发育、创伤愈合和几部分女性生殖功能的过程中发挥重要作用。然而,不良或病理的血管生成与大量疾病有关,包括糖尿病视网膜病、牛皮癣、癌症、类风湿性关节炎、动脉粥样化、卡波西肉瘤和血管瘤。通过促进内皮细胞生长刺激血管生成。业已鉴定具有体外内皮细胞生长促进活性的几种多肽,包括酸性成纤维细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子(aFGF 和 bFGF)和血管内皮生长因子(VEGF)。由于 VEGF 受体的表达受限,所以 VEGF 的生长因子活性与 aFGF 和 bFGF 的相反,对内皮细胞呈相对特异性。最近有证据表明 VEGF 对于正常和病理血管生成和血管渗透性都是重要的刺激剂。这种细胞因子通过诱导内皮细胞增殖、蛋白酶表达和迁移而诱导血管芽状生长表型,接着导致毛细管形成,促进高渗透性、发育未全的血管网形成,这是病理血管生成的特征。与 VEGF 结合的受体酪氨酸激酶(RTK)亚家族包括含激酶插入域受体 KDR(也称为 Flk-1)、fms 样酪氨酸激酶受体 Flt-1 和 fms 样酪氨酸激酶受体 Flt-4。业已显示两种这些相关的 RTK,称为 Flt-1 和 KDR 与 VEGF 高亲和力结合。

[0011] 因此,人们预期拮抗 VEGF 的活性可有利于治疗大量与血管生成和/或血管渗透性增加有关的例如癌症的疾病,特别有利于抑制肿瘤形成。

[0012] 已知正在发展几种具有 PDGF 受体激酶抑制活性的化合物用于临床。业已显示称为 imatinib 的 2-苯胺基嘧啶衍生物(ST1571;[Nature Reviews](#), 2002, 1, 493-502; [Cancer Research](#), 1996, 56, 100-104)抑制 PDGF 受体激酶活性,但是其目前的临床用途是基于其另外的活性作为 BCR-ABL 激酶抑制剂用于治疗 CML。ST1571 抑制恶性胶质瘤的生长,所述恶性胶质瘤通过将人恶性胶质瘤株 U343 和 U87 注入裸小鼠脑内形成([Cancer Research](#), 2000, 60, 5143-5150)。所述化合物还抑制隆突状皮肤纤维肉瘤细胞培养物的体内生长([Cancer Research](#), 2001, 61, 5778-5783)。基于所述化合物的 PDGF 受体激酶抑制活性,正在开展对恶性胶质瘤和前列腺癌的临床试验。正在研究几种其它的 PDGF 受体激酶抑制剂,包括喹啉、喹唑啉和喹喔啉衍生物([Cytokine & Growth Factor Reviews](#), 2004, 15, 229-235)。

[0013] 从国际专利申请 W092/20642 中可知某些芳基和杂芳基化合物抑制 EGF 和 / 或 PDGF 受体酪氨酸激酶。其中公开了某些喹唑啉衍生物,但其中未具体提及 2- 苯基乙酰胺衍生物;具体来讲,其中未具体提及喹唑啉 - 取代的 2- 苯基乙酰胺衍生物。

[0014] 在许多公开的专利申请中,公开 4- 苯胺基喹唑啉和 4- 芳基氧基喹唑啉具有酪氨酸激酶抑制活性。例如,国际专利申请 W096/09294、W096/15118 和 W097/03069 涉及这样的化合物,所述化合物具有受体酪氨酸激酶抑制活性例如 EGF (erbB1) 和 / 或 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制活性。例如,国际专利申请 W000/21955 和 W000/47212 涉及这样的化合物,所述化合物由于拮抗 VEGF 活性而具有抗血管生成和 / 或血管渗透性降低活性。然而,其中未具体提及 2- 苯基乙酰胺衍生物;具体来讲,其中未具体提及喹唑啉 - 取代的 2- 苯基乙酰胺衍生物。

[0015] 如上所述,虽然 ST1571 是目前上市的具有 PDGF 受体激酶抑制活性的唯一化合物,但所述化合物对各种其它激酶也具有大致相等的活性。仍需要更多具有 PDGF 受体激酶抑制活性的化合物,所述活性可用于治疗细胞增殖性疾病例如癌症。

[0016] 现在已令人吃惊地发现某些新的喹唑啉 - 取代的 2- 苯基乙酰胺衍生物具有抗细胞增殖性疾病的有效活性。相信通过促进对 PDGF 受体酪氨酸激酶的抑制,所述化合物可提供对细胞增殖性疾病的有效疗法,例如提供抗肿瘤作用。

[0017] 高增殖性疾病(例如癌症)的更多特征损害控制细胞周期发展的细胞途径,所述细胞周期在正常真核细胞中涉及蛋白质磷酸化的有序级联。至于信号转导机制,看来几种家族的蛋白激酶在细胞周期级联中发挥重要作用。在这些细胞周期调节剂中研究最广泛的是细胞周期蛋白依赖性激酶家族(CDKs)。特定 CDKs 在特定时间的活性对于启动和整合细胞周期发展都很重要。例如,CDK4 蛋白通过使视网膜母细胞瘤基因产物 pRb 磷酸化控制进入细胞周期(G0-G1-S 转变),刺激 pRb 释放转录因子 E2F,依次增加进入 S 期必需的基因的转录。通过与配偶蛋白(partner protein)细胞周期蛋白 D 结合刺激 CDK4 的催化活性。因为在许多人类肿瘤中观察到细胞周期蛋白 D1 基因扩增和细胞周期蛋白 D 蛋白水平增加,首次证明癌症与细胞周期之间的直接联系。

[0018] 最近,已鉴定出在结构上不同于 CDK 家族的蛋白激酶,所述激酶在调节细胞周期中发挥重要作用,并且看来在肿瘤生成中也很重要。它们包括 *Drosophila aurora* 和 *S. cerevisiae* Ipl1 蛋白的人类同系物。这些基因的三种人类同系物 Aurora-A、Aurora-B 和 Aurora-C 编码调节丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶的细胞周期,所述激酶在经过 G2 和有丝分裂时显示表达峰和激酶活性。几项观察提示在癌症中涉及人类 aurora 蛋白,特别是 Aurora-A 和 Aurora-B。用反义寡核苷酸处理人类肿瘤细胞株废除 Aurora-A 表达和功能,引起细胞周期停滞并发挥抗增殖作用。此外,业已证明 Aurora-A 和 Aurora-B 的小分子抑制剂在人类肿瘤细胞中具有抗增殖作用。

[0019] 国际专利申请 W001/21594 和 W001/21596 公开某些带有与喹唑啉环的 4- 位连接的苯胺基或苯氧基的喹唑啉衍生物,所述衍生物具有 Aurora 激酶抑制活性。其中未提及 2- 苯基乙酰胺衍生物;具体来讲,其中未具体提及喹唑啉 - 取代的 2- 苯基乙酰胺衍生物。

[0020] 国际专利申请 W001/55116、W002/00649、W003/055491 和 W004/058781 公开某些带有与喹唑啉环的 4- 位连接(例如通过 NH 或 O 基团)的杂芳基的喹唑啉衍生物,所述衍生物具有 Aurora 激酶抑制活性。其中未提及 2- 苯基乙酰胺衍生物;具体来讲,其中未具体提

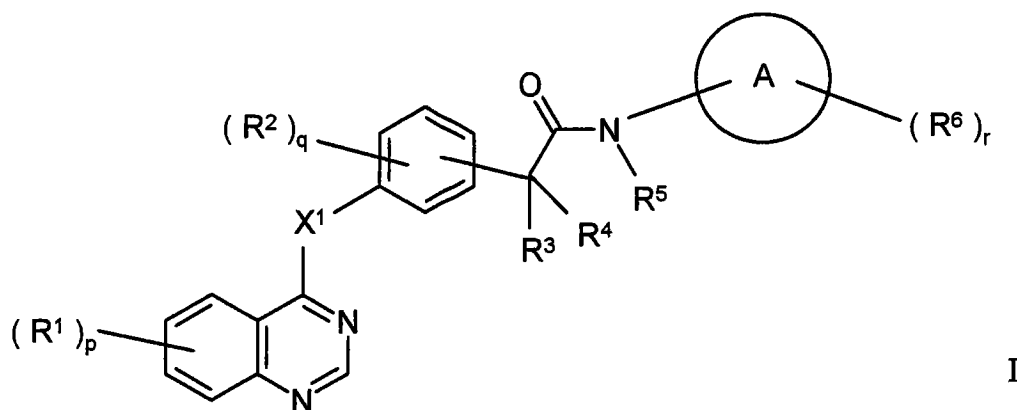
及喹唑啉-取代的 2-苯基乙酰胺衍生物。

[0021] 如上所述,我们现在已发现某些令人吃惊的新的喹唑啉-取代的 2-苯基乙酰胺衍生物,所述苯基乙酰胺衍生物具有抗细胞增殖性疾病的有效活性。尽管不希望仅通过影响一种或两种生物过程而暗示本发明公开的化合物具有药理活性,但申请人认为所述化合物通过促进抑制 PDGF 受体酪氨酸激酶,可有效治疗细胞增殖性疾病(例如提供抗肿瘤作用)。具体来讲,申请人认为本发明化合物通过抑制 PDGF α 和 / 或 PDGF β 受体酪氨酸激酶,可有效治疗细胞增殖性疾病。

[0022] 通常来讲,尽管本发明化合物对其它酪氨酸激酶(例如 EGF 受体酪氨酸激酶)具有较小的抑制活性,但它们对 PDGF 受体家族的酪氨酸激酶(例如 PDGF α 和 / 或 PDGF β 受体酪氨酸激酶)、VEGF 受体酪氨酸激酶(例如 KDR 和 Flt-1)却具有有效的抑制活性。而且,某些本发明化合物对 PDGF 受体家族的酪氨酸激酶(特别是 PDGF β 受体酪氨酸激酶)和 VEGF 受体酪氨酸激酶(特别是 KDR)的效力基本优于 EGF 受体酪氨酸激酶。这样的化合物具有充分效能,因此,有可能以足以抑制 PDGF 受体家族酪氨酸激酶(特别是 PDGF β 受体酪氨酸激酶)和抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶(特别是 KDR)的量,而对 EGF 受体酪氨酸激酶表现较小活性的量使用。

[0023] 根据本发明的一方面,提供式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药

[0024]



I

[0025] 其中 X¹ 为 O 或 N(R⁷), 其中 R⁷ 为氢或 (1-8C) 烷基;

[0026] p 为 0、1、2 或 3;

[0027] 每个 R¹ 基团可以相同或不同,选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、巯基、氨基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(2-6C) 烯氧基、(2-6C) 炔氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基和二-[(1-6C) 烷基] 氨基,或选自下式的基团:

[0028] Q¹-X²-

[0029] 其中 X² 为直接键或选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁸)、CO、CON(R⁸)、N(R⁸)CO、OC(R⁸)₂ 和 N(R⁸)C(R⁸)₂, 其中每个 R⁸ 为氢或 (1-8C) 烷基, Q¹ 为芳基、芳基-(1-6C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烷基-(1-6C) 烷基、(3-8C) 环烯基、(3-8C) 环烯基-(1-6C) 烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C) 烷基、杂环基或杂环基-(1-6C) 烷基,

[0030] 且其中 R¹ 取代基中的任何芳基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基任选携带 1、2 或 3 个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、

羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(2-6C) 烯氧基、(2-6C) 炔氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰氧基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N,N'-二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基脲基、N'-(1-6C) 烷基脲基、N', N'-二-[(1-6C) 烷基] 脲基、N,N'-二-[(1-6C) 烷基] 脲基、N,N', N'-三-[(1-6C) 烷基] 脲基、N-(1-6C) 烷基氨磺酰基、N,N'-二-[(1-6C) 烷基] 氨磺酰基、(1-6C) 链烷磺酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷磺酰基氨基,或选自下式的基团:

[0031] $-X^3-R^9$

[0032] 其中 X^3 为直接键或选自 O 和 N(R^{10}), 其中 R^{10} 为氢或 (1-8C) 烷基, R^9 为卤代-(1-6C) 烷基、羟基-(1-6C) 烷基、巯基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷硫基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基亚磺酰基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基磺酰基-(1-6C) 烷基、氰基-(1-6C) 烷基、氨基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基氨基-(1-6C) 烷基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基-(1-6C) 烷基、(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基羰基氨基-(1-6C) 烷基、脲基-(1-6C) 烷基、N-(1-6C) 烷基脲基-(1-6C) 烷基、N'-(1-6C) 烷基脲基-(1-6C) 烷基、N', N'-二-[(1-6C) 烷基] 脲基-(1-6C) 烷基、N,N'-二-[(1-6C) 烷基] 脲基-(1-6C) 烷基或 N,N', N'-三-[(1-6C) 烷基] 脲基-(1-6C) 烷基,或选自下式的基团:

[0033] $-X^4-Q^2$

[0034] 其中 X^4 为直接键或选自 O、CO 和 N(R^{11}), 其中 R^{11} 为氢或 (1-8C) 烷基, 和 Q^2 为任选携带 1 或 2 个取代基的芳基、芳基-(1-6C) 烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C) 烷基、杂环基或杂环基-(1-6C) 烷基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代、羟基、(1-8C) 烷基和 (1-6C) 烷氧基,

[0035] 且其中在 R^1 上的取代基中任何芳基、杂芳基或杂环基任选携带 (1-3C) 亚烷基二氧基,

[0036] 且其中 R^1 取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代或硫代取代基,

[0037] 且其中 R^1 取代基中的任何 CH、CH₂ 或 CH₃ 基团在每个所述 CH、CH₂ 或 CH₃ 基团上任选携带一个或多个卤代或 (1-8C) 烷基取代基和 / 或选自下列的取代基: 羟基、巯基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N,N'-二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰氧基、(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基脲基、N'-(1-6C) 烷基脲基、N', N'-二-[(1-6C) 烷基] 脲基、N,N'-二-[(1-6C) 烷基] 脲基、N,N', N'-三-[(1-6C) 烷基] 脲基、N-(1-6C) 烷基氨磺酰基、N,N'-二-[(1-6C) 烷基] 氨磺酰基、(1-6C) 链烷磺酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷磺酰基氨基,

[0038] 且其中在 R^1 取代基中的任何 (2-6C) 亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团隔开: O、S、SO、SO₂、N(R^{12})、CO、CH(OR¹²)、CON(R^{12})、N(R^{12})CO、N(R^{12})CON(R^{12})、SO₂N(R^{12})、N(R^{12})SO₂、CH=CH 和 C≡C, 其中 R^{12} 为氢或 (1-8C) 烷基, 或当插入的基团为 N(R^{12}) 时, R^{12} 也可以为 (2-6C) 烷酰基;

[0039] q 为 0、1 或 2；

[0040] 每个 R^2 基团可以相同或不同，选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基氨基和二-[(1-6C) 烷基] 氨基；

[0041] R^3 为氢、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基或 (2-8C) 炔基；

[0042] R^4 为氢、羟基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基或 (2-8C) 炔基或下式的基团：

[0043] $-X^5-R^{13}$

[0044] 其中 X^5 为直接键或选自 O 和 N(R^{14})，其中 R^{14} 为氢或 (1-8C) 烷基， R^{13} 为氢、(1-8C) 烷基、卤代-(1-6C) 烷基、羟基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基-(1-6C) 烷基、氰基-(1-6C) 烷基、羧基-(1-6C) 烷基、氨基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基氨基-(1-6C) 烷基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基-(1-6C) 烷基、氨基甲酰基-(1-6C) 烷基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基-(1-6C) 烷基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基羰基-(1-6C) 烷基、(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基或 N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基；

[0045] 或 R^3 和 R^4 与它们连接的碳原子一起形成 (3-8C) 环烷基；

[0046] R^5 为氢、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基或 (2-8C) 炔基或下式的基团：

[0047] $-X^6-R^{15}$

[0048] 其中 X^6 为直接键或选自 O 和 N(R^{16})，其中 R^{16} 为氢或 (1-8C) 烷基， R^{15} 为卤代-(1-6C) 烷基、羟基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基-(1-6C) 烷基或氰基-(1-6C) 烷基；

[0049] 环 A 为 6-元单环或 10-元二环芳环或含有至多 3 个选自氧、氮和硫的环杂原子的 5-或 6-元单环或 9-或 10-元二环杂芳环；

[0050] r 为 0、1、2 或 3；和

[0051] 每个 R^6 基团可以相同或不同，选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、巯基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、脒基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰氧基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基、 N' -(1-6C) 烷基脒基、 N' ， N' -二-[(1-6C) 烷基] 脒基、N-(1-6C) 烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 氨基磺酰基、(1-6C) 链烷磺酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷磺酰基氨基，或选自下式基团：

[0052] $-X^7-R^{17}$

[0053] 其中 X^7 为直接键或选自 O 和 N(R^{18})，其中 R^{18} 为氢或 (1-8C) 烷基， R^{17} 为卤代-(1-6C) 烷基、羟基-(1-6C) 烷基、巯基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷硫基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基亚磺酰基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基磺酰基-(1-6C) 烷基、氰基-(1-6C) 烷基、氨基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基氨基-(1-6C) 烷基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基-(1-6C) 烷基、(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基、羧基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基羰基-(1-6C) 烷基、氨基甲酰基-(1-6C) 烷基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基-(1-6C) 烷基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基-(1-6C) 烷基、氨基磺酰基-(1-6C) 烷基、N-(1-6C) 烷基氨基磺酰基-(1-6C) 烷基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 氨基磺酰基-(1-6C) 烷基、脒基-(1-6C) 烷基、N-(1-6C) 烷基脒基-(1-6C) 烷基、 N' -(1-6C) 烷基脒基-(1-6C) 烷基、 N' ， N' -二-[(1-6C) 烷基] 脒

基-(1-6C)烷基、N,N'-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基、N,N',N'-三-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基、(1-6C)链烷磺酰基氨基-(1-6C)烷基或N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷磺酰基氨基-(1-6C)烷基,或选自下式的基团:



[0055] 其中 X^8 为直接键或选自 O、S、SO、SO₂、N(R¹⁹)、CO、CH(OR¹⁹)、CON(R¹⁹)、N(R¹⁹)CO、N(R¹⁹)CON(R¹⁹)、SO₂N(R¹⁹)、N(R¹⁹)SO₂、C(R¹⁹)₂O、C(R¹⁹)₂S 和 C(R¹⁹)₂N(R¹⁹), 其中每个 R¹⁹ 为氢或(1-8C)烷基, Q^3 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

[0056] 或两个 R⁶ 基团一起在环 A 上形成跨度为相邻环位的二价基团, 所述基团选自 OC(R²⁰)₂O、OC(R²⁰)₂C(R²⁰)₂O、OC(R²⁰)₂C(R²⁰)₂、C(R²⁰)₂OC(R²⁰)₂、C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂、C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂、OC(R²⁰)₂N(R²¹)、N(R²¹)C(R²⁰)₂N(R²¹)、N(R²¹)C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂、N(R²¹)C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂、OC(R²⁰)₂C(R²⁰)₂N(R²¹)、C(R²⁰)₂N(R²¹)C(R²⁰)₂、CO.N(R²⁰)C(R²⁰)₂、N(R²⁰)CO.C(R²⁰)₂、N(R²¹)C(R²⁰)₂CO、CO.N(R²⁰)CO、N(R²¹)N(R²⁰)CO、N(R²⁰)CO.N(R²⁰)、O.CO.N(R²⁰)、O.CO.C(R²⁰)₂ 和 CO.OC(R²⁰)₂, 其中每个 R²⁰ 为氢、(1-8C)烷基、(2-8C)链烯基或(2-8C)炔基, 其中 R²¹ 为氢、(1-8C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基或(2-6C)烷酰基,

[0057] 且其中 R⁶ 基团中的任何芳基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基任选携带 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N'-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N'-(1-6C)烷基脲基、N',N'-二-[(1-6C)烷基]脲基、N,N',N'-三-[(1-6C)烷基]脲基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N'-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)链烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷磺酰基氨基, 或选自下式的基团:



[0059] 其中 X^9 为直接键或选自 O 和 N(R²³), 其中 R²³ 为氢或(1-8C)烷基, R^{22} 为卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、巯基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基或N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基, 或选自下式的基团:



[0061] 其中 X^{10} 为直接键或选自 O、CO 和 N(R²⁴), 其中 R²⁴ 为氢或(1-8C)烷基, Q^4 为任选携带 1 或 2 个取代基的芳基、芳基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代、羟基、(1-8C)烷基和(1-6C)烷氧基,

[0062] 且其中 R⁶ 基团中的任何芳基、杂芳基或杂环基任选携带(1-3C)亚烷基二氧基,

[0063] 且其中 R^6 基团中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代或硫代取代基,

[0064] 且其中 R^6 基团中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带一个或多个卤代或 (1-8C) 烷基取代基和 / 或选自下列的取代基: 羟基、巯基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脒基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N, N-二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰氧基、(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基、N'-(1-6C) 烷基脒基、N', N'-二-[(1-6C) 烷基] 脒基、N-(1-6C) 烷基脒基、N, N'-二-[(1-6C) 烷基] 脒基、NN', N'-三-[(1-6C) 烷基] 脒基、N-(1-6C) 烷基氨磺酰基、N-(1-6C) 烷基氨磺酰基、N, N-二-[(1-6C) 烷基] 氨磺酰基、(1-6C) 链烷磺酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷磺酰基氨基,

[0065] 且其中 R^6 基团中的任何 (2-6C) 亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团隔开: O、S、SO、SO₂、N(R^{25})、N(R^{25})CO、CON(R^{25})、N(R^{25})CON(R^{25})、CO、CH(OR²⁵)、N(R^{25})SO₂、SO₂N(R^{25})、CH=CH 和 C≡C, 其中 R^{25} 为氢或 (1-8C) 烷基, 或当插入的基团为 N(R^{25}) 时, R^{25} 也可以为 (2-6C) 烷酰基。

[0066] 在本说明书中, 通用术语“(1-8C) 烷基”包括直链和支链烷基两者, 如丙基、异丙基和叔-丁基, 也包括 (3-8C) 环烷基, 如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基, 以及还包括 (3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基, 如环丙基甲基、2-环丙基乙基、环丁基甲基、2-环丁基乙基、环戊基甲基、2-环戊基乙基、环己基甲基和 2-环己基乙基。然而, 涉及诸如“丙基”之类的单独的烷基时, 仅仅是特指直链形式, 涉及诸如“异丙基”之类的单独的支链烷基时, 仅仅是特指支链形式, 而提及诸如“环戊基”之类的单独的环烷基时, 仅特指 5-元环。类似的惯例适用于其它通用术语, 例如 (1-6C) 烷氧基包括 (3-6C) 环烷基氧基和 (3-5C) 环烷基-(1-2C) 烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环丙基甲氧基、2-环丙基乙氧基、环丁基甲氧基、2-环丁基乙氧基和环戊基甲氧基; (1-6C) 烷基氨基包括 (3-6C) 环烷基氨基和 (3-5C) 环烷基-(1-2C) 烷基氨基, 例如甲氨基、乙氨基、丙氨基、环丙基氨基、环丁基氨基、环己基氨基、环丙基甲氨基、2-环丙基乙氨基、环丁基甲氨基、2-环丁基乙氨基和环戊基甲氨基; 和二-[(1-6C) 烷基] 氨基包括二-[(3-6C) 环烷基] 氨基和二-[(3-5C) 环烷基-(1-2C) 烷基] 氨基, 例如二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、N-环丙基-N-甲氨基、N-环丁基-N-甲氨基、N-环己基-N-乙氨基、N-环丙基甲基-N-甲氨基、N-(2-环丙基乙基)-N-甲氨基和 N-环戊基甲基-N-甲氨基。

[0067] 应该理解, 上文定义的某些式 I 化合物由于具有一个或多个不对称碳原子, 因此可以以旋光活性或外消旋形式存在, 本发明在其定义中包括任何具有以上提及的活性的这样的旋光活性或外消旋形式。通过本领域熟知的标准有机化学, 例如通过从旋光活性原料合成或通过外消旋形式的拆分, 可进行旋光活性形式的合成。类似地, 使用在下文提及的标准实验室技术, 可评价上文提及的活性。

[0068] 应该理解, 某些上文定义的式 I 化合物可显示出互变异构现象。具体来讲, 互变异构可能影响环 A 定义中的杂芳环或携带 1 或 2 个氧代或硫代取代基的 R^1 和 R^6 中的杂环基。应该理解, 本发明在其定义中包括任何这样的互变异构形式或其混合物, 所述形式具有上文提及的活性, 并且不仅仅限于在结构式图或在实施例中命名中所采用的任何一种互变

异构形式。

[0069] 在结构式 I 中,应该理解在喹唑啉环的 2- 位上有氢原子。因此应该理解 R^1 取代基可只位于喹唑啉环的 5-、6-、7- 或 8- 位,即 2- 位保持未被取代。特别是, R^1 取代基可只位于喹唑啉环的 5-、6- 或 7- 位。

[0070] 在结构式 I 中,还应该理解可能存在于中心苯基上的任何 R^2 基团可位于任何可利用的位置上。适宜地,存在单个 R^2 基团。更适宜地,无 R^2 基团存在 ($q = 0$)。

[0071] 在结构式 I 中,应该理解 $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团可位于中心苯基上的任何可利用的位置。适宜地, $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 3- 或 4- 位 (相对于 X^1 基团)。更适宜地, $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 4- 位 (相对于 X^1 基团)。

[0072] 在结构式 I 中,应该理解任何 R^6 基团可位于环 A 的任何可利用的位置上。例如,当环 A 是 6- 元环时, R^6 基团可位于 3- 或 4- 位 (相对于 $CON(R^5)$ 基团),或者例如当环 A 是 5- 元环时,它可位于 3- 位 (相对于 $CON(R^5)$ 基团)。

[0073] 上述通用基团的合适值包括下文列出的那些。

[0074] 当“Q”基团为芳基时,则 R^1 或 R^6 基团中任何一个“Q”基团 (Q^1-Q^4) 或任何“Q”基团中的芳基适合为例如苯基或萘基,优选苯基。

[0075] 当“Q”基团为 (3-8C) 环烷基时,则 R^1 或 R^6 基团中任何一个“Q”基团 (Q^1 或 Q^3) 或任何“Q”基团中的 (3-8C) 环烷基适合为例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环 [2.2.1] 庚基或环辛基。

[0076] 当 R^3 和 R^4 与它们连接的碳原子一起形成 (3-8C) 环烷基时,所述 (3-8C) 环烷基适合为例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0077] 当“Q”基团为 (3-8C) 环烯基时,则 R^1 或 R^6 基团中任何一个“Q”基团 (Q^1 或 Q^3) 或任何“Q”基团中的 (3-8C) 环烯基适合为例如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基或环辛烯基。

[0078] 当“Q”基团为杂芳基时,则 R^1 或 R^6 基团中任何一个“Q”基团 (Q^1-Q^4) 或任何“Q”基团中的杂芳基适合为例如芳族 5- 或 6- 元单环或 9- 或 10- 元二环,含有至多 5 个选自氧、氮和硫的环杂原子,例如呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5- 三氮烯基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基或 1,5- 二氮杂萘基。

[0079] 当“Q”基团为杂环基时,则 R^1 或 R^6 基团中任何一个“Q”基团 (Q^1-Q^4) 或任何“Q”基团中的杂环基适合为例如非芳族饱和或部分饱和的 3-10 元单环或二环,含有至多 5 个选自氧、氮和硫的杂原子,例如环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、四氢噻吩基、1,1- 二氧化四氢噻吩基、四氢噻喃基、1,1- 二氧化四氢噻喃基、环乙亚胺基、氮杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、吗啉基、四氢 -1,4- 噻嗪基、1,1- 二氧化四氢 -1,4- 噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、2- 氮杂二环 [2.2.1] 庚基、奎宁环基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基或四氢嘧啶基,优选四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、二氢吲哚基或异二氢吲哚基。携带 1 或 2 个氧代或硫代取代基的这样的基团适合为例如 2- 氧代吡咯烷基、

2- 硫代吡咯烷基、2- 氧代咪唑烷基、2- 硫代咪唑烷基、2- 氧代哌啶基、4- 氧代 -1, 4- 二氢吡啶基、2, 5- 二氧化吡咯烷基、2, 5- 二氧化咪唑烷基或 2, 6- 二氧化哌啶基。

[0080] 当任何“Q”基团为杂芳基 - (1-6C) 烷基时, 它适合为例如杂芳基甲基、2- 杂芳基乙基和 3- 杂芳基丙基。对于“Q”基团, 本发明包括相应的适合的取值, 例如当“Q”基团不是杂芳基 - (1-6C) 烷基时, 还可以存在芳基 - (1-6C) 烷基、(3-8C) 环烷基 - (1-6C) 烷基、(3-8C) 环烯基 - (1-6C) 烷基或杂环基 - (1-6C) 烷基。

[0081] 当环 A 为 6- 元单环或 10- 元二环芳环或含有至多 3 个选自氧、氮和硫的环杂原子的 5- 或 6- 元单环或 9- 或 10- 元二环杂芳环时, 所述环 A 适合为例如苯基、萘基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1, 3, 5- 三氮烯基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基或 1, 5- 二氮杂萘基。适宜地, 环 A 为苯基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。更适宜地, 环 A 为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基环。

[0082] 对于任何“R”基团 (R^1 - R^{25}) 或 R^1 、 R^2 或 R^6 取代基中的各种基团, 适合的取值包括:-

[0083] 对于卤代: 氟代、氯代、溴代和碘代;

[0084] 对于 (1-8C) 烷基: 甲基、乙基、丙基、异丙基、叔 - 丁基、环丁基、环己基、环己基甲基和 2- 环丙基乙基;

[0085] 对于 (2-8C) 链烯基: 乙烯基、异丙烯基、烯丙基和丁 -2- 烯基;

[0086] 对于 (2-8C) 炔基: 乙炔基、2- 丙炔基和丁 -2- 炔基;

[0087] 对于 (1-6C) 烷氧基: 甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基;

[0088] 对于 (2-6C) 烯氧基: 乙烯氧基和烯丙氧基;

[0089] 对于 (2-6C) 炔氧基: 乙炔氧基和 2- 丙炔氧基;

[0090] 对于 (1-6C) 烷硫基: 甲硫基、乙硫基和丙硫基;

[0091] 对于 (1-6C) 烷基亚磺酰基: 甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰基;

[0092] 对于 (1-6C) 烷基磺酰基: 甲基磺酰基和乙基磺酰基;

[0093] 对于 (1-6C) 烷基氨基: 甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基和丁氨基;

[0094] 对于二 - [(1-6C) 烷基] 氨基: 二甲氨基、二乙基氨基、N- 乙基 -N- 甲氨基和二异丙氨基;

[0095] 对于 (1-6C) 烷氧基羰基: 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基和叔 - 丁氧基羰基;

[0096] 对于 N- (1-6C) 烷基氨基甲酰基: N- 甲基氨基甲酰基、N- 乙基氨基甲酰基和 N- 丙基氨基甲酰基;

[0097] 对于 N, N- 二 - [(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基: N, N- 二甲基氨基甲酰基、N- 乙基 -N- 甲氨基甲酰基和 N, N- 二乙基氨基甲酰基;

[0098] 对于 (2-6C) 烷酰基: 乙酰基、丙酰基、丁酰基和异丁酰基;

[0099] 对于 (2-6C) 烷酰基氧基: 乙酰氧基和丙酰基氧基;

[0100] 对于 (2-6C) 烷酰基氨基: 乙酰氨基和丙酰基氨基;

[0101] 对于 N' - (1-6C) 烷基 - (2-6C) 烷酰基氨基: N- 甲基乙酰氨基和 N- 甲基丙酰氨

基；

[0102] 对于 $N'-(1-6C)$ 烷基脲基： N' -甲基脲基和 N' -乙基脲基；

[0103] 对于 N' ， N' -二-[(1-6C) 烷基]脲基： N' ， N' -二甲基脲基和 N' -甲基- N' -乙基脲基；

[0104] 对于 $N-(1-6C)$ 烷基脲基： N -甲基脲基和 N -乙基脲基；

[0105] 对于 N ， N' -二-[(1-6C) 烷基]脲基： N ， N' -二甲基脲基、 N -甲基- N' -乙基脲基和 N -乙基- N' -甲基脲基；

[0106] 对于 N ， N' ， N' -二-[(1-6C) 烷基]脲基： N ， N' ， N' -三甲基脲基、 N -乙基- N' ， N' -二甲基脲基和 N -甲基- N' ， N' -二乙基脲基；

[0107] 对于 $N'-(1-6C)$ 烷基氨磺酰基： N -甲基氨磺酰基和 N -乙基氨磺酰基；

[0108] 对于 N ， N -二-[(1-6C) 烷基]氨磺酰基： N ， N -二甲基氨磺酰基；

[0109] 对于 (1-6C) 链烷磺酰基氨基：甲磺酰基氨基和乙磺酰基氨基；

[0110] 对于 $N-(1-6C)$ 烷基-(1-6C) 链烷磺酰基氨基： N -甲基甲磺酰基氨基和 N -甲基乙磺酰基氨基；

[0111] 对于卤代-(1-6C) 烷基：氯甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、1-氯乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟丙基、3-氯丙基、3,3-二氟丙基和 3,3,3-三氟丙基；

[0112] 对于羟基-(1-6C) 烷基：羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基和 3-羟丙基；

[0113] 对于巯基-(1-6C) 烷基：巯甲基、2-巯乙基、1-巯乙基和 3-巯丙基；

[0114] 对于 (1-6C) 烷氧基-(1-6C) 烷基：甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基和 3-甲氧基丙基；

[0115] 对于 (1-6C) 烷硫基-(1-6C) 烷基：甲硫基甲基、乙硫基甲基、2-甲硫基乙基、1-甲硫基乙基和 3-甲硫基丙基；

[0116] 对于 (1-6C) 烷基亚磺酰基-(1-6C) 烷基：甲基亚磺酰基甲基、乙基亚磺酰基甲基、2-甲基亚磺酰基乙基、1-甲基亚磺酰基乙基和 3-甲基亚磺酰基丙基；

[0117] 对于 (1-6C) 烷基磺酰基-(1-6C) 烷基：甲基磺酰基甲基、乙基磺酰基甲基、2-甲基磺酰基乙基、1-甲基磺酰基乙基和 3-甲基磺酰基丙基；

[0118] 对于氰基-(1-6C) 烷基：氰基甲基、2-氰基乙基、1-氰基乙基和 3-氰基丙基；

[0119] 对于氨基-(1-6C) 烷基：氨基甲基、2-氨基乙基、1-氨基乙基、3-氨基丙基、1-氨基丙基和 5-氨基丙基；

[0120] 对于 (1-6C) 烷基氨基-(1-6C) 烷基：甲氨基甲基、乙氨基甲基、1-甲氨基乙基、2-甲氨基乙基、2-乙氨基乙基和 3-甲氨基丙基；

[0121] 对于二-[(1-6C) 烷基]氨基-(1-6C) 烷基：二甲氨基甲基、二乙氨基甲基、1-二甲氨基乙基、2-二甲氨基乙基和 3-二甲氨基丙基；

[0122] 对于 (2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基：乙酰氨基甲基、丙酰氨基甲基、2-乙酰氨基乙基和 1-乙酰氨基乙基；

[0123] 对于 $N-(1-6C)$ 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基： N -甲基乙酰氨基甲基、 N -甲基丙酰氨基甲基、2-(N -甲基乙酰氨基)乙基和 1-(N -甲基乙酰氨基)乙基；

[0124] 对于 (1-6C) 烷氧基羰基氨基-(1-6C) 烷基：甲氧基羰基氨基甲基、乙氧基羰基氨基甲基、叔-丁氧基羰基氨基甲基和 2-甲氧基羰基氨基乙基；

- [0125] 对于脲基-(1-6C) 烷基:脲基甲基、2-脲基乙基和 1-脲基乙基;
- [0126] 对于 N'-(1-6C) 烷基脲基-(1-6C) 烷基:N' - 甲基脲基甲基、2-(N' - 甲基脲基) 乙基和 1-(N' - 甲基脲基) 乙基;
- [0127] 对于 N', N' - 二-[(1-6C) 烷基] 脲基-(1-6C) 烷基:N', N' - 二甲基脲基甲基、2-(N', N' - 二甲基脲基) 乙基和 1-(N', N' - 二甲基脲基) 乙基;
- [0128] 对于 N-(1-6C) 烷基脲基-(1-6C) 烷基:N- 甲基脲基甲基、2-(N- 甲基脲基) 乙基和 1-(N- 甲基脲基) 乙基;
- [0129] 对于 N, N' - 二-[(1-6C) 烷基] 脲基-(1-6C) 烷基:N, N' - 二甲基脲基甲基、2-(N, N' - 二甲基脲基) 乙基和 1-(N, N' - 二甲基脲基) 乙基;
- [0130] 对于 N, N', N' - 二-[(1-6C) 烷基] 脲基-(1-6C) 烷基:N, N', N', 三甲基脲基甲基、2-(N, N', N' - 三甲基脲基) 乙基和 1-(N, N', N' - 三甲基脲基) 乙基;
- [0131] 对于羧基-(1-6C) 烷基:羧基甲基、1-羧基乙基、2-羧基乙基、3-羧基丙基和 4-羧基丁基;
- [0132] 对于 (1-6C) 烷氧基羰基-(1-6C) 烷基:甲氧基羰基甲基、乙氧基羰基甲基、叔-丁氧基羰基甲基、1-甲氧基羰基乙基、1-乙氧基羰基乙基、2-甲氧基羰基乙基、2-乙氧基羰基乙基、3-甲氧基羰基丙基和 3-乙氧基羰基丙基;
- [0133] 对于氨基甲酰基-(1-6C) 烷基:氨基甲酰基甲基、1-氨基甲酰基乙基、2-氨基甲酰基乙基和 3-氨基甲酰基丙基;
- [0134] 对于 N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基-(1-6C) 烷基:N- 甲氨基甲酰基甲基、N- 乙氨基甲酰基甲基、N- 丙基氨基甲酰基甲基、1-(N- 甲氨基甲酰基) 乙基、1-(N- 乙氨基甲酰基) 乙基、2-(N- 甲氨基甲酰基) 乙基、2-(N- 乙氨基甲酰基) 乙基和 3-(N- 甲氨基甲酰基) 丙基;
- [0135] 对于 N, N- 二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基-(1-6C) 烷基:N, N- 二甲基氨基甲酰基甲基、N- 乙基-N- 甲基氨基甲酰基甲基、N, N- 二乙基氨基甲酰基甲基、1-(N, N- 二甲基氨基甲酰基) 乙基、1-(N, N- 二乙基氨基甲酰基) 乙基、2-(N, N- 二甲基氨基甲酰基) 乙基、2-(N, N- 二乙基氨基甲酰基) 乙基、3-(N, N- 二甲基氨基甲酰基) 丙基和 4-(N, N- 二甲基氨基甲酰基) 丁基;
- [0136] 对于氨磺酰基-(1-6C) 烷基:氨磺酰基甲基、1-氨磺酰基乙基、2-氨磺酰基乙基和 3-氨磺酰基丙基;
- [0137] 对于 N-(1-6C) 烷基氨磺酰基-(1-6C) 烷基:N- 甲基氨磺酰基甲基、1-(N- 甲基氨磺酰基) 乙基、2-(N- 甲基氨磺酰基) 乙基和 3-(N- 甲基氨磺酰基) 丙基;
- [0138] 对于 N, N- 二-[(1-6C) 烷基] 氨磺酰基-(1-6C) 烷基:N, N- 二甲基氨磺酰基甲基、1-(N, N- 二甲基氨磺酰基) 乙基、2-(N, N- 二甲基氨磺酰基) 乙基和 3-(N, N- 二甲基氨磺酰基) 丙基;
- [0139] 对于 (1-6C) 链烷磺酰基氨基-(1-6C) 烷基:甲磺酰基氨基甲基、2-(甲磺酰基氨基) 乙基和 1-(甲磺酰基氨基) 乙基;和
- [0140] 对于 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷磺酰基氨基-(1-6C) 烷基:N- 甲基甲磺酰基氨基甲基、2-(N- 甲基甲磺酰基氨基) 乙基和 1-(N- 甲基甲磺酰基氨基) 乙基。
- [0141] 可能出现在 R¹ 或 R⁶ 基团中的 (1-3C) 亚烷基二氧基适合为, 例如亚甲二氧基、乙-1-亚基二氧基、亚异丙基二氧基或亚乙二氧基, 其上的氧原子占据相邻环位。

[0142] 如前定义,当 R^1 基团形成式 Q^1-X^2- 的基团且 X^2 为例如 $OC(R^8)_2$ 连接基团时,那么是该 $OC(R^8)_2$ 连接基团的碳原子而不是氧原子与喹唑啉环连接,而氧原子连接于 Q^1 基团。类似地,如前定义,当 R^6 基团形成式 $-X^8-Q^3$ 的基团且 X^8 为例如 $C(R^{19})_2O$ 连接基团时,是 $C(R^{19})_2O$ 连接基团的氧原子连接于 Q^3 基团。

[0143] R^1 或 R^6 基团中合适的 (2-6C) 亚烷基链为例如亚乙基链、三亚甲基链、四亚甲基链或五亚甲基链。

[0144] 如前定义,在 R^1 或 R^6 基团中任何 (2-6C) 亚烷基链上的相邻碳原子可任选在链上通过插入例如 O 、 $CON(R^{12})$ 或 $CON(R^{25})$ (分别地) 和 $C \equiv C$ 的基团而隔开。例如,在 4-甲氧基丁氧基的亚烷基链上插入氧原子得到例如 2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基,例如在 2-羟基乙氧基的亚乙基链上插入 $C \equiv C$ 基团得到 4-羟基丁-2-炔基氧基,和例如在 3-甲氧基丙氧基的亚乙基链上插入 $CONH$ 基团得到例如 2-(2-甲氧基乙酰氨基)乙氧基。

[0145] 如前定义,当 R^1 或 R^6 基团中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带一个或多个卤代或 (1-8C) 烷基取代基时,那么在每个所述 CH 基团上适合具有 1 个卤代或 (1-8C) 烷基取代基,在每个所述 CH_2 基团上适合具有 1 或 2 个此类取代基,以及在每个所述 CH_3 基团上适合具有 1、2 或 3 个此类取代基。

[0146] 如前定义,当 R^1 或 R^6 基团中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带如前定义的取代基时,那么如此形成的适合的 R^1 或 R^6 基团包括,例如羟基-取代的 (1-8C) 烷基 (如羟甲基、1-羟乙基和 2-羟乙基)、羟基-取代的 (1-6C) 烷氧基 (如 2-羟基丙氧基和 3-羟基丙氧基)、(1-6C) 烷氧基-取代的 (1-6C) 烷氧基 (如 2-甲氧基乙氧基和 3-乙氧基丙氧基)、羟基-取代的氨基-(2-6C) 烷氧基 (如 3-氨基-2-羟基丙氧基)、羟基-取代的 (1-6C) 烷基氨基-(2-6C) 烷氧基 (如 2-羟基-3-甲氨基丙氧基)、羟基-取代的二-[(1-6C) 烷基]氨基-(2-6C) 烷氧基 (如 3-二甲氨基-2-羟基丙氧基)、羟基-取代的氨基-(2-6C) 烷基氨基 (如 3-氨基-2-羟基丙基氨基)、羟基-取代的 (1-6C) 烷基氨基-(2-6C) 烷基氨基 (如 2-羟基-3-甲氨基丙基氨基) 和羟基-取代的二-[(1-6C) 烷基]氨基-(2-6C) 烷基氨基 (如 3-二甲氨基-2-羟基丙基氨基)。

[0147] 如前定义,当 R^1 或 R^6 基团中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带如前定义的取代基时,那么如此形成的适合的 R^1 或 R^6 基团也包括,例如羟基-取代的 (1-6C) 烷基氨基-(1-6C) 烷基 (如 2-羟基-3-甲氨基丙基和 2-羟基乙氨基甲基) 和羟基-取代的二-[(1-6C) 烷基]氨基-(1-6C) 烷基 (如 3-二甲氨基-2-羟基丙基和 2-(2-羟乙基)氨基甲基)。

[0148] 如前定义,还应该理解当 R^1 或 R^6 基团中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带如前定义的取代基时,这样的任选取代基可存在于如前定义的取代基中的 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上,所述取代基可存在于 R^1 或 R^6 基团中的芳基、杂芳基或杂环基上。例如,如果 R^1 或 R^6 基团包括被 (1-8C) 烷基取代的芳基或杂芳基,那么该 (1-8C) 烷基可在其中的 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上被其如前定义的一个取代基任选取代。例如,如果 R^1 或 R^6 基团包括被例如 (1-6C) 烷基氨基-(1-6C) 烷基取代的杂芳基,那么该 (1-6C) 烷基氨基的末端 CH_3 基团可被例如 (1-6C) 烷基磺酰基或 (2-6C) 烷酰基进一步取代。例如, R^1 或 R^6 基团可以是被 N -(2-甲基磺酰基乙基)氨基甲基取代的杂芳基 (例如噻吩基),那么 R^1 或 R^6 为例如 5-[N -(2-甲基磺酰基乙基)氨基甲基]噻吩-2-基。而且,例如如果 R^1 或 R^6 包

括杂环基如哌啶基或哌嗪基（所述杂环基在其氮原子上被例如（2-6C）烷酰基取代），那么该（2-6C）烷酰基的末端 CH_3 基团可被例如二-[(1-6C)烷基]氨基进一步取代。例如， R^1 或 R^6 基团可以为 N-(2-二甲氨基乙酰基)哌啶-4-基或 4-(2-二甲氨基乙酰基)哌嗪-1-基。而且，例如如果 R^1 或 R^6 基团包括杂环基如氮杂环丁烷基、哌啶基或哌嗪基（所述杂环基在其氮原子上被例如（2-6C）烷酰基取代），那么该（2-6C）烷酰基的 CH_2 基团可被例如羟基进一步取代。例如， R^1 或 R^6 基团可以为 N-(2-羟基丙酰基)哌啶-4-基。

[0149] 如前定义，两个 R^6 基团一起可在环 A 上形成跨度为相邻环位的二价基团，例如 $\text{OC}(\text{R}^{20})_2\text{O}$ 。当环 A 为例如苯基时，如此形成的合适的基团是 2,3-亚甲二氧基苯基或 3,4-亚甲二氧基苯基。当存在又一个任选的 R^6 基团（例如卤代基）时，如此形成的合适的基团为例如 6-氟-2,3-亚甲二氧基苯基。而且，当环 A 为例如苯基且两个 R^6 基团一起形成例如 $\text{OC}(\text{R}^{20})_2\text{C}(\text{R}^{20})_2$ 基团时，如此形成的合适的基团为例如 2,3-二氢苯并呋喃-5-基或 2,3-二氢苯并呋喃-6-基。而且，当环 A 为例如苯基且两个 R^6 基团一起形成例如 $\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{R}^{20})_2\text{C}(\text{R}^{20})_2$ 基团时，如此形成的合适的基团为例如二氢吡啶-5-基或二氢吡啶-6-基。而且，当环 A 为例如苯基且两个 R^6 基团一起形成例如 $\text{N}(\text{R}^{21})\text{CO}.\text{C}(\text{R}^{20})_2$ 基团时，如此形成的合适的基团为例如 2-氧代二氢吡啶-5-基或 2-氧代二氢吡啶-6-基。

[0150] 式 I 化合物的合适的药学上可接受的盐为例如式 I 化合物的酸加成盐，例如与无机或有机酸（如盐酸、氢溴酸、硫酸、三氟乙酸、柠檬酸或马来酸）形成的酸加成盐；或例如具有足够酸性的式 I 化合物的盐，如碱金属或碱土金属盐（如钙盐或镁盐），或铵盐，或与有机碱（如甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺）形成的盐。式 I 化合物的合适的药学上可接受的盐还有，例如给予式 I 化合物后在人或动物体内形成的盐。

[0151] 式 I 化合物的合适的药学上可接受的溶剂合物为例如水合物，如半水合物、一水合物、二水合物或三水合物或其可选择的组合物。

[0152] 本发明化合物可采用前药形式给药，所述前药是在人或动物体内裂解而释放本发明化合物的化合物。前药可用于改变本发明化合物的物理特性和/或药代动力学特性。当本发明化合物含有可与改性基团连接的合适的基团或取代基时，可形成前药。前药的实例包括体内可裂解的酯衍生物和体内可裂解的酰胺衍生物，所述酯衍生物可在式 I 化合物的羧基或羟基上形成，所述酰胺衍生物可在式 I 化合物的羧基或氨基上形成。

[0153] 因此，本发明包括如前定义的那些式 I 化合物，所述化合物可通过有机合成产生，和在人或动物体内通过其前药裂解产生。因此，本发明包括用有机合成方法产生的那些式 I 化合物，也包括在人或动物体内通过前体化合物代谢产生的此类化合物，所述前体化合物可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物的式 I 化合物。

[0154] 式 I 化合物的合适的药学上可接受的前药是基于合理医学判断的药物，适合给药于人或动物体，无不良药理活性且无异常毒性。

[0155] 各种形式的前药已被描述，例如在以下文件中：-

[0156] a) Methods in Enzymology, 42 卷, 309-396 页, 由 K. Widder 等编辑 (Academic Press, 1985) ;

[0157] b) Design of Pro-drugs, 由 H. Bundgaard 编辑, (Elsevier, 1985) ;

[0158] c) A Textbook of Drug Design and Development, 由 Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编辑, 第 5 章“Design and Application of Pro-drugs”, H. Bundgaard,

113-191(1991) ;

[0159] d)H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, **8**, 1-38(1992) ;

[0160] e)H. Bundgaard 等, Journal of Pharmaceutical Sciences, **77**, 285(1988) ;

[0161] f)N. Kakeya 等, Chem. Pharm. Bull., **32**, 692(1984) ;

[0162] g)T. Higuchi 和 V. Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”, A. C. S. Symposium Series, 14 卷 ;和

[0163] h)E. Roche (编 辑), “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987。

[0164] 具有羧基的合适的式 I 化合物的药学上可接受的前药为, 例如其体内可裂解的酯。含有羧基的式 I 化合物的体内可裂解的酯为, 例如在人或动物体内裂解产生母体酸的药学上可接受的酯。对于羧基, 合适的药学上可接受的酯包括 (1-6C) 烷基酯 (如甲酯、乙酯和叔-丁酯)、(1-6C) 烷氧基甲酯 (如甲氧基甲酯)、(1-6C) 烷酰氧基甲酯 (如新戊酰氧基甲酯、3-酞基 (phthalidyl) 酯)、(3-8C) 环烷基羰基氧基-(1-6C) 烷基酯 (如环戊基羰基氧基甲酯和 1-环己基羰基氧基乙酯)、2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯基 (dioxolonyl) 甲酯 (如 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲酯) 和 (1-6C) 烷氧基羰基氧基-(1-6C) 烷基酯 (如甲氧基羰基氧基甲酯和 1-甲氧基羰基氧基乙酯)。

[0165] 具有羟基的合适的式 I 化合物的药学上可接受的前药为, 例如其体内可裂解的酯或醚。含有羟基的式 I 化合物的体内可裂解的酯或醚为, 例如在人和动物体内裂解产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。对于羟基, 合适的药学上可接受的成酯基团包括无机酯例如磷酸酯 (包括氨基磷酸环酯)。对于羟基, 合适的药学上可接受的成酯基团还包括 (1-10C) 烷酰基 (如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和取代的苯甲酰基和苯乙酰基)、(1-10C) 烷氧基羰基 (如乙氧基羰基、N,N-[二-(1-4C) 烷基] 氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和 2-羧基乙酰基)。苯乙酰基和苯甲酰基上环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和 4-(1-4C) 烷基哌嗪-1-基甲基。对于羟基, 合适的药学上可接受的成醚基团包括 α -酰氧基烷基例如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基。

[0166] 具有羧基的合适的式 I 化合物的药学上可接受的前药为, 例如其体内可裂解的酰胺, 例如与胺 (如氨)、(1-4C) 烷基胺 (如甲胺)、二-(1-4C) 烷基胺 (如二甲胺、N-乙基-N-甲基胺或二乙胺)、(1-4C) 烷氧基-(2-4C) 烷基胺 (如 2-甲氧基乙胺)、苯基-(1-4C) 烷基胺 (如苄胺) 和氨基酸 (如甘氨酸) 形成的酰胺或其酯。

[0167] 具有氨基的合适的式 I 化合物的药学上可接受的前药为, 例如其体内可裂解的酰胺衍生物。由氨基形成的合适的药学上可接受的酰胺包括, 例如与 (1-10C) 烷酰基 (如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和取代的苯甲酰基和苯乙酰基) 形成的酰胺。苯乙酰基和苯甲酰基上环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和 4-(1-4C) 烷基哌嗪-1-基甲基。

[0168] 通过给予式 I 化合物后在人或动物体内形成的一种或多种代谢产物, 可部分发挥式 I 化合物的体内效应。如前所述, 也可通过前体化合物 (前药) 的代谢作用发挥式 I 化合物的体内效应。

[0169] 根据本发明的一方面, 提供式 I 的喹唑啉衍生物

[0170] 其中 X^1 为 O 或 $N(R^7)$, 其中 R^7 为氢或 (1-8C) 烷基;

[0171] p 为 0、1、2 或 3;

[0172] 每个 R^1 基团可以相同或不同, 选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、巯基、氨基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(2-6C) 烯氧基、(2-6C) 炔氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基和二-[(1-6C) 烷基] 氨基, 或选自下式的基团:

[0173] Q^1-X^2-

[0174] 其中 X^2 为直接键或选自 O、S、SO、SO₂、 $N(R^8)$ 、CO、CON(R^8)、 $N(R^8)CO$ 、 $OC(R^8)_2$ 和 $N(R^8)C(R^8)_2$, 其中每个 R^8 为氢或 (1-8C) 烷基, Q^1 为芳基、芳基-(1-6C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烷基-(1-6C) 烷基、(3-8C) 环烯基、(3-8C) 环烯基-(1-6C) 烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C) 烷基、杂环基或杂环基-(1-6C) 烷基,

[0175] 且其中 R^1 取代基中的任何芳基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基任选携带 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脒基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(2-6C) 烯氧基、(2-6C) 炔氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰氧基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N,N'-二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基脒基、 N' -(1-6C) 烷基脒基、 N' , N' -二-[(1-6C) 烷基] 脒基、N,N'-二-[(1-6C) 烷基] 脒基、N,N', N' -三-[(1-6C) 烷基] 脒基、N-(1-6C) 烷基氨磺酰基、N,N'-二-[(1-6C) 烷基] 氨磺酰基、(1-6C) 链烷磺酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷磺酰基氨基, 或选自下式的基团:

[0176] $-X^3-R^9$

[0177] 其中 X^3 为直接键或选自 O 和 $N(R^{10})$, 其中 R^{10} 为氢或 (1-8C) 烷基, R^9 为卤代-(1-6C) 烷基、羟基-(1-6C) 烷基、巯基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷硫基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基亚磺酰基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基磺酰基-(1-6C) 烷基、氰基-(1-6C) 烷基、氨基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基氨基-(1-6C) 烷基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基-(1-6C) 烷基、(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基羰基氨基-(1-6C) 烷基、脒基-(1-6C) 烷基、N-(1-6C) 烷基脒基-(1-6C) 烷基、 N' -(1-6C) 烷基脒基-(1-6C) 烷基、 N' , N' -二-[(1-6C) 烷基] 脒基-(1-6C) 烷基、N,N'-二-[(1-6C) 烷基] 脒基-(1-6C) 烷基或 N,N', N' -三-[(1-6C) 烷基] 脒基-(1-6C) 烷基, 或选自下式的基团:

[0178] $-X^4-Q^2$

[0179] 其中 X^4 为直接键或选自 O、CO 和 $N(R^{11})$, 其中 R^{11} 为氢或 (1-8C) 烷基, Q^2 为任选携带 1 或 2 个取代基的芳基、芳基-(1-6C) 烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C) 烷基、杂环基或杂环基-(1-6C) 烷基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代、羟基、(1-8C) 烷基和 (1-6C) 烷氧基,

[0180] 且其中 R^1 上的取代基中的任何芳基、杂芳基或杂环基任选携带 (1-3C) 亚烷基二氧基,

[0181] 且其中 R^1 取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代或硫代取代基,

[0182] 且其中 R^1 取代基中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带一个或多个卤代或 (1-8C) 烷基取代基和 / 或选自下列的取代基：羟基、巯基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N, N'-二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰氧基、(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基脲基、N'-(1-6C) 烷基脲基、N', N'-二-[(1-6C) 烷基] 脲基、N, N'-二-[(1-6C) 烷基] 脲基、N, N', N'-三-[(1-6C) 烷基] 脲基、N-(1-6C) 烷基氨磺酰基、N, N'-二-[(1-6C) 烷基] 氨磺酰基、(1-6C) 链烷磺酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷磺酰基氨基；

[0183] 且其中 R^1 取代基中任何 (2-6C) 亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团隔开：O、S、SO、SO₂、N(R¹²)、CO、CH(OR¹²)、CON(R¹²)、N(R¹²)CO、N(R¹²)CON(R¹²)、SO₂N(R¹²)、N(R¹²)SO₂、CH=CH 和 C≡C，其中 R¹² 为氢或 (1-8C) 烷基，或当插入的基团为 N(R¹²) 时，R¹² 也可以为 (2-6C) 烷酰基；

[0184] q 为 0、1 或 2；

[0185] 每个 R² 基团可以相同或不同，选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基氨基和二-[(1-6C) 烷基] 氨基；

[0186] R³ 为氢、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基或 (2-8C) 炔基；

[0187] R⁴ 为氢、羟基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基或 (2-8C) 炔基或下式的基团：

[0188] $-X^5-R^{13}$

[0189] 其中 X⁵ 为直接键或选自 O 和 N(R¹⁴)，其中 R¹⁴ 为氢或 (1-8C) 烷基，R¹³ 为卤代-(1-6C) 烷基、羟基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基-(1-6C) 烷基、氰基-(1-6C) 烷基、羧基-(1-6C) 烷基、氨基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基氨基-(1-6C) 烷基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基-(1-6C) 烷基、氨基甲酰基-(1-6C) 烷基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基-(1-6C) 烷基、N, N'-二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基羰基-(1-6C) 烷基、(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基或 N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基；

[0190] 或 R³ 与 R⁴ 与它们连接的碳原子一起形成 (3-8C) 环烷基；

[0191] R⁵ 为氢、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基或 (2-8C) 炔基或下式的基团：

[0192] $-X^6-R^{15}$

[0193] 其中 X⁶ 为直接键或选自 O 和 N(R¹⁶)，其中 R¹⁶ 为氢或 (1-8C) 烷基，R¹⁵ 为卤代-(1-6C) 烷基、羟基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基-(1-6C) 烷基或氰基-(1-6C) 烷基；

[0194] 环 A 为 6-元单环或 10-元二环芳环或具有至多 3 个选自氧、氮和硫的环杂原子的 5-或 6-元单环或 9-或 10-元二环杂芳环；

[0195] r 为 0、1、2 或 3；且

[0196] 每个 R⁶ 基团可以相同或不同，选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、巯基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、脲基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰氧基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N, N'-二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基、N'-(1-6C) 烷基脲基、N', N'-二-[(1-6C) 烷基] 脲基、N-(1-6C) 烷基氨磺酰

基、N, N-二-[(1-6C) 烷基] 氨磺酰基、(1-6C) 链烷磺酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷磺酰基氨基, 或选自下式的基团:

[0197] $-X^7-R^{17}$

[0198] 其中 X^7 为直接键或选自 O 和 N(R^{18}), 其中 R^{18} 为氢或 (1-8C) 烷基, R^{17} 为卤代-(1-6C) 烷基、羟基-(1-6C) 烷基、巯基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷硫基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基亚磺酰基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基磺酰基-(1-6C) 烷基、氰基-(1-6C) 烷基、氨基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基氨基-(1-6C) 烷基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基-(1-6C) 烷基、(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基、羧基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基羰基-(1-6C) 烷基、氨基甲酰基-(1-6C) 烷基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基-(1-6C) 烷基、N, N-二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基-(1-6C) 烷基、氨磺酰基-(1-6C) 烷基、N-(1-6C) 烷基氨磺酰基-(1-6C) 烷基、N, N-二-[(1-6C) 烷基] 氨磺酰基-(1-6C) 烷基、脲基-(1-6C) 烷基、N-(1-6C) 烷基脲基-(1-6C) 烷基、N', N'-二-[(1-6C) 烷基] 脲基-(1-6C) 烷基、N, N'-二-[(1-6C) 烷基] 脲基-(1-6C) 烷基、N, N', N'-三-[(1-6C) 烷基] 脲基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 链烷磺酰基氨基-(1-6C) 烷基或 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷磺酰基氨基-(1-6C) 烷基, 或选自下式的基团:

[0199] $-X^8-Q^3$

[0200] 其中 X^8 为直接键或选自 O、S、SO、SO₂、N(R^{19})、CO、CH(OR¹⁹)、CON(R^{19})、N(R^{19})CO、N(R^{19})CON(R^{19})、SO₂N(R^{19})、N(R^{19})SO₂、C(R^{19})₂O、C(R^{19})₂S 和 C(R^{19})₂N(R^{19}), 其中每个 R^{19} 为氢或 (1-8C) 烷基, Q^3 为芳基、芳基-(1-6C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烷基-(1-6C) 烷基、(3-8C) 环烯基、(3-8C) 环烯基-(1-6C) 烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C) 烷基、杂环基或杂环基-(1-6C) 烷基,

[0201] 或两个 R^6 基团一起在环 A 上形成跨度为相邻环位的二价基团, 所述基团选自 OC(R^{20})₂O、OC(R^{20})₂C(R^{20})₂O、OC(R^{20})₂C(R^{20})₂、C(R^{20})₂OC(R^{20})₂、OC(R^{20})₂N(R^{21})、N(R^{21})C(R^{20})₂N(R^{21})、N(R^{21})C(R^{20})₂C(R^{20})₂、C(R^{20})₂N(R^{21})C(R^{20})₂、CO、N(R^{20})C(R^{20})₂、N(R^{20})CO、C(R^{20})₂、N(R^{21})C(R^{20})₂CO、CO、N(R^{20})CO、N(R^{21})N(R^{20})CO、N(R^{20})CO、N(R^{20})、O、CO、N(R^{20})、O、CO、C(R^{20})₂ 和 CO、OC(R^{20})₂, 其中每个 R^{20} 为氢、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基或 (2-8C) 炔基, 其中 R^{21} 为氢、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基或 (2-6C) 烷酰基,

[0202] 且其中 R^6 基团中的任何芳基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烯基、杂芳基或杂环基任选携带 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(2-6C) 烯氧基、(2-6C) 炔氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰氧基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N, N-二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基、N'-(1-6C) 烷基脲基、N', N'-二-[(1-6C) 烷基] 脲基、N-(1-6C) 烷基脲基、N, N'-二-[(1-6C) 烷基] 脲基、N, N', N'-三-[(1-6C) 烷基] 脲基、N-(1-6C) 烷基氨磺酰基、N, N-二-[(1-6C) 烷基] 氨磺酰基、(1-6C) 链烷磺酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷磺酰基氨基, 或选自下式的基团:

[0203] $-X^9-R^{22}$

[0204] 其中 X^9 为直接键或选自 O 和 $N(R^{23})$, 其中 R^{23} 为氢或 (1-8C) 烷基, R^{22} 为卤代-(1-6C) 烷基、羟基-(1-6C) 烷基、巯基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷硫基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基亚磺酰基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基磺酰基-(1-6C) 烷基、氰基-(1-6C) 烷基、氨基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基氨基-(1-6C) 烷基、二-[(1-6C) 烷基]氨基-(1-6C) 烷基、(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基或 N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基, 或选自下式的基团:

[0205] $-X^{10}-Q^4$

[0206] 其中 X^{10} 为直接键或选自 O、CO 和 $N(R^{24})$, 其中 R^{24} 为氢或 (1-8C) 烷基, Q^4 为任选携带 1 或 2 个取代基的芳基、芳基-(1-6C) 烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C) 烷基、杂环基或杂环基-(1-6C) 烷基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代、羟基、(1-8C) 烷基和 (1-6C) 烷氧基,

[0207] 且其中 R^6 基团中的任何芳基、杂芳基或杂环基任选携带 (1-3C) 亚烷基二氧基,

[0208] 且其中 R^6 基团中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代或硫代取代基,

[0209] 且其中 R^6 基团中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带一个或多个卤代或 (1-8C) 烷基取代基和 / 或选自下列的取代基: 羟基、巯基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脒基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基]氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N, N-二-[(1-6C) 烷基]氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰氧基、(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基、 N' -(1-6C) 烷基脒基、 N' , N' -二-[(1-6C) 烷基]脒基、N-(1-6C) 烷基脒基、N, N' -二-[(1-6C) 烷基]脒基、N, N' , N' -三-[(1-6C) 烷基]脒基、N-(1-6C) 烷基氨磺酰基、N-(1-6C) 烷基氨磺酰基、N, N-二-[(1-6C) 烷基]氨磺酰基、(1-6C) 链烷磺酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷磺酰基氨基,

[0210] 且其中 R^6 基团中任何 (2-6C) 亚烷基链上的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团隔开: O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{25})$ 、 $N(R^{25})CO$ 、 $CON(R^{25})$ 、 $N(R^{25})CON(R^{25})$ 、CO、 $CH(OR^{25})$ 、 $N(R^{25})SO_2$ 、 $SO_2N(R^{25})$ 、 $CH=CH$ 和 $C\equiv C$, 其中 R^{25} 为氢或 (1-8C) 烷基, 或当插入的基团为 $N(R^{25})$ 时, R^{25} 也可以为 (2-6C) 烷酰基;

[0211] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0212] 特殊的新的本发明化合物包括例如式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 除非另有说明, 否则其中每个 X^1 、p、 R^1 、q、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、环 A、r 和 R^6 具有在上文或下文段落 (a)-(ccc) 中限定的任何含义:-

[0213] (a) X^1 为 O 或 NH;

[0214] (b) X^1 为 O;

[0215] (c) X^1 为 NH;

[0216] (d) p 为 1、2 或 3, 每个 R^1 基团可以相同或不同, 选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(2-6C) 烯氧基、(2-6C) 炔氧基、(1-6C) 烷基氨基和二-[(1-6C) 烷基]氨基, 或选自下式的基团:

[0217] Q^1-X^2-

[0218] 其中 X^2 为直接键或选自 O、 $N(R^8)$ 、 $CON(R^8)$ 、 $N(R^8)CO$ 和 $OC(R^8)_2$, 其中 R^8 为氢或

(1-8C) 烷基, Q^1 为芳基、芳基-(1-6C) 烷基、(3-8C) 环烷基-(1-6C) 烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C) 烷基、杂环基或杂环基-(1-6C) 烷基,

[0219] 且其中 R^1 上取代基中的任何芳基、(3-8C) 环烷基、杂芳基或杂环基任选携带 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代、三氟甲基、羟基、氨基、氨基甲酰基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(2-6C) 烷酰基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基, 或选自下式的基团:

[0220] $-X^3-R^9$

[0221] 其中 X^3 为直接键或选自 O 和 N(R^{10}), 其中 R^{10} 为氢或 (1-8C) 烷基, R^9 为卤代-(1-6C) 烷基、羟基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基磺酰基-(1-6C) 烷基、氰基-(1-6C) 烷基、氨基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基氨基-(1-6C) 烷基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基-(1-6C) 烷基、(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基或 N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基-(1-6C) 烷基, 或选自下式的基团:

[0222] $-X^4-Q^2$

[0223] 其中 X^4 为直接键或选自 O、CO 和 N(R^{11}), 其中 R^{11} 为氢或 (1-8C) 烷基, Q^2 为任选携带 1 或 2 个取代基的杂环基或杂环基-(1-6C) 烷基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代、(1-8C) 烷基和 (1-6C) 烷氧基,

[0224] 且其中 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 (1-3C) 亚烷基二氧基,

[0225] 且其中 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代取代基,

[0226] 且其中 R^1 取代基中的任何 CH、CH₂ 或 CH₃ 基团在每个所述 CH、CH₂ 或 CH₃ 基团上任选携带一个或多个卤代或 (1-8C) 烷基和 / 或选自下列的取代基: 羟基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C) 烷基] 氨基磺酰基、(1-6C) 链烷磺酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷磺酰基氨基,

[0227] 且其中 R^1 取代基中的任何 (2-6C) 亚烷基链上的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团隔开: O、N(R^{12})、CON(R^{12})、N(R^{12})CO、CH=CH 和 C≡C, 其中 R^{12} 为氢或 (1-8C) 烷基, 或当插入的基团为 N(R^{12}) 时, R^{12} 也可以为 (2-6C) 烷酰基;

[0228] (e)p 为 1 且 R^1 基团位于 5-、6- 或 7- 位, 或 p 为 2 且 R^1 基团 (可以相同或不同) 位于 5- 和 7- 位或位于 6- 和 7- 位, 每个 R^1 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、烯丙基、丁-3-烯基、乙炔基、2-丙炔基、丁-3-炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、烯丙氧基、丁-3-烯基氧基、乙炔氧基、2-丙炔氧基、丁-3-炔基氧基、甲氨基、乙氨基、丙氨基、二甲氨基、二乙氨基和二丙氨基, 或选自下式的基团:

[0229] Q^1-X^2-

[0230] 其中 X^2 为直接键或选自 O、NH、CONH、NHC=O 和 OCH₂, Q^1 为苯基、苄基、环丙基甲基、2-噻吩基、1-咪唑基、1,2,3-三唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基、2-、3- 或 4-吡啶基、2-咪唑-1-基乙基、3-咪唑-1-基丙基、2-(1,2,3-三唑基) 乙基、3-(1,2,3-三唑基) 丙基、

2-(1,2,4-三唑基)乙基、3-(1,2,4-三唑基)丙基、2-、3-或4-吡啶基甲基、2-(2-、3-或4-吡啶基)乙基、3-(2-、3-或4-吡啶基)丙基、四氢呋喃-3-基、3-或4-四氢吡喃基、1-、2-或3-吡咯烷基、吗啉代、1,1-二氧化四氢-4H-1,4-三嗪-4-基、哌啶子基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、1-、3-或4-高哌啶基、哌嗪-1-基、高哌嗪-1-基、1-、2-或3-吡咯烷基甲基、吗啉代甲基、哌啶子基甲基、3-或4-哌啶基甲基、1-、3-或4-高哌啶基甲基、2-吡咯烷-1-基乙基、3-吡咯烷-2-基丙基、吡咯烷-2-基甲基、2-吡咯烷-2-基乙基、3-吡咯烷-1-基丙基、4-吡咯烷-1-基丁基、2-吗啉代乙基、3-吗啉代丙基、4-吗啉代丁基、2-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)乙基、3-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)丙基、2-哌啶子基乙基、3-哌啶子基丙基、4-哌啶子基丁基、2-哌啶-3-基乙基、3-哌啶-3-基丙基、2-哌啶-4-基乙基、3-哌啶-4-基丙基、2-高哌啶-1-基乙基、3-高哌啶-1-基丙基、2-(1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)乙基、3-(1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)丙基、4-(1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)丁基、2-哌嗪-1-基乙基、3-哌嗪-1-基丙基、4-哌嗪-1-基丁基、2-高哌嗪-1-基乙基或3-高哌嗪-1-基丙基，

[0231] 且其中 R^1 上取代基中的任何芳基、(3-8C) 环烷基、杂芳基或杂环基任选携带 1、2 或 3 个取代基，所述取代基可以相同或不同，选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、氨基甲酰基、甲基、乙基、烯丙基、2-丙炔基、甲氧基、甲基磺酰基、甲氨基、二甲氨基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、N-甲氨基甲酰基、N,N-二甲氨基甲酰基、亚甲二氧基、亚乙二氧基和亚异丙基二氧基，或任选携带 1 个选自下式基团的取代基：

[0232] $-X^3-R^9$

[0233] 其中 X^3 为直接键或选自 O 和 NH， R^9 为 2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟丙基、3,3-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、2-羟乙基、3-羟基丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、氰基甲基、氨基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、甲氨基甲基、2-甲氨基乙基、3-甲氨基丙基、2-乙氨基乙基、3-乙氨基丙基、二甲氨基甲基、2-二甲氨基乙基、3-二甲氨基丙基、乙酰氨基甲基或 N-甲基乙酰氨基甲基，和选自下式的基团：

[0234] $-X^4-Q^2$

[0235] 其中 X^4 为直接键或选自 O、CO 和 NH， Q^2 为吡咯烷-1-基甲基、2-吡咯烷-1-基乙基、3-吡咯烷-1-基丙基、吗啉代甲基、2-吗啉代乙基、3-吗啉代丙基、哌啶子基甲基、2-哌啶子基乙基、3-哌啶子基丙基、哌嗪-1-基甲基、2-哌嗪-1-基乙基或3-哌嗪-1-基丙基，其各自任选携带 1 或 2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，选自氟代、氯代、甲基和甲氧基，

[0236] 且其中 R^1 上的取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代取代基，

[0237] 且其中 R^1 取代基中的任何 CH、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带一个或多个氟代、氯代或甲基或选自下列的取代基：羟基、氨基、氰基、甲氧基、甲基磺酰基、甲氨基、二甲氨基、二异丙基氨基、N-乙基-N-甲氨基、N-异丙基-N-甲氨基、乙酰基、乙酰氨基和 N-甲基乙酰氨基，

[0238] 且其中在 R^1 取代基中任何 (2-6C) 亚烷基链上的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团隔开：O、NH、N(Me)、N(COMe)、CONH、NHCO、 $CH=CH$ 和 $C\equiv C$ ；

[0239] (f)p 和 R^1 各自具有上文段落 (d) 和 (e) 中限定的任何含义，除了当 R^1 为下式的基团：

[0240] Q^1-X^2-

[0241] 时, X^2 不可以为直接键;

[0242] (g)p 为 1 且 R^1 基团位于 5-、6- 或 7- 位, 或 p 为 2 且 R^1 基团 (可以相同或不同) 位于 5- 和 7- 位或位于 6- 和 7- 位, 每个 R^1 基团选自羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、丁-3-烯基氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、环戊氧基、环己氧基、苯氧基、苄氧基、四氢呋喃-3-基氧基、四氢吡喃-3-基氧基、四氢吡喃-4-基氧基、环丙基甲氧基、2-咪唑-1-基乙氧基、3-咪唑-1-基丙氧基、2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基、3-(1,2,3-三唑-1-基)丙氧基、2-(1,2,4-三唑-1-基)乙氧基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氧基、吡啶-2-基甲氧基、吡啶-3-基甲氧基、吡啶-4-基甲氧基、2-吡啶-2-基乙氧基、2-吡啶-3-基乙氧基、2-吡啶-4-基乙氧基、3-吡啶-2-基丙氧基、3-吡啶-3-基丙氧基、3-吡啶-4-基丙氧基、吡咯烷-1-基、吗啉代、哌啶子基、哌嗪-1-基、2-吡咯烷-1-基乙氧基、3-吡咯烷-1-基丙氧基、4-吡咯烷-1-基丁氧基、吡咯烷-3-基氧基、吡咯烷-2-基甲氧基、2-吡咯烷-2-基乙氧基、3-吡咯烷-2-基丙氧基、2-吗啉代乙氧基、3-吗啉代丙氧基、4-吗啉代丁氧基、2-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)乙氧基、3-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)丙氧基、2-哌啶子基乙氧基、3-哌啶子基丙氧基、4-哌啶子基丁氧基、哌啶-3-基氧基、哌啶-4-基氧基、哌啶-3-基甲氧基、哌啶-4-基甲氧基、2-哌啶-3-基乙氧基、3-哌啶-3-基丙氧基、2-哌啶-4-基乙氧基、3-哌啶-4-基丙氧基、2-高哌啶-1-基乙氧基、3-高哌啶-1-基丙氧基、2-(1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)乙氧基、3-(1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)丙氧基、4-(1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)丁氧基、2-哌嗪-1-基乙氧基、3-哌嗪-1-基丙氧基、4-哌嗪-1-基丁氧基、2-高哌嗪-1-基乙氧基、3-高哌嗪-1-基丙氧基、2-吡咯烷-1-基乙氨基、3-吡咯烷-1-基丙基氨基、4-吡咯烷-1-基丁基氨基、吡咯烷-3-基氨基、吡咯烷-2-基甲氨基、2-吡咯烷-2-基乙氨基、3-吡咯烷-2-基丙基氨基、2-吗啉代乙氨基、3-吗啉代丙基氨基、4-吗啉代丁基氨基、2-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)乙氨基、3-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)丙基氨基、2-哌啶子基乙氨基、3-哌啶子基丙基氨基、4-哌啶子基丁基氨基、哌啶-3-基氨基、哌啶-4-基氨基、哌啶-3-基甲氨基、2-哌啶-3-基乙氨基、哌啶-4-基甲氨基、2-哌啶-4-基乙氨基、2-高哌啶-1-基乙氨基、3-高哌啶-1-基丙基氨基、2-哌嗪-1-基乙氨基、3-哌嗪-1-基丙基氨基、4-哌嗪-1-基丁基氨基、2-高哌嗪-1-基乙氨基或 3-高哌嗪-1-基丙基氨基,

[0243] 且其中在 R^1 上取代基中的任何苯基、咪唑基、三唑基、吡啶基或杂环基任选携带 1 或 2 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、氨基甲酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、N-甲氨基甲酰基、N,N-二甲氨基甲酰基、亚甲二氧基、亚乙二氧基和亚异丙基二氧基, 在 R^1 取代基中的吡咯烷-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基或高哌嗪-1-基任选被下列基团 N-取代: 烯丙基、2-丙炔基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟丙基、3,3-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、氰基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲氨基乙基、3-甲氨基丙基、2-二甲氨基乙基、3-二甲氨基丙基、2-吡咯烷-1-基乙基、3-吡咯烷-1-基丙基、2-吗啉代乙基、3-吗啉代丙基、2-哌啶子基乙基、3-哌啶子基丙基、2-哌嗪-1-基乙基或 3-哌嗪-1-基丙基, 后 8 种取代基各自任选携带 1

或 2 个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代、氯代、甲基和甲氧基,

[0244] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代取代基,

[0245] 且其中 R^1 取代基中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带一个或多个氟代、氯代或甲基或选自下列的取代基:羟基、氨基、甲氧基、甲基磺酰基、甲氨基、二甲氨基、二异丙基氨基、N-乙基-N-甲氨基、N-异丙基-N-甲氨基、N-甲基-N-丙基氨基、乙酰氨基和 N-甲基乙酰氨基,

[0246] 且其中 R^1 取代基中任何 (2-6C) 亚烷基链上的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团隔开:O、NH、N(Me)、 $CH=CH$ 和 $C\equiv C$; (h) p 为 1 且 R^1 基团位于 7-位,或 p 为 2 且 R^1 基团(可以相同或不同)位于 6-和 7-位,每个 R^1 基团选自羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、2-吡咯烷-1-基乙氧基、3-吡咯烷-1-基丙氧基、4-吡咯烷-1-基丁氧基、吡咯烷-3-基氧基、吡咯烷-2-基甲氧基、2-吡咯烷-2-基乙氧基、3-吡咯烷-2-基丙氧基、2-吗啉代乙氧基、3-吗啉代丙氧基、4-吗啉代丁氧基、2-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)乙氧基、3-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)丙氧基、2-哌啶子基乙氧基、3-哌啶子基丙氧基、4-哌啶子基丁氧基、哌啶-3-基氧基、哌啶-4-基氧基、哌啶-3-基甲氧基、2-哌啶-3-基乙氧基、哌啶-4-基甲氧基、2-哌啶-4-基乙氧基、2-高哌啶-1-基乙氧基、3-高哌啶-1-基丙氧基、3-(1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)丙氧基、2-哌嗪-1-基乙氧基、3-哌嗪-1-基丙氧基、2-高哌嗪-1-基乙氧基和 3-高哌嗪-1-基丙氧基,

[0247] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、亚甲二氧基、亚乙二氧基和亚异丙基二氧基,在 R^1 取代基中的吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基或高哌嗪-1-基任选被选自下列的基团 N-取代:甲基、乙基、丙基、烯丙基、2-丙炔基、甲基磺酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基或氰基甲基,

[0248] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代取代基,

[0249] 且其中 R^1 取代基中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带一个或多个氯代或选自下列的取代基:羟基、氨基、甲氧基、甲基磺酰基、甲氨基、二甲氨基、二异丙基氨基、N-乙基-N-甲氨基和 N-异丙基-N-甲氨基,

[0250] 且其中在 R^1 取代基中的任何 (2-6C) 亚烷基链上的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团隔开:O、NH、 $CH=CH$ 和 $C\equiv C$; (i) p 为 1 且 R^1 基团位于 5-位,或 p 为 2 且 R^1 基团(可以相同或不同)位于 5-和 7-位,每个 R^1 基团选自羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、四氢呋喃-3-基氧基、四氢吡喃-4-基氧基、2-吡咯烷-1-基乙氧基、3-吡咯烷-1-基丙氧基、4-吡咯烷-1-基丁氧基、吡咯烷-3-基氧基、吡咯烷-2-基甲氧基、2-吡咯烷-2-基乙氧基、3-吡咯烷-2-基丙氧基、2-吗啉代乙氧基、3-吗啉代丙氧基、4-吗啉代丁氧基、2-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)乙氧基、3-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)丙氧基、2-哌啶子基乙氧基、3-哌啶子基丙氧基、4-哌啶子基丁氧基、3-哌啶基氧基、4-哌啶基氧基、哌啶-3-基甲氧基、哌啶-4-基甲氧基、2-哌啶-3-基乙氧基、2-哌啶-4-基乙氧基、2-高哌啶-1-基乙氧基、3-高哌啶-1-基丙氧基、3-(1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)丙氧基、

2- 哌嗪 -1- 基乙氧基、3- 哌嗪 -1- 基丙氧基、2- 高哌嗪 -1- 基乙氧基、3- 高哌嗪 -1- 基丙氧基、环丁氧基、环戊氧基和环己氧基，

[0251] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、亚甲二氧基、亚乙二氧基和亚异丙基二氧基，在 R^1 取代基中的吡咯烷 -2- 基、吡咯烷 -3- 基、哌啶 -3- 基、哌啶 -4- 基、哌嗪 -1- 基或高哌嗪 -1- 基任选被选自下列的基团 N- 取代：甲基、乙基、丙基、烯丙基、2- 丙炔基、甲基磺酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、2- 氟乙基、2,2- 二氟乙基、2,2,2- 三氟乙基或氰基甲基，

[0252] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代取代基，

[0253] 且其中 R^1 取代基中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带一个或多个氯代或选自下列的取代基：羟基、氨基、甲氧基、甲基磺酰基、甲氨基、二甲氨基、二异丙基氨基、N- 乙基 -N- 甲氨基和 N- 异丙基 -N- 甲氨基，

[0254] 且其中在 R^1 取代基中的任何 (2-6C) 亚烷基链上的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团隔开： O 、 NH 、 $CH=CH$ 和 $C\equiv C$ ；(j)_p 为 2 且 R^1 基团（可以相同或不同）位于 6- 和 7- 位，6- 位的 R^1 基团选自羟基、甲氧基、乙氧基和丙氧基，7- 位的 R^1 基团选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、2- 吡咯烷 -1- 基乙氧基、3- 吡咯烷 -1- 基丙氧基、4- 吡咯烷 -1- 基丁氧基、吡咯烷 -3- 基氧基、吡咯烷 -2- 基甲氧基、2- 吡咯烷 -2- 基乙氧基、3- 吡咯烷 -2- 基丙氧基、2- 吗啉代乙氧基、3- 吗啉代丙氧基、4- 吗啉代丁氧基、2- (1,1- 二氧代四氢 -4H-1,4- 噻嗪 -4- 基) 乙氧基、3- (1,1- 二氧代四氢 -4H-1,4- 噻嗪 -4- 基) 丙氧基、2- 哌啶子基乙氧基、3- 哌啶子基丙氧基、4- 哌啶子基丁氧基、哌啶 -3- 基氧基、哌啶 -4- 基氧基、哌啶 -3- 基甲氧基、2- 哌啶 -3- 基乙氧基、哌啶 -4- 基甲氧基、2- 哌啶 -4- 基乙氧基、2- 高哌啶 -1- 基乙氧基、3- 高哌啶 -1- 基丙氧基、3- (1,2,3,6- 四氢吡啶 -1- 基) 丙氧基、2- 哌嗪 -1- 基乙氧基、3- 哌嗪 -1- 基丙氧基、2- 高哌嗪 -1- 基乙氧基和 3- 高哌嗪 -1- 基丙氧基，

[0255] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、亚甲二氧基、亚乙二氧基和亚异丙基二氧基，在 R^1 取代基中的吡咯烷 -2- 基、吡咯烷 -3- 基、哌啶 -3- 基、哌啶 -4- 基、哌嗪 -1- 基或高哌嗪 -1- 基任选被选自下列的基团 N- 取代：甲基、乙基、丙基、烯丙基、2- 丙炔基、甲基磺酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、2- 氟乙基、2,2- 二氟乙基、2,2,2- 三氟乙基或氰基甲基，

[0256] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代取代基，

[0257] 且其中 R^1 取代基中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带一个或多个氯代或选自下列的取代基：羟基、氨基、甲氧基、甲基磺酰基、甲氨基、二甲氨基、二异丙基氨基、N- 乙基 -N- 甲氨基和 N- 异丙基 -N- 甲氨基；

[0258] (k)_p 为 2 且 R^1 基团（可以相同或不同）位于 5- 和 7- 位，5- 位的 R^1 基团选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、四氢呋喃 -3- 基氧基、四氢吡喃 -4- 基氧基、吡咯烷 -3- 基氧基、吡咯烷 -2- 基甲氧基、3- 哌啶基氧基、4- 哌啶基氧基、哌啶 -3- 基甲氧基、哌啶 -4- 基甲氧基、环丁氧基、环戊氧基和环己氧基，7- 位的 R^1 基团选自羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、2- 吡咯烷 -1- 基乙氧基、3- 吡咯烷 -1- 基丙氧基、4- 吡咯烷 -1- 基丁氧基、2- 吡咯烷 -2- 基乙氧基、3- 吡咯烷 -2- 基丙氧基、2- 吗啉代乙氧基、3- 吗

啉代丙氧基、4- 吗啉代丁氧基、2-(1,1- 二氧化四氢 -4H-1,4- 噻嗪 -4- 基) 乙氧基、3-(1,1- 二氧化四氢 -4H-1,4- 噻嗪 -4- 基) 丙氧基、2- 哌啶子基乙氧基、3- 哌啶子基丙氧基、4- 哌啶子基丁氧基、2- 哌啶 -3- 基乙氧基、2- 哌啶 -4- 基乙氧基、2- 高哌啶 -1- 基乙氧基、3- 高哌啶 -1- 基丙氧基、3-(1,2,3,6- 四氢吡啶 -1- 基) 丙氧基、2- 哌嗪 -1- 基乙氧基、3- 哌嗪 -1- 基丙氧基、2- 高哌嗪 -1- 基乙氧基和 3- 高哌嗪 -1- 基丙氧基,

[0259] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、亚甲二氧基、亚乙二氧基和亚异丙基二氧基, R^1 取代基中的吡咯烷 -2- 基、吡咯烷 -3- 基、哌啶 -3- 基、哌啶 -4- 基、哌嗪 -1- 基或高哌嗪 -1- 基任选被选自下列的基团 N- 取代:甲基、乙基、丙基、烯丙基、2- 丙炔基、甲基磺酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、2- 氟乙基、2,2- 二氟乙基、2,2,2- 三氟乙基或氰基甲基,

[0260] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代取代基,

[0261] 且其中 R^1 取代基中的任何 CH、CH₂ 或 CH₃ 基团在每个所述 CH、CH₂ 或 CH₃ 基团上任选携带一个或多个氯代基或选自下列的取代基:羟基、氨基、甲氧基、甲基磺酰基、甲氨基、二甲氨基、二异丙基氨基、N- 乙基 -N- 甲氨基和 N- 异丙基 -N- 甲氨基;

[0262] (1) q 为 0;

[0263] (m) q 为 1 或 2,每个 R^2 基团可以相同或不同,选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基氨基和二 -[(1-6C) 烷基] 氨基;

[0264] (n) q 为 1 或 2,每个 R^2 基团可以相同或不同,选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基;

[0265] (o) q 为 1, R^2 选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基;

[0266] (p) R^3 为氢、甲基或乙基;

[0267] (q) R^3 为氢;

[0268] (r) R^4 为氢、羟基、甲基或乙基或下式的基团:

[0269] $-X^5-R^{13}$

[0270] 其中 X^5 为直接键或选自 O 和 NH, R^{13} 为 2- 氟乙基、2,2- 二氟乙基、2,2,2- 三氟乙基、3- 氟丙基、3,3- 二氟丙基、3,3,3- 三氟丙基、2- 羟乙基、3- 羟基丙基、2- 甲氧基乙基、3- 甲氧基丙基、氰基甲基、2- 氰基乙基、氨基甲基、2- 氨基乙基、3- 氨基丙基、甲氨基甲基、2- 甲氨基乙基、3- 甲氨基丙基、2- 乙氨基乙基、3- 乙氨基丙基、二甲氨基甲基、2- 二甲氨基乙基、3- 二甲氨基丙基、乙酰氨基甲基或 N- 甲基乙酰氨基甲基;

[0271] (s) R^4 为氢、羟基、甲基、乙基、丙基、2- 氟乙基、2,2- 二氟乙基、2,2,2- 三氟乙基、3- 氟丙基、3,3- 二氟丙基、3,3,3- 三氟丙基、2- 羟乙基、3- 羟基丙基、2- 甲氧基乙基、3- 甲氧基丙基、氰基甲基、2- 氰基乙基、氨基甲基、2- 氨基乙基、3- 氨基丙基、甲氨基甲基、2- 甲氨基乙基、3- 甲氨基丙基、2- 乙氨基乙基、3- 乙氨基丙基、二甲氨基甲基、2- 二甲氨基乙基、3- 二甲氨基丙基、乙酰氨基甲基或 N- 甲基乙酰氨基甲基;

[0272] (t) R^4 为氢、甲基或乙基;

[0273] (u) R^4 为氢;

- [0274] (v) R^3 和 R^4 与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基；
- [0275] (w) R^5 为氢、甲基、乙基、丙基、烯丙基、2-丙炔基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟丙基、3,3-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、2-羟乙基、3-羟基丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、氰基甲基、2-氰基乙基或 3-氰基丙基；
- [0276] (x) R^5 为氢、甲基或乙基；
- [0277] (y) R^5 为氢；
- [0278] (z) $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 3- 或 4- 位（相对于 X^1 基团）；
- [0279] (aa) $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 3- 位（相对于 X^1 基团）；
- [0280] (bb) $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 4- 位（相对于 X^1 基团）；
- [0281] (cc) 环 A 为 6- 元单环芳环或含有至多 3 个选自氧、氮和硫的环杂原子的 5- 或 6- 元单环杂芳环；
- [0282] (dd) 环 A 为苯环；
- [0283] (ee) 环 A 为 6- 元单环杂芳环，含有至多 3 个氮杂原子；
- [0284] (ff) 环 A 为含有至多 3 个选自氧、氮和硫的环杂原子的 5- 元单环杂芳环；
- [0285] (gg) 环 A 为苯基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基环；
- [0286] (hh) 环 A 为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基环；
- [0287] (ii) 当环 A 为 6- 元环且存在 1 或 2 个 R^6 基团时，1 个 R^6 基团位于 3- 或 4- 位（相对于 $CON(R^5)$ 基团）；
- [0288] (jj) 当环 A 为 5- 元环且存在 1 或 2 个 R^6 基团时，1 个 R^6 基团位于 3- 位（相对于 $CON(R^5)$ 基团）；
- [0289] (kk) 环 A 为携带 1 或 2 个 R^6 基团的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基环，其中 1 个 R^6 基团位于 3- 或 4- 位（相对于 $CON(R^5)$ 基团）；
- [0290] (ll) 环 A 为 9- 或 10- 元二环杂芳环，含有至多 3 个选自氧、氮和硫的环杂原子；
- [0291] (mm) 环 A 为苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并三唑基、1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基或 1,5- 二氮杂萘基环；
- [0292] (nn) 环 A 为吲哚基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基或 1,5- 二氮杂萘基环；
- [0293] (oo) r 为 1、2 或 3，每个 R^6 基团可以相同或不同，选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(2-6C) 烷酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基；
- [0294] (pp) r 为 1 或 2，每个 R^6 基团可以相同或不同，选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基；
- [0295] (qq) r 为 1， R^6 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基；
- [0296] (rr) r 为 1、2 或 3 且 1 个 R^6 基团为下式的基团：
- [0297] $-X^7-R^{17}$
- [0298] 其中 X^7 为直接键或选自 O 和 N(R^{18})，其中 R^{18} 为氢或 (1-8C) 烷基， R^{17} 为卤

代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、巯基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基或N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基,前提是当 X^7 为O或 $N(R^{18})$ 时,在 X^7 与 R^{17} 基团中的任何杂原子之间至少有2个碳原子,或1个 R^6 为下式的基团:

[0299] $-X^8-Q^3$

[0300] 其中 X^8 为直接键或选自O、 $N(R^{19})$ 、 $CON(R^{19})$ 、 $N(R^{19})CO$ 和 $C(R^{19})_2O$,其中每个 R^{19} 为氢或(1-8C)烷基, Q^3 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,前提是当 X^8 选自O、 $N(R^{19})$ 、 $CON(R^{19})$ 或 $C(R^{19})_2O$ 时,在 X^8 与 Q^3 (不在杂芳环内)中的任何杂原子之间至少有2个碳原子,

[0301] 且存在的任何其它 R^6 基团选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-8C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基氨基和N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基,

[0302] 且其中在 R^6 基团中的任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选携带1、2或3个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基,或选自下式的基团:

[0303] $-X^9-R^{22}$

[0304] 其中 X^9 为直接键或选自O和 $N(R^{23})$,其中 R^{23} 为氢或(1-8C)烷基, R^{22} 为卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基,

[0305] 且其中 R^6 基团中的任何杂环基任选携带1或2个氧代或硫代取代基,

[0306] 且其中在 R^6 基团中的任何CH、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述CH、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带一个或多个卤代或(1-8C)烷基取代基和/或选自下列的取代基:羟基、氨基、氰基、羧基、氨基氨基甲酰基、脲基、(3-8C)链烯基、(3-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基氨基和N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基;

[0307] (ss)r为1、2或3且1个 R^6 基团为下式的基团:

[0308] $-X^7-R^{17}$

[0309] 其中 X^7 为直接键或选自O和 $N(R^{18})$,其中 R^{18} 为氢或(1-8C)烷基, R^{17} 为羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、芳基、芳基-(1-6C)

烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烷基-(1-6C) 烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C) 烷基、杂环基或杂环基-(1-6C) 烷基,前提是当 X^7 为 O 或 $N(R^{18})$ 时,在 X^7 与 R^{17} 基团中的任何杂原子之间至少有 2 个碳原子,

[0310] 且存在的任何其它 R^6 基团选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基、(2-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(2-6C) 烷酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基,

[0311] 且其中在 R^6 基团中的任何芳基、(3-8C) 环烷基、杂芳基或杂环基任选携带 1 或 2 个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-8C) 烷基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基氨基和二-[(1-6C) 烷基] 氨基,或选自下式的基团:

[0312] $-X^9-R^{22}$

[0313] 其中 X^9 为直接键, R^{22} 为卤代-(1-6C) 烷基、羟基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基-(1-6C) 烷基、氰基-(1-6C) 烷基、氨基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基氨基-(1-6C) 烷基或二-[(1-6C) 烷基] 氨基-(1-6C) 烷基,

[0314] 且其中在 R^6 基团中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带 1、2 或 3 个卤代或 (1-8C) 烷基取代基,和 / 或选自下列的取代基:羟基、氨基、氰基、(3-8C) 链烯基、(3-8C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(2-6C) 烷酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基;(tt)r 为 1、2 或 3 且 1 个 R^6 基团为下式的基团:

[0315] $-X^7-R^{17}$

[0316] 其中 X^7 为直接键或选自 O 和 $N(R^{18})$, 其中 R^{18} 为氢或 (1-8C) 烷基, R^{17} 为羟基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基-(1-6C) 烷基、氨基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基氨基-(1-6C) 烷基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基-(1-6C) 烷基、芳基、芳基-(1-6C) 烷基、(3-8C) 环烷基、(3-8C) 环烷基-(1-6C) 烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C) 烷基、杂环基或杂环基-(1-6C) 烷基,前提是当 X^7 为 O 或 $N(R^{18})$ 时,在 X^7 与 R^{17} 基团中的任何杂原子之间至少有 2 个碳原子,

[0317] 且存在的任何其它 R^6 基团选自卤代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-8C) 烷基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、(2-6C) 烷酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基,

[0318] 且其中在 R^6 基团中的任何芳基、(3-8C) 环烷基、杂芳基或杂环基任选携带 1 或 2 个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自卤代、三氟甲基、羟基、氨基、(1-8C) 烷基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基] 氨基、羟基-(1-6C) 烷基、氨基-(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷基氨基-(1-6C) 烷基和二-[(1-6C) 烷基] 氨基-(1-6C) 烷基;(uu)r 为 1 或 2 且 1 个 R^6 基团为下式的基团:

[0319] $-X^7-R^{17}$

[0320] 其中 X^7 为直接键或选自 O、NH 和 $N(Me)$, R^{17} 为羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、1-羟基-1-甲基乙基、3-羟基丙基、氰基甲基、1-氰基乙基、2-氰基乙基、1-氰基-1-甲基乙基、3-氰基丙基、氨基甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、1-氨基-1-甲基乙基、3-氨基丙基、甲氨基甲基、1-甲氨基乙基、2-甲氨基乙基、1-甲氨基-1-甲基乙基、3-甲氨基丙基、乙氨基甲基、1-乙氨基乙基、2-乙氨基乙基、1-乙氨基-1-甲基乙基、3-乙氨基丙基、二甲氨基甲基、1-二甲氨基乙基、2-二甲氨基乙基、1-二甲氨基-1-甲基乙基、3-二甲氨基丙基、苯基、苄

基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、吡咯啉基甲基、吡咯烷基甲基、2-吡咯烷基乙基、3-吡咯烷基丙基、咪唑烷基甲基、吡唑烷基甲基、吗啉基甲基、2-(吗啉基)乙基、3-(吗啉基)丙基、四氢-1,4-噻嗪基甲基、2-(四氢-1,4-噻嗪基)乙基、3-(四氢-1,4-噻嗪基)丙基、哌啶基甲基、2-(哌啶基)乙基、3-(哌啶基)丙基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基、2-(哌嗪基)乙基、3-(哌嗪基)丙基或高哌嗪基甲基,前提是当 X^7 为O、NH或N(Me)时,在 X^7 与 R^{17} 基团中的任何杂原子之间至少有2个碳原子,

[0321] 且其中在 R^6 基团中的任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选携带1或2个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、二甲胺、羟甲基、2-羟乙基、3-羟基丙基、氨基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、甲氨基甲基、2-甲氨基乙基、3-甲氨基丙基、二甲氨基甲基、2-二甲氨基乙基和3-二甲氨基丙基,

[0322] 且存在的任何其它 R^6 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基;

[0323] (vv)r为1或2,第一个 R^6 基团为下式的基团:

[0324] $-X^7-R^{17}$

[0325] 其中 X^7 为直接键或O, R^{17} 为羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、3-羟基丙基、氰基甲基、1-氰基乙基、2-氰基乙基、3-氰基丙基、氨基甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、甲氨基甲基、1-甲氨基乙基、2-甲氨基乙基、3-甲氨基丙基、二甲氨基甲基、1-二甲氨基乙基、2-二甲氨基乙基、3-二甲氨基丙基、苯基、苄基、环丙基、环戊基、环己基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯烷基甲基、2-(吡咯烷基)乙基、3-(吡咯烷基)丙基、吗啉基甲基、2-(吗啉基)乙基、3-(吗啉基)丙基、哌啶基甲基、2-(哌啶基)乙基、3-(哌啶基)丙基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基、2-(哌嗪基)乙基、3-(哌嗪基)丙基或高哌嗪基甲基,前提是当 X^7 为O时,在 X^7 与 R^{17} 基团中的任何杂原子之间至少有2个碳原子,

[0326] 且其中在 R^6 基团中的任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选携带选自下列的取代基:氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基,在 R^6 基团中的任何这样的芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选携带另外的选自下列的取代基:羟甲基、氰基甲基、氨基甲基、甲氨基甲基和二甲氨基甲基,

[0327] 且存在的任何第二个 R^6 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基;

[0328] (ww)r为1或2,第一个 R^6 基团选自羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、氰基甲基、1-氰基乙基、2-氰基乙基、氨基甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、甲氨基甲基、1-甲氨基乙基、2-甲氨基乙基、二甲氨基甲基、1-二甲氨基乙基、2-二甲氨基乙基、苯基、苄基、环丙基、环戊基、环己基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯烷基甲基、2-(吡咯烷基)乙基、吗啉基甲基、2-(吗啉基)乙基、哌啶基甲基、2-(哌啶基)乙基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基、2-(哌嗪基)乙基

和高哌嗪基甲基,

[0329] 且其中在 R^6 基团中的任何芳基、(3-8C) 环烷基、杂芳基或杂环基任选携带选自下列的取代基: 氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基, 在 R^6 基团中的任何这样的芳基、(3-8C) 环烷基、杂芳基或杂环基任选携带另外的选自下列的取代基: 羟甲基、氰基甲基、氨基甲基、甲氨基甲基和二甲氨基甲基,

[0330] 且存在的任何第二个 R^6 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基;

[0331] (xx) r 为 1 或 2, 第一个 R^6 基团选自氟代、氯代、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔-丁基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙氨基、丙基氨基、异丙基氨基、环丙基氨基、2-羟基乙氨基、2-甲氧基乙氨基、二甲氨基、N-环丙基-N-甲氨基、乙酰基、羟甲基、1-羟乙基、氨基甲基、甲氨基甲基、乙氨基甲基、丙基氨基甲基、异丙基氨基甲基、环丙基氨基甲基、2-羟基乙氨基甲基、二甲氨基甲基、二乙氨基甲基、N-乙基-N-甲氨基甲基、环丙基氨基甲基、N-环丙基-N-甲氨基甲基、呋喃基甲氨基甲基、吡咯基甲氨基甲基、吡啶基甲氨基甲基、苯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基甲基、吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、哌啶基甲基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基和高哌嗪基甲基,

[0332] 且其中在 R^6 基团中的任何芳基、(3-8C) 环烷基、杂芳基或杂环基任选携带选自下列的取代基: 氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基、二甲氨基、羟甲基、氰基甲基、氨基甲基、甲氨基甲基和二甲氨基甲基,

[0333] 且存在的任何第二个 R^6 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基;

[0334] (yy) 两个 R^6 基团一起在环 A 上形成跨度为相邻环位的二价基团, 所述基团选自 $OC(R^{20})_2O$ 、 $OC(R^{20})_2C(R^{20})_2$ 、 $C(R^{20})_2OC(R^{20})_2$ 、 $C(R^{20})_2C(R^{20})_2C(R^{20})_2$ 、 $C(R^{20})_2C(R^{20})_2C(R^{20})_2C(R^{20})_2$ 、 $OC(R^{20})_2N(R^{21})$ 、 $N(R^{21})C(R^{20})_2N(R^{21})$ 、 $N(R^{21})C(R^{20})_2C(R^{20})_2$ 、 $N(R^{21})C(R^{20})_2C(R^{20})_2C(R^{20})_2$ 和 $C(R^{20})_2N(R^{21})C(R^{20})_2$, 其中 R^{20} 和 R^{21} 各自为氢、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基或 (2-8C) 炔基;

[0335] (zz) 两个 R^6 基团一起在环 A 上形成跨度为相邻环位的二价基团, 所述基团选自 $OC(R^{20})_2O$ 、 $OC(R^{20})_2C(R^{20})_2$ 、 $C(R^{20})_2OC(R^{20})_2$ 、 $OC(R^{20})_2N(R^{21})$ 、 $N(R^{21})C(R^{20})_2N(R^{21})$ 、 $N(R^{21})C(R^{20})_2C(R^{20})_2$ 和 $C(R^{20})_2N(R^{21})C(R^{20})_2$, 其中 R^{20} 和 R^{21} 各自为氢、(1-8C) 烷基、(2-8C) 链烯基或 (2-8C) 炔基;

[0336] (aaa) 两个 R^6 基团一起在环 A 上形成跨度为相邻环位的二价基团, 所述基团选自 $OC(R^{20})_2O$ 、 $OC(R^{20})_2C(R^{20})_2O$ 、 $C(R^{20})_2OC(R^{20})_2$ 、 $OC(R^{20})_2N(R^{21})$ 、 $N(R^{21})C(R^{20})_2N(R^{21})$ 和 $C(R^{20})_2N(R^{21})C(R^{20})_2$, 其中 R^{20} 和 R^{21} 各自为氢、甲基、乙基或丙基;

[0337] (bbb) 两个 R^6 基团一起在环 A 上形成跨度为相邻环位的二价基团, 所述基团选自 OCH_2O 、 OCH_2CH_2O 、 CH_2OCH_2 、 OCH_2NH 、 $NHCH_2NH$ 和 CH_2NHCH_2 ; 和

[0338] (ccc) 两个 R^6 基团一起在环 A 上形成跨度为相邻环位的二价基团, 所述基团选自 OCH_2O 和 OCH_2CH_2O 。

[0339] 一种特别的本发明化合物是式 I 的喹唑啉衍生物, 其中:-

[0340] X^1 为 O 或 NH;

[0341] p 为 2 且 R^1 基团（可以相同或不同）位于 6- 和 7- 位, 6- 位的 R^1 基团选自羟基、甲氧基、乙氧基和丙氧基, 而 7- 位的 R^1 基团选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、2- 吡咯烷 -1- 基乙氧基、3- 吡咯烷 -1- 基丙氧基、4- 吡咯烷 -1- 基丁氧基、吡咯烷 -3- 基氧基、吡咯烷 -2- 基甲氧基、2- 吡咯烷 -2- 基乙氧基、3- 吡咯烷 -2- 基丙氧基、2- 吗啉代乙氧基、3- 吗啉代丙氧基、4- 吗啉代丁氧基、2- (1, 1- 二氧化四氢 -4H-1, 4- 噻嗪 -4- 基) 乙氧基、3- (1, 1- 二氧化四氢 -4H-1, 4- 噻嗪 -4- 基) 丙氧基、2- 哌啶子基乙氧基、3- 哌啶子基丙氧基、4- 哌啶子基丁氧基、哌啶 -3- 基氧基、哌啶 -4- 基氧基、哌啶 -3- 基甲氧基、2- 哌啶 -3- 基乙氧基、哌啶 -4- 基甲氧基、2- 哌啶 -4- 基乙氧基、2- 高哌啶 -1- 基乙氧基、3- 高哌啶 -1- 基丙氧基、3- (1, 2, 3, 6- 四氢吡啶 -1- 基) 丙氧基、2- 哌嗪 -1- 基乙氧基、3- 哌嗪 -1- 基丙氧基、2- 高哌嗪 -1- 基乙氧基和 3- 高哌嗪 -1- 基丙氧基,

[0342] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、亚甲二氧基、亚乙二氧基和亚异丙基二氧基, 在 R^1 取代基中的吡咯烷 -2- 基、吡咯烷 -3- 基、哌啶 -3- 基、哌啶 -4- 基、哌嗪 -1- 基或高哌嗪 -1- 基任选被选自下列的基团 N- 取代: 甲基、乙基、丙基、烯丙基、2- 丙炔基、甲基磺酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、2- 氟乙基、2, 2- 二氟乙基、2, 2, 2- 三氟乙基或氰基甲基,

[0343] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代取代基,

[0344] 且其中在 R^1 取代基中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带一个或多个氯代基或选自下列的取代基: 羟基、氨基、甲氧基、甲基磺酰基、甲氨基、二甲氨基、二异丙基氨基、N- 乙基 -N- 甲氨基和 N- 异丙基 -N- 甲氨基;

[0345] q 为 0 或 q 为 1, 且 R^2 选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基;

[0346] $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 4- 位 (相对于 X^1 基团);

[0347] R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢;

[0348] 环 A 为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基环; 和

[0349] r 为 1 或 2 且 1 个 R^6 基团位于 3- 或 4- 位 (相对于 $CON(R^5)$ 基团), 每个 R^6 基团可以相同或不同, 选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基,

[0350] 或第一个 R^6 基团位于 3- 或 4- 位 (相对于 $CON(R^5)$ 基团), 为下式的基团:

[0351] $-X^7-R^{17}$

[0352] 其中 X^7 为直接键或 0, R^{17} 为羟甲基、1- 羟乙基、2- 羟乙基、3- 羟基丙基、氰基甲基、1- 氰基乙基、2- 氰基乙基、3- 氰基丙基、氨基甲基、1- 氨基乙基、2- 氨基乙基、3- 氨基丙基、甲氨基甲基、1- 甲氨基乙基、2- 甲氨基乙基、3- 甲氨基丙基、二甲氨基甲基、1- 二甲氨基乙基、2- 二甲氨基乙基、3- 二甲氨基丙基、苯基、苄基、环丙基、环戊基、环己基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、吡咯烷基、吗啉基、四氢 -1, 4- 噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯烷基甲基、2- (吡咯烷基) 乙基、3- (吡咯烷基) 丙基、吗啉基甲基、2- (吗啉基) 乙基、3- (吗啉基) 丙基、哌啶基甲基、2- (哌啶基) 乙基、3- (哌啶基) 丙基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基、2- (哌嗪基) 乙基、3- (哌嗪基) 丙基或高哌嗪基甲基, 前提是当 X^7 为 0 时, 在 X^7 与 R^{17} 基团中的任何杂原子之间至少有 2 个碳原子,

[0353] 且其中在 R^6 基团中的任何芳基、(3-8C) 环烷基、杂芳基或杂环基任选携带选自下列的取代基：氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基，在 R^6 基团中的任何这样的芳基、(3-8C) 环烷基、杂芳基或杂环基任选携带另外的选自下列的取代基：羟甲基、氰基甲基、氨基甲基、甲氨基甲基和二甲氨基甲基，

[0354] 且存在的任何第二个 R^6 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基；

[0355] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0356] 更特别的本发明化合物是式 I 的喹啉衍生物，其中：-

[0357] X^1 为 O 或 NH；

[0358] p 为 2 且 R^1 基团（可以相同或不同）位于 6- 和 7- 位，6- 位的 R^1 基团选自羟基、甲氧基、乙氧基和丙氧基，而 7- 位的 R^1 基团选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、2- 吡咯烷-1- 基乙氧基、3- 吡咯烷-1- 基丙氧基、4- 吡咯烷-1- 基丁氧基、吡咯烷-3- 基氧基、吡咯烷-2- 基甲氧基、2- 吡咯烷-2- 基乙氧基、3- 吡咯烷-2- 基丙氧基、2- 吗啉代乙氧基、3- 吗啉代丙氧基、4- 吗啉代丁氧基、2- (1,1- 二氧化四氢-4H-1,4- 噻嗪-4- 基) 乙氧基、3- (1,1- 二氧化四氢-4H-1,4- 噻嗪-4- 基) 丙氧基、2- 哌啶子基乙氧基、3- 哌啶子基丙氧基、4- 哌啶子基丁氧基、哌啶-3- 基氧基、哌啶-4- 基氧基、哌啶-3- 基甲氧基、2- 哌啶-3- 基乙氧基、哌啶-4- 基甲氧基、2- 哌啶-4- 基乙氧基、2- 高哌啶-1- 基乙氧基、3- 高哌啶-1- 基丙氧基、3- (1,2,3,6- 四氢吡啶-1- 基) 丙氧基、2- 哌嗪-1- 基乙氧基、3- 哌嗪-1- 基丙氧基、2- 高哌嗪-1- 基乙氧基和 3- 高哌嗪-1- 基丙氧基，

[0359] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、亚甲二氧基、亚乙二氧基和亚异丙基二氧基，在 R^1 取代基中的吡咯烷-2- 基、吡咯烷-3- 基、哌啶-3- 基、哌啶-4- 基、哌嗪-1- 基或高哌嗪-1- 基任选被选自下列的基团 N- 取代：甲基、乙基、丙基、烯丙基、2- 丙炔基、甲基磺酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、2- 氟乙基、2,2- 二氟乙基、2,2,2- 三氟乙基或氰基甲基，

[0360] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代取代基，

[0361] 且其中在 R^1 取代基中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带一个或多个氯代基或选自下列的取代基：羟基、氨基、甲氧基、甲基磺酰基、甲氨基、二甲氨基、二异丙基氨基、N- 乙基-N- 甲氨基和 N- 异丙基-N- 甲氨基；

[0362] q 为 0 或 q 为 1，且 R^2 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基；

[0363] $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 4- 位（相对于 X^1 基团）；

[0364] R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢；

[0365] 环 A 为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基环；和

[0366] r 为 1 或 2 且一个 R^6 基团位于 3- 或 4- 位（相对于 $CON(R^5)$ 基团），每个 R^6 基团可以相同或不同，选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基，

[0367] 或第一个 R^6 基团位于 3- 或 4- 位（相对于 $CON(R^5)$ 基团），选自羟甲基、1- 羟乙基、2- 羟乙基、氰基甲基、1- 氰基乙基、2- 氰基乙基、氨基甲基、1- 氨基乙基、2- 氨基乙基、

甲氨基甲基、1-甲氨基乙基、2-甲氨基乙基、二甲氨基甲基、1-二甲氨基乙基、2-二甲氨基乙基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯烷基甲基、2-(吡咯烷基)乙基、吗啉基甲基、2-(吗啉基)乙基、哌啶基甲基、2-(哌啶基)乙基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基、2-(哌嗪基)乙基和高哌嗪基甲基,

[0368] 且其中在 R^6 基团中的任何杂环基任选携带选自下列的取代基:氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基,在 R^6 基团中的任何这样的杂环基任选携带另外的选自下列的取代基:羟甲基、氰基甲基、氨基甲基、甲氨基甲基和二甲氨基甲基,

[0369] 且存在的任何第二个 R^6 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基;

[0370] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0371] 更特别的本发明化合物是式 I 的喹唑啉衍生物,其中:-

[0372] X^1 为 0;

[0373] p 为 2,第一个 R^1 基团为 6-甲氧基,第二个 R^1 基团位于 7-位,选自甲氧基、乙氧基、2-甲氧基乙氧基、3-甲氧基丙氧基、2-甲基磺酰基乙氧基、3-甲基磺酰基丙氧基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-吡咯烷-1-基乙氧基、3-吡咯烷-1-基丙氧基、2-[(3RS,4SR)-3,4-亚甲二氧基吡咯烷-1-基]乙氧基、3-[(3RS,4SR)-3,4-亚甲二氧基吡咯烷-1-基]丙氧基、2-吗啉代乙氧基、3-吗啉代丙氧基、2-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)乙氧基、3-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)丙氧基、2-哌啶子基乙氧基、3-哌啶子基丙氧基、2-哌啶-3-基乙氧基、2-(N-甲基哌啶-3-基)乙氧基、3-哌啶-3-基丙氧基、3-(N-甲基哌啶-3-基)丙氧基、2-哌啶-4-基乙氧基、2-(N-甲基哌啶-4-基)乙氧基、3-哌啶-4-基丙氧基、3-(N-甲基哌啶-4-基)丙氧基、2-(1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)乙氧基、3-(1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)丙氧基、2-(4-羟基哌啶-1-基)乙氧基、3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基、2-哌嗪-1-基乙氧基、3-哌嗪-1-基丙氧基、4-哌嗪-1-基丁氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基、4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁氧基、2-(4-烯丙基哌嗪-1-基)乙氧基、3-(4-烯丙基哌嗪-1-基)丙氧基、2-(4-丙-2-炔基哌嗪-1-基)乙氧基、3-(4-丙-2-炔基哌嗪-1-基)丙氧基、2-(4-甲基磺酰基哌嗪-1-基)乙氧基、3-(4-甲基磺酰基哌嗪-1-基)丙氧基、2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙氧基、3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)丙氧基、4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)丁氧基、2-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)乙氧基、3-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)丙氧基、4-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)丁氧基、2-[4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基]乙氧基、3-[4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基]丙氧基、2-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]乙氧基、3-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]丙氧基、2-(4-氰基甲基哌嗪-1-基)乙氧基、3-(4-氰基甲基哌嗪-1-基)丙氧基、2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]乙氧基、2-(4-吡啶基氧基)乙氧基、3-吡啶基甲氧基和 2-氰基吡啶-4-基甲氧基;

[0374] q 为 0;

[0375] $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 4-位(相对于 X^1 基团);

[0376] R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢;

[0377] 环 A 为苯环或吡啶环;和

[0378] r 为 1 或 2 且一个 R^6 基团位于 3-或 4-位(相对于 $CON(R^5)$ 基团),每个 R^6 基团

(可以相同或不同)选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基,

[0379] 或第一个 R^6 基团位于 3- 或 4- 位 (相对于 $CON(R^5)$ 基团), 且选自羟甲基、1- 羟乙基、2- 羟乙基、氰基甲基、1- 氰基乙基、2- 氰基乙基、氨基甲基、1- 氨基乙基、2- 氨基乙基、甲氨基甲基、1- 甲氨基乙基、2- 甲氨基乙基、二甲氨基甲基、1- 二甲氨基乙基、2- 二甲氨基乙基、吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、哌啶基甲基和哌嗪基甲基,

[0380] 且其中在 R^6 基团中的任何杂环基任选携带选自下列的取代基: 氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基,

[0381] 且存在的任何第二个 R^6 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基;

[0382] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0383] 更特别的本发明化合物是式 I 的喹唑啉衍生物, 其中:-

[0384] X^1 为 0;

[0385] p 为 2, 第一个 R^1 基团为 6- 甲氧基, 而第二个 R^1 基团位于 7- 位, 且选自甲氧基、乙氧基和 2- 甲氧基乙氧基;

[0386] q 为 0;

[0387] $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 4- 位 (相对于 X^1 基团);

[0388] R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢;

[0389] 环 A 为苯环; 和

[0390] r 为 1 或 2 且一个 R^6 基团位于 3- 位 (相对于 $CON(R^5)$ 基团), 每个 R^6 基团 (可以相同或不同) 选自氟代、氯代、甲氧基、甲氨基和二甲氨基,

[0391] 或第一个 R^6 基团位于 3- 位 (相对于 $CON(R^5)$ 基团), 选自羟甲基、1- 羟乙基、氨基甲基、1- 氨基乙基、甲氨基甲基、1- 甲氨基乙基、二甲氨基甲基和 1- 二甲氨基乙基,

[0392] 且存在的任何第二个 R^6 基团选自氟代、氯代、甲氧基、甲氨基和二甲氨基;

[0393] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0394] 更特别的本发明化合物是式 I 的喹唑啉衍生物, 其中:-

[0395] X^1 为 0 或 NH;

[0396] p 为 2 且 R^1 基团 (可以相同或不同) 位于 5- 和 7- 位, 5- 位的 R^1 基团选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、四氢呋喃-3- 基氧基、四氢吡喃-4- 基氧基、吡咯烷-3- 基氧基、吡咯烷-2- 基甲氧基、3- 哌啶基氧基、4- 哌啶基氧基、哌啶-3- 基甲氧基、哌啶-4- 基甲氧基、环丁氧基、环戊氧基和环己氧基, 7- 位的 R^1 基团选自羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、2- 吡咯烷-1- 基乙氧基、3- 吡咯烷-1- 基丙氧基、4- 吡咯烷-1- 基丁氧基、2- 吡咯烷-2- 基乙氧基、3- 吡咯烷-2- 基丙氧基、2- 吗啉代乙氧基、3- 吗啉代丙氧基、4- 吗啉代丁氧基、2- (1,1- 二氧化四氢-4H-1,4- 噻嗪-4- 基) 乙氧基、3- (1,1- 二氧化四氢-4H-1,4- 噻嗪-4- 基) 丙氧基、2- 哌啶子基乙氧基、3- 哌啶子基丙氧基、4- 哌啶子基丁氧基、2- 哌啶-3- 基乙氧基、2- 哌啶-4- 基乙氧基、2- 高哌啶-1- 基乙氧基、3- 高哌啶-1- 基丙氧基、3- (1,2,3,6- 四氢吡啶-1- 基) 丙氧基、2- 哌嗪-1- 基乙氧基、3- 哌嗪-1- 基丙氧基、2- 高哌嗪-1- 基乙氧基和 3- 高哌嗪-1- 基丙氧基,

[0397] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个取代基, 所述取代基可以

相同或不同,选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、亚甲二氧基、亚乙二氧基和亚异丙基二氧基,在 R^1 取代基中的吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基或高哌嗪-1-基任选被选自下列的基团 N-取代:甲基、乙基、丙基、烯丙基、2-丙炔基、甲基磺酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基或氰基甲基,

[0398] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代取代基,

[0399] 且其中在 R^1 取代基中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带一个或多个氯代基或选自下列的取代基:羟基、氨基、甲氧基、甲基磺酰基、甲氨基、二甲氨基、二异丙基氨基、N-乙基-N-甲氨基和 N-异丙基-N-甲氨基;

[0400] q 为 0 或 q 为 1,且 R^2 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基;

[0401] $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 4-位(相对于 X^1 基团);

[0402] R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢;

[0403] 环 A 为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基环;和

[0404] r 为 1 或 2 且一个 R^6 基团位于 3-或 4-位(相对于 $CON(R^5)$ 基团),每个 R^6 基团(可以相同或不同)选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基,

[0405] 或第一个 R^6 基团位于 3-或 4-位(相对于 $CON(R^5)$ 基团),且为下式的基团:

[0406] $-X^7-R^{17}$

[0407] 其中 X^7 为直接键或 O, R^{17} 为羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、3-羟基丙基、氰基甲基、1-氰基乙基、2-氰基乙基、3-氰基丙基、氨基甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、甲氨基甲基、1-甲氨基乙基、2-甲氨基乙基、3-甲氨基丙基、二甲氨基甲基、1-二甲氨基乙基、2-二甲氨基乙基、3-二甲氨基丙基、苯基、苄基、环丙基、环戊基、环己基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯烷基甲基、2-(吡咯烷基)乙基、3-(吡咯烷基)丙基、吗啉基甲基、2-(吗啉基)乙基、3-(吗啉基)丙基、哌啶基甲基、2-(哌啶基)乙基、3-(哌啶基)丙基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基、2-(哌嗪基)乙基、3-(哌嗪基)丙基或高哌嗪基甲基,前提是当 X^7 为 O 时,在 X^7 与 R^{17} 基团中的任何杂原子之间至少有 2 个碳原子,

[0408] 且其中在 R^6 基团中的任何芳基、(3-8C) 环烷基、杂芳基或杂环基任选携带选自下列的取代基:氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基,在 R^6 基团中的任何这样的芳基、(3-8C) 环烷基、杂芳基或杂环基任选携带另外的选自下列的取代基:羟甲基、氰基甲基、氨基甲基、甲氨基甲基和二甲氨基甲基,

[0409] 且存在的任何第二个 R^6 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基;

[0410] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0411] 更特别的本发明化合物是式 I 的喹唑啉衍生物,其中:-

[0412] X^1 为 O 或 NH;

[0413] p 为 2 且 R^1 基团(可以相同或不同)位于 5-和 7-位,5-位的 R^1 基团选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、四氢呋喃-3-基氧基、四氢吡喃-4-基氧基、吡咯烷-3-基

氧基、吡咯烷-2-基甲氧基、3-哌啶基氧基、4-哌啶基氧基、哌啶-3-基甲氧基、哌啶-4-基甲氧基、环丁氧基、环戊氧基和环己氧基, 7-位的 R^1 基团选自羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、2-吡咯烷-1-基乙氧基、3-吡咯烷-1-基丙氧基、4-吡咯烷-1-基丁氧基、2-吡咯烷-2-基乙氧基、3-吡咯烷-2-基丙氧基、2-吗啉代乙氧基、3-吗啉代丙氧基、4-吗啉代丁氧基、2-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)乙氧基、3-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)丙氧基、2-哌啶子基乙氧基、3-哌啶子基丙氧基、4-哌啶子基丁氧基、2-哌啶-3-基乙氧基、2-哌啶-4-基乙氧基、2-高哌啶-1-基乙氧基、3-高哌啶-1-基丙氧基、3-(1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)丙氧基、2-哌嗪-1-基乙氧基、3-哌嗪-1-基丙氧基、2-高哌嗪-1-基乙氧基和3-高哌嗪-1-基丙氧基,

[0414] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带1或2个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、亚甲二氧基、亚乙二氧基和亚异丙基二氧基,在 R^1 取代基中的吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基或高哌嗪-1-基任选被选自下列的基团N-取代:甲基、乙基、丙基、烯丙基、2-丙炔基、甲基磺酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基或氰基甲基,

[0415] 且其中在 R^1 上取代基中的任何杂环基任选携带1或2个氧代取代基,

[0416] 且其中在 R^1 取代基中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上任选携带一个或多个氯代基或选自下列的取代基:羟基、氨基、甲氧基、甲基磺酰基、甲氨基、二甲氨基、二异丙基氨基、N-乙基-N-甲氨基和N-异丙基-N-甲氨基;

[0417] q 为0或 q 为1,且 R^2 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基;

[0418] $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于4-位(相对于 X^1 基团);

[0419] R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢;

[0420] 环A为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基环;和

[0421] r 为1或2且一个 R^6 基团位于3-或4-位(相对于 $CON(R^5)$ 基团),每个 R^6 基团(可以相同或不同)选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基,

[0422] 或第一个 R^6 基团位于3-或4-位(相对于 $CON(R^5)$ 基团),且选自羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、氰基甲基、1-氰基乙基、2-氰基乙基、氨基甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、甲氨基甲基、1-甲氨基乙基、2-甲氨基乙基、二甲氨基甲基、1-二甲氨基乙基、2-二甲氨基乙基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯烷基甲基、2-(吡咯烷基)乙基、吗啉基甲基、2-(吗啉基)乙基、哌啶基甲基、2-(哌啶基)乙基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基、2-(哌嗪基)乙基和高哌嗪基甲基,

[0423] 且其中在 R^6 基团中的任何杂环基任选携带选自下列的取代基:氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基,在 R^6 基团中的任何这样的杂环基任选携带另外的选自下列的取代基:羟甲基、氰基甲基、氨基甲基、甲氨基甲基和二甲氨基甲基,

[0424] 且存在的任何第二个 R^6 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基;

[0425] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0426] 更特别的本发明化合物是式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 :-

[0427] X^1 为 0 ;

[0428] p 为 1, R^1 位于 5- 位, 选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、四氢吡喃-4- 基氧基、4- 哌啶基氧基和 N- 甲基哌啶-4- 基氧基, 或 p 为 2, 第一个 R^1 基团位于 5- 位, 选自上文刚列出的取代基组, 第二个 R^1 基团位于 7- 位, 选自甲氧基、乙氧基、2- 甲氧基乙氧基、3- 甲氧基丙氧基、2- 甲基磺酰基乙氧基、3- 甲基磺酰基丙氧基、2- (2- 甲氧基乙氧基) 乙氧基、2- 吡咯烷-1- 基乙氧基、3- 吡咯烷-1- 基丙氧基、2- [(3RS, 4SR)-3, 4- 亚甲二氧基吡咯烷-1- 基] 乙氧基、3- [(3RS, 4SR)-3, 4- 亚甲二氧基吡咯烷-1- 基] 丙氧基、2- 吗啉代乙氧基、3- 吗啉代丙氧基、2- (1, 1- 二氧化四氢-4H-1, 4- 噻嗪-4- 基) 乙氧基、3- (1, 1- 二氧化四氢-4H-1, 4- 噻嗪-4- 基) 丙氧基、2- 哌啶子基乙氧基、3- 哌啶子基丙氧基、2- 哌嗪-1- 基乙氧基、3- 哌嗪-1- 基丙氧基、4- 哌嗪-1- 基丁氧基、2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙氧基、3- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 丙氧基、2- (4- 烯丙基哌嗪-1- 基) 乙氧基、3- (4- 烯丙基哌嗪-1- 基) 丙氧基、2- (4- 丙-2- 炔基哌嗪-1- 基) 乙氧基、3- (4- 丙-2- 炔基哌嗪-1- 基) 丙氧基、2- (4- 乙酰基哌嗪-1- 基) 乙氧基、3- (4- 乙酰基哌嗪-1- 基) 丙氧基、2- (4- 异丁酰基哌嗪-1- 基) 乙氧基、3- (4- 异丁酰基哌嗪-1- 基) 丙氧基、2- [4- (2, 2, 2- 三氟乙基) 哌嗪-1- 基] 乙氧基和 3- [4- (2, 2, 2- 三氟乙基) 哌嗪-1- 基] 丙氧基 ;

[0429] q 为 0 ;

[0430] $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 4- 位 (相对于 X^1 基团) ;

[0431] R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢 ;

[0432] 环 A 为苯环或吡啶环 ; 和

[0433] r 为 1 或 2 且一个 R^6 基团位于 3- 或 4- 位 (相对于 $CON(R^5)$ 基团), 每个 R^6 基团 (可以相同或不同) 选自氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基,

[0434] 或第一个 R^6 基团位于 3- 或 4- 位 (相对于 $CON(R^5)$ 基团), 选自羟甲基、1- 羟乙基、2- 羟乙基、氰基甲基、1- 氰基乙基、2- 氰基乙基、氨基甲基、1- 氨基乙基、2- 氨基乙基、甲氨基甲基、1- 甲氨基乙基、2- 甲氨基乙基、二甲氨基甲基、1- 二甲氨基乙基、2- 二甲氨基乙基、吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、哌啶基甲基和哌嗪基甲基,

[0435] 且其中在 R^6 基团中的任何杂环基任选携带选自下列的取代基 : 氟代、氯代、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基,

[0436] 且存在的任何第二个 R^6 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲氨基和二甲氨基 ;

[0437] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0438] 更特别的本发明化合物是式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 :-

[0439] X^1 为 0 ;

[0440] p 为 2, 第一个 R^1 基团为 5- 甲氧基, 而第二个 R^1 基团位于 7- 位且选自甲氧基、乙氧基和 2- 甲氧基乙氧基 ;

[0441] q 为 0 ;

[0442] $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 4- 位 (相对于 X^1 基团) ;

[0443] R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢 ;

[0444] 环 A 为苯基 ;和

[0445] r 为 1 或 2, 一个 R^6 基团位于 3- 位 (相对于 $CON(R^5)$ 基团), 每个 R^6 基团 (可以相同或不同) 选自氟代、氯代、甲氧基、甲氨基和二甲氨基,

[0446] 或第一个 R^6 基团位于 3- 位 (相对于 $CON(R^5)$ 基团), 且选自羟甲基、1- 羟乙基、氨基甲基、1- 氨基乙基、甲氨基甲基、1- 甲氨基乙基、二甲氨基甲基和 1- 二甲氨基乙基,

[0447] 且存在的任何第二个 R^6 基团选自氟代、氯代、甲氧基、甲氨基和二甲氨基 ;

[0448] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0449] 更特别的本发明化合物是式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 p、 R^1 、 X^1 、q、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和环 A 各自具有上文对特别的本发明化合物的各种定义中限定的任何含义, 前提是两个 R^6 基团一起在环 A 上形成跨度为相邻环位的二价基团, 所述二价基团选自 OCH_2O 、 OCH_2CH_2O 、 CH_2OCH_2 、 OCH_2NH 、 $NHCH_2NH$ 和 CH_2NHCH_2 ;

[0450] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0451] 更特别的本发明化合物是式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 p、 R^1 、 X^1 、q、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自具有上文对特别的本发明化合物的各种定义中限定的任何含义, 前提是环 A 为苯基且两个 R^6 基团一起在所述苯环上形成跨度为 2,3- 或 3,4- 位的 OCH_2O 二价基团 ;

[0452] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0453] 更特别的本发明化合物是式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 :-

[0454] X^1 为 0 ;

[0455] p 为 2, R^1 基团 (可以相同或不同) 位于 6- 和 7- 位, 选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、2- 羟基乙氧基、3- 羟基丙氧基、2- 甲氧基乙氧基、3- 甲氧基丙氧基、2- 甲基磺酰基乙氧基、3- 甲基磺酰基丙氧基和 2-(2- 甲氧基乙氧基) 乙氧基 ;

[0456] q 为 0 或 q 为 1, 且 R^2 基团为氟代、氯代、甲基或甲氧基 ;

[0457] $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 4- 位 (相对于 X^1 基团);

[0458] R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢 ;

[0459] 环 A 为苯基 ;和

[0460] r 为 1 或 2, 第一个 R^6 基团位于 3- 位 (相对于 $CON(R^5)$ 基团), 选自羟甲基、氨基甲基、甲氨基甲基、乙氨基甲基、丙基氨基甲基、异丙基氨基甲基、环丙基氨基甲基、二甲氨基甲基、二乙氨基甲基、N- 乙基 -N- 甲氨基甲基、N- 环丙基 -N- 甲氨基甲基、2- 呋喃基甲氨基甲基、吡咯基甲氨基甲基、吡啶基甲氨基甲基、氮杂环丁烷基甲基、吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、哌啶基甲基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基和高哌嗪基甲基,

[0461] 且存在的任何第二个 R^6 基团选自氟代、氯代、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基,

[0462] 且其中在 R^6 基团中的任何杂环基任选携带甲基、乙基或羟甲基取代基 ;

[0463] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0464] 更特别的本发明化合物是式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 :-

[0465] X^1 为 0 ;

[0466] p 为 2, 第一个 R^1 基团为 6- 甲氧基, 而第二个 R^1 基团位于 7- 位且选自甲氧基、乙氧基、2- 羟基乙氧基和 2- 甲氧基乙氧基 ;

[0467] q 为 0 或 q 为 1, 且 R^2 基团为氟代 ;

[0468] $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 4- 位 (相对于 X^1 基团);

[0469] R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢；

[0470] 环 A 为苯基；和

[0471] r 为 1 或 2, 第一个 R^6 基团位于 3- 位（相对于 $CON(R^5)$ 基团），选自羟甲基、氨基甲基、甲氨基甲基、乙氨基甲基、丙基氨基甲基、异丙基氨基甲基、环丙基氨基甲基、二甲氨基甲基、二乙氨基甲基、N- 乙基 -N- 甲氨基甲基、N- 环丙基 -N- 甲氨基甲基、氮杂环丁烷 -1- 基甲基、吡咯烷 -1- 基甲基、吗啉代甲基、哌啶子基甲基和哌嗪 -1- 基甲基，

[0472] 且存在的任何第二个 R^6 基团选自氟代、氯代、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基，

[0473] 且其中在 R^6 基团中的任何杂环基任选携带甲基、乙基或羟甲基取代基；或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0474] 更特别的本发明化合物是式 I 的喹唑啉衍生物，其中：-

[0475] X^1 为 0；

[0476] p 为 2, R^1 基团（可以相同或不同）位于 6- 和 7- 位，选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、2- 羟基乙氧基、3- 羟基丙氧基、2- 甲氧基乙氧基、3- 甲氧基丙氧基、2- 甲基磺酰基乙氧基、3- 甲基磺酰基丙氧基和 2-(2- 甲氧基乙氧基) 乙氧基；

[0477] q 为 0 或 q 为 1, 且 R^2 基团为氟代、氯代、甲基或甲氧基；

[0478] $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 4- 位（相对于 X^1 基团）；

[0479] R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢；

[0480] 环 A 为吡啶基；和

[0481] r 为 0、1 或 2, 存在的每个 R^6 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔 - 丁基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙氨基、丙基氨基、异丙基氨基、环丙基氨基、2- 羟基乙氨基、2- 甲氧基乙氨基、二甲氨基、N- 环丙基 -N- 甲氨基、乙酰基、羟甲基、氨基甲基、甲氨基甲基、乙氨基甲基、丙基氨基甲基、异丙基氨基甲基、环丙基氨基甲基、二甲氨基甲基、二乙氨基甲基、N- 乙基 -N- 甲氨基甲基、N- 环丙基 -N- 甲氨基甲基、吡咯烷 -1- 基、哌啶子基、吗啉代、哌嗪 -1- 基、吡咯烷 -1- 基甲基、吗啉代甲基、哌啶子基甲基和哌嗪 -1- 基甲基，

[0482] 且其中在 R^6 基团中的任何杂环基任选携带甲基或乙基取代基；或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0483] 更特别的本发明化合物是式 I 的喹唑啉衍生物，其中：-

[0484] X^1 为 0；

[0485] p 为 2, 第一个 R^1 基团为 6- 甲氧基，而第二个 R^1 基团位于 7- 位且选自甲氧基、乙氧基、2- 羟基乙氧基和 2- 甲氧基乙氧基；

[0486] q 为 0 或 q 为 1, 且 R^2 基团为氟代；

[0487] $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 4- 位（相对于 X^1 基团）；

[0488] R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢；

[0489] 环 A 为 2- 吡啶基；和

[0490] r 为 1 或 2, 第一个 R^6 基团位于 3- 位（相对于 $CON(R^5)$ 基团），选自甲氨基、乙氨基、丙基氨基、异丙基氨基、环丙基氨基、2- 羟基乙氨基、2- 甲氧基乙氨基、二甲氨基、N- 环丙基 -N- 甲氨基、吡咯烷 -1- 基、哌啶子基、吗啉代和哌嗪 -1- 基，

[0491] 且存在的任何第二个 R^6 基团选自氟代、氯代、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基，

[0492] 且其中在 R^6 基团中的任何杂环基任选携带甲基或乙基取代基 ;或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0493] 更特别的本发明化合物是式 I 的喹唑啉衍生物,其中 :-

[0494] X^1 为 0 ;

[0495] p 为 2, R^1 基团 (可以相同或不同) 位于 6- 和 7- 位,选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、2- 羟基乙氧基、3- 羟基丙氧基、2- 甲氧基乙氧基、3- 甲氧基丙氧基、2- 甲基磺酰基乙氧基、3- 甲基磺酰基丙氧基和 2-(2- 甲氧基乙氧基) 乙氧基 ;

[0496] q 为 0 或 q 为 1, 且 R^2 基团为氟代、氯代、甲基或甲氧基 ;

[0497] $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 4- 位 (相对于 X^1 基团) ;

[0498] R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢 ;

[0499] 环 A 选自噻唑基、异噻唑基、噁唑基基、异噁唑基、咪唑基和吡唑基环 ;和

[0500] r 为 0、1 或 2, 存在的每个 R^6 基团选自氟代、氯代、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔 - 丁基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙氨基、丙基氨基、异丙基氨基、环丙基氨基、2- 羟基乙氨基、2- 甲氧基乙氨基、二甲氨基、N- 环丙基 -N- 甲氨基、乙酰基、羟甲基、氨基甲基、甲氨基甲基、乙氨基甲基、丙基氨基甲基、异丙基氨基甲基、环丙基氨基甲基、二甲氨基甲基、二乙氨基甲基、N- 乙基 -N- 甲氨基甲基、N- 环丙基 -N- 甲氨基甲基、吡咯烷 -1- 基、哌啶子基、吗啉代、哌嗪 -1- 基、吡咯烷 -1- 基甲基、吗啉代甲基、哌啶子基甲基和哌嗪 -1- 基甲基,

[0501] 且其中在 R^6 基团中的任何杂环基任选携带甲基或乙基取代基 ;或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0502] 更特别的本发明化合物是式 I 的喹唑啉衍生物,其中 :-

[0503] X^1 为 0 ;

[0504] p 为 2, 第一个 R^1 基团为 6- 甲氧基, 而第二个 R^1 基团位于 7- 位, 且选自甲氧基、乙氧基、2- 羟基乙氧基和 2- 甲氧基乙氧基 ;

[0505] q 为 0 或 q 为 1, 且 R^2 基团为氟代 ;

[0506] $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ 基团位于 4- 位 (相对于 X^1 基团) ;

[0507] R^3 、 R^4 和 R^5 各自为氢 ;

[0508] 环 A 为 2- 噻唑基、2- 噁唑基、3- 异噁唑基、5- 异噁唑基、2- 咪唑基、3- 吡唑基或 4- 吡唑基环 ;和

[0509] r 为 0、1 或 2, 存在的每个 R^6 基团选自氟代、氯代、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔 - 丁基、环丙基、甲氧基、乙氧基和乙酰基 ;

[0510] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0511] 本发明的具体化合物为,例如在下文列出的实施例 1 和 2 中公开的式 I 喹唑啉衍生物。

[0512] 本发明的更具体的化合物为例如选自下列的式 I 喹唑啉衍生物 :-

[0513] 1) N-(6- 二甲氨基吡啶 -2- 基) -2-[4-(6,7- 二甲氧基喹唑啉 -4- 基氧基) 苯基] 乙酰胺,

[0514] 2) N-(6- 二甲氨基吡啶 -2- 基) -2-{4-[6- 甲氧基 -7-(2- 甲氧基乙氧基) 喹唑啉 -4- 基氧基] 苯基} 乙酰胺,

[0515] 3)N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺,

[0516] 4)N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-[4-(7-乙氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺,

[0517] 5)N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-{4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺,

[0518] 6)N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-{4-[6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺,

[0519] 7)N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-{4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺,

[0520] 8)N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-{3-氟-4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺,

[0521] 9)N-(4-二甲氨基吡啶-2-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺,

[0522] 10)N-(4-二甲氨基吡啶-2-基)-2-{4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺,

[0523] 11)N-(4-二甲氨基吡啶-2-基)-2-{4-[6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺和

[0524] 12)N-(4-二甲氨基吡啶-2-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-3-氟代苯基]乙酰胺;

[0525] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0526] 更具体的本发明化合物为,例如选自下列的式 I 的喹唑啉衍生物:-

[0527] 1)N-(4-甲基噻唑-2-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺,

[0528] 2)N-(4-甲基噻唑-2-基)-2-{4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺,

[0529] 3)N-(4-甲基噻唑-2-基)-2-{4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺,

[0530] 4)N-(5-甲基噻唑-2-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺,

[0531] 5)N-(5-甲基噻唑-2-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-3-氟代苯基]乙酰胺,

[0532] 6)N-(5-甲基噻唑-2-基)-2-{4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺,

[0533] 7)N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-{4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺,

[0534] 8)N-(5-甲基异噻唑-3-基)-2-{4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺,

[0535] 9)N-(1,5-二甲基吡唑-3-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]

乙酰胺，

[0536] 10)N-(1-乙基吡唑-3-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺，

[0537] 11)N-(1-甲基吡唑-4-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺，

[0538] 12)N-(1-乙基吡唑-4-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺，

[0539] 13)N-(1-乙基吡唑-4-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-3-氟代苯基]乙酰胺，

[0540] 14)N-(1-异丙基吡唑-4-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺，

[0541] 15)N-(1-异丙基吡唑-4-基)-2-[4-(7-乙氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺，

[0542] 16)N-(1-异丙基吡唑-4-基)-2-{4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺和

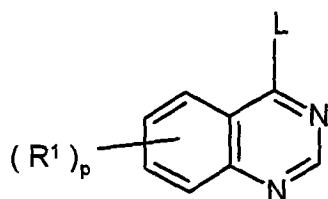
[0543] 17)N-(1-异丙基吡唑-4-基)-2-{4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺；

[0544] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0545] 式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药可用已知适用于制备化学相关性化合物的任何方法制备。当用于制备式 I 的喹唑啉衍生物时，这些方法是本发明提供的又一特征，通过以下代表性方法的变通方法来说明这样的方法，除非另有说明，否则 X^1 、 p 、 R^1 、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、环 A、 r 和 R^6 各自具有上文限定的任何含义。必要的原料可以采用有机化学标准方法获得。结合以下代表性方法的变通方法和附属的实施例，申请人对此类原料的制备进行了描述。或者，也可以采用与所述方法类似的方法获得所需的原料，这些方法在有机化学领域技术人员知识范围内。

[0546] (a) 使式 II 的喹唑啉

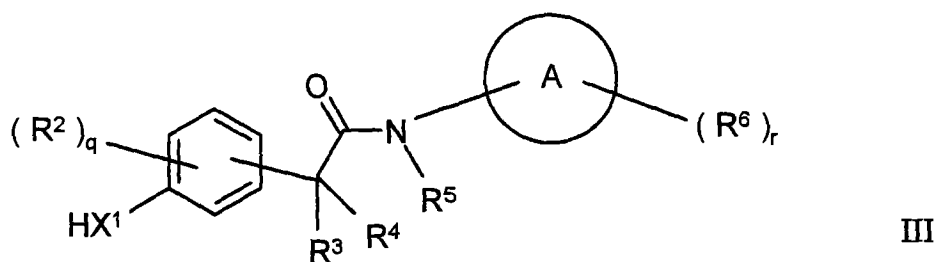
[0547]



II

[0548] 其中 L 为可置换基团， p 和 R^1 具有上文限定的任何含义，除了在必要时保护任何官能团之外，与式 III 的苯基乙酰胺反应

[0549]



[0550] 其中 X^1 、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、环 A、 r 和 R^6 具有上文限定的任何含义,除了必要时保护任何官能团之外,然后脱除存在的任何保护基团。

[0551] 反应可在合适的酸或合适的碱的存在下方便地进行。合适的酸为,例如无机酸(如盐酸或氢溴酸)。合适的碱为,例如有机胺碱(如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、吗啉、N-甲基吗啉或二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯),或者例如碱金属或碱土金属碳酸盐或氢氧化物(如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化钾),或者例如碱金属氮化物(alkali metal amide)(如六甲基二硅氮烷基钠(sodium hexamethyldisilazane)),或者例如碱金属氢化物(如氢化钠)。

[0552] 合适的可置换基团 L 为,例如卤代、烷氧基、芳基氧基或磺酰基氧基,如氯代、溴代、甲氧基、苯氧基、五氟苯氧基、甲磺酰基氧基或甲苯-4-磺酰基氧基。反应在合适的惰性溶剂或稀释剂,例如醇或酯(如甲醇、乙醇、异丙醇或乙酸乙酯)、卤化溶剂(如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)、醚(如四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、芳族溶剂(如甲苯)或偶极非质子溶剂(如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砷)的存在下方便地进行。所述反应在例如 0-250°C 范围内、优选 0-150°C 范围的温度下方便地进行。

[0553] 通常,方便地在例如 0-150°C 范围内、优选例如 0-70°C 范围的温度下,在碱(如碳酸钾或六甲基二硅氮烷基钠)的存在下,在非质子溶剂(如 N,N-二甲基甲酰胺)存在下,可使式 II 的喹唑啉与式 III 的化合物反应。

[0554] 可用这种方法获得游离碱形式的式 I 喹唑啉衍生物,或者可用式 H-L 的酸(其中 L 具有上文限定的含义)获得盐形式的式 I 喹唑啉衍生物。当需要用盐获得游离碱时,该盐可用合适的碱处理,例如有机胺碱(如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、吗啉、N-甲基吗啉或二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯),或者例如碱金属或碱土金属碳酸盐或氢氧化物(如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化钾)。

[0555] 一般而言,保护基团可以选自文献中描述的或者化学技术人员已知的适合于保护待保护基团的任何基团,并可以采用常规方法引入保护基团。根据文献中描述的或者化学技术人员已知的适合于脱除待脱除的保护基团的任何方便的方法来脱除保护基团,对此类方法进行选择,以便有效脱除所述保护基团而同时对分子内其它基团的影响最小。

[0556] 为方便起见,在下文给出保护基团的具体实例,其中“低级”(如在低级烷基中)代表优选具有 1-4 个碳原子的基团。可以理解这些实例并非穷举。同样,在下文给出的脱除保护基团的方法的具体实例也并非穷举。当然,没有具体提及的保护基团的使用及其脱除方法也包括在本发明范围内。

[0557] 羧基保护基团可以为形成酯的脂族或芳脂族醇的残基,或者为形成酯的硅烷醇的残基(所述醇或硅烷醇优选具有 1-20 个碳原子)。羧基保护基团的实例包括直链或支链

(1-12C) 烷基 (如异丙基和叔-丁基);低级烷氧基-低级烷基 (如甲氧基甲基、乙氧基甲基和异丁氧基甲基);低级酰氧基-低级烷基 (如乙酰氧基甲基、丙酰基氧基甲基、丁酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基);低级烷氧基羰基氧基-低级烷基 (如 1-甲氧基羰基氧基乙基和 1-乙氧基羰基氧基乙基);芳基-低级烷基 (如苄基、4-甲氧基苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯甲基和 2-苯并[c]呋喃酮基);三(低级烷基)甲硅烷基 (如三甲基甲硅烷基和叔-丁基二甲基甲硅烷基);三(低级烷基)甲硅烷基-低级烷基 (如三甲基甲硅烷基乙基);和(2-6C) 链烯基 (如烯丙基)。特别适合用于脱除羧基保护基团的方法包括,例如酸-、碱-、金属-或酶-催化的裂解反应。

[0558] 羟基保护基团的实例包括低级烷基 (如叔-丁基)、低级链烯基 (如烯丙基);低级烷酰基 (如乙酰基);低级烷氧基羰基 (如叔-丁氧基羰基);低级烯氧基羰基 (如烯丙氧基羰基);芳基-低级烷氧基羰基 (如苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基和 4-硝基苄氧基羰基);三(低级烷基)甲硅烷基 (如三甲基甲硅烷基和叔-丁基二甲基甲硅烷基) 以及芳基-低级烷基 (如苄基)。

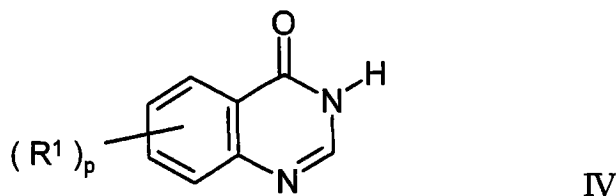
[0559] 氨基保护基团的实例包括甲酰基、芳基-低级烷基 (如苄基和取代的苄基、4-甲氧基苄基、2-硝基苄基和 2,4-二甲氧基苄基以及三苯基甲基);二-4-茴香基甲基和呋喃基甲基;低级烷氧基羰基 (如叔-丁氧基羰基);低级烯氧基羰基 (如烯丙氧基羰基);芳基-低级烷氧基羰基 (如苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基和 4-硝基苄氧基羰基);三烷基甲硅烷基 (如三甲基甲硅烷基和叔-丁基二甲基甲硅烷基);亚烷基 (如亚甲基) 以及亚苄基以及取代的亚苄基。

[0560] 脱除羟基和氨基保护基团的适当方法包括如酸-、碱-、金属-或酶-催化的基团 (如 2-硝基苄氧基羰基) 的水解反应、基团 (如苄基) 的氢化反应以及基团 (如 2-硝基苄氧基羰基) 的光解反应。

[0561] 关于反应条件和试剂的通用指南,读者可参见 Advanced Organic Chemistry, 第 4 版,由 J. March 编辑,由 John Wiley & Sons 于 1992 出版,而关于保护基团的通用指南,则可参见 Protective Groups in Organic Synthesis, 第 2 版,由 T. Green 等编辑,也是由 John Wiley & Son 出版。

[0562] 式 II 的喹唑啉原料可采用例如在国际专利申请 W001/94341、W002/00649、W002/16352 和 W003/055491 中公开的那些常规方法获得。例如,可使式 IV 的 1,4-二氢喹唑啉-4-酮

[0563]



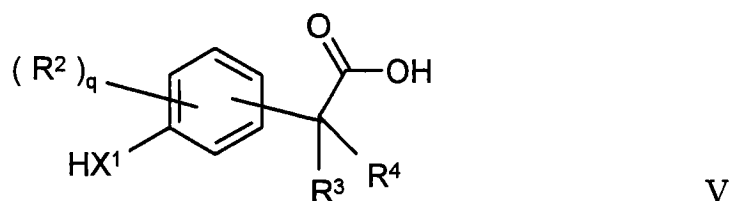
[0564] 其中 p 和 R¹ 具有上文限定的任何含义 (除了必要时保护任何官能团之外),与卤化剂 (如亚硫酸氯、磷酸氯或四氯化碳和三苯膦的混合物) 反应,然后脱除存在的任何保护基团。

[0565] 如果需要,可在合适的碱 (如碳酸钾) 存在下,在合适的溶剂 (如 N,N-二甲基甲酰胺) 存在下,通过与五氟苯酚反应使由此获得的 4-氯代喹唑啉转化为 4-五氟苯氧基喹

唑啉。

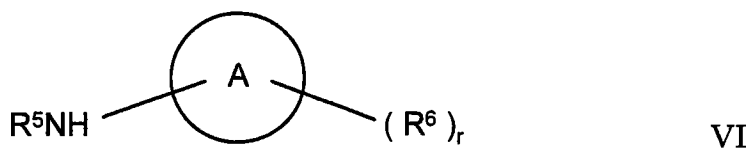
[0566] 式 III 的苯基乙酰胺原料可用常规方法获得。例如,可使式 V 的乙酸

[0567]



[0568] 或其活性衍生物,其中 X^1 、 q 、 R^2 、 R^3 和 R^4 具有上文限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团之外),与式 VI 的胺反应

[0569]



[0570] 其中 R^5 、环 A、 r 和 R^6 具有上文限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团之外),然后脱除存在的任何保护基团。

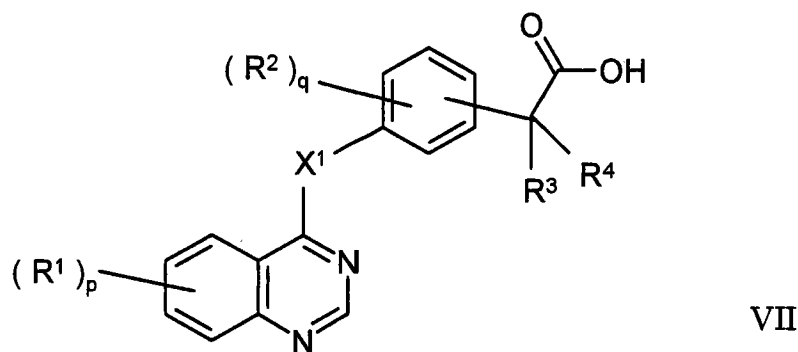
[0571] 式 V 乙酸的合适的活性衍生物例如,酰卤,例如酸与无机酰氯(例如亚硫酸氯)反应所形成的酰氯;混合酸酐,例如酸与氯甲酸酯(例如氯甲酸异丁酯)反应所形成的酸酐;活性酯,例如酸与酚(例如五氟苯酚)、与酯(例如三氟乙酸五氟苯基酯)或与醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇或 N-羟基苯并三唑)反应所形成的酯;酰基叠氮化物,例如酸与叠氮化物(例如二苯基磷酰基叠氮化物)反应所形成的叠氮化物;酰基氰化物,例如酸与氰化物(例如二乙基磷酰基氰化物)反应所形成的氰化物;或酸与碳二亚胺(例如二环己基碳二亚胺或 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺)反应的产物,或酸与脲鎓化合物(例如 2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(V)或 2-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐)反应的产物。

[0572] 反应在合适的惰性溶剂或稀释剂,例如醇或酯(如甲醇、乙醇、异丙醇或乙酸乙酯)、卤代溶剂(如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)、醚(如四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、芳族溶剂(如甲苯)的存在下方便地进行。反应在偶极非质子溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砷)存在下方便地进行。反应在例如 0-120°C 范围内、优选在环境温度或接近环境温度的温度下方便地进行。

[0573] 式 V 的乙酸衍生物和式 VI 的胺可用常规方法获得,例如在下文列出的实施例中公开的那些方法。

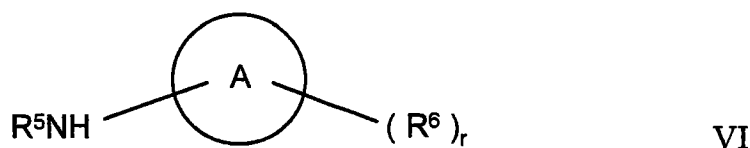
[0574] (b) 在合适的碱的存在下,可使式 VII 的喹唑啉

[0575]



[0576] 或其上文限定的活性衍生物,其中 p 、 R^1 、 X^1 、 q 、 R^2 、 R^3 和 R^4 具有上文限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团之外),方便地与式 VI 的胺偶合

[0577]



[0578] 其中 R^5 、环 A、 r 和 R^6 具有上文限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团之外),然后脱除存在的任何保护基团。

[0579] 合适的碱为,例如有机胺碱(如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、吗啉、N-甲基吗啉或二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯),或者例如碱金属或碱土金属碳酸盐或氢氧化物(如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化钾,或者例如碱金属氢化物(如六甲基二硅氮烷基钠),或者例如碱金属氢化物(如氢化钠)。

[0580] 反应在合适的惰性溶剂或稀释剂,例如醇或酯(如甲醇、乙醇、异丙醇或乙酸乙酯)、卤化溶剂(如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)、醚(如四氢呋喃或1,4-二氧六环)、芳族溶剂(如甲苯)的存在下方便地进行。反应在偶极非质子溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砷)的存在下方便地进行。反应在例如0-120°C范围内、优选在环境温度或接近环境温度的温度下进行。

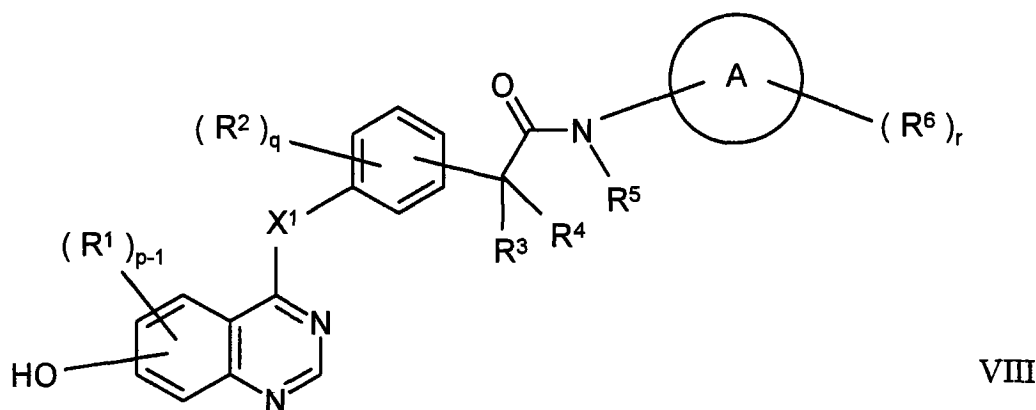
[0581] 式 VII 的喹啉衍生物和式 VI 的胺可用常规方法获得,例如在下文列出的实施例中公开的那些方法。

[0582] (c) 为产生其中至少一个 R^1 基团为下式基团的那些式 I 化合物:

[0583] Q^1-X^2-

[0584] 其中 Q^1 为芳基-(1-6C)烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基-(1-6C)烷基或杂环基-(1-6C)烷基或任选取代的烷基, X^2 为氧原子,在合适的脱水剂的存在下,使式 VIII 的喹啉

[0585]



[0586] 其中 p 、 R^1 、 X^1 、 q 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、环 A、 r 和 R^6 各自具有上文限定的任何含义（除了在必要时保护任何官能团之外），与适当的醇（其中在必要时保护任何官能团）偶合，然后脱除存在的任何保护基团。

[0587] 合适的脱水剂为，例如碳二亚胺试剂（如二环己基碳二亚胺或 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺）或偶氮化合物（如偶氮二羧酸二乙酯或偶氮二羧酸二叔-丁酯）与磷（如三苯磷）的混合物。反应在合适的惰性溶剂或稀释剂（例如卤化溶剂（如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳））的存在下，在例如 10–150°C 范围内、优选在环境温度或接近环境温度的温度下方便地进行。

[0588] 式 VIII 的喹啉衍生物可用常规方法获得。

[0589] (d) 为产生其中 R^6 基团为式 $-X^7-R^{17}$ 的基团（其中 X^7 具有上文限定的任何含义， R^{17} 为氨基-取代的 (1–6C) 烷基（如二甲氨基甲基、2-二甲氨基乙基或 4-甲基哌嗪-1-基甲基））的那些式 I 化合物，式 I 化合物（其中 R^6 基团为式 $-X^7-R^{17}$ 的基团，其中 R^{17} 为卤代-取代的 (1–6C) 烷基）与适当的胺或与含氮杂环基化合物的反应可在上文限定的合适的碱存在下方便地进行。

[0590] 反应在如上定义的合适惰性溶剂或稀释剂的存在下，在例如 10–180°C 范围，方便地在 20–120°C 范围、更方便地在环境温度或接近环境温度的温度下方便地进行。

[0591] 式 I 的化合物（其中 R^6 基团为式 $-X^7-R^{17}$ 的基团，其中 R^{17} 为卤代-取代的 (1–6C) 烷基）可通过上文描述的任何代表性方法的变通方法

[0592] (a)、(b) 或 (c) 获得。

[0593] (e) 为产生其中 R^6 基团为式 $-X^7-R^{17}$ 的基团（其中 X^7 具有上文限定的任何含义， R^{17} 为氨基-取代的 (1–6C) 烷基（如甲氨基甲基、2-甲氨基乙基或 2-羟基乙氨基甲基））的那些式 I 化合物，使式 I 化合物（其中 R^6 基团为式 $-X^7-R^{17}$ 的基团，其中 R^{17} 为甲酰基或 (2–6C) 烷酰基）还原性胺化。

[0594] 用于还原性胺化反应的合适的还原剂为例如氢化物还原剂，例如碱金属氢化铝如氢化铝锂，或优选碱金属硼氢化物如硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙基硼氢化钠、三甲氧基硼氢化钠和三乙酰氧基硼氢化钠。反应在合适的惰性溶剂或稀释剂中方便地进行，例如四氢呋喃和乙醚用于效力较强的还原剂（例如氢化铝锂），例如二氯甲烷或质子溶剂（如甲醇和乙醇）用于效力较弱的还原剂（如三乙酰氧基硼氢化钠和氰基硼氢化钠）。反应在例如 10–80°C 范围内、方便地在环境温度或接近环境温度的温度下进行。

[0595] 式 I 的化合物（其中 R^6 基团为式 $-X^7-R^{17}$ 的基团，其中 R^{17} 为甲酰基或 (2–6C) 烷酰

基)可通过常规改编的上述任何代表性方法的变通方法(a)、(b)或(c)而获得。

[0596] 当需要药学上可接受的盐的式 I 喹唑啉衍生物(例如酸加成盐)时,它可通过例如所述喹唑啉衍生物与合适的酸反应获得。

[0597] 当需要药学上可接受的前药形式的式 I 喹唑啉衍生物时,它可用常规方法获得。例如,式 I 喹唑啉衍生物的体内可裂解的酯可以通过,例如含羧基的式 I 化合物与药学上可接受的醇反应或含羟基的式 I 化合物与药学上可接受的羧酸反应获得。例如,式 I 喹唑啉衍生物的体内可裂解的酰胺可以通过,例如含羧基的式 I 化合物与药学上可接受的胺反应或含氨基的式 I 化合物与药学上可接受的羧酸反应获得。

[0598] 许多本文定义的中间体都是新的,这作为本发明的又一特征提供。例如,许多式 III、VI 和 VII 的化合物都是新的化合物。

[0599] 生物学测定

[0600] 以下测定可用于确定本发明化合物作为 PDGFR α 、PDGFR β 和 KDR 酪氨酸激酶抑制剂、作为表达在 MG63 骨肉瘤细胞上的 PDGFR 体外磷酸化的抑制剂、作为 MG63 骨肉瘤细胞体外增殖的抑制剂、作为人脐静脉内皮细胞(HUVECs)体外增殖的抑制剂,以及作为人肿瘤组织(如 CaLu-6 和 Colo205)在异种移植的裸小鼠体内生长的抑制剂的作用。

[0601] (a) 体外酶测定

[0602] 用常规 ELISA 测定法评估测试化合物抑制酪氨酸激酶 PDGFR α 、PDGFR β 和 KDR 对含多肽底物的酪氨酸的磷酸化作用的能力。

[0603] 编码 PDGFR α 、PDGFR β 或 KDR 受体胞浆域的 DNA 可通过全基因合成(International Biotechnology Lab, 1987, 5(3), 19-25)或克隆获得。可使 DNA 片段表达在合适的表达系统上,以获得具有酪氨酸激酶活性的多肽。例如,由重组蛋白在昆虫中表达获得的 PDGFR α 、PDGFR β 和 KDR 受体胞浆域可发挥内在酪氨酸激酶的活性。在 VEGF 受体 KDR(Genbank Accession No. L04947)中,可将编码大部分胞浆域的 DNA 片段(从蛋氨酸 806 开始并包括终止密码子)克隆在杆状病毒置换型载体内[例如 pAcYM1(参见 The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L. A. King 和 R. D. Possee, Chapman 和 Hall, 1992)或 pAc360 或 pBlueBacHis(购自 Invitrogen Corporation)]。可将该重组构件与病毒 DNA(如 Pharmingen BaculoGold)共转染在昆虫细胞内[如 Spodoptera frugiperda 21(Sf21)或 Spodoptera frugiperda 9(Sf9)],以制备重组的杆状病毒。将重组 DNA 分子组合以及制备和使用重组杆状病毒的详细方法可参阅标准教科书,例如 Sambrook 等, 1989, Molecular cloning-A Laboratory Manual, 第 2 版, Cold Spring Harbour Laboratory Press 和 O' Reilly 等, 1992, Baculovirus Expression Vectors-A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, New York)。

[0604] 为了表达,将 Sf9 细胞用无斑 KDR 重组病毒感染,48 小时后收集。将收集的细胞用冰冻磷酸盐缓冲盐水溶液(PBS)(含 10mM 磷酸钠, pH7.4 缓冲液、138mM 氯化钠和 2.7mM 氯化钾)洗涤,每 1 千万个细胞用 1ml 细胞稀释液将其再悬浮于冰冻细胞稀释剂(含 20mM HEPES pH7.5 缓冲液, 150mM 氯化钠, 10% v/v 甘油, 1% v/v Triton X100, 1.5mM 氯化镁, 1mM 乙二醇-二(β-氨基乙醚)N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)和 1mM PMSF(苯基甲基磺酰氟))中[PMSF 刚好在使用前从新鲜配制的 100mM 甲醇溶液中加入]。在 4℃ 以 13,000rpm 将混悬液离心 10 分钟。将上清液(贮备酶溶液)除去并在 -70℃ 以等份试样贮存。

[0605] 将底物溶液 [100 μ l 2 μ g/ml 聚-氨基酸聚 (Glu,Ala,Tyr)6:3:1 (Sigma-Aldrich Company Ltd., Poole, Dorset ;产品号 P3899) 的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 溶液] 加入大量 Nunc96-孔 MaxiSorp 免疫平板 (Nunc, Roskilde, Denmark ;产品号 439454) 中的各孔内,密封平板并在 4℃ 贮存 16 小时。清除过量的底物溶液,依次用 PBS (含 0.05% v/v Tween20 (PBST ;300 μ l/孔)) 洗涤各孔,用 Hepes pH7.4 缓冲液 (50mM,300 μ l/孔) 洗涤 2 次,然后吸收干燥。

[0606] 使每种测试化合物溶于 DMSO 中,用 10% DMSO 的蒸馏水溶液稀释,得到一系列稀释液 (40 μ M-0.0012 μ M)。将等分试样 (25 μ l) 的每种测试化合物稀释液转移至洗涤过的测定平板中的各孔内。“最大量”对照孔含有稀释的 DMSO 而不是化合物。将等分试样 (25 μ l) 氯化锰水溶液 (40mM) (含腺苷-5'-三磷酸 (ATP)) 加入全部测试孔内,除了含有无 ATP 的氯化锰的“空白”对照孔之外。对于 PDGFR α 酶,所用 ATP 浓度为 14 μ M ;对于 PDGFR β 酶,所用 ATP 浓度为 2.8 μ M,对于 KDR 酶,所用 ATP 浓度为 8 μ M。

[0607] 已表达在 Sf9 昆虫细胞中的活性人 PDGFR α 和 PDGFR β 重组酶来自 Upstate Biotechnology Inc., Milton Keynes, UK (产品 14-467 用于 PDGFR α , 产品 14-463 用于 PDGFR β)。如上所述使活性人 KDR 重组酶表达在 Sf9 昆虫细胞中。

[0608] 在使用前,立即用酶稀释剂 (含 100mM Hepes pH7.4 缓冲液,0.1mM 原钒酸钠,0.1% Triton X-100 和 0.2mM 二硫苏糖醇) 稀释每种激酶。将等分试样 (50 μ l) 新鲜配制的酶加入各孔内,在环境温度下将平板搅拌 20 分钟。清除各孔内的溶液,用 PBST 洗涤各孔 2 次。将小鼠 IgG 抗-磷酸酪氨酸抗体 (Upstate Biotechnology Inc. ;产品 05-321 ;100 μ l) 用含 0.5% w/v 牛血清白蛋白 (BSA) 的 PBST 以 1:3667 比例稀释,将等分试样加入各孔内。在环境温度下将平板搅拌 1.5 小时。清除上清液,用 PBST 洗涤各孔 2 次。将辣根过氧化酶 (HRP)-结合的羊抗-小鼠 Ig 抗体 (Amersham Pharmacia Biotech, Chalfont St Giles, Buckinghamshire, UK ;产品号 NXA931 ;100 μ l) 用含 0.5% w/v BSA 的 PBST 以 1:550 比例稀释并加入各孔内。在环境温度下将平板搅拌 1.5 小时。清除上清液,用 PBST 洗涤各孔 2 次。使过硼酸钠 (PCSB) 胶囊 (Sigma-Aldrich Company Ltd., Poole, Dorset, UK ;产品号 P4922) 溶于蒸馏水 (100ml) 中得到含 0.03% 过硼酸钠的磷酸盐-柠檬酸盐 pH5 缓冲液 (50mM)。使等分试样 (50ml) 的缓冲液与 50mg 2,2'-连氨基二 (3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸) (ABTS ;Roche Diagnostics Ltd., Lewes, East Sussex, UK ;产品号 1204521) 片剂混合。将等分试样 (100 μ l) 所得溶液加入各孔内。在环境温度下将平板搅拌约 20 分钟,直至用读板分光光度计在 405nm 处测量“最大量”对照孔的光密度为约 1.0。“空白”(无 ATP) 和“最大量”(无化合物) 对照值用于确定测试化合物的稀释范围,得到酶活性的 50% 抑制值。

[0609] (b) 体外磷酸-Tyr751PDGFR β ELISA 测定

[0610] 该测定用常规 ELISA 法确定测试化合物抑制 PDGFR β 中酪氨酸磷酸化的能力。

[0611] 常规在 7.5% CO₂ 和 37℃ 下使 MG63 骨肉瘤细胞系 [American Type Culture Collection (ATCC) CCL1427] 保存在 Dulbecco's 改良 Eagle's 生长培养基 (DMEM ;Sigma-Aldrich ;产品号 D6546) 中,所述培养基含有 10% 胎牛血清 (FCS ;Sigma-Aldrich ;产品号 F7524) 和 2mM-谷氨酰胺 (Invitrogen Ltd., Paisley, UK ;产品号 25030-024)。

[0612] 测定时,将细胞用胰蛋白酶/乙二胺四乙酸 (EDTA) 混合物 (Invitrogen Ltd. ;产

品号 15400-054) 从培养瓶分离, 悬浮在含无酚红的 DMEM 的测试培养基 (Sigma-Aldrich; 产品号 D5921) 中, 所述培养基含有 1 % 碳吸附的 (stripped) 胎牛血清 (FCS) (Sigma-Aldrich; 产品号 F7524, 通过与葡聚糖 - 包被的活性碳在 55℃ 培养 30 分钟, 继续搅拌, 接着离心除去碳并过滤灭菌来吸附) 和 2mM L- 谷氨酰胺 (Invitrogen Ltd., 产品号 25030-024), 得到 6×10^4 个细胞 / ml。将等分试样 (100 μ l) 接种在透明 96 孔组织培养板 (Corning LifeSciences, Koolhovenlaan, The Netherlands; 产品号 3595) 的 2-12 行 (除第 1 行外) 和 B-G 列 (除 A 和 H 列外), 得到约 6000 个细胞 / 孔的密度。将等分试样 (100 μ l) 培养基放在外孔使边缘效应最小。使细胞在 37℃ 和 7.5 % CO₂ 培养过夜让细胞与孔粘附。

[0613] 将测试化合物制备成 10mM DMSO 贮备液, 按需用测试培养基系列稀释达到浓度范围。将每种化合物浓度的等分试样 (50 μ l) 加入各孔内的细胞中。对照细胞只接受 DMSO 稀释液。使细胞在 37℃ 与 7.5 % CO₂ 培养 90 分钟。

[0614] 按照以下方法用 PDGF_{BB} 刺激所得细胞。使冷冻干燥的 PDGF_{BB} 粉末 (Sigma-Aldrich; 产品号 P4306) 与 4mM 盐酸溶液 (含 0.1 % 过滤灭菌的 BSA) 混合得到 10 μ g/ml 的 PDGF_{BB} 贮备液。将该贮备液用测试培养基稀释得到 200ng/ml PDGF_{BB} 溶液。将其等分试样 (50 μ l) 加入化合物处理的细胞和一组对照孔中得到“最小量”对照。“最小量”对照只接受培养液。使细胞在 37℃ 与 7.5 % CO₂ 培养 5 分钟。清除孔内的溶液, 加入 120 μ l / 孔 RIPA 缓冲液使细胞溶解, 所述缓冲液含有 60mM 三 (羟甲基) 氨基甲烷盐酸盐 (Tris-HCl)、150mM 氯化钠、1mM EDTA、1 % v/v Igepal CA-630、0.25 % 去氧胆酸钠、1 % v/v 磷酸酶抑制剂合剂 1P2850、1 % 磷酸酶抑制剂合剂 2P5726 和 0.5 % v/v 蛋白酶抑制剂合剂 P8340 (全部化学试剂和抑制剂合剂都来自 Sigma-Aldrich Company Ltd.)。在环境温度下使所得组织培养板振荡 5 分钟以确保全部溶解, 然后冰冻在 -20℃ 备用。

[0615] 将 MaxiSorp ELISA 平板 (Nunc; 产品号 439454) 用 PDGF β 抗体 (R&D Systems, Abingdon, Oxfordshire, UK; 产品号 AF385, 含有用 100 μ l PBS 制备为终浓度为 100 μ l/ml 的冷冻干燥抗体) 包被。使抗体以 1:40 稀释在碳酸盐 - 碳酸氢盐缓冲液 (Sigma-Aldrich; 产品号 C3041; 使一粒胶囊溶于 100nl 蒸馏水中) 中得到 2.5 μ g/ml 溶液。将等分试样 (100 μ l) 加入各孔内, 平板在 4℃ 放置 16 小时。将各孔用 300 μ l PBST / 孔洗涤 5 次 (每次浸泡 1 分钟)。在环境温度下将各孔用 50 μ l 的 3 % BSA/PBST 处理 1 小时, 接着用 300 μ l PBST / 孔洗涤 2 次。

[0616] 让装有冰冻细胞溶胞产物的组织培养板温热至 0℃。将等分试样 (50 μ l) 的 MG63 细胞溶胞产物加入 ELISA 板内。使每种样品在单独平板上按一式两份进行。在环境温度下将 ELISA 板搅拌 2 小时。用 300 μ l PBST / 孔洗涤各孔 2 次。用 1 % BSA/PBST 配制总 PDGFR β 抗体 (Upstate Biotechnology Inc.; 产品号 06-498) 和磷酸 PDGFR β 抗体 (CellSignaling Technology, Beverley, MA, USA; 产品号 3161) 两者的 1:1000 稀释液。将等分试样 (50 μ l) 抗体溶液加入各孔内。将接受总抗体的平板标记为“总抗体对照”板, 接受磷酸特异性抗体的平板标记为“磷酸抗体”板。在环境温度下将平板搅拌 1 小时。用 300 μ l PBST / 孔洗涤平板 2 次。用 1 % BSA/PBST 配制抗 - 大鼠辣根过氧化物酶结合的第二种抗体 (CellSignaling Technology; 产品号 7074) 的 1:2000 稀释液。将等分试样 (50 μ l) 所得稀释液加入各孔内, 在环境温度下将平板搅拌 1 小时。用 300 μ l PBST / 孔洗涤平板 5 次。根据制造商说明书制

备化学发光底物 (Pierce Biotechnology Inc., Rockford IL, USA ; 产品号 34080)。将等分试样 (50 μ l) 的化学发光底物溶液加入各孔内, 将平板搅拌 2 分钟, 在 SpectraFluor Plus 读板器 (Tecan UK Ltd., Reading, Berkshire, UK) 上读取发光。通过确定每种测试样品的“磷酸抗体”板读数与“总抗体”板读数的比率, 用这些比率绘图确定每种测试化合物的 IC_{50} 值, 完成对每种化合物的分析。

[0617] (c) 体外 MG63 骨肉瘤增殖测定

[0618] 该测定确定测试化合物抑制 MG63 骨肉瘤细胞 (ATCC CCL 1427) 增殖的能力。

[0619] 将 MG63 细胞以 1.5×10^3 个细胞 / 孔接种至 96- 孔透明组织培养基处理的测定板 (Coming Life Sciences ; 产品号 3595) 内, 在该板中已加入 60 μ l / 孔测试培养基 (含无酚红的 DMEM、1% 碳吸附的 FCS 和 2mM 谷氨酰胺), 使细胞在 37°C 与 7.5% CO_2 培养过夜。

[0620] 使测试化合物溶解在 DMSO 中得到 10mM 贮备液。用上文描述的测试培养基稀释等分试样的贮备液, 将 20 μ l 等分试样的每种稀释液加入适当的孔内。系列稀释以得到测试浓度的范围。每个平板上都包括只加入 DMSO 溶液的对照孔。每个平板复制一式两份。使冷冻干燥的 PDGF_{BB} 粉末与 4mM 盐酸溶液 (含 0.1% 过滤灭菌的 BS(A) 混合得到 10 μ g/ml PDGF_{BB} 贮备液。将该贮备液用测试培养基稀释得到 250ng/ml PDGF_{BB} 溶液。将其等分试样 (20 μ l) 加入一组对照孔得到“最大量”对照。将其等分试样 (20 μ l) 加入一组复制的化合物 - 处理的平板并称其为“PDGF_{BB} 刺激”的平板。第二组复制的化合物 - 处理的平板只接受培养基, 称为“基”板。“最小量”对照只接受培养基。使平板在 37°C 与 7.5% CO_2 培养 72 小时。

[0621] 使 BrdU 标记试剂 (Roche Diagnostics Ltd., Lewes, East Sussex, UK ; 产品号 647229) 以 1:100 稀释在含 1% 碳吸附的 FCS 的 DMEM 培养基中, 将等分试样 (10 μ l) 加入各孔得到终浓度为 10 μ M。平板在 37°C 培养 2 小时。倒出培养基。将变性溶液 (FixDenat 溶液, Roche Diagnostics Ltd. ; 产品号 647229 ; 200 μ l) 加入各孔内, 在环境温度下将平板搅拌 30 分钟。倒出上清液, 用 PBS 洗涤各孔 (200 μ l / 孔)。将抗 -BrdU- 过氧化物酶溶液 (Roche Diagnostics Ltd. ; 产品号 647229) 以 1:100 稀释在抗体稀释剂 (Roche Diagnostics Ltd., 产品号 647229) 中, 将 100 μ l 所得溶液加入各孔内。在环境温度下将平板搅拌 90 分钟。将各孔用 PBS 洗涤 ($\times 3$; 300 μ l) 以确保除去未结合的抗体结合物。使平板吸收干燥, 将四甲基联苯胺底物溶液 (Roche Diagnostics Ltd., 产品号 647229 ; 100 μ l) 加入各孔内。在平板振荡器上轻轻搅拌平板, 同时出现颜色 10-20 分钟。将等分试样硫酸 (1M ; 50 μ l) 加入适当的孔内以终止任何进一步反应, 在 450nm 测定各孔的吸光度。确定在浓度范围内的每种测试化合物对细胞增殖的抑制程度并导出抗 - 增殖的 IC_{50} 值。

[0622] (d) 体外 HUVEC 增殖测定

[0623] 该测定确定测试化合物抑制人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 的生长因子 - 刺激的增殖的能力。

[0624] 将 HUVECs 分离在 MCDB131 (Gibco BRL) 和 7.5% v/v 胎牛血清 (FCS) 中, 平铺 (第 2-8 代) 在 MCDB131、2% v/v FCS、3 μ g/ml 肝素和 1 μ g/ml 氢化可的松的混合物中, 在 96 孔板中的浓度为 1000 个细胞 / 孔。最少 4 小时后, 向细胞加入适当的生长因子 (例如 VEGF) 和测试化合物。将培养板在 37°C 和 7.5% CO_2 下培养 4 天。在第 4 天, 向细胞培养基内加入 1 μ Ci / 孔氚化胸腺嘧啶 (Amersham product TRA61) 并培养 4 小时。用 96- 孔平板收集器

(Tomtek) 收集细胞,用 β 平板计数器测定加入的氡。加入细胞内的放射性,以每分钟计数 (cpm) 表示,用于确定每种测试化合物对生长因子 - 刺激的细胞增殖的抑制作用。

[0625] (e) 体内实体瘤疾病模型

[0626] 该试验确定化合物抑制实体瘤生长的能力。

[0627] 通过以 1×10^6 个 CaLu-6 细胞 / 小鼠皮下注射 100 μ l 的 50% (v/v) Matrigel / 无血清的培养基溶液,在雌性无胸腺 Swiss nu/nu 小鼠的胁腹部建立 CaLu-6 肿瘤异种移植。细胞移植 10 天后,将小鼠按每组 8-10 只分配,每组动物具有可比的组内平均肿瘤体积。用游标卡尺测量肿瘤,用下式计算体积

[0628] $(1 \times w) \times \sqrt{(1 \times w) \times (\pi / 6)}$

[0629] 其中 1 为最长的直径而 w 为垂直于最长直径的直径。每天一次口服给予测试化合物至少 21 天,对照动物只接受化合物稀释液。每周测量肿瘤 2 次。用 Student's T 检验和 / 或 Mann-Whitney 秩和检验,通过比较对照组和治疗组的平均肿瘤体积计算生长抑制的水平。

[0630] 尽管式 I 化合物的药理性质如所期望的随结构变化而变化,但是通常来讲,在一种或多种上述试验 (a)、(b)、(c)、(d) 和 (e) 中,于以下浓度或剂量下,可证实式 I 化合物具有活性:-

[0631] 试验 (a):- 在例如 0.1nM-5 μ M 范围内对 PDGFR α 酪氨酸激酶的 IC_{50} ;

[0632] 在例如 0.1nM-5 μ M 范围内对 PDGFR β 酪氨酸激酶的 IC_{50} ;

[0633] 在 0.1nM-5 μ M 范围内对 KDR 酪氨酸激酶的 IC_{50} ;

[0634] 试验 (b):- 在例如 0.1nM-1 μ M 范围内对磷酸-Tyr751PDGFR β 的 IC_{50} ;

[0635] 试验 (c):- 在例如 1nM-5 μ M 范围内对 MG63 骨肉瘤增殖的 IC_{50} ;

[0636] 试验 (d):- 在例如 1nM-5 μ M 范围内对 HUVEC 增殖的 IC_{50} ;

[0637] 试验 (e):- 在例如 1-200mg/kg/ 天范围内的异种移植活性

[0638] 例如,实施例 1 公开的喹唑啉化合物在试验 (a) 中具有活性为:对 PDGFR α 酪氨酸激酶的 IC_{50} 为约 0.25 μ M,对 PDGFR β 酪氨酸激酶的 IC_{50} 为约 0.06 μ M,对 KDR 酪氨酸激酶的 IC_{50} 为约 1nM;在试验 (b) 中具有活性为对磷酸-Tyr751 PDGFR β 的约 1nM 的 IC_{50} 。

[0639] 例如,实施例 6 公开的喹唑啉化合物在试验 (a) 中具有活性为:对 PDGFR α 酪氨酸激酶的 IC_{50} 为约 0.4 μ M,对 PDGFR β 酪氨酸激酶的 IC_{50} 为约 0.3 μ M,对 KDR 酪氨酸激酶的 IC_{50} 为约 10nM;在试验 (b) 中的活性为对磷酸-Tyr751PDGFR β 的约 0.5nM 的 IC_{50} 。

[0640] 例如,在实施例 9 中作为化合物 17 公开的喹唑啉化合物在试验 (a) 中具有活性为:对 PDGFR α 酪氨酸激酶的 IC_{50} 为约 0.3 μ M 和对 PDGFR β 酪氨酸激酶的 IC_{50} 为约 0.1 μ M;在试验 (b) 中的活性为对磷酸-Tyr751PDGFR β 的约 2nM 的 IC_{50} 。

[0641] 例如,在实施例 10 中作为化合物 4 公开的喹唑啉化合物在试验 (a) 中具有对 KDR 酪氨酸激酶的 IC_{50} 为约 10nM 的活性;在试验 (b) 中具有对磷酸-Tyr751PDGFR β 的 IC_{50} 为约 1nM 的活性。

[0642] 例如,在实施例 10 中作为化合物 27 公开的喹唑啉化合物在试验 (a) 中具有对 KDR 酪氨酸激酶的 IC_{50} 为约 1nM 的活性;在试验 (b) 中具有对磷酸-Tyr751PDGFR β 的 IC_{50} 为约 0.1nM 的活性。

[0643] 当上文限定的式 I 化合物或其药学上可接受的盐以下文限定的剂量范围给药时,预期无不良的毒理作用。

[0644] 根据本发明的又一方面,提供一种药用组合物,它包含上文限定的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,以及与之混合的药学上可接受的稀释剂或载体。

[0645] 本发明的组合物可采用适合口服的形式(例如片剂、锭剂、硬或软胶囊、水或油混悬液、乳剂、可分散的粉剂或粒剂、糖浆剂或酞剂)、适合局部使用的形式(例如霜剂、软膏剂、凝胶剂或水或油性溶液或混悬液)、适合吸入给药的形式(例如精细分散的粉剂或液体气雾剂)、适合吹入给药的形式(例如精细分散的粉剂)或适合胃肠外给药的形式(例如用于静脉内、皮下、腹膜内或肌肉内给药的无菌水或油性溶液或用于直肠给药的栓剂)。

[0646] 本发明的组合物可用本领域熟知的常规药用赋形剂,经常规方法获得。因此,意欲口服使用的组合物可包含,例如一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

[0647] 与一种或多种赋形剂组合形成单一剂型的活性成分的量将按需要改变,取决于治疗主体和具体给药途径。例如,意欲口服给予人的制剂通常将含有,例如与适当和方便量的赋形剂混合的 1mg-1g(更适合为 1-250mg,例如 1-100mg)活性成分,所述赋形剂可占约 5-98%范围内的总组合物重量。

[0648] 用于治疗或预防目的的式 I 化合物的剂量大小将通常自然根据疾病的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及给药途径,根据众所周知的医学原则改变。

[0649] 式 I 化合物在用于治疗或预防目的时,通常它给药的日剂量在例如 1mg/kg-100mg/kg 体重的范围内,如果需要可分次给药。一般来讲,在采用胃肠外途径时将给予较低剂量。因此,例如静脉内给药时,将通常用例如 1mg/kg-25mg/kg 体重范围内的剂量。同样,吸入给药时将使用例如 1mg/kg-25mg/kg 体重范围内的剂量。然而优选口服给药,特别是采用片剂形式口服给药。通常,单位剂型将包含约 10mg-0.5g 本发明化合物。

[0650] 如上所述,拮抗 PDGF 受体激酶的活性,特别是抑制 PDGF α 和/或 PDGF β 受体酪氨酸激酶,预期有利于治疗大量细胞增殖性疾病(如癌症),特别有利于抑制肿瘤生长和转移以及抑制白血病进展。此外,拮抗 VEGF 的活性预期有利于治疗大量与血管生成和/或血管渗透性增加有关的疾病(如癌症),特别有利于抑制肿瘤发生。

[0651] 我们现已发现本文描述的新的 2-苯基乙酰胺衍生物具有抗细胞增殖性疾病的有效活性。相信所述化合物可有效治疗细胞增殖性疾病,例如通过促成对 PDGF 受体酪氨酸激酶的抑制和/或促成对 VEGF 受体酪氨酸激酶的抑制来提供抗肿瘤作用。

[0652] 根据本发明的又一方面,提供上文限定的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,作为用于温血动物例如人的药物。

[0653] 根据本发明的又一方面,提供上文限定的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,用于治疗(或预防)细胞增殖性疾病或治疗(或预防)与血管生成和/或血管渗透性有关的疾病。

[0654] 根据本发明的又一方面,提供上文限定的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,在制备用于治疗(或预防)细胞增殖性疾病或治疗(或预防)与血管生成和/或血管渗透性有关的疾病的药物中的用途。

[0655] 根据本发明的这一方面,还提供在需要这种治疗(或预防)的温血动物中治疗

(或预防)细胞增殖性疾病的方法,或在需要这种治疗(或预防)的温血动物中治疗(或预防)与血管生成和/或血管渗透性有关的疾病的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的上文限定的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0656] 合适的细胞增殖性疾病包括瘤形成疾病,例如肺癌(非-小细胞肺癌、小细胞肺癌和支气管肺泡癌)、胃肠癌(如结肠、直肠和胃肿瘤)、前列腺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、脑癌(如恶性胶质瘤)、胆管癌、骨癌、膀胱癌、头和颈癌、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、睾丸癌、甲状腺癌、宫颈癌和外阴癌和皮肤癌(如隆凸性皮肤纤维肉瘤),以及白血病和淋巴瘤(如慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性中性粒细胞性白血病(CNL)、急性骨髓性白血病(AML)和多发性骨髓瘤)。

[0657] 根据本发明的这一方面,还提供在需要这种治疗的温血动物中治疗细胞增殖性疾病(例如实体瘤疾病)的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的上文限定的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0658] 其它合适的细胞增殖性疾病包括非-恶性疾病,例如血管疾病(如动脉粥样硬化和再狭窄,例如继发于球囊血管成形术和心脏动脉分流术的再狭窄过程)、纤维化疾病(如肾纤维化、肝硬化、肺纤维化和多囊肾发育不良)、肾小球肾炎、良性前列腺肥大、炎症性疾病(如类风湿性关节炎和炎症肠病)、多发性硬化症、牛皮癣、皮肤高敏反应、变应性哮喘、胰岛素依赖性糖尿病、糖尿病性视网膜病和糖尿病性肾病。

[0659] 合适的与血管生成和/或血管渗透性有关的疾病包括,例如可见于糖尿病性视网膜病、牛皮癣、癌症、类风湿性关节炎、动脉粥样化、卡波济氏内瘤和血管瘤的不良或病理血管生成。

[0660] 根据本发明的又一方面,提供用于治疗(或预防)肿瘤的上文限定的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,所述肿瘤对 PDGF 受体酶(如 PDGF α 和/或 PDGF β 受体酪氨酸激酶)的抑制敏感和/或对 VEGF 受体酪氨酸激酶(如 KDR 和/或 Flt-1 受体酪氨酸激酶)的抑制敏感,所述酶涉及导致肿瘤细胞增殖、存活、侵袭和迁移能力的信号转导步骤。

[0661] 根据本发明这方面的又一特征,提供上文限定的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药在制备用于治疗(或预防)那些肿瘤的药物中的用途,所述肿瘤对 PDGF 受体酶(如 PDGF α 和/或 PDGF β 受体酪氨酸激酶)的抑制敏感和/或对 VEGF 受体酪氨酸激酶(如 KDR 和/或 Flt-1 受体酪氨酸激酶)的抑制敏感,所述酶涉及导致肿瘤细胞增殖、存活、侵袭和迁移能力的信号转导步骤。

[0662] 根据本发明这方面的又一特征,提供治疗(或预防)患肿瘤的温血动物的方法,所述肿瘤对 PDGF 受体酶(如 PDGF α 和/或 PDGF β 受体酪氨酸激酶)的抑制敏感和/或对 VEGF 受体酪氨酸激酶(如 KDR 和/或 Flt-1 受体酪氨酸激酶)的抑制敏感,所述酶涉及导致肿瘤细胞增殖、存活、侵袭和迁移能力的信号转导步骤,所述方法包括给予所述动物有效量的上文限定的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0663] 根据本发明的又一方面,提供上文限定的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,用于提供 PDGF 受体酶抑制作用(如 PDGF α 和/或 PDGF β 受体酪氨酸激酶抑制作用)和/或 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制作用(如 KDR 和/或 Flt-1 受体酪氨酸激酶抑制作用)。

[0664] 根据本发明这方面的又一特征,提供上文限定的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药在制备药物中的用途,所述药物用于提供 PDGF 受体酶抑制作用(如 PDGF α 和 / 或 PDGF β 受体酪氨酸激酶抑制作用)和 / 或 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制作用(如 KDR 和 / 或 Flt-1 受体酪氨酸激酶抑制作用)。

[0665] 根据本发明的又一方面,还提供抑制 PDGF 受体酶(如 PDGF α 和 / 或 PDGF β 受体酪氨酸激酶)和 / 或抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶(如 KDR 和 / 或 Flt-1 受体酪氨酸激酶)的方法,所述方法包括给予有效量的上文限定的式 I 喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0666] 上文限定的抗癌治疗可作为单一治疗方法单独使用,或者除本发明的喹唑啉衍生物之外,还可包括常规手术或放疗或化疗。这样的化疗可包括一种或多种以下类别的抗肿瘤药:-

[0667] (i) 在医用肿瘤学中采用的抗增殖 / 抗肿瘤药及其组合,如烷化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝基脲);抗代谢剂(如抗叶酸剂(antifolares),例如氟代嘧啶类(如 5- 氟尿嘧啶和替加氟)、雷替曲塞、甲氨蝶呤、胞嘧啶阿拉伯糖苷和羟基脲);抗肿瘤抗生素(如蒽环霉素类,如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、去甲氧柔红霉素、丝裂霉素 -C、放线菌素和普卡霉素);抗有丝分裂剂(如长春花生物碱,如长春花新碱、长春灭瘟碱、长春地辛和长春瑞滨,以及紫杉烷如紫杉醇和泰索帝);和拓扑异构酶抑制剂(如鬼臼乙叉苷类(epipodophyllotoxins),如依托泊苷和替尼泊苷、安吖啶、托泊替康和喜树碱);

[0668] (ii) 细胞抑制剂,如抗雌激素类(如他莫昔芬、氟维司群、托米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和 iodoxyfene)、抗雄激素类(如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和乙酸环丙孕酮)、LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂(如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素类(如乙酸甲地孕酮)、芳香化酶抑制剂(如阿那曲唑、来曲唑、氟氯唑(vorazole)和依西美坦)以及 5 α -还原酶抑制剂如非那雄胺;

[0669] (iii) 抗侵袭剂(如 c-Src 激酶家族抑制剂,例如 4-(6- 氯 -2,3- 亚甲二氧基苯基)-7-[2-(4- 甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5- 四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530;国际专利申请 W001/94341)和 N-(2- 氯 -6- 甲基苯基)-2-{6-[4-(2- 羟乙基)哌嗪-1-基]-2- 甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5- 羧酰胺(dasatinib, BMS-354825 ;J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661),和金属蛋白酶抑制剂,如马立马司他以及尿激酶血纤维蛋白溶酶原活化剂受体功能的抑制剂);

[0670] (iv) 生长因子功能抑制剂:例如此类抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如,抗-erbB2 抗体曲妥单抗[HerceptinTM] 和抗-erbB1 抗体西妥昔单抗[C225]);此类抑制剂也包括,例如酪氨酸激酶抑制剂(如表皮生长因子家族抑制剂(如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂,如 N-(3- 氯 -4- 氟代苯基)-7- 甲氧基-6-(3- 吗啉代丙氧基)喹唑啉-4- 胺(gefitinib, ZD1839)、N-(3- 乙炔基苯基)-6,7- 二(2- 甲氧基乙氧基)喹唑啉-4- 胺(erlotinib, OSI-774) 和 6- 丙烯酰氨基-N-(3- 氯 -4- 氟代苯基)-7-(3- 吗啉代丙氧基)喹唑啉-4- 胺(CI1033)),和 erbB2 酪氨酸激酶抑制剂如 lapatinib),肝细胞生长因子家族抑制剂,血小板-衍生的生长因子家族抑制剂(如 imatinib),丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂(例如 Ras/Raf 信号抑制剂,如法呢基转移酶抑制剂(如

sorafenib(BAY43-9006))),以及通过 MEK、AKT 和 / 或 PI3K 激酶的细胞信号抑制剂;

[0671] (v) 其它抗血管生成剂,如那些抑制血管内皮生长因子作用的药物[例如抗-血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗[Avastin™]和 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂,如 4-(4-溴代-2-氟代苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉(ZD6474; W001/32651 中的实施例 2)、4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171;W000/47212 中的实施例 240)、vatalanib(PTK787; W098/35985)和 SU11248(sunitinib;W001/60814),和通过其它机制起作用的化合物(例如利诺胺,整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂和血管生长抑素)];

[0672] (vi) 血管损伤剂,如考布他汀 A4 以及在国际专利申请 W099/02166、W000/40529、W000/41669、W001/92224、W002/04434 和 W002/08213 中公开的化合物;

[0673] (vii) 反义治疗剂,例如涉及上文所列靶标的那些治疗剂,如 ISIS2503、抗-ras 反义治疗剂;

[0674] (viii) 基因治疗途径,包括例如代替异常基因(如异常 p53 或异常 BRCA1 或 BRCA2)的途径、GDEPT(基因-定向酶前药疗法)途径,如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些途径,以及增加患者对化学疗法或放射疗法(如对多种药物耐药的基因疗法)的耐受性的途径;和

[0675] (ix) 免疫疗法途径,包括例如增加患者肿瘤细胞的免疫原性的体外和体内途径,如用细胞因子(如白介素 2、白介素 4 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)转染,减少 T-细胞无变应性的途径,使用转染免疫细胞如细胞因子-转染的树状细胞的途径,使用细胞因子-转染的肿瘤细胞系的途径和使用抗-特应抗体的途径。

[0676] 通过同时、顺序或分开给予治疗的各个组分,可以实现此类联合治疗。此类联合产品使用前述剂量范围内的本发明化合物以及批准的用量范围内的其它药用活性剂。

[0677] 根据本发明的这个方面,提供药用产品,该产品包括上文定义的式 I 的喹唑啉衍生物以及用于癌症联合治疗的上文定义的其它抗肿瘤药。

[0678] 本发明另一方面的基础来自国际专利申请 W001/74360 中的公开,即当给予温血动物 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂(前提是它们具有提供合理的生物利用度的合适的药代动力学特征),特别是长期给药时,可导致血压持续增加。一般来讲,本发明的化合物对 VEGF 受体酪氨酸激酶(如 KDR 酪氨酸激酶)具有抑制活性。因此,一般来讲,预期本发明的化合物在给予温血动物(如人)时将使血压持续增加。为了减弱这样的高血压作用,除本发明的喹唑啉衍生物之外,上文定义的抗癌治疗可包括给予常规抗高血压药。这样的抗高血压药可包括一种或多种以下类型的抗高血压药:-

[0679] (i) 钙通道阻滞剂,如氨氯地平、地尔硫草~~草~~和非洛地平;

[0680] (ii) 血管紧张素转化酶抑制剂(ACE-抑制剂),如卡托普利、依那普利、赖诺普利和喹那普利;

[0681] (iii) 血管紧张素-II 受体拮抗剂(A-II 拮抗剂),如坎地沙坦、氯沙坦和缬沙坦;

[0682] (iv) β -阻滞剂,如阿替洛尔、美托洛尔和噻吗洛尔;

[0683] (v) α -阻滞剂,如多沙唑嗪、哌唑嗪和坦洛新;

[0684] (vi) “血管舒张剂”,它包括脑血管舒张剂、冠状血管舒张剂和外周血管舒张剂,如桂利嗪、非诺地尔、喷替茶碱和双嘧达莫;和

[0685] (vii) “利尿剂”，它包括苯并噻二嗪衍生物、有机汞利尿剂、嘌呤利尿剂、类固醇利尿剂、磺胺衍生物利尿剂和尿嘧啶利尿剂，如阿米洛利、苄氟噻嗪、氢氯噻嗪、氯帕胺和呋塞米。

[0686] 根据本发明的这个方面，提供用于治疗癌症的药用产品，所述产品包括上文定义的式 I 的喹唑啉衍生物和上文定义的抗高血压药。

[0687] 虽然式 I 化合物主要用作温血动物（包括人）的治疗药物，但在需要时，它们也可以用于抑制 PDGF 受体酪氨酸激酶的作用。因此，这些化合物可以用作新的生物学试验开发和新药理药物研究中的药物标准品。

[0688] 现在通过以下实施例对本发明进行说明，其中一般来讲：

[0689] (i) 除非另有说明，否则操作是在环境温度下进行，即在 17-25°C 的温度范围内和在惰性气体（如氮气或氩气）气氛下进行；

[0690] (ii) 一般来讲，反应过程后接着薄层层析 (TLC) 和 / 或分析高压液相层析 (HPLC)；给出的反应时间不一定是可达到的最小值；

[0691] (iii) 如果需要，有机溶液经无水硫酸镁干燥，后处理步骤在滤除残留的固体后进行，蒸发用真空旋转蒸发器进行；

[0692] (iv) 产率（如果存在）不一定是可达到的最大值，如果需要更大量的反应产物可重复反应；

[0693] (v) 一般来讲，式 I 的终产物的结构由核磁共振 (NMR) 和 / 或质谱技术证实；电喷射质谱数据用 Waters ZMD 或 Waters ZQ LC/ 质谱仪获得，获取正离子和负离子两种数据，一般只报告与基本结构有关的离子；质子 NMR 化学位移值在 6 标尺上用 Bruker Spectrospin DPX300 波谱仪测量，在场强范围 300MHz 进行操作；使用以下缩写：s, 单峰；d, 双峰；t, 三重峰；q, 四重峰；m, 多重峰；br, 宽峰；

[0694] (vi) 除非另有说明，否则含不对称碳和 / 或硫原子的化合物未被拆分；

[0695] (vii) 中间体不一定要完全纯化，但用 TLC、分析 HPLC、红外线 (IR) 和 / 或 NMR 分析评估它们的结构和纯度；

[0696] (viii) 除非另有说明，否则柱层析（快速法）和中压液相层析 (MPLC) 在 Merk Kieselgel 硅胶 (Art. 9385) 上进行；

[0697] (ix) 制备 HPLC 在 C18 反相硅胶上进行，例如在 Waters ‘Xterra’ 制备反相柱（5 微米硅胶，19mm 直径，100mm 长度）上用降极性混合物（例如 1% 乙酸溶液或 1% 氢氧化铵溶液 (d = 0.88) 与乙腈的降极性混合物）为洗脱剂进行；

[0698] (x) 当获得某些酸加成盐（例如单盐酸盐或二盐酸盐）形式的化合物时，该盐的立体化学以化合物中碱基的数目和性质为基础；一般来讲，不获取元素分析数据确定该盐的精确立体化学；

[0699] (xi) 使用以下缩写：-

[0700] DMSO 二甲基亚砷

[0701] DMF N, N- 二甲基甲酰胺

[0702] DMA N, N- 二甲基乙酰胺

[0703] THF 四氢呋喃

[0704] 实施例 1

[0705] N-(3-甲氧基苯基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺

[0706] 将二异丙基乙胺 (0.073ml) 和 2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (V) (0.16g) 依次加入 2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸 (0.12g)、3-甲氧基苯胺 (0.047ml) 和 DMF (3ml) 的搅拌混合物中,在环境温度下将所得混合物搅拌 2 小时。加入水,将沉淀物过滤回收,用二氯甲烷和甲醇的 19:1 混合物为洗脱剂进行硅胶柱层析纯化。由此获得为固体的标题化合物 (0.122g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 3.69 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.63 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.21 (s, 1H); 质谱: M+H⁺446。

[0707] 如下制备用作原料的 2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸:-

[0708] 在氩气下将 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉 (欧洲专利申请号 0566226, 其中的实施例 1; 1g)、2-(4-羟基苯基)乙酸 (0.713g)、碳酸钾 (1.85g) 和 DMF (10ml) 的混合物搅拌并加热至 90°C 2 小时。将混合物冷却至环境温度,加入乙醚。将沉淀的固体过滤回收,用乙醚洗涤。使固体溶于水中,加入 1N 盐酸水溶液使溶液酸化至 pH3.5。将所得沉淀物离析,用乙醚洗涤并真空干燥。由此获得所需原料 (1.4g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 3.63 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); 质谱: M+H⁺341。

[0709] 实施例 2

[0710] N-(3-二甲氨基甲基苯基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺

[0711] 用实施例 1 描述的类似方法,使 2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸与 3-二甲氨基甲基苯胺反应得到标题化合物,产率 86%; $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 2.14 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.96 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.19 (s, 1H); 质谱: M+H⁺473。

[0712] 如下制备用作原料的 3-二甲氨基甲基苯胺:-

[0713] 将三乙胺 (3.64g) 滴加入 3-硝基苄基溴 (2.6g)、二甲胺盐酸盐 (1.96g) 和二氯甲烷 (26ml) 的混合物中,在环境温度下将所得混合物搅拌 2 小时。蒸发溶剂,将残留物用水稀释并用乙酸乙酯提取。将有机相用水洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩。由此获得 N,N-二甲基-N-(3-硝基苄基)胺 (1.6g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 2.18 (s, 6H), 3.34 (s, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.12 (m, 2H); 质谱: M+H⁺181。

[0714] 将阮内镍 (0.8g) 用乙醇洗涤 2 次,加入 N,N-二甲基-N-(3-硝基苄基)胺 (1.6g) 在甲醇 (10ml) 和乙醇 (50ml) 混合物中的溶液内。在环境温度和 1.8 个氢气气压下将混合物搅拌 1 小时。过滤反应混合物,蒸发滤液。残留物用硅胶柱层析纯化,先后用二氯甲烷和甲醇的 19:1 至 9:1 混合物以及二氯甲烷和 7M 甲醇制氨水溶液的 9:1 至 18:3 混合物为洗脱剂进行溶剂梯度洗脱。由此获得 3-二甲氨基甲基苯胺 (0.85g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 2.11 (s, 6H), 3.2 (s, 2H), 4.96 (br s, 2H), 6.41 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.92 (t, 1H); 质谱: M+H⁺151。

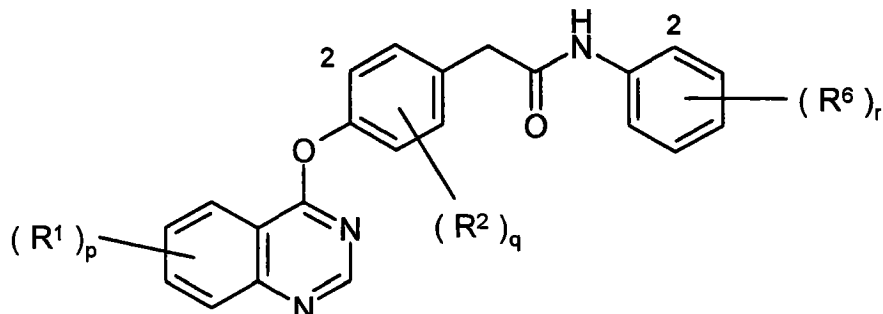
[0715] 实施例 3

[0716] 用实施例 1 描述的类似方法,使适当的 2-苯基乙酸与适当的苯胺反应得到表 I 描

述的化合物。除非另有说明,否则每种反应产物都用制备 HPLC 纯化,用 Waters ‘ β Basic Hypersil’反相柱(5 微米硅胶,30mm 直径,250mm 长度)和水(含 0.2%碳酸铵)与乙腈的降极性混合物为洗脱剂。除非另有说明,每种苯胺都是可市售获得的原料。

[0717] 表 I

[0718]



[0719]

编号和注解	(R ¹) _p	(R ²) _q	(R ⁶) _r
[1]	6,7-二二甲氧基	H	4-氯-3-羟甲基
[2]	6,7-二甲氧基	H	6-氟-3-羟甲基
[3]	6,7-二甲氧基	H	3-羟甲基-4-甲氧基
[4]	6,7-二甲氧基	H	3-(N-环丙基-N-甲氨基甲基)-5-甲基
[5]	6-甲氧基-7-(2-羟基乙氧基)	H	3-(N-环丙基-N-甲氨基甲基)-5-甲基

[0720] 注解 产物的特征数据如下所示。

[0721] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 3.7 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 5.44 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.36 (s, 1H); 质谱 : M+H⁺ 480 和 482。

[0722] 4-氯-3-羟甲基苯胺在 *Liebig's Annalen der Chemie*, 1986, 438 中描述。

[0723] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 3.78 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 5.23 (t, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); 质谱 : M+H⁺ 464。

[0724] 如下制备用作原料的 6-氟-3-羟甲基苯胺:-

[0725] 在 1.8 个氢气气压下将 4-氟-3-硝基苄醇 (0.5g)、10% 铂 / 碳催化剂 (0.1g) 和乙酸乙酯 (25ml) 的混合物搅拌 1 小时。过滤反应混合物, 蒸发滤液。残留物用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷和乙酸乙酯的 2:1 混合物为洗脱剂。由此获得 6-氟-3-羟甲基苯胺。¹HNMR : (DMSO-d₆) 4.41 (d, 2H), 5.19 (m, 3H) 6.42 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.95 (m, 1H)。

[0726] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 3.65 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 5.05 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 8.53 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); 质谱 : M+H⁺ 476。

[0727] 如下制备用作原料的 3-羟甲基-4-甲氧基苯胺:-

[0728] 在 2 个氢气气压下将 2-甲氧基-5-硝基苯甲醛 (3g)、氧化铂 (0.3g) 和甲醇 (150ml) 的混合物搅拌 3 小时。过滤除去催化剂, 蒸发滤液。由此获得为固体的 3-羟

甲基-4-甲氧基苯胺 (2.08g) ;¹HNMR : (DMSO-d₆) 3.63 (s, 3H), 4.38 (d, 2H), 4.56 (brs, 2H), 4.82 (t, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.67 (m, 1H)。

[0729] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 0.32-0.37 (m, 2H), 0.43-0.49 (m, 2H), 1.7-1.76 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.4 (brs, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.1 (s, 1H) ;质谱 :M+H⁺513。

[0730] 如下制备用作原料的 3-(N-环丙基-N-甲氨基甲基)-5-甲基苯胺:-

[0731] 将 1,3-二甲基-5-硝基苯 (15.15g)、N-溴代琥珀酰亚胺 (2g)、苯甲酰基过氧化物 (0.484g) 和四氯化碳 (250ml) 的混合物搅拌并加热至回流。用 4 小时分批加入更多部分的 N-溴代琥珀酰亚胺 (总计 21g) 以加热反应混合物。将混合物冷却至环境温度。加入石油醚 (沸点 60-80℃)。过滤混合物, 将滤液蒸发得到油状物 (25g), 用 NMR 分析显示其为 3-甲基-5-硝基苄基溴 (76%)、未反应的原料 (~19%) 和 3-溴代甲基-5-硝基苄基溴 (~15%) 的混合物。该混合物用于下一步骤。

[0732] 使一部分 (15g) 如此获得的油状物溶于二氯甲烷 (15ml) 中, 以这样的速率缓慢地加入环丙胺 (15.3ml) 和乙醇 (15ml) 的搅拌混合物中, 以便反应混合物的温度保持低于 40℃。在环境温度下将所得反应混合物搅拌 6 小时。蒸发混合物, 残留物用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷和乙醚的增极性混合物为洗脱剂。由此获得 N-环丙基-N-(3-甲基-5-硝基苄基) 胺 (5.45g) ;¹HNMR : (DMSO-d₆) 0.25 (m, 2H), 0.35 (n, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.88 (brs, 1H), 3.8 (s, 3H), 7.6 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)。

[0733] 将三乙酰氧基硼氢化钠 (1.78g) 分批加入 N-环丙基-N-(3-甲基-5-硝基苄基) 胺 (1.44g)、甲醛 (37% 水溶液, 0.81ml)、乙酸 (0.48ml)、二氯甲烷 (20ml) 和甲醇 (10ml) 的搅拌混合物内, 在环境温度下将反应混合物搅拌 2 小时。蒸发混合物, 残留物用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷和乙醚的增极性混合物为洗脱剂。由此获得 N-环丙基-N-甲基-N-(3-甲基-5-硝基苄基) 胺 (1.32g) ;¹HNMR : (DMSO-d₆) 0.35 (m, 2H), 0.46 (H, 2H), 1.77 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.7 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.95 (s, 1H) ;质谱 :M+H⁺221。

[0734] 在 1.8 个氢气气压下将如此获得的原料、氧化铂 (0.1g)、甲醇 (5ml) 和乙酸乙酯 (20ml) 的混合物搅拌 2.5 小时。过滤除去催化剂, 蒸发滤液。残留物用硅胶柱层析纯化, 用 5:5:0 至 5:5:1 溶剂梯度的二氯甲烷、乙酸乙酯和 3M 甲醇制氨水为洗脱剂。由此获得 3-(N-环丙基-N-甲氨基甲基)-5-甲基苯胺 (1.04g) ;¹HNMR : (DMSO-d₆) 0.32 (m, 2H), 0.44 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.2 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.26 (s, 1H)。

[0735] 用 2-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐代替 2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (V), 在环境温度下将反应混合物搅拌 18 小时。如此获得的产物具有以下特征性数据:-¹HNMR : (DMSO-d₆) 0.35 (m, 2H), 0.45 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.2 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.4 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.1 (s, 1H) ;质谱 :M+H⁺543。

[0736] 实施例 4

[0737] N-(4-氯-3-异丙基氨基甲基苯基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺

[0738] 将三乙酰氧基硼氢化钠 (0.072g) 分批加入 N-(4-氯-3-甲酰基苯基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺 (0.08g)、异丙胺 (0.021g)、原甲酸三甲酯 (0.2ml)、甲醇 (0.2ml) 和二氯甲烷 (0.6ml) 的搅拌混合物内,在环境温度下将所得混合物搅拌 12 小时。蒸发混合物,残留物用制备 HPLC 纯化,用 Waters‘ β Basic Hypersil’反相柱 (5 微米硅胶,20mm 直径,100mm 长度) 和水 (含 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的增极性混合物为洗脱剂。由此获得为固体的标题化合物 (0.031g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO- d_6) 1.03 (d, 6H), 1.88 (brs, 1H), 2.71-2.8 (m, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.72 (brs, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.26 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 521 和 523。

[0739] 如下制备用作原料的 N-(4-氯-3-甲酰基苯基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺:-

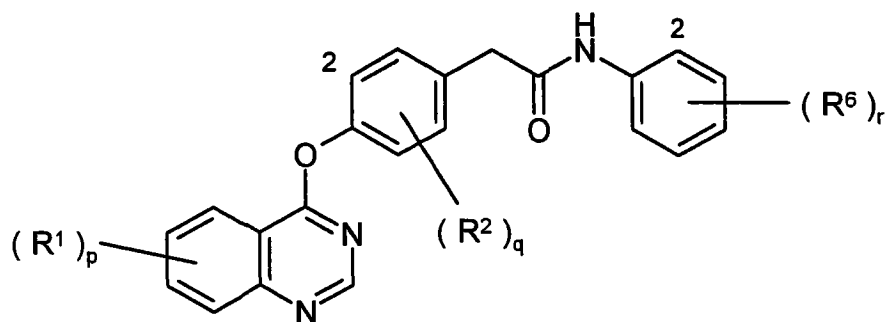
[0740] 将 N-甲基吗啉 N-氧化物 (0.674g) 和四氧化四-正丙基铵钨 (0.15g) 依次加入 N-(4-氯-3-羟甲基苯基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺 (2.3g)、4 **A** 分子筛 (1.5g)、二氯甲烷 (30ml) 和乙腈 (30ml) 的搅拌混合物中。将所得混合物加热至 50℃ 12 小时。蒸发混合物,残留物用硅胶柱层析纯化,用二氯甲烷和甲醇的 19:1 混合物为洗脱剂。由此获得为固体的所需原料 (1.45g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO- d_6) 3.73 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 10.6 (s, 1H)。

[0741] 实施例 5

[0742] 用实施例 4 描述的类似方法,使适当的 N-(3-甲酰基苯基)-2-苯基乙酰胺与适当的胺或杂环反应得到表 II 中描述的化合物。除非另有说明,否则每种所需胺或杂环原料都可市售获得。

[0743] 表 II

[0744]



[0745]

编号和注解	(R ¹) _p	(R ²) _q	(R ⁶) _r
[1]	6,7-二甲氧基	H	4-氯-3-乙氨基甲基
[2]	6,7-二甲氧基	H	4-氯-3-(N-乙基-N-甲氨基甲基)
[3]	6,7-二甲氧基	H	4-氯-3-(2-甲基丙-2-烯-1-基氨基甲基)
[4]	6,7-二甲氧基	H	4-氯-3-环丙-1-基甲氨基甲基

[5]	6,7-二甲氧基	H	4-氯-3-(2-羟基丙基氨基甲基)
[6]	6,7-二甲氧基	H	4-氯-3-(2-羟基-1-甲基乙氨基甲基)
[7]	6,7-二甲氧基	H	3-氮杂环丁烷-1-基甲基-4-氯代
[8]	6,7-二甲氧基	H	4-氯-3-[(2S)-2-羟甲基吡咯烷-1-基甲基]
[9]	6,7-二甲氧基	H	4-氯-3-[(2R)-2-羟甲基吡咯烷-1-基甲基]
[10]	6,7-二甲氧基	H	4-氯-3-[(N-甲基吡咯-2-基)甲氨基甲基]
[11]	6,7-二甲氧基	H	4-氯-3-糠基氨基甲基
[12]	6,7-二甲氧基	H	4-氯-3-吡啶-3-基甲氨基甲基
[13]	6,7-二甲氧基	H	3-乙氨基甲基-6-氟代
[14]	6,7-二甲氧基	H	3-(N-乙基-N-甲氨基甲基)-6-氟代
[15]	6,7-二甲氧基	H	6-氟-3-异丙基氨基甲基
[16]	6,7-二甲氧基	H	6-氟-3-(2-甲基丙-2-烯-1-基氨基甲基)
[17]	6,7-二甲氧基	H	3-环丙-1-基甲氨基甲基-6-氟代
[18]	6,7-二甲氧基	H	6-氟-3-(2-羟基丙基氨基甲基)
[19]	6,7-二甲氧基	H	6-氟-3-(2-羟基-1-甲基乙氨基甲基)

[0746]

			基)
[20]	6,7-二甲氧基	H	3-氮杂环丁烷-1-基甲基-6-氟代
[21]	6,7-二甲氧基	H	6-氟-3-[(2R)-2-羟甲基吡咯烷-1-基甲基]
[22]	6,7-二甲氧基	H	6-氟-3-[(N-甲基吡咯-2-基)甲氨基甲基]
[23]	6,7-二甲氧基	H	6-氟-3-糠基氨基甲基
[24]	6,7-二甲氧基	H	6-氟-3-吡啶-3-基甲氨基甲基
[25]	6,7-二甲氧基	H	3-乙氨基甲基-4-甲氧基
[26]	6,7-二甲氧基	H	3-(N-乙基-N-甲氨基甲基)-4-甲氧基
[27]	6,7-二甲氧基	H	3-异丙基氨基甲基-4-甲氧基
[28]	6,7-二甲氧基	H	4-甲氧基-3-(2-甲基丙-2-烯-1-基氨基甲基)
[29]	6,7-二甲氧基	H	3-环丙-1-基甲氨基甲基-4-甲氧基
[30]	6,7-二甲氧基	H	3-(2-羟基丙基氨基甲基)-4-甲氧基
[31]	6,7-二甲氧基	H	3-(2-羟基-1-甲基乙氨基甲基)-4-甲氧基
[32]	6,7-二甲氧基	H	3-氮杂环丁烷-1-基甲基-4-甲氧基
[33]	6,7-二甲氧基	H	3-[(2R)-2-羟甲基吡咯烷-1-基甲基]-4-甲氧基
[34]	6,7-二甲氧基	H	4-甲氧基-3-[(N-甲基吡咯-2-基)甲氨基甲基]
[35]	6,7-二甲氧基	H	3-糠基氨基甲基-4-甲氧基
[36]	6,7-二甲氧基	H	4-甲氧基-3-吡啶-3-基甲氨基甲基
[37]	6,7-二甲氧基	3-甲氧基	3-二甲氨基甲基

[0747]

		基	
[38]	7- 乙氧基 -6- 甲氧基	3- 甲氧 基	3- 二甲氨基甲基

[0748] 注解 产物的特征性数据如下所示。[0749] 质谱: $M+H^+$ 507 和 509。

[0750] 1H NMR: ($DMSO-d_6$) 1.05 (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.1 (br s, 1H), (2.40–2.47 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.26 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.34 (br s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 521 和 523。

[0751] 1H NMR: ($DMSO-d_6$) 1.72 (s, 3H), 2.25 (brs, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.82 (brs, 1H), 4.91 (br s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 533 和 535。

[0752] 1H NMR: ($DMSO-d_6$) 0.09–0.14 (m, 2H), 0.38–0.44 (m, 2H), 0.89–0.97 (m, 1H), 2.42 (d, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.26 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 533 和 535。

[0753] 1H NMR: ($DMSO-d_6$) 1.06 (d, 3H), 2.07 (brs, 1H), 2.43–2.47 (m, 2H), 3.68–3.75 (m, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.5 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); 质谱: $M[+H^+]$ 537 和 539。

[0754] 1H NMR: ($DMSO-d_6$) 0.97 (d, 3H), 2.02 (br s, 1H), 2.6–2.68 (m, 1H), 3.24–3.33 (m, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.7–3.82 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.56 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 537 和 539。

[0755] 1H NMR: ($DMSO-d_6$) 1.99–2.06 (m, 2H), 3.18–3.24 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 519 和 521。

[0756] 1H NMR: ($DMSO-d_6$) 1.51–1.72 (m, 3H), 1.84–1.94 (m, 1H), 2.14–2.21 (m, 1H), 2.61–2.68 (m, 1H), 2.87–2.94 (m, 1H), 3.27–3.33 (m, 1H), 3.45–3.52 (m, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.06 (d, 1H), 4.43 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); 质谱: $M[+H^+]$ 563 和 565。

[0757] 1H NMR: ($DMSO-d_6$) 1.52–1.72 (m, 3H), 1.84–1.93 (m, 1H), 2.14–2.22 (m, 1H), 2.6–2.68 (m, 1H), 2.87–2.94 (m, 1H), 3.26–3.32 (m, 1H), 3.45–3.52 (m, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.07 (d, 1H), 4.42 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 563 和 565。

[0758] 1H NMR: ($DMSO-d_6$) 2.15 (brs, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.72 (s, 2H),

3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.87 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 572 和 574。

[0759] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 3.7 (s, 2H), 3.7–3.74 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.29 (d, 1H), 6.40 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.35 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 559 和 561。

[0760] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 2.75 (brs, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.36 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 570 和 572。

[0761] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 1.01 (t, 3H), 2.05 (br s, 1H), 2.47–2.51 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.09 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 491。

[0762] 如下制备用作原料的 N-(6-氟-3-甲酰基苯基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺:-

[0763] 用实施例 4 中与制备原料有关的部分描述的类似方法, 将 N-(6-氟-3-羟甲基苯基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺(上文实施例 3(2))氧化得到所需原料, 产率 64%; $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 3.73 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 10.6 (s, 1H)。

[0764] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 1.0 (t, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.34 (d, 1H), 2.37 (d, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.05 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.97 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 505。

[0765] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 0.98 (d, 6H), 1.86 (br s, 1H), 2.62–2.73 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.11 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.95 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 505。

[0766] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 1.68 (s, 3H), 2.25 (brs, 1H), 3.01 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.76–4.81 (m, 1H), 4.84–4.87 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 517。

[0767] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 0.04–0.1 (m, 2H), 0.35–0.41 (m, 2H), 0.82–0.92 (m, 1H), 2.05 (br s, 1H), 2.33 (d, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.09 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.95 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 517。

[0768] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 1.01 (d, 3H), 2.13 (brs, 1H), 2.38 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.65–3.71 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.45 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 521。

[0769] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 0.92 (d, 3H), 1.94 (brs, 1H), 2.55–2.63 (m, 1H), 3.22–3.3 (m, 2H),

3.62(d, 1H), 3.71(d, 1H), 3.78(d, 2H), 3.97(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.51(t, 1H), 7.11(m, 1H), 7.18(m, 1H), 7.27(d, 2H), 7.39(s, 1H), 7.45(d, 2H), 7.56(s, 1H), 7.85(m, 1H), 8.54(s, 1H), 9.96(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 521。

[0770] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 1.91-2.0(m, 2H), 3.05-3.11(m, 4H), 3.44(s, 2H), 3.78(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.99(s, 3H), 7.01(m, 1H), 7.17(m, 1H), 7.27(d, 2H), 7.39(s, 1H), 7.44(d, 2H), 7.56(s, 1H), 7.81(s, 1H), 8.54(s, 1H), 9.96(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 503。

[0771] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 1.5-1.65(m, 3H), 1.77-1.88(m, 1H), 2.09-2.15(m, 1H), 2.51-2.57(m, 1H), 2.73-2.8(m, 1H), 3.22-3.3(m, 2H), 3.36-3.48(m, 2H), 3.78(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.42(t, 1H), 7.08(m, 1H), 7.17(m, 1H), 7.27(d, 2H), 7.39(s, 1H), 7.44(d, 2H), 7.56(s, 1H), 7.81(m, 1H), 8.54(s, 1H), 9.96(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 547。

[0772] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 2.26(br s, 1H), 3.55(s, 3H), 3.56(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.78(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.99(s, 3H), 5.83-5.88(m, 2H), 6.61(m, 1H), 7.11(m, 1H), 7.19(m, 1H), 7.27(d, 2H), 7.39(s, 1H), 7.45(d, 2H), 7.56(s, 1H), 7.87(m, 1H), 8.54(s, 1H), 9.97(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 556。

[0773] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 3.62(s, 4H), 3.78(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.24(d, 1H), 6.38(m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.19(m, 1H), 7.27(d, 2H), 7.39(s, 1H), 7.45(d, 2H), 7.55(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.84(m, 1H), 8.54(s, 1H), 9.97(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 543。

[0774] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 3.63(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.78(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.99(s, 3H), 7.12(m, 1H), 7.2(m, 1H), 7.27(d, 2H), 7.33(m, 1H), 7.39(s, 1H), 7.45(d, 2H), 7.56(s, 1H), 7.75(m, 1H), 7.88(m, 1H), 8.43(m, 1H), 8.52(d, 1H), 8.54(s, 1H), 9.98(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 554。

[0775] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 1.01(t, 3H), 1.93(br s, 1H), 2.52(d, 1H), 2.55(d, 1H), 3.62(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.88(d, 1H), 7.26(d, 2H), 7.39(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.49(d, 1H), 7.54(m, 1H), 7.55(s, 1H), 8.53(s, 1H), 10.05(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 503。

[0776] 如下制备用作原料的 N-(3-甲酰基-4-甲氧基苯基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺:-

[0777] 用实施例 4 中与制备原料有关的部分描述的类似方法, 将 N-(3-羟甲基-4-甲氧基苯基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺(上文实施例 3(3))氧化得到所需原料, 产率 78%; $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 3.68(s, 2H), 3.9(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.99(s, 3H), 7.22(d, 1H), 7.26(d, 2H), 7.39(s, 1H), 7.44(d, 2H), 7.55(s, 1H), 7.88(m, 1H), 7.97(m, 1H), 8.53(s, 1H), 10.29(s, 1H), 10.34(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 474。

[0778] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 1.01(t, 3H), 2.12(s, 3H), 2.38(d, 1H), 2.41(d, 1H), 3.4(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.73(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.9(s, 1H), 7.26(d, 2H), 7.39(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.52(d, 1H), 7.55(s, 1H), 7.56(m, 1H), 8.54(s, 1H), 10.06(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 517。

[0779] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 1.0(d, 6H), 1.66(brs, 1H), 2.66-2.76(m, 1H), 3.63(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.88(d, 1H), 7.25(d, 2H), 7.39(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.49(d, 1H), 7.55(m, 1H), 7.56(s, 1H), 8.54(s, 1H), 10.05(s, 1H); 质谱:

M+H⁺517。

[0780] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 1.7 (s, 3H), 1.97 (br s, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.8 (brs, 1H), 4.89 (brs, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.05 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺529。

[0781] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 0.06-0.12 (m, 2H), 0.36-0.44 (m, 2H), 0.85-0.95 (m, 1H), 1.82 (brs, 1H), 2.38 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.88 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.05 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺529。

[0782] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 1.04 (d, 3H), 1.86 (brs, 1H), 2.39-2.45 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.05 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺533。

[0783] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 0.94 (d, 3H), 1.9 (brs, 1H), 2.57-2.64 (s, 1H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.26-3.33 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.69 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.52 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.05 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺533。

[0784] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 1.94-2.03 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.87 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.05 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺515。

[0785] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 1.5-1.69 (m, 3H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.1-2.18 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.87-2.93 (m, 1H), 3.25-3.33 (m, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.91 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.31 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.05 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺559。

[0786] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 1.99 (brs, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.62 (br s, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.86 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.05 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺568。

[0787] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 2.26 (brs, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.26 (d, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.53-7.57 (m, 3H), 8.53 (s, 1H), 10.06 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺555。

[0788] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 3.62 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.9 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.54-7.57 (m, 3H), 7.77 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 10.07 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺566。

[0789] ¹HNMR : (CDCl₃) 2.28 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.08 (s, 6H), 6.89 (s, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺503。

[0790] 如下制备用作原料的 N-(3-甲酰基苯基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯基]乙酰胺:-

[0791] 将 4-羟基-2-甲氧基苯甲醛 (5.57g)、苄基溴 (3.98ml)、碘化钾 (8.22g)、碳酸钾 (6.83g) 和 DMA (20ml) 的混合物搅拌并加热至 50℃ 2 小时。将所得混合物冷却和蒸发。残留物用硅胶柱层析纯化,用乙醚和乙酸乙酯的增极性混合物为洗脱剂。由此获得 4-苄氧基-2-甲氧基苯甲醛 (8.05g); $^1\text{H NMR}$: (CDCl₃) 3.88 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H), 7.81 (d, 1H)。

[0792] 将 4-甲苯磺酰基异腈 (3.33g) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (10ml) 中的溶液分批加入叔丁醇钾 (3.79g) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (50ml) 中的已被冷却至 -78℃ 的搅拌溶液内。加入 4-苄氧基-2-甲氧基苯甲醛 (3.9g) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (10ml) 中的溶液,同时保持反应混合物的温度为 -78℃。让所得混合物温热至环境温度并搅拌 1 小时。加入甲醇 (85ml), 将混合物加热至回流 2 小时。蒸发混合物,残留物用硅胶柱层析纯化,用二氯甲烷与乙酸乙酯的增极性混合物为洗脱剂。由此获得 2-(4-苄氧基-2-甲氧基苯基)乙腈 (3.46g); $^1\text{H NMR}$: (CDCl₃) 3.6 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.54 (m, 2H), 7.21-7.44 (m, 6H); 质谱: M+H⁺254。

[0793] 将如此获得的原料、6N 氢氧化钠水溶液 (40ml)、THF (40ml) 和甲醇 (40ml) 的混合物搅拌并加热至 85℃ 24 小时。蒸发浓缩混合物。加入 6N 盐酸溶液使残留的水混合物酸化至 pH 为 2,用二氯甲烷提取。将有机溶液经硫酸镁干燥并蒸发。由此获得 2-(4-苄氧基-2-甲氧基苯基)乙酸 (2.36g); $^1\text{H NMR}$: (CDCl₃) 3.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.53 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.31-7.44 (m, 5H); 质谱: M+H⁺272。

[0794] 用实施例 1 描述的类似方法,使 2-(4-苄氧基-2-甲氧基苯基)乙酸与 3-(1,1-二甲氧基甲基)苯胺反应得到 N-[3-(1,1-二甲氧基甲基)苯基]-2-(4-苄氧基-2-甲氧基苯基)乙酰胺,产率 51%。获得的化合物是二甲氧基乙缩醛和对应的醛的混合物。

[0795] 在 3 个氢气气压下将如此获得的化合物、10% 铂/碳催化剂、乙醇 (2ml) 和乙酸乙酯 (30ml) 的混合物搅拌 5 小时,得到 N-[3-(1,1-二甲氧基甲基)苯基]-2-(4-羟基-2-甲氧基苯基)乙酰胺。获得的这种化合物也是二甲氧基乙缩醛和对应的醛的化合物。

[0796] 使如此获得的化合物的混合物溶于二氯甲烷 (10ml) 中,依次加入 2% 硫酸水溶液 (10ml) 和三氟乙酸 (0.2ml)。在环境温度下将所得混合物搅拌 2 小时。将混合物用二氯甲烷提取,将有机相用硫酸镁干燥并蒸发。由此获得 N-(3-甲酰基苯基)-2-(4-羟基-2-甲氧基苯基)乙酰胺 (0.44g, 67%)。 $^1\text{H NMR}$: (CDCl₃) 3.66 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.44 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.83 (m, 2H), 9.96 (s, 1H); 质谱: M+H⁺286。

[0797] 用下文实施例 15 描述的类似方法,使如此获得的化合物的混合物与 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉反应。反应产物用硅胶柱层析纯化,用二氯甲烷和甲醇的增极性混合物为洗脱剂。由此获得 N-(3-甲酰基苯基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯基]乙酰胺,产率 67%; $^1\text{H NMR}$: (CDCl₃) 3.78 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.08 (m, 6H), 6.92 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.65 (s, 1H); 质谱: M+H⁺474。

[0798] $^1\text{H NMR}$: (CDCl₃) 1.59 (t, 3H), 2.22 (s, 6H), 3.39 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.93 (s, 3H),

4.07 (s, 3H), 4.29 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 517。

[0799] 如下制备用作原料的 N-(3-甲酰基苯基)-2-[4-(7-乙氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯基]乙酰胺:-

[0800] 用下文实施例 15 描述的类似方法,使 N-(3-甲酰基苯基)-2-(4-羟基-2-甲氧基苯基)乙酰胺混合物与 4-氯-7-乙氧基-6-甲氧基喹唑啉反应。反应产物用硅胶柱层析纯化,用二氯甲烷和甲醇的增极性混合物为洗脱剂。由此获得 N-(3-甲酰基苯基)-2-[4-(7-乙氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯基]乙酰胺,产率 79%; 质谱: $M+H^+$ 488。

[0801] 实施例 6

[0802] N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺

[0803] 将 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.101g) 和 2-羟基吡啶 N-氧化物 (0.059g) 依次加入 2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸 (0.15g)、2-氨基-5-二甲氨基吡啶 (0.073g)、二异丙基乙胺 (0.092ml) 和 DMF (2ml) 的搅拌混合物内,在环境温度下将所得混合物搅拌 16 小时。将所得反应混合物转移至 Waters ‘ β Basic Hypersil, 反相制备 HPLC 柱 (5 微米硅胶, 30mm 直径, 250mm 长度) 上,用水 (含 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的降极性混合物为洗脱剂洗脱。由此获得标题化合物 (0.148g); 1H NMR: (DMSO- d_6) 2.88 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.43 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 460。

[0804] 如下制备用作原料的 2-氨基-5-二甲氨基吡啶:-

[0805] 将二甲胺水溶液 (40%, 11.3ml) 加入 5-溴代-2-硝基吡啶 (6.1g) 在乙醇 (60ml) 中的搅拌混悬液内,将所得混合物加热至回流 16 小时。将混合物冷却至环境温度,将固体离析,用水洗涤并真空干燥。由此获得 5-二甲氨基-2-硝基吡啶 (4g); 1H NMR: (CDCl₃) 3.16 (s, 6H), 6.98 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.17 (m, 1H); 质谱: $M+H^+$ 168。

[0806] 在 5 个氢气气压下将如此获得的原料、氧化铂催化剂 (0.27g)、乙醇 (60ml) 和乙酸乙酯 (60ml) 的混合物搅拌 3 小时。滤除催化剂,蒸发滤液。由此获得 2-氨基-5-二甲氨基吡啶 (3g); 1H NMR: (CDCl₃) 2.83 (s, 6H), 4.08 (br s, 2H), 6.49 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.67 (m, 1H); 质谱: $M+H^+$ 138。

[0807] 实施例 7

[0808] N-(3-甲基吡啶-5-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺

[0809] 将 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.113g) 和 2-羟基吡啶 N-氧化物 (0.065g) 依次加入 2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸 (0.1g)、5-氨基-3-甲基吡啶 (0.058g)、二异丙基乙胺 (0.051ml) 和 DMA (1ml) 的搅拌混合物中,在环境温度下将所得混合物搅拌 16 小时。将所得反应混合物转移至 Waters ‘ β Basic Hypersil’ 反相制备 HPLC 柱 (5 微米硅胶, 30mm 直径, 250mm 长度) 上,用水 (含 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的降极性混合物为洗脱剂洗脱。由此获得标题化合物 (0.064g); 1H NMR: (DMSO- d_6) 2.18 (s,

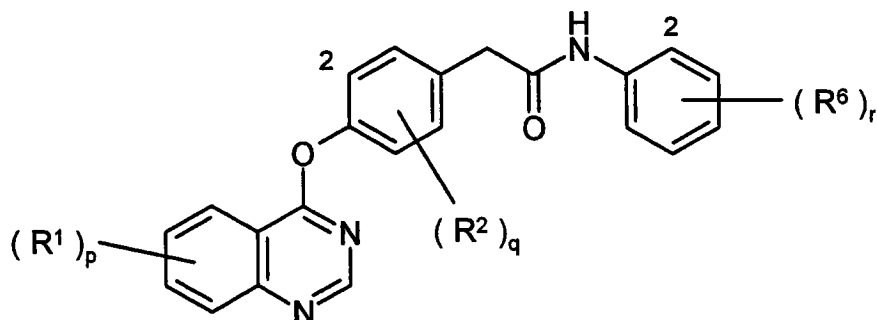
3H), 3.64 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.53 (br s, 1H), 11.99 (br s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 420。

[0810] 实施例 8

[0811] 用实施例 6 描述的类似方法, 使适当的 2- 苯基乙酸与适当的苯胺反应得到表 III 描述的化合物。除非另有说明, 否则每种苯胺、杂环胺或杂芳胺都是市售获得的原料。

[0812] 表 III

[0813]



[0814]

编号和注解	$(R^1)_p$	$(R^2)_q$	$(R^6)_r$
[1]	7- 乙氧基 -6- 甲氧基	H	3- 甲氧基
[2]	6- 甲氧基 -7- (2- 甲氧基乙氧基)	H	3- 甲氧基
[3]	6,7- 二甲氧基	H	2,4- 二甲氧基
[4]	7- 乙氧基 -6- 甲氧基	H	3- 羟甲基

[0815]

[5]	6- 甲氧基 -7- (2- 甲氧基乙氧基)	H	3- 羟甲基
[6]	6- 甲氧基 -7- (2- 羟基乙氧基)	H	3- 羟甲基
[7]	6,7- 二甲氧基	H	4- 噁唑 -5- 基

[0816] 注解

[0817] 用 DMA 作为溶剂。产物具有以下特征性数据:-

[0818] $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 1.59 (t, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.27 (brs, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.62 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 460。

[0819] 如下制备用作原料的 2-[4-(7- 乙氧基 -6- 甲氧基喹唑啉 -4- 基氧基) 苯基] 乙酸:-

[0820] 将偶氮二羧酸二乙酯 (0.673ml) 加入 4- 氯 -7- 羟基 -6- 甲氧基喹唑啉 (国际专利申请 W003/064413, 其中的实施例 4; 0.6g)、乙醇 (0.182ml)、三苯膦 (1.12g) 和二氯甲烷 (12ml) 的搅拌混合物内, 在环境温度下将所得混合物搅拌 10 分钟。蒸发混合物, 残留物用硅胶柱层析纯化, 用溶剂梯度为 17:3 至 4:1 的二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物为洗脱剂。由此获得为固体的 4- 氯 -7- 乙氧基 -6- 甲氧基喹唑啉 (0.391g); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 1.58 (t, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)。

[0821] 将固体的 4- 氯 -7- 乙氧基 -6- 甲氧基喹唑啉 (5g)、2-(4- 羟基苯基) 乙酸 (3.34g)、碳酸钾 (8.7g) 和 DMF (40ml) 的混合物搅拌并加热至 90°C 2 小时。将所得混合物冷却至环境温度, 用乙醚稀释。滤除固体, 使其溶于水。加入 6N 盐酸溶液使水溶液酸化至 pH 为

3,将所得沉淀物过滤离析,依次用水、乙酸乙酯和乙醚洗涤,并干燥。由此获得 2-[4-(7-乙氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸(6.8g);¹HNMR:(DMSO-d₆) 1.43(t,3H), 3.64(s,2H), 3.98(s,3H), 4.25(q,2H), 7.24(d,2H), 7.36(m,3H), 7.55(s,1H), 8.54(s,1H); 质谱:M+H⁺355。

[0822] 用 DMA 作为溶剂。产物具有以下特征性数据:-

[0823] ¹HNMR:(DMSO-d₆) 3.35(s,3H), 3.69(s,2H), 3.72(s,3H), 3.74-3.79(m,2H), 3.98(s,3H), 4.29-4.36(m,2H), 6.63(m,1H), 7.15(d,1H), 7.21(m,1H), 7.26(d,2H), 7.34(m,1H), 7.4(s,1H), 7.43(d,2H), 7.56(s,1H), 8.53(s,1H), 10.21(s,1H); 质谱:M+H⁺490。

[0824] 如下制备用作原料的 2-{4-[7-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酸:-

[0825] 用上文注解[1]中与制备原料有关的部分描述的那些类似方法,使 4-氯-7-羟基-6-甲氧基喹唑啉与 2-甲氧基乙醇反应得到 4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉,产率 100%;¹HNMR:(CDCl₃) 3.49(s,3H), 3.89(t,2H), 4.05(s,3H), 4.35(t,2H), 7.26(s,1H), 7.35(s,1H), 8.86(s,1H); 质谱:M+H⁺269;再使其与 2-(4-羟基苯基)乙酸反应得到所需原料,产率 99%;¹HNMR:(DMSO-d₆) 3.35(s,3H), 3.63(s,2H), 3.76(m,2H), 3.98(s,3H), 4.33(m,2H), 7.25(d,2H), 7.36(d,2H), 7.4(s,1H), 7.56(s,1H), 8.54(s,1H); 质谱:M+H⁺385。

[0826] 用 DMA 作为溶剂。产物具有以下特征性数据:-

[0827] ¹HNMR:(DMSO-d₆) 3.71-3.76(m,5H), 3.82(s,3H), 3.98(s,3H), 3.99(s,3H), 6.47(m,1H), 6.62(d,1H), 7.26(d,2H), 7.39(s,1H), 7.44(d,2H), 7.56(s,1H), 7.7(d,1H), 8.54(s,1H), 9.23(s,1H); 质谱:M+H⁺476。

[0828] 用 DMA 作为溶剂。产物具有以下特征性数据:-

[0829] ¹HNMR:(DMSO-d₆) 1.44(t,3H), 3.69(s,2H), 3.98(s,3H), 4.26(q,2H), 4.47(d,2H), 5.19(t,1H), 6.99(d,1H), 7.25(m,1H), 7.26(d,2H), 7.37(s,1H), 7.44(d,2H), 7.51(d,1H), 7.55(s,1H), 7.59(br s,1H), 8.52(s,1H), 10.20(s,1H); 质谱:M+H⁺460。

[0830] 用 DMA 作为溶剂。产物具有以下特征性数据:-

[0831] ¹HNMR:(DMSO-d₆) 3.35(s,3H), 3.7(s,2H), 3.74-3.79(m,2H), 3.98(s,3H), 4.3-4.36(m,2H), 4.47(d,2H), 5.2(t,1H), 6.99(d,1H), 7.25(m,1H), 7.27(d,2H), 7.41(s,1H), 7.45(d,2H), 7.51(d,1H), 7.56(s,1H), 7.59(s,1H), 8.53(s,1H), 10.21(s,1H); 质谱:M+H⁺490。

[0832] 用 DMA 作为溶剂。产物具有以下特征性数据:-

[0833] ¹HNMR:(DMSO-d₆) 3.69(s,2H), 3.82(m,2H), 3.98(s,3H), 4.22(m,2H), 4.46(d,2H), 4.98(t,1H), 5.19(t,1H), 6.98(d,1H), 7.26(m,3H), 7.39(s,1H), 7.44(d,2H), 7.51(d,1H), 7.57(d,2H), 8.52(s,1H), 10.21(s,1H); 质谱:M-H⁻474。

[0834] 如下制备用作原料的 2-{4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酸:-

[0835] 将偶氮二羧酸二叔丁酯(16.42g)分批加入 4-氯-7-羟基-6-甲氧基喹唑啉(10g)、2-(2-羟基乙氧基)四氢吡喃(7.72ml)、三苯膦(18.71g)和二氯甲烷(500ml)的冷却至约 5℃的搅拌混合物内。在环境温度下将所得混合物搅拌 2.5 小时。蒸发混合物,残留

物用乙醚研磨。将沉淀的三苯膦氧化物过滤分离,蒸发滤液。残留物用硅胶柱层析纯化,用石油醚(沸点 40-60℃)和乙酸乙酯的增极性混合物为洗脱剂。由此获得 4-氯-6-甲氧基-7-(2-四氢吡喃-2-基氧基乙氧基)喹唑啉(10g)。

[0836] 用上文注解 [1] 中与制备原料有关的部分描述的类似方法,使 4-氯-6-甲氧基-7-(2-四氢吡喃-2-基氧基乙氧基)喹唑啉与 2-(4-羟基苯基)乙酸反应得到 2-{4-[6-甲氧基-7-(2-四氢吡喃-2-基氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酸,产率 74 %; ^1HMR : (DMSO d_6) 1.5 (m, 4H), 1.7 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.6 (s, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.7 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 455。

[0837] 将如此获得的原料(9g)、冰乙酸(86ml)、水(50ml)和 THF(14ml)的混合物搅拌并加热至 45℃ 3 小时。将反应混合物倾入水(850ml)中,加入 2N 氢氧化钠水溶液使混合物碱化至 pH3.5。将所得固体离析,用乙醚洗涤并在 40℃ 真空干燥。由此获得 2-{4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酸(5.8g),它不需进一步纯化即可使用; 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 371。

[0838] 用 DMA 作为溶剂。产物具有以下特征性数据:-

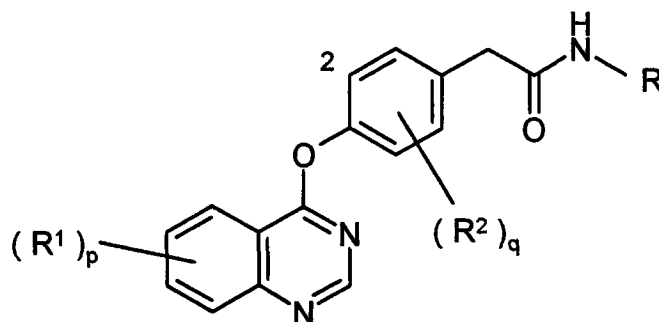
[0839] ^1HMR : (DMSO d_6) 3.73 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.4 (s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 483。

[0840] 实施例 9

[0841] 用实施例 6 描述的类似方法,使适当的 2-苯基乙酸与适当的苯胺、杂环胺或杂芳胺反应得到表 IV 描述的化合物。对于以下化合物 [1]-[23]、[26]-[28]、[31]-[33]、[35]-[55] 和 [57]-[81],用 DMA 代替 DMF 作为反应溶剂。除非另有说明,否则每种苯胺、杂环胺和杂芳胺都是市售获得的原料。

[0842] 表 IV

[0843]



[0844]

编号和注解	(R ¹) _p	(R ²) _q	R
[1]	7-乙氧基-6-甲氧基	H	2,3-亚甲二氧基苯基
[2]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	2,3-亚甲二氧基苯基
[3]	7-乙氧基-6-甲氧基	H	3,4-亚甲二氧基苯基
[4]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	3,4-亚甲二氧基苯基

[5]	7- 乙氧基 -6- 甲氧基	H	2,3- 亚乙二氧基苯基
[6]	6- 甲氧基 -7-(2- 甲氧基乙氧基)	H	2,3- 亚乙二氧基苯基
[7]	6,7- 二-(2- 甲氧基乙氧基)	H	2,3- 亚乙二氧基苯基
[8]	7- 乙氧基 -6- 甲氧基	H	3,4- 亚乙二氧基苯基
[9]	6- 甲氧基 -7-(2- 甲氧基乙氧基)	H	3,4- 亚乙二氧基苯基
[10]	6- 甲氧基 -7-(2- 甲氧基乙	H	3- 氧代 -1,3- 二氢异苯并

[0845]

	氧基)		呋喃 -5- 基
[11]	6,7- 二甲氧基	H	2- 氧代二氢吡啶 -5- 基
[12]	6,7- 二甲氧基	H	2- 氧代二氢吡啶 -6- 基
[13]	6,7- 二甲氧基	H	1,3- 二氧代异二氢吡啶 -5- 基
[14]	6,7- 二甲氧基	H	2- 甲基 -1,3- 二氧代异二氢吡啶 -5- 基
[15]	6,7- 二甲氧基	H	2- 氧代 -2,3- 二氢苯并咪唑 -5- 基
[16]	6,7- 二甲氧基	H	2- 噻唑基
[17]	6,7- 二甲氧基	H	4- 甲基噻唑 -2- 基
[18]	6,7- 二甲氧基	H	5- 甲基噻唑 -2- 基
[19]	7- 乙氧基 -6- 甲氧基	H	4- 甲基噻唑 -2- 基
[20]	6- 甲氧基 -7-(2- 甲氧基乙氧基)	H	4- 甲基噻唑 -2- 基
[21]	7- 乙氧基 -6- 甲氧基	H	5- 甲基噻唑 -2- 基
[22]	6- 甲氧基 -7-(2- 甲氧基乙氧基)	H	5- 甲基噻唑 -2- 基
[23]	6,7- 二-(2- 甲氧基乙氧基)	H	5- 甲基噻唑 -2- 基
[24]	6,7- 二甲氧基	2- 氟代	5- 甲基噻唑 -2- 基
[25]	6,7- 二-(2- 甲氧基乙氧基)	2- 氟代	5- 甲基噻唑 -2- 基
[26]	6,7- 二甲氧基	H	4,5- 二甲基噻唑 -2- 基
[27]	6- 甲氧基 -7-(2- 甲氧基乙氧基)	H	5- 氰基噻唑 -2- 基
[28]	6,7- 二甲氧基	H	5- 乙酰基 -4- 甲基噻唑 -2- 基
[29]	6,7- 二甲氧基	2- 氟代	5- 氰基噻唑 -2- 基

[0846]

[30]	6- 甲氧基 -7-(2- 羟基乙氧基)	2- 氟代	5- 氰基噻唑 -2- 基
[31]	6,7- 二甲氧基	H	5- 甲基异噻唑 -3- 基
[32]	7- 乙氧基 -6- 甲氧基	H	5- 甲基异噻唑 -3- 基
[33]	6- 甲氧基 -7-(2- 甲氧基乙氧基)	H	5- 甲基异噻唑 -3- 基
[34]	6,7- 二甲氧基	2- 氟代	4,5- 二甲基咪唑 -2- 基
[35]	7- 乙氧基 -6- 甲氧基	H	3- 甲基吡唑 -5- 基
[36]	6,7- 二甲氧基	H	3- 异丙基吡唑 -5- 基
[37]	6,7- 二甲氧基	H	3- 乙基吡唑 -5- 基
[38]	6,7- 二甲氧基	H	3- 叔 - 丁基吡唑 -5- 基
[39]	6,7- 二甲氧基	H	3- 环丙基吡唑 -5- 基
[40]	6,7- 二甲氧基	H	1- 乙基吡唑 -5- 基

[41]	6,7-二甲氧基	H	1-乙基吡唑-3-基
[42]	6,7-二甲氧基	H	1,5-二甲基吡唑-3-基
[43]	6,7-二甲氧基	H	3-环丙基-1-甲基吡唑-5-基
[44]	6,7-二甲氧基	H	3-(2-呋喃基)吡唑-5-基
[45]	6-甲氧基-7-(2-羟基乙氧基)	2-氟代	3-乙基吡唑-5-基
[46]	6,7-二甲氧基	H	1-甲基吡唑-4-基
[47]	6,7-二甲氧基	H	1-乙基吡唑-4-基
[48]	6,7-二甲氧基	H	1-异丙基吡唑-4-基
[49]	7-乙氧基-6-甲氧基	H	1-异丙基吡唑-4-基
[50]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	1-异丙基吡唑-4-基
[51]	6,7-二甲氧基	H	5-吡啶基

[0847]

[52]	7-乙氧基-6-甲氧基	H	5-吡啶基
[53]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	5-吡啶基
[54]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	1-甲基吡啶-5-基
[55]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	1-甲基吡啶-5-基
[56]	6,7-二甲氧基	2-氟代	1-甲基吡啶-5-基
[57]	6,7-二甲氧基	H	6-吡啶基
[58]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-吡啶基
[59]	6,7-二甲氧基	H	5-吡啶基
[60]	7-乙氧基-6-甲氧基	H	5-吡啶基
[61]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	5-吡啶基
[62]	6,7-二甲氧基	H	7-吡啶基
[63]	6,7-二甲氧基	H	5-苯并三唑基
[64]	6,7-二甲氧基	H	1H-苯并咪唑-6-基
[65]	6,7-二甲氧基	H	6-苯并噻唑基
[66]	6,7-二甲氧基	H	2-甲基苯并噻唑-5-基
[67]	6,7-二甲氧基	H	1H-苯并咪唑-2-基
[68]	6,7-二甲氧基	H	1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基
[69]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基
[70]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基
[71]	6,7-二甲氧基	H	2-喹啉基

[0848]

[72]	7-乙氧基-6-甲氧基	H	1-异喹啉基
[73]	6,7-二甲氧基	H	3-异喹啉基
[74]	6,7-二甲氧基	H	2-甲基喹啉-6-基
[75]	7-乙氧基-6-甲氧基	H	6-喹啉基
[76]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-喹啉基
[77]	6,7-二甲氧基	H	6-喹喔啉基

[78]	7- 乙氧基 -6- 甲氧基	H	6- 喹啉基
[79]	6- 甲氧基 -7-(2- 甲氧基乙氧基)	H	6- 喹啉基
[80]	6,7- 二甲氧基	H	2,6- 蔡啶 -3- 基
[81]	6,7- 二甲氧基	H	1,7- 蔡啶 -6- 基
[82]	6,7- 二甲氧基	H	3- 吡啶基

[0849] 注解产物的特征性数据如下所示。

[0850] $^1\text{H NMR}$: (DMSO d_6) 1.44 (t, 3H), 3.74 (s, 1H), 4.26 (q, 2H), 6.05 (s, 2H) 6.72 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 474。

[0851] 2,3- 亚甲二氧基苯胺在 *J. Med. Chem.* . . , 1979, 22, 1354 中描述。

[0852] $^1\text{H NMR}$: (DMSO d_6) 3.35 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.75-3.79 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.3-4.36 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.96 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 504。

[0853] $^1\text{H NMR}$: (DMSO d_6) 1.44 (t, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.13 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 474。

[0854] 3,4- 亚甲二氧基苯胺在欧洲专利申请号 0549263 的实施例 3 中描述。

[0855] $^1\text{H NMR}$: (DMSO d_6) 3.35 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.74-3.79 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.3-4.36 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.14 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 504。

[0856] $^1\text{H NMR}$: (CDCl $_3$) 1.59 (t, 3H), 3.8 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.22-4.3 (m, 4H), 4.31 (q, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.36 (brs, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.6 (br s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 488。

[0857] 2,3- 亚乙二氧基苯胺在 *J. Med. Chem.* , 1995, 38, 4044 中描述。

[0858] $^1\text{H NMR}$: (DMSO d_6) 3.35 (s, 3H), 3.74-3.78 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.3-3.36 (m, 4H), 6.62 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.41 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 518。

[0859] $^1\text{H NMR}$: (DMSO d_6) 3.36 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.74-3.81 (m, 4H), 4.16-4.24 (m, 4H), 4.29-4.38 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.05 (brs, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 562。

[0860] 如下制备用作原料的 2-{4-[6,7- 二 -(2- 甲氧基乙氧基) 喹啉 -4- 基氧基] 苯基} 乙酸 :-

[0861] 用实施例 8 中表 III 下面注解 [1] 中与制备原料有关的部分描述的那些类似方法, 使 4- 氯 -6,7- 二 -(2- 甲氧基乙氧基) 喹啉 (国际专利申请 W001/021596) 与 2-(4- 羟基苯基) 乙酸反应得到所需原料, 产率 60%; $^1\text{H NMR}$: (DMSO d_6) 3.35 (s, 6H), 3.76 (m, 4H), 4.34 (m, 4H), 7.25 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.54 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 429。

[0862] $^1\text{H NMR}$: (CDCl $_3$) 1.59 (t, 3H), 3.78 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.2-4.26 (m, 4H), 4.3 (q, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.33 (s, 1H),

7.46(d, 2H), 7.56(s, 1H), 8.59(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 488。

[0863] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.35(s, 3H), 3.64(s, 2H), 3.74–3.79(m, 2H), 3.98(s, 3H), 4.16–4.24(m, 4H), 4.3–4.36(m, 2H), 6.78(d, 1H), 6.99(m, 1H), 7.24–7.28(d, 3H), 7.39–7.44(m, 3H), 7.56(s, 1H), 8.56(s, 1H), 10.05(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 518。

[0864] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.35(s, 3H), 3.74–3.78(m, 4H), 3.98(s, 3H), 4.31–4.36(m, 2H), 5.38(s, 2H), 7.28(s, 2H), 7.41(s, 1H), 7.46(d, 2H), 7.56(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.86(m, 1H), 8.24(d, 1H), 8.53(s, 1H), 10.6(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 516。

[0865] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.46(s, 2H), 3.66(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.75(d, 1H), 7.26(d, 2H), 7.36(m, 1H), 7.39(s, 1H), 7.44(d, 2H), 7.54(s, 1H), 7.56(s, 1H), 8.54(s, 1H), 10.7(s, 1H), 10.3(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 471。

[0866] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.4(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.99(s, 3H), 7.06(m, 1H), 7.12(d, 1H), 7.27(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.39(s, 1H), 7.44(d, 2H), 7.56(s, 1H), 8.54(s, 1H), 10.18(s, 1H), 10.38(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 471。

[0867] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.79(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.22(brs, 1H), 7.28(s, 2H), 7.39(s, 1H), 7.46(d, 2H), 7.56(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.90(m, 1H), 8.18(d, 1H), 8.54(s, 1H), 10.83(br s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 485。

[0868] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.01(s, 3H), 3.79(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.99(s, 3H), 7.28(d, 2H), 7.39(s, 1H), 7.45(d, 2H), 7.55(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.89(m, 1H), 8.22(d, 1H), 8.53(s, 1H), 10.82(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 499。

[0869] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.67(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.84(d, 1H), 7.04(m, 1H), 7.26(d, 2H), 7.39(s, 1H), 7.44(d, 2H), 7.48(d, 1H), 7.56(s, 1H), 8.54(s, 1H), 10.08(s, 1H), 10.49(s, 1H), 10.56(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 472。

[0870] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.8(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.99(s, 3H), 7.22(d, 1H), 7.27(d, 2H), 7.39(s, 1H), 7.44(d, 2H), 7.49(d, 1H), 7.55(s, 1H), 8.54(s, 1H); 质谱: $M-H$ 421。

[0871] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.27(s, 3H), 3.79(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.75(d, 1H), 7.27(d, 2H), 7.39(s, 1H), 7.45(d, 2H), 7.55(s, 1H), 8.54(s, 1H), 12.32(brs, 1H); 质谱: $M+H^+$ 437。

[0872] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.33(s, 3H), 3.79(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.99(s, 3H), 7.14(s, 1H), 7.27(d, 2H), 7.39(s, 1H), 7.42(d, 2H), 7.55(s, 1H), 8.54(s, 1H), 12.20(brs, 1H); 质谱: $M+H^+$ 437。

[0873] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.44(t, 3H), 2.27(s, 3H), 3.9(s, 2H), 3.98(s, 3H), 4.26(q, 2H), 6.76(d, 1H), 7.27(d, 2H), 7.36(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.55(s, 1H), 8.53(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 451。

[0874] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.27(s, 3H), 3.35(s, 3H), 3.75–3.78(m, 2H), 3.8(s, 2H), 3.98(s, 3H), 4.31–4.35(m, 2H), 6.76(s, 1H), 7.28(d, 2H), 7.41(s, 1H), 7.44(d, 2H), 7.56(s, 1H), 8.53(s, 1H), 12.32(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 481。

[0875] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.44(t, 3H), 2.34(s, 3H), 3.8(s, 2H), 3.98(s, 3H), 4.26(q, 2H), 7.15(s, 1H), 7.27(d, 2H), 7.37(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.55(s, 1H), 8.53(s, 1H), 12.2(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 481。

[0876] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.34 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.74–3.79 (m, 2H), 3.8 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.3–4.36 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.2 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 481。

[0877] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.33 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.72–3.79 (m, 4H), 3.8 (s, 2H), 4.29–4.37 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.2 (brs, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 525。

[0878] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.35 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 8.6 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}-\text{H}^-$ 453。

[0879] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.35 (s, 3H), 3.36 (s, 6H), 3.75 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 4.35 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 543。

[0880] 如下制备用作原料的 2-{3- 氟 -4-[6,7- 二 -(2- 甲氧基乙氧基) 喹唑啉 -4- 基氧基] 苯基} 乙酸 :-

[0881] 用实施例 8 中表 III 下面注解 [1] 中与制备原料有关的部分描述的类似方法, 使 4- 氯 -6,7- 二 -(2- 甲氧基乙氧基) 喹唑啉与 2-(3- 氟 -4- 羟基苯基) 乙酸反应得到 2-{3- 氟 -4-[6,7- 二 -(2- 甲氧基乙氧基) 喹唑啉 -4- 基氧基] 苯基} 乙酸, 产率 41%; 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 447。

[0882] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.17 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.32 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.12 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 451。

[0883] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.35 (s, 3H), 3.75–3.79 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.31–4.36 (m, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 13.21 (brs, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 492。

[0884] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.47 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.76 (br s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 479。

[0885] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.91 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.53 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 448。

[0886] 反应物为 2- 氨基 -5- 氰基噻唑和 2-{3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-(2- 四氢吡喃 -2- 基氧基乙氧基) 喹唑啉 -4- 基氧基] 苯基} 乙酸, 在微波炉中将反应混合物加热至 130°C 5 分钟。蒸发溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷和甲醇的增极性混合物为洗脱剂。在环境温度下将如此获得的原料 (0.182g)、2M 盐酸的 1,4- 二氧六环溶液 (2ml) 和二氯甲烷 (3ml) 的混合物搅拌 15 分钟。蒸发所得混合物, 残留物用制备 HPLC 纯化, 用 Water's 'Xterra' 反相柱以及水和乙腈的降极性混合物为洗脱剂。蒸发溶剂, 残留物用乙醚研磨得到固体状所需产物 (0.016g), 它具有以下特征性数据 :-

[0887] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.8 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 496。

[0888] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) 2.37 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 11.18 (br s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 421。

[0889] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.44 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.26 (q, 2H),

6. 63 (s, 1H), 7. 26 (d, 2H), 7. 37 (s, 1H), 7. 42 (d, 2H), 7. 55 (s, 1H), 8. 53 (s, 1H), 11. 18 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 435。

[0890] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2. 33 (s, 3H), 3. 35 (s, 3H), 3. 73 (s, 2H), 3. 75–3. 78 (m, 2H), 3. 98 (s, 3H), 4. 3–4. 36 (m, 2H), 6. 63 (s, 1H), 7. 27 (d, 2H), 7. 41 (s, 1H), 7. 42 (d, 2H), 7. 56 (s, 1H), 8. 53 (s, 1H), 11. 18 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 465。

[0891] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2. 0 (s, 6H), 3. 65 (s, 2H), 3. 97 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 7. 25 (d, 2H), 7. 4 (s, 1H), 7. 45 (d, 2H), 7. 55 (s, 1H), 8. 55 (s, 1H), 11. 09 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 434。

[0892] 如下制备用作原料的 2-氨基-4,5-二甲基咪唑:-

[0893] 在环境温度下将 3-溴代丁-2-酮 (5g)、1-乙酰胍 (10g) 和 DMF (100ml) 的混合物搅拌 7 天。通过真空蒸发浓缩所得混合物, 将水加入残留物中。将沉淀物过滤收集并真空干燥。由此获得 N-(4,5-二甲基咪唑-2-基) 乙酰胺 (1.92g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1. 98 (s, 6H), 2. 0 (s, 3H)。

[0894] 将如此获得的原料、浓硫酸 (1ml)、甲醇 (50ml) 和水 (50ml) 的混合物加热至回流 3 天。蒸发甲醇, 加入 2N 氢氧化钠水溶液使残留的酸性水溶液碱化至 pH9。蒸发所得混合物, 残留物用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷与饱和甲醇的氨水溶液的增极性溶剂混合物洗脱。由此获得所需原料 (0.54g)。

[0895] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1. 44 (t, 3H), 2. 18 (s, 3H), 3. 64 (s, 2H), 3. 98 (s, 3H), 4. 26 (q, 2H), 6. 27 (s, 1H), 7. 24 (d, 2H), 7. 36 (s, 1H), 7. 42 (d, 2H), 7. 55 (s, 1H), 8. 53 (s, 1H), 10. 52 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 434。

[0896] $^1\text{H NMR}$: ($\text{DMSO-d}_6+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1. 2 (d, 6H), 2. 86–2. 96 (m, 1H), 3. 66 (s, 2H), 3. 98 (s, 3H), 4. 0 (s, 3H), 6. 3 (s, 1H), 7. 25 (d, 2H), 7. 38 (s, 1H), 7. 44 (d, 2H), 7. 56 (s, 1H), 8. 54 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 448。

[0897] 如下制备用作原料的 5-氨基-3-异丙基-1H-吡唑:-

[0898] 将乙腈 (1.17ml) 滴加入正丁锂 (1.6M 在己烷中, 14.06ml) 的搅拌溶液内, 该溶液已被冷却至 -78°C , 在该温度下将混合物搅拌 1 小时。滴加异丁酸乙酯 (1.5ml), 让反应介质温热至 -45°C 并在该温度下搅拌 2 小时。加入 2N 盐酸溶液使所得混合物酸化至 pH2, 蒸发浓缩。用二氯甲烷提取残留物, 将有机提取物用硫酸镁干燥并蒸发。由此获得 4-甲基-3-氧代戊腈 (1.22g); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 1. 18 (d, 6H), 2. 82 (m, 1H), 3. 52 (s, 2H)。

[0899] 在 70°C 将一部分如此获得的原料 (0.6g)、水合肼 (0.288ml) 和乙醇 (45ml) 的混合物加热 12 小时。蒸发溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷和甲醇的 19:1 混合物为洗脱剂。由此获得所需原料 (0.574g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1. 13 (d, 6H), 2. 76 (m, 1H), 4. 31 (br s, 2H), 5. 17 (br s, 1H), 11. 05 (br s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 126。

[0900] $^1\text{H NMR}$: ($\text{DMSO-d}_6+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1. 17 (t, 3H), 2. 57 (q, 2H), 3. 67 (s, 2H), 3. 98 (s, 3H), 4. 0 (s, 3H), 6. 31 (s, 1H), 7. 25 (d, 2H), 7. 38 (s, 1H), 7. 44 (d, 2H), 7. 56 (s, 1H), 8. 55 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 434。

[0901] 如下制备用作原料的 5-氨基-3-乙基-1H-吡唑:-

[0902] 用刚刚上文注解 [36] 中与制备原料有关的部分描述的那些类似方法, 使丙酸乙酯与乙腈反应得到 3-氧代戊腈, 产率 80%; $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 1. 14 (t, 3H), 2. 66 (q, 2H), 3. 46 (s, 2H); 再使其与水合肼反应得到所需原料, 产率 51%; $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1. 04 (t, 3H),

2.41 (q, 2H), 4.4 (br s, 2H)。

[0903] 将反应产物用硅胶柱层析纯化,用乙酸乙酯和甲醇的增极性混合物为洗脱剂,特征性数据如下: $^1\text{H NMR}$:(DMSO- d_6) 1.24 (s, 9H), 3.63 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.28 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H);质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 462。

[0904] 如下制备用作原料的 5-氨基-3-叔-丁基-1H-吡唑:-

[0905] 用刚刚上文注解 [36] 中与制备原料有关的部分描述的那些类似方法,使新戊酸乙酯与乙腈反应得到 4,4-二甲基-3-氧代戊腈,再使其与水合肼反应得到所需原料。

[0906] $^1\text{H NMR}$:(DMSO- d_6 +CF₃CO₂D) 0.63-0.69 (m, 2H), 0.88-0.94 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.96 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H);质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 446。

[0907] 如下制备用作原料的 5-氨基-3-环丙基-1H-吡唑:-

[0908] 用刚刚上文注解 [36] 中与制备原料有关的部分描述的那些类似方法,使环丙烷-1-羧酸乙酯与乙腈反应得到环丙基氰基甲基酮,再使其与水合肼反应得到所需原料。

[0909] 反应产物用硅胶柱层析纯化,用乙酸乙酯和甲醇的增极性混合物为洗脱剂,获得以下特征性数据: $^1\text{H NMR}$:(DMSO- d_6) 1.26 (t, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 6.2 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.11 (s, 1H);质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 434。

[0910] 反应产物用硅胶柱层析纯化,用乙酸乙酯和甲醇的增极性混合物为洗脱剂,获得以下特征性数据: $^1\text{H NMR}$:(DMSO- d_6) 1.34 (t, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.03 (q, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.7 (s, 1H);质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 434。

[0911] 用作原料的 3-氨基-1-乙基-1H-吡唑描述于 Chemical Abstracts, 1975, 82, 156172)。

[0912] $^1\text{H NMR}$:(DMSO- d_6) 2.2 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.53 (s, 1H);质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 434。

[0913] 用作原料的 3-氨基-1,5-二甲基-1H-吡唑描述于 J. Heterocyclic Chem., 1982, 19, 1267。

[0914] $^1\text{H NMR}$:(DMSO- d_6) 0.55-0.6 (m, 2H), 0.76-0.83 (m, 2H), 1.73-1.8 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.1 (s, 1H);质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 460。

[0915] 如下制备用作原料的 5-氨基-3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑:-

[0916] 用刚刚上文注解 [36] 中与制备原料有关的部分描述的那些类似方法,使环丙烷-1-羧酸乙酯与乙腈反应得到环丙基氰基甲基酮,再使其与 1-甲基肼水合物反应得到所需原料。

[0917] 反应产物用硅胶柱层析纯化,用乙酸乙酯和甲醇的增极性混合物为洗脱剂,获得以下特征性数据: $^1\text{H NMR}$:(DMSO- d_6) 1.24 (s, 9H), 3.63 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.28 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.57 (brs,

1H); 质谱: $M+H^+$ 472。

[0918] 反应物为 5-氨基-3-乙基-1H-吡唑 (0.19g) 和 2-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-四氢吡喃-2-基氧基乙氧基) 喹唑啉-4-基氧基] 苯基} 乙酸 (0.62g), 将反应混合物加热至 50℃ 2.5 小时。蒸发溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷和甲醇的增极性混合物为洗脱剂。使如此获得的原料 (0.46g) 溶于二氯甲烷 (6ml) 中, 将溶液冷却至 0℃。滴加 2M 盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (2ml), 将反应混合物在 0℃ 搅拌 10 分钟并在环境温度下搅拌 30 分钟。蒸发所得混合物, 残留物用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷和甲醇的增极性混合物为洗脱剂。由此获得所需产物 (0.21g), 它具有以下特征性数据: $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.3 (t, 3H), 2.55 (q, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 6.3 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.6 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 482。

[0919] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.62 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.2 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 420。

[0920] 如下制备用作原料的 4-氨基-1-甲基-1H-吡唑:-

[0921] 4-硝基吡唑购自 N.D.Zelinsky Institute, Organic Chemistry, Leninsky prospect 47, 117913 Moscow B-334, Russia。该化合物也可如下制备:-

[0922] 将发烟硝酸 (9.5ml) 滴加入吡唑 (13.6g) 在冰乙酸 (51ml) 中的搅拌溶液内, 该溶液已用冰-盐浴冷却至 -10℃。形成大部分沉淀物。滴加乙酸酐 (27ml), 在环境温度下将所得混合物搅拌 2.5 小时。将混合物倾至冰上, 加入碳酸钾使混合物的酸度降低至 pH5。过滤离析沉淀物。使所得固体溶于水中, 用乙醚提取水溶液。将有机溶液用硫酸镁干燥并过滤。将石油醚 (沸点 60-80℃, 50ml) 加入蒸发浓缩至约 50ml 体积的滤液内。过滤离析形成沉淀物。考虑该固体为 1-硝基吡唑 (20.6g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 6.71 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)。该化合物可能容易爆炸, 应当谨慎操作。

[0923] 将浓硫酸 (80ml) 滴加入已在冰浴中冷却的 1-硝基吡唑 (20.3g) 的搅拌样品内。将所得混合物搅拌 16 小时并让其温热至环境温度。将混合物倾至冰上并搅拌 20 分钟。离析所得固体, 用水洗涤。将滤液用碳酸钾中和并用乙醚提取。将回收的固体加入乙醚溶液内, 所得溶液用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤。将石油醚 (沸点 60-80℃) 加入已被蒸发浓缩至约 50ml 体积的滤液内。过滤离析形成沉淀物。由此获得 4-硝基吡唑 (16g); $^1\text{H NMR}$: ($\text{DMSO-d}_6+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) 8.57 (s, 2H)。

[0924] 将硫酸二甲酯 (5ml) 缓慢加入 4-硝基吡唑 (2g) 在 1N 氢氧化钠水溶液 (20ml) 中的搅拌溶液内, 该溶液已被温热至 30℃, 在环境温度下将所得混合物搅拌 48 小时。将混合物冷却至环境温度, 离析沉淀物, 用冷水洗涤并真空干燥。由此获得 1-甲基-4-硝基-1H-吡唑 (1.5g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.91 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)。

[0925] 在 3 个氢气气压下将部分如此获得的原料 (0.7g)、氧化铂 (0.05g)、乙酸乙酯 (5ml) 和乙醇 (15ml) 的混合物搅拌 2 小时。过滤除去催化剂, 蒸发滤液。由此获得所需原料 (0.6g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.64 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.97 (s, 1H)。

[0926] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.32 (t, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.07 (q, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.21 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 434。

[0927] 如下制备用作原料的 4-氨基-1-乙基-1H-吡唑:-

[0928] 将硫酸二乙酯 (5.23ml) 缓慢加入 4-硝基吡唑 (2.26g) 在 1N 氢氧化钠水溶液 (22ml) 中的搅拌溶液内, 该溶液已被温热至 30℃, 在该温度下将所得混合物搅拌 48 小时。将混合物冷却至环境温度, 离析沉淀物, 用冷水洗涤并真空干燥。由此获得 1-乙基-4-硝基-1H-吡唑 (1.71g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 1.4 (t, 3H), 4.2 (q, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)。

[0929] 用刚刚上文注解 [46] 中与制备原料有关的部分描述的类似方法, 使如此获得的原料经氧化铂氢化。由此获得所需原料, 产率 89%; $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 1.27 (t, 3H), 3.77 (br s, 2H), 3.92 (q, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.01 (s, 1H)。

[0930] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 1.39 (d, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.39-4.49 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.54 (s, 1H); 质谱: M+H⁺448。

[0931] 如下制备用作原料的 4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑:-

[0932] 将 4-硝基吡唑 (1.13g)、异丙基碘 (1ml)、碳酸钾 (1.38g) 和 DMF (30ml) 的混合物搅拌并加热至 70℃ 2 小时。将所得混合物倾入水中, 离析沉淀物, 用水洗涤并真空干燥。由此获得 1-异丙基-4-硝基-1H-吡唑 (0.845g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 1.44 (d, 6H), 4.59 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.93 (s, 1H)。

[0933] 在 3 个氢气气压下将部分如此获得的原料 (0.8g)、氧化铂 (0.1g)、乙酸乙酯 (10ml) 和乙醇 (30ml) 的混合物搅拌 2 小时。过滤除去催化剂, 蒸发滤液。由此获得无色油状的所需原料 (0.607g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 1.31 (d, 6H), 3.76 (br s, 2H), 4.27 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.03 (s, 1H)。

[0934] 反应产物用硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯和甲醇的增极性混合物为洗脱剂, 获得以下特征性数据: $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 1.37 (d, 6H), 1.43 (t, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 4.44 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.52 (s, 1H); 质谱: M+H⁺462。

[0935] 反应产物用硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯和甲醇的增极性混合物为洗脱剂, 获得以下特征性数据: $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 1.37 (d, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.33 (t, 2H), 4.43 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.21 (s, 1H); 质谱: M+H⁺492。

[0936] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 3.71 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.35 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 11.02 (s, 1H); 质谱: M+H⁺455。

[0937] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 1.44 (t, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 6.37 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 11.0 (s, 1H); 质谱: M+H⁺469。

[0938] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 3.35 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.74-3.79 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.3-4.36 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 11.0 (s, 1H); 质谱: M+H⁺499。

[0939] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 3.35 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.75-3.78 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.31-4.35 (m, 2H), 6.36 (d, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.37 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (d,

2H), 7.57 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 513。

[0940] 如下制备用作原料的 5-氨基-1-甲基咪唑:-

[0941] 将氢化钠 (60% 分散在矿物油中, 0.54g) 加入 5-硝基咪唑 (2g) 和 DMF (25ml) 的混合物中, 在环境温度下将混合物搅拌 15 分钟。加入甲基碘 (0.85ml), 在环境温度下将所得混合物搅拌 3 小时。将混合物倾入水和乙酸乙酯的混合物内, 用乙酸乙酯提取。将有机相用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发。由此获得为固体的 1-甲基-5-硝基咪唑 (1.83g); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 3.85 (s, 3H), 6.7 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.6 (s, 1H)。

[0942] 在氢气气压下将部分如此获得的原料 (0.88g)、10% 钨 / 碳催化剂 (0.12g) 和乙醇 (10ml) 的混合物搅拌 2 小时。将所得混合物过滤, 蒸发滤液。残留物用硅胶柱层析纯化, 用石油醚 (沸点 40-60°C) 和乙酸乙酯的增极性混合物为洗脱剂。由此获得为固体的所需原料 (0.635g)。

[0943] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.36 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.74-3.8 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 4.3-4.38 (m, 4H), 6.36 (d, 1H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.37 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 557。

[0944] 将反应混合物加热至 45°C 4 小时。蒸发溶剂, 残留物如实施例 6 所述用 Waters 'β Basic Hypersil' 反相制备 HPLC 柱柱层析纯化。产物具有以下特征性数据: $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.75 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 6.35 (d, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 4H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.6 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 487。

[0945] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.75 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.13 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.36 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 456。

[0946] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.35 (s, 3H), 3.74-3.78 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.31-4.35 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.91 (brs, 1H); 质谱: $M+H^+$ 500。

[0947] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.71 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43-7.52 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 12.99 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 456。

[0948] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.44 (t, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.43-7.52 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 12.98 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 470。

[0949] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.35 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.74-3.79 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.3-4.36 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.43-7.52 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 12.98 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 500。

[0950] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.84 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.08 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 12.7 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 456。

[0951] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.76 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.48 (s, 1H),

11.67 (brs, 1H) ;质谱 : $M+H^+$ 457。

[0952] 质谱 : $M+H^+$ 456。

[0953] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.76 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.27 (s, 1H), 10.51 (s, 1H) ;质谱 : $M+H^+$ 473。

[0954] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.78 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.42 (s, 1H) ;质谱 : $M+H^+$ 487。

[0955] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.84 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.05–7.12 (m, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.41–7.46 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H) ;质谱 : $M+H^+$ 456。

[0956] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.59 (s, 3H), 3.78 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.16–7.33 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.41–7.56 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.95 (brs, 1H) ;质谱 : $M+H^+$ 470。

[0957] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.35 (s, 3H), 3.73–3.79 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.3–4.36 (m, 2H), 6.41 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.6 (br s, 1H) ;质谱 : $M+H^+$ 514。

[0958] 如下制备用作原料的 5-氨基-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶:-

[0959] 将氢化钠 (60%分散在油中, 0.093g) 加入 N^1, N^1 -二甲基- N^2 -(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基) 甲脒 (*J. Med. Chem.*, 2003, **46**, 3060 ;0.418g) 和 DMF (8ml) 的搅拌混合物中, 在环境温度下将反应混合物搅拌 10 分钟。加入甲基碘 (0.138ml), 在环境温度下将反应混合物搅拌 16 小时。加入水, 用二氯甲烷提取混合物。将有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发。由此获得 N^1, N^1 -二甲基- N^2 -[1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基] 甲脒 (0.212g) ; $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.95 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.3 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.45 (s, 1H)。

[0960] 将如此获得的原料、氢氧化钾 (0.12g)、水 (0.5ml) 和甲醇 (2ml) 的混合物搅拌并加热至 75℃ 24 小时。将所得混合物用水稀释, 用二氯甲烷和甲醇的混合物提取。将有机相用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发。由此获得未反应的原料与 5-氨基-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的 2:3 混合物 (0.16g) ; $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.7 (s, 3H), 5.35 (brs, 2H), 6.1 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.5 (d, 1H)。

[0961] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.37 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.74–3.79 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.29–3.38 (m, 4H), 6.41 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.6 (br s, 1H) ;质谱 : $M+H^+$ 558。

[0962] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.85 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 11.12 (s, 1H) ;质谱 : $M+H^+$ 467。

[0963] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.44 (t, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.95–8.02 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.75 (s, 1H) ;质谱 : $M+H^+$ 481。

[0964] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.74 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.39 (s, 1H),

7.5 (d, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.91 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 467。

[0965] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.62 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.51 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 481。

[0966] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.44 (t, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 10.57 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 481。

[0967] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.35 (s, 3H), 3.74–3.78 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.31–4.35 (m, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 10.58 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 511。

[0968] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.83 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.29 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 10.76 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 468。

[0969] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.44 (t, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 10.76 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 482。

[0970] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.35 (s, 3H), 3.74–3.79 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.3–4.36 (m, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 10.76 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 512。

[0971] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.86 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.38 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 468。

[0972] 3-氨基-2,6-萘啶描述于 Tetrahedron Letters, 1965, 2737–2744。

[0973] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.86 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.53 (m, 2H), 8.91 (m, 1H), 9.24 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 468。

[0974] 6-氨基-1,7-萘啶描述于 Tetrahedron Letters, 1965, 2737–2744。

[0975] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.75 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 10.45 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 417。

[0976] 实施例 10

[0977] 用实施例 6 描述的类似方法, 使适当的 2-苯基乙酸与适当的吡啶胺反应得到表 V 中描述的化合物。

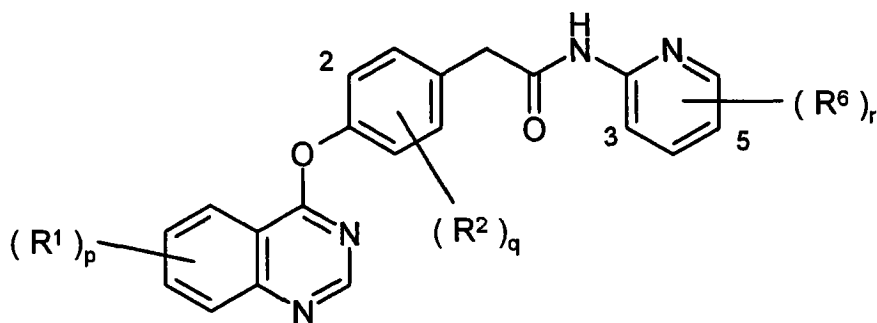
[0978] 除非另有说明, 否则对于以下化合物 [26]–[47], 都用 DMA 作为溶剂, 反应完成后, 将饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯依次加入反应混合物内。在环境温度下将所得混合物搅拌 1 小时。将沉淀物过滤离析, 用水 (含 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的极性混合物洗脱, 用 Waters ‘ β Basic Hypersil’ 反相柱 (5 微米硅胶, 30mm 直径, 250mm 长度) 进行反相制备

HPLC 纯化。

[0979] 而且,除非另有说明,否则每种吡啶胺都是市售获得的原料。

[0980] 表 V

[0981]



[0982]

编号和 注解	(R¹) _p	(R²) _q	(R⁶) _r
[1]	6,7-二甲氧基	H	4-甲基
[2]	6,7-二甲氧基	H	5-甲基
[3]	6,7-二甲氧基	H	6-甲基

[0983]

[4]	6,7-二甲氧基	H	6-二甲氧基
[5]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-二甲氨基
[6]	6,7-二甲氧基	H	6-甲氨基
[7]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-甲氨基
[8]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-甲氨基
[9]	6,7-二甲氧基	H	6-乙氨基
[10]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-乙氨基
[11]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-乙氨基
[12]	6,7-二甲氧基	H	6-(2-羟基乙氨基)
[13]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-(2-羟基乙氨基)
[14]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-(2-羟基乙氨基)
[15]	6,7-二甲氧基	H	6-(2-甲氧基乙氨基)
[16]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-(2-甲氧基乙氨基)
[17]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-(2-甲氧基乙氨基)
[18]	6,7-二甲氧基	H	6-吡咯烷-1-基
[19]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-吡咯烷-1-基
[20]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-吡咯烷-1-基
[21]	6,7-二甲氧基	H	6-吗啉代
[22]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-吗啉代
[23]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-吗啉代
[24]	7-乙氧基-6-甲氧基	H	5-二甲氨基
[25]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	5-二甲氨基
[26]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	5-二甲氨基
[27]	6,7-二甲氧基	H	4-二甲氨基
[28]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	4-二甲氨基
[29]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	4-二甲氨基
[30]	6,7-二甲氧基	H	4-甲氨基

[0984]

[31]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	4-甲氨基
[32]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	4-甲氨基

[33]	6,7-二甲氧基	H	4-乙氨基
[34]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	4-乙氨基
[35]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	4-乙氨基
[36]	6,7-二甲氧基	H	4-异丙基氨基
[37]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	4-异丙基氨基
[38]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	4-异丙基氨基
[39]	6,7-二甲氧基	H	4-环丙基氨基
[40]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	4-环丙基氨基
[41]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	4-环丙基氨基
[42]	6,7-二甲氧基	H	4-吡咯烷-1-基
[43]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	4-吡咯烷-1-基
[44]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	4-吡咯烷-1-基
[45]	6,7-二甲氧基	H	4-吗啉代
[46]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	4-吗啉代
[47]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	4-吗啉代
[48]	6,7-二甲氧基	H	H

[0985] 注解产物的特征性数据如下所示。

[0986] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 2.3 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.68 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺431。

[0987] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 2.25 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.67 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺431。

[0988] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 2.42 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.97 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.7 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺431。

[0989] 用 DMA 作为溶剂。反应完成后,将饱和碳酸氢钠水溶液 (2ml) 和乙酸乙酯 (2ml) 依次加入反应混合物内。在环境温度下将所得混合物搅拌 1 小时。将所得产物过滤离析和真空干燥。产物具有以下特征性数据 : $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 3.02 (s, 6H), 3.76 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.34 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.13 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺460。

[0990] 如下制备用作原料的 2-氨基-6-二甲氨基吡啶 :-

[0991] 将 2-氨基-6-氯代吡啶 (0.4g) 和二甲胺水溶液 (40%, 1.41ml) 的混合物搅拌并在微波炉中加热至 190℃ 1 小时。反应混合物用硅胶柱层析纯化,用二氯甲烷和甲醇的 20:1 混合物为洗脱剂。由此获得所需原料 (0.38g) ; $^1\text{H NMR}$: (CDCl₃) 3.02 (s, 6H), 4.15 (br s, 2H), 5.79 (d, 1H), 5.9 (d, 1H), 7.25 (t, 1H) ; 质谱 : M+H⁺138。

[0992] 用 DMA 作为溶剂,反应完成后,实施刚刚上文注解 [4] 中描述的类似后处理。如此获得的产物具有以下特征性数据 : $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 3.01 (s, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.73-3.79 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.31-4.35 (m, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.13 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺504。

[0993] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 2.78 (d, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.15 (d, 1H), 6.34 (q, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (s, 1H),

8.53(s, 1H), 10.09(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 446。

[0994] 如下制备用作原料的 2-氨基-6-甲氨基吡啶:-

[0995] 将 2-氨基-6-氯代吡啶 (0.5g) 和甲胺水溶液 (40%, 2.19ml) 的混合物放在密封的玻璃缸内, 加热至 200℃ 2 小时。将反应混合物冷却至环境温度并用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷和甲醇的增极性混合物为洗脱剂。由此获得所需原料 (0.11g); ^1H NMR: (CDCl_3) 2.84(s, 3H), 4.15(br s, 2H), 4.28(br s, 1H), 5.76(d, 1H), 5.83(d, 1H), 7.25(t, 1H)。

[0996] ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.77(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.7-3.81(m, 4H), 3.98(s, 3H), 4.26-4.37(m, 2H), 6.15(d, 1H), 6.35(br s, 1H), 7.17-7.3(m, 3H), 7.34(m, 1H), 7.4(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.56(s, 1H), 8.53(s, 1H), 10.1(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 490。

[0997] ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.78(d, 3H), 3.35(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.7-3.8(m, 6H), 4.29-4.37(m, 4H), 6.15(d, 1H), 6.34(q, 1H), 7.22(d, 1H), 7.25(d, 2H), 7.34(m, 1H), 7.41(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.59(s, 1H), 8.53(s, 1H), 10.09(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 534。

[0998] ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.13(t, 3H), 3.26(q, 2H), 3.75(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.16(d, 1H), 6.34(t, 1H), 7.19(d, 1H), 7.25(d, 2H), 7.31(m, 1H), 7.39(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.55(s, 1H), 8.54(s, 1H), 10.03(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 460。

[0999] 如下制备用作原料的 2-氨基-6-乙氨基吡啶:-

[1000] 用上文注解 [6] 中与制备原料有关的部分描述的类似方法, 但加热至 170℃ 16 小时, 使 2-氨基-6-氯代吡啶与乙胺反应。由此获得所需原料, 产率 31%; ^1H NMR: (CDCl_3) 1.23(t, 3H), 3.21(m, 2H), 4.13(brs, 2H), 4.2(brs, 1H), 5.76(d, 1H), 5.82(d, 1H), 7.23(t, 1H); 质谱: $M+H^+$ 138。

[1001] ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.13(t, 3H), 3.23-3.3(m, 2H), 3.35(s, 3H), 3.71-3.8(m, 4H), 3.98(s, 3H), 4.3-4.36(m, 2H), 6.16(d, 1H), 6.34(t, 1H); 7.19(d, 1H), 7.25(d, 2H), 7.31(m, 1H), 7.4(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.56(s, 1H), 8.53(s, 1H); 10.03(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 504。

[1002] ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.13(t, 3H), 3.24-3.3(m, 2H), 3.35(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.72-3.8(m, 6H), 4.29-4.37(m, 4H), 6.16(d, 1H), 6.34(t, 1H), 7.19(d, 1H), 7.25(d, 2H), 7.31(m, 1H), 7.41(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.59(s, 1H), 8.53(s, 1H), 10.03(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 548。

[1003] ^1H NMR: (DMSO-d_6) 3.31-3.34(m, 2H), 3.54(t, 2H), 3.74(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.21(d, 1H), 6.35(d, 1H), 7.2(d, 1H), 7.25(d, 2H), 7.32(m, 1H), 7.38(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.55(s, 1H), 8.53(s, 1H), 10.06(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 476。

[1004] 如下制备用作原料的 2-氨基-6-(2-羟基乙氨基)吡啶:-

[1005] 用上文注解 [6] 中与制备原料有关的部分描述的类似方法, 但在微波炉中加热至 210℃ 30 分钟, 使 2-氨基-6-氯代吡啶与乙醇胺反应。由此获得所需原料, 产率 19%; ^1H NMR: (CDCl_3) 3.45(m, 2H), 3.77(m, 2H), 4.19(brs, 2H), 4.63(brs, 1H), 5.81(m, 2H), 7.19(m, 1H); 质谱: $M+H^+$ 154。

[1006] ^1H NMR: (DMSO-d_6) 3.33(t, 2H), 3.34(s, 3H), 3.54(t, 2H), 3.71-3.79(m, 4H), 3.98(s, 3H), 4.3-4.35(m, 2H), 6.21(d, 1H), 6.35(t, 1H), 7.2(d, 1H), 7.25(d, 2H), 7.32(m, 1H), 7.4(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.56(s, 1H), 8.53(s, 1H), 10.05(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 518。

[1007] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 3. 31-3. 35 (m, 2H), 3. 36 (s, 3H), 3. 37 (s, 3H), 3. 54 (t, 2H), 3. 73-3. 79 (m, 6H), 4. 2-4. 37 (m, 4H), 6. 21 (d, 1H), 6. 35 (t, 1H), 7. 2 (d, 1H), 7. 25 (d, 2H), 7. 31 (m, 1H), 7. 41 (d, 2H), 7. 43 (s, 1H), 7. 59 (s, 1H), 8. 53 (s, 1H), 10. 05 (s, 1H) ; 质谱 : M^+H^-562 。

[1008] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 3. 28 (s, 3H), 3. 41-3. 49 (m, 4H), 3. 75 (s, 2H), 3. 97 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 6. 22 (d, 1H), 6. 45 (t, 1H), 7. 2 (d, 1H), 7. 25 (d, 2H), 7. 31 (m, 1H), 7. 39 (s, 1H), 7. 43 (d, 2H), 7. 55 (s, 1H), 8. 54 (s, 1H), 10. 05 (s, 1H) ; 质谱 : M^+H^+490 。

[1009] 如下制备用作原料的 2-氨基-6-(2-甲氧基乙氨基)吡啶:-

[1010] 在微波炉中将 2-氨基-6-氯代吡啶 (1. 5g)、2-甲氧基乙胺 (3. 04ml) 和水 (0. 5ml) 的混合物加热至 210°C 30 分钟。反应混合物用硅胶柱层析纯化,用二氯甲烷和乙酸乙酯的增极性混合物为洗脱剂。由此获得所需原料 (0. 38g) ; $^1\text{HNMR}$: (CDCl_3) 3. 76 (s, 3H), 3. 42 (t, 2H), 3. 56 (t, 2H), 4. 14 (br s, 2H), 4. 58 (brs, 1H), 5. 79 (d, 1H), 5. 82 (d, 1H), 7. 21 (t, 1H)。

[1011] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 3. 28 (s, 3H), 3. 35 (s, 3H), 3. 41-3. 49 (m, 4H), 3. 72-3. 78 (m, 4H), 3. 98 (s, 3H), 4. 31-4. 35 (m, 2H), 6. 22 (d, 1H), 6. 45 (t, 1H), 7. 2 (d, 1H), 7. 24 (d, 2H), 7. 31 (m, 1H), 7. 4 (s, 1H), 7. 43 (d, 2H), 7. 56 (s, 1H), 8. 53 (s, 1H), 10. 06 (s, 1H) ; 质谱 : M^+H^+534 。

[1012] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 3. 28 (s, 3H), 3. 35 (s, 3H), 3. 36 (s, 3H), 3. 41-3. 50 (m, 4H), 3. 72-3. 8 (m, 6H), 4. 29-4. 37 (m, 4H), 6. 22 (d, 1H), 6. 44 (t, 1H), 7. 2 (d, 1H), 7. 25 (d, 2H), 7. 31 (m, 1H), 7. 41 (s, 1H), 7. 43 (d, 2H), 7. 59 (s, 1H), 8. 53 (s, 1H), 10. 05 (s, 1H) ; 质谱 : M^+H^+578 。

[1013] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 1. 89-1. 98 (m, 4H), 3. 35-3. 42 (m, 4H), 3. 76 (s, 2H), 3. 97 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 6. 15 (d, 1H), 7. 25 (d, 2H), 7. 27 (d, 1H), 7. 39 (s, 1H), 7. 41-7. 47 (m, 3H), 7. 55 (s, 1H), 8. 53 (s, 1H), 10. 11 (s, 1H) ; 质谱 : M^+H^+486 。

[1014] 如下制备用作原料的 2-氨基-6-吡咯烷-1-基吡啶:-

[1015] 在微波炉中将 2-氨基-6-氯代吡啶 (0. 5g)、吡咯烷 (1. 3ml) 和水 (0. 5ml) 的混合物加热至 205°C 30 分钟。反应混合物用硅胶柱层析纯化,用二氯甲烷和乙酸乙酯的增极性混合物为洗脱剂。由此获得所需原料 (0. 36g) ; $^1\text{HNMR}$: (CDCl_3) 1. 94 (m, 4H), 3. 95 (m, 4H), 4. 15 (br s, 2H), 5. 75 (m, 2H), 7. 23 (m, 1H) ; 质谱 : M^+H^+164 。

[1016] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 1. 89-1. 98 (m, 4H), 3. 34 (s, 3H), 3. 35-3. 41 (m, 4H), 3. 73-3. 79 (m, 4H), 3. 98 (s, 3H), 4. 3-4. 35 (m, 2H), 6. 15 (d, 1H), 7. 25 (d, 2H), 7. 28 (d, 1H), 7. 4 (s, 1H), 7. 41-7. 47 (m, 3H), 7. 56 (s, 1H), 8. 53 (s, 1H), 10. 11 (s, 1H) ; 质谱 : M^+H^+530 。

[1017] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 1. 88-1. 97 (m, 4H), 3. 34-3. 4 (m, 4H), 3. 35 (s, 3H), 3. 36 (s, 3H) : 3. 73-3. 79 (m, 6H), 4. 29-4. 37 (m, 4H), 6. 15 (d, 1H), 7. 25 (d, 2H), 7. 27 (d, 1H), 7. 4-7. 46 (m, 4H), 7. 59 (s, 1H), 8. 53 (s, 1H), 10. 11 (s, 1H) ; 质谱 : M^+H^+574 。

[1018] $^1\text{HNMR}$: (DMSO-d_6) 3. 42-3. 48 (m, 4H), 3. 66-3. 73 (m, 4H), 3. 72 (s, 2H), 3. 97 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 6. 52 (d, 1H), 7. 25 (d, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 4 (d, 1H), 7. 43 (d, 2H), 7. 53 (m, 1H), 7. 55 (s, 1H), 8. 53 (s, 1H), 10. 23 (s, 1H) ; 质谱 : M^+H^+502 。

[1019] 如下制备用作原料的 2-氨基-6-吗啉代吡啶:-

[1020] 用上文注解 [18] 中与制备原料有关的部分描述的类似方法,使 2-氨基-6-氯代吡啶与吗啉反应得到所需原料,产率 69% ; $^1\text{HNMR}$: (CDCl_3) 3. 43 (m, 4H), 3. 79 (m, 4H), 4. 2 (br

s, 2H), 5.91 (d, 1H), 5.98 (d, 1H), 7.31 (t, 1H); 质谱: $M+H^+$ 180。

[1021] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.34 (s, 3H), 3.42–3.48 (m, 4H), 3.67–3.72 (m, 4H), 3.73–3.79 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.3–4.35 (m, 2H), 6.52 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.22 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 546。

[1022] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.35 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.41–3.49 (m, 4H), 3.66–3.72 (m, 4H), 3.73–3.79 (m, 6H), 4.28–4.38 (m, 4H), 6.52 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.22 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 590。

[1023] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.44 (t, 3H), 2.88 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.44 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 474。

[1024] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.88 (s, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.74–3.79 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.3–4.36 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.43 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 504。

[1025] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.88 (s, 6H), 3.36 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.73–3.81 (m, 4H), 4.29–4.38 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.43 (br s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 548。

[1026] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.94 (s, 6H), 3.73 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.38 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.46 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.37 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 460。

[1027] 如下制备用作原料的 2-氨基-4-二甲氨基吡啶:-

[1028] 用上文注解 [18] 中与制备原料有关的部分描述的类似方法, 将 2-氨基-4-氯代吡啶 (Organic Preparation and Procedure, 1997, 29, 117–122; 0.4g) 和二甲胺水溶液 (40%) 搅拌并在微波炉中加热至 175°C 35 分钟。按照实施例 6 所描述将反应混合物用反相制备 HPLC 纯化。由此获得所需原料, 产率 94%; $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2.95 (s, 6H), 4.19 (br s, 2H), 5.68 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 7.77 (m, 1H); 质谱: $M+H^+$ 138。

[1029] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.94 (s, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.75–3.79 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.3–4.36 (m, 2H), 6.39 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.46 (brs, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.37 (br s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 504。

[1030] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.94 (s, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.74–3.78 (m, 4H), 4.3–4.37 (m, 4H), 6.38 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.46 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.37 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 548。

[1031] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.67 (d, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.23 (m, 1H), 6.58 (q, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 446。

[1032] 如下制备用作原料的 2-氨基-4-甲氨基吡啶:-

[1033] 用上文注解 [18] 中与制备原料有关的部分描述的类似方法, 将 2-氨基-4-氯代吡啶和甲胺水溶液 (40%) 搅拌并在微波炉中加热至 175°C 35 分钟。按照实施例 6 所描述将反应混合物用反相制备 HPLC 纯化。由此获得所需原料, 产率 77%; $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2.28 (d, 3H), 4.06 (brs, 1H), 4.24 (brs, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 7.71 (d, 1H)。

[1034] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.67 (d, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 3.74–3.79 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.31–4.35 (m, 2H), 6.23 (m, 1H), 6.58 (q, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.31 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.28 (s, 1H) ; 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 490。

[1035] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.67 (d, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.74–3.79 (m, 4H), 4.3–4.37 (m, 4H), 6.23 (m, 1H), 6.58 (q, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.31 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.28 (s, 1H) ; 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 534。

[1036] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.13 (t, 3H), 3.0–3.1 (m, 2H), 3.20 (brs, 1H), 3.72 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.24 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.32 (br s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.26 (s, 1H) ; 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 460。

[1037] 如下制备用作原料的 2-氨基-4-乙氨基吡啶:-

[1038] 在微波炉中将 2-氨基-4-氯代吡啶 (0.4g) 和乙胺水溶液 (70%, 0.8ml) 的混合物加热至 160°C 1 小时。将所得混合物冷却, 用水 (2ml) 稀释, 如实施例 6 所描述用反相制备 HPLC 纯化。由此获得所需原料 (0.273g) ; $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 1.24 (t, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.91 (br s, 1H), 4.22 (br s, 2H), 5.63 (m, 1H), 5.93 (m, 1H), 7.7 (m, 1H) ; 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 138。

[1039] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.14 (t, 3H), 3.01–3.09 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.3–4.36 (m, 2H), 6.24 (m, 1H), 6.54 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.32 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.26 (s, 1H) ; 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 504。

[1040] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.14 (t, 3H), 3.01–3.09 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.74–3.8 (m, 4H), 4.29–4.38 (m, 4H), 6.24 (m, 1H), 6.55 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.32 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.26 (s, 1H) ; 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 548。

[1041] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.13 (d, 6H), 3.48–3.59 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.24 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.25 (s, 1H) ; 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 474。

[1042] 如下制备用作原料的 2-氨基-4-异丙基氨基吡啶:-

[1043] 用上文注解 [18] 中与制备原料有关的部分描述的类似方法, 通过在微波炉中将混合物加热至 175°C 使 2-氨基-4-氯代吡啶与异丙胺反应 6 小时。将所得混合物冷却并用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷和 2M 甲醇制氨水溶液的增极性混合物为洗脱剂。由此获得所需原料, 产率 24% ; $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 1.2 (d, 6H), 3.61 (m, 1H), 4.23 (br s, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.9 (m, 1H), 7.68 (m, 1H) ; 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 152。

[1044] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.13 (d, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.48–3.59 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.74–3.79 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.31–4.35 (m, 2H), 6.24 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.33 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.25 (br s, 1H) ; 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 518。

[1045] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.13 (d, 6H), 3.36 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.49–3.58 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.74–3.8 (m, 4H), 4.3–4.38 (m, 4H), 6.24 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.32 (brs, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.25 (br s, 1H) ; 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 562。

[1046] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 0.36–0.43 (m, 2H), 0.67–0.74 (m, 2H), 2.32–2.39 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.36 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.59 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 472。

[1047] 如下制备用作原料的 2-氨基-4-环丙基氨基吡啶:-

[1048] 在微波炉中将 4-氯代吡啶-2-羧酸 (1g)、环丙基胺 (0.66ml)、二异丙基乙胺 (2.2ml) 和水 (1ml) 的混合物加热至 170℃ 5 分钟。将混合物冷却至环境温度,转移至制备 HPLC C18 反相柱 (Waters ‘Oasis MCX6’ 柱;5 微米硅胶,19mm 直径,100mm. 长度)。该柱用 100:0 至 17:3 水和甲醇的梯度洗脱。由此获得 4-环丙基氨基吡啶-2-羧酸 (0.51g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 0.51 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.3 (m, 1H)。

[1049] 将二苯基磷酰基叠氮化物 (1.45ml) 和三乙胺 (0.39ml) 依次加入 4-环丙基氨基吡啶-2-羧酸 (0.5g)、叔-丁醇 (5ml) 和 1,4-二氧六环 (20ml) 的搅拌混合物中,将所得混合物加热至回流 5 小时。蒸发溶剂,残留物用硅胶柱层析纯化,用 50:50:0 至 9:9:2 梯度的二氯甲烷、乙酸乙酯和甲醇为洗脱剂。由此获得 2-(叔-丁氧基羰基氨基)-4-环丙基氨基吡啶 (0.56g); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 0.54 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 2.51 (m, 1H), 4.65 (br s, 1H), 6.37 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.84 (m, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 250。

[1050] 使如此获得的原料溶于二氯甲烷中,在环境温度下用 4N 盐酸的 1,4-二氧六环溶液处理 1 小时。蒸发混合物,残留物用 7M 甲醇的氨水溶液和二氯甲烷的 1:19 混合物研磨。将所得混合物过滤,蒸发滤液。残留物用硅胶柱层析纯化,用梯度为 19:1 的二氯甲烷:甲醇至 19:1 的二氯甲烷:3M 甲醇制氨水溶液为洗脱剂。由此获得 2-氨基-4-环丙基氨基吡啶,产率 32%; $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 0.54 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 5.89 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 7.65 (m, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 150。

[1051] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 0.37–0.42 (m, 2H), 0.67–0.73 (m, 2H), 2.33–2.39 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.74–3.79 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.31–4.36 (s, 2H), 6.36 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.5 (brs, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 10.29 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 516。

[1052] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 0.37–0.43 (m, 2H), 0.67–0.73 (m, 2H), 2.32–2.39 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.74–3.8 (m, 4H), 4.29–4.38 (m, 4H), 6.36 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.29 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 560。

[1053] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.9–2.0 (m, 4H), 3.20–3.28 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.24 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.33 (s, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 486。

[1054] 如下制备用作原料的 2-氨基-4-吡咯烷-1-基吡啶:-

[1055] 在微波炉中将 2-氨基-4-氯代吡啶 (1g) 和吡咯烷 (2.59ml) 的混合物加热至 205℃ 30 分钟。将反应混合物用硅胶柱层析纯化,用二氯甲烷和 3M 甲醇的氨水溶液的 10:1 混合物为洗脱剂。由此获得所需原料 (1.05g); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2.0 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 4.49 (brs, 2H), 5.56 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 7.69 (d, 1H); 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 164。

[1056] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.9–2.0 (m, 4H), 3.19–3.28 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.74 (s, 2H),

3.75-3.79 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.3-4.36 (m, 2H), 6.24 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.32 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.33 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 530。

[1057] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.9-2.0 (m, 4H), 3.19-3.27 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.74-3.74 (m, 4H), 4.29-4.38 (m, 4H), 6.24 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.32 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.33 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 574。

[1058] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.2-3.26 (m, 4H), 3.68-3.73 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.63 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.49 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 502。

[1059] 用刚刚上文注解 [42] 中描述的类似方法, 使 2-氨基-4-氯代吡啶与吗啉反应制备用作原料的 2-氨基-4-吗啉代吡啶。所需原料具有以下特征性数据; $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 3.26 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 4.71 (br s, 2H), 5.87 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 7.76 (d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 180。

[1060] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.2-3.26 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.68-3.73 (m, 4H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.31-4.36 (s, 2H), 6.63 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.49 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 546。

[1061] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.2-3.26 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.69-3.73 (m, 4H), 3.73-3.8 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 4.3-4.37 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.49 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 590。

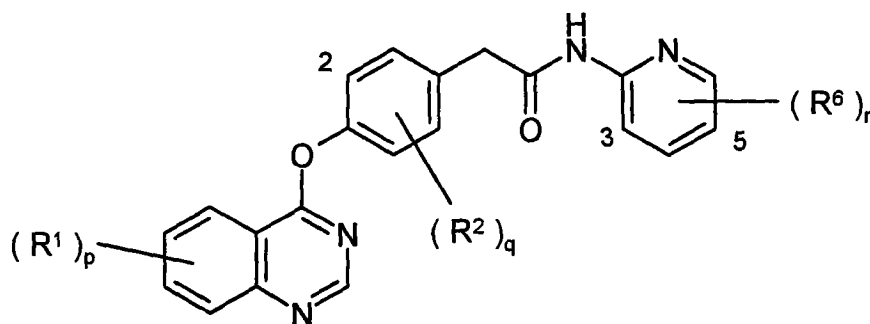
[1062] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.78 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.11 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.76 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 417。

[1063] 实施例 11

[1064] 用实施例 1 描述的类似方法, 使适当的 2-苯基乙酸与适当的吡啶胺反应得到表 VI 描述的化合物。除非另有说明, 否则每种反应产物都用制备 HPLC 纯化, 用 Waters 'β Basic Hypersil' 反相柱 (5 微米硅胶, 30mm 直径, 250mm 长度) 以及水 (含 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的降极性混合物为洗脱剂。除非另有说明, 否则每种吡啶胺都是市售获得的原料。

[1065] 表 VI

[1066]



[1067]

编号和 注解	(R ¹) _p	(R ²) _q	(R ⁶) _r
[1]	6- 甲氧基 -7-(2- 羟基乙氧基)	H	5- 二甲氨基
[2]	6,7- 二甲氧基	2- 氟代	5- 二甲氨基
[3]	6- 甲氧基 -7-(2- 羟基乙氧基)	2- 氟代	5- 二甲氨基
[4]	6,7- 二甲氧基	2- 氟代	4- 二甲氨基
[5]	6,7- 二甲氧基	2- 氟代	4- 乙氨基

[1068] 注解产物的特征性数据如下所示。

[1069] 用 2-(苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲鎓四氟硼酸盐代替 2-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (V), 在环境温度下将反应混合物搅拌 18 小时。如此获得的产物具有以下特征性数据 :¹HNMR : (DMSO-d₆) 2.9 (s, 6H), 3.7 (s, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.55 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺490。

[1070] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 2.9 (s, 6H), 3.75 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 7.2 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.55 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺478。

[1071] 如下制备用作原料的 2-[3- 氟 -4-(6,7- 二甲氧基喹唑啉 -4- 基氧基) 苯基] 乙酸 :-

[1072] 将 4- 氯 -6,7- 二甲氧基喹唑啉 (0.85g)、2-(3- 氟 -4- 羟基苯基) 乙酸 (0.966g)、碳酸钾 (2.08g) 和 DMA (60ml) 的混合物搅拌并加热至 70℃ 16 小时。加入乙醚, 将沉淀物过滤收集。使如此获得的固体在水 (200ml) 中浆化, 加入 2N 盐酸溶液使混合物酸化至 pH5。将水相浓缩至约 50ml, 加入 2N 盐水溶液再将 pH 调节至 pH5。将沉淀物过滤收集, 用乙醚洗涤并真空干燥过夜。由此获得所需原料 (1.05g) ; ¹HNMR : (DMSO-d₆) 3.6 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.55 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺359。

[1073] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 2.9 (s, 6H), 3.75 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.5 (s, 1H) ; 质谱 : M+H⁺508。

[1074] 如下制备用作原料的 2-{3- 氟 -4-[7-(2- 羟基乙氧基) -6- 甲氧基喹唑啉 -4- 基氧基] 苯基} 乙酸 :-

[1075] 用实施例 8 下面注解 [1] 中与制备原料有关的部分描述的类似方法, 使 4- 氯 -6- 甲氧基 -7-(2- 四氢吡喃 -2- 基氧基乙氧基) 喹唑啉与 2-(3- 氟 -4- 羟基苯基) 乙酸反应, 得到 2-{3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-(2- 四氢吡喃 -2- 基氧基乙氧基) 喹唑啉 -4- 基氧基] 苯基} 乙酸, 产率 52% ; 质谱 : M+H⁺473。

[1076] 将如此获得的原料 (2g)、冰乙酸 (8ml)、水 (5ml) 和 THF (2ml) 的混合物搅拌并加热至 45℃ 2 小时。将反应混合物倾入水 (150ml) 中, 加入 2N 氢氧化钠水溶液使混合物碱化至 pH 为 3.5。将所得树胶状物离析并在 40℃ 真空干燥。由此获得 2-{3- 氟 -4-[7-(2- 羟基乙氧基) -6- 甲氧基喹唑啉 -4- 基氧基] 苯基} 乙酸, 它不需进一步纯化即可使用 ; 质谱 : M+H⁺387。

[1077] 反应完成后, 将饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯依次加入反应混合物中。在环境温度下将所得混合物搅拌 1.5 小时。将沉淀物过滤离析, 用乙醚洗涤并真空干燥。如此获得的产物具有以下特征性数据 :¹HNMR : (DMSO-d₆) 2.9 (s, 6H), 3.75 (s, 2H), 3.99 (s, 3H),

4.0 (s, 3H), 6.4 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.6 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 478。

[1078] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.15 (t, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 6.25 (d, 1H), 6.55 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.55 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 478。

[1079] 实施例 12

[1080] N-(3-环丙基氨基甲基)-5-甲氧基苯基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺

[1081] 在环境温度下将 N-[3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲氧基苯基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺 (0.2g)、三氟乙酸 (6ml) 和二氯甲烷 (3ml) 的混合物搅拌 16 小时。蒸发所得混合物。使残留物溶于乙酸乙酯 (5ml) 中, 加入乙醚。将所得沉淀物离析并真空干燥。使如此获得的原料溶于二氯甲烷和甲醇的 4:1 混合物中。加入碱性聚苯乙烯树脂 (碳酸甲酯聚苯乙烯树脂; 0.72g), 在环境温度下将混合物搅拌 4 小时。过滤混合物, 蒸发滤液。由此获得标题化合物 (0.131g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 0.22-0.27 (m, 2H), 0.31-0.37 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.6 (br s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.16 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 515。

[1082] 如下制备用作原料的 N-[3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲氧基苯基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺:-

[1083] 将二硼烷 (1M 在 THF 中的溶液, 20ml) 分批加入 3-甲氧基-5-硝基苯甲酸 (*J. Med. Chem.*, 2004, 2897-2905; 0.79g) 在 THF (20ml) 中的搅拌溶液内, 在环境温度下将所得混合物搅拌 6 小时。小心地加入水以破坏任何过量的还原剂。加入 2N 盐酸水溶液, 用乙醚提取混合物。蒸发有机溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷和甲醇的 19:1 混合物为洗脱剂。由此获得 3-甲氧基-5-硝基苄醇, 产率 91%; $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.87 (s, 3H), 4.58 (d, 2H), 5.53 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.79 (s, 1H)。

[1084] 将三溴化磷 (0.94ml) 的乙醚溶液 (5ml) 缓慢地加入 3-甲氧基-5-硝基苄醇 (1.83g) 在二氯甲烷 (30ml) 中的溶液内, 该溶液已被冷却至 5°C, 在环境温度下将所得混合物搅拌 5 小时。将混合物倾入冷水中, 加入固体碳酸氢钠中和, 用乙醚提取。将有机溶液经硫酸镁干燥并蒸发。由此获得为固体的 3-甲氧基-5-硝基苄基溴 (1.48g); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.89 (s, 3H), 4.8 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.94 (s, 1H)。

[1085] 将环丙基胺 (1.67ml) 缓慢地加入 3-甲氧基-5-硝基苄基溴 (1.48g) 在二氯甲烷 (4ml) 中的溶液内, 在环境温度下将混合物搅拌 6 小时。用 2N 碳酸钾水溶液洗涤混合物。将有机相用硫酸镁干燥并蒸发。由此获得 N-环丙基-N-(3-甲氧基-5-硝基苄基)胺 (1.35g; 含有约 10% 二烷基化的胺); $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 0.26 (m, 2H), 0.37 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 2.96 (brs, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.82 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$: 223。

[1086] 在环境温度下将 N-环丙基-N-(3-甲氧基-5-硝基苄基)胺 (1g)、二碳酸二叔丁酯 (1.25g) 和二氯甲烷 (20ml) 的混合物搅拌 4 小时。蒸发溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯

化,用二氯甲烷为洗脱剂。由此获得 N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基-N-(3-甲氧基-5-硝基苄基)胺,产率 82%;¹HNMR:(DMSO-d₆) 0.59(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.41(s, 9H), 2.48(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.45(s, 2H), 7.21(s, 1H), 7.63(m, 2H)。

[1087] 在 1.8 个氢气气压下将如此获得的原料、氧化铂 (0.2g) 和乙酸乙酯 (25ml) 的混合物搅拌 30 分钟。过滤除去催化剂,蒸发滤液。由此获得 3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲氧基苄胺,产率 94%;¹HNMR:(DMSO-d₆) 0.57(m, 2H), 0.63(m, 2H), 1.41(s, 9H), 2.39(m, 1H), 3.62(s, 3H), 4.16(s, 2H), 5.07(s, 2H), 5.91(m, 1H), 6.01(m, 2H); 质谱: M+H⁺293。

[1088] 用实施例 1 描述的类似方法,使 2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸与 3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲氧基苄胺反应。反应完成后,将反应混合物浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化,用梯度为 49:1 至 19:1 的二氯甲烷和甲醇为洗脱剂。由此获得 N-[3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲氧基苄基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺 (0.235g);¹HNMR:(DMSO-d₆) 0.59(m, 2H), 0.65(m, 2H), 1.41(br s, 9H), 1.43(m, 1H), 3.68(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.0(s, 3H), 4.29(m, 2H), 6.45(s, 1H), 7.05(1H), 7.25(m, 3H), 7.39(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.55(s, 1H), 8.53(s, 1H); 质谱: M+H⁺615。

[1089] 实施例 13

[1090] N-(6-二氢吡啶基)-2-{4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苄基}乙酰胺

[1091] 在环境温度下将 N-[1-(N-叔-丁氧基羰基)二氢吡啶-6-基]-2-{4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苄基}乙酰胺 (0.4g)、4M 盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (6ml) 和二氯甲烷 (6ml) 的混合物搅拌 7 小时。蒸发所得混合物。加入 7M 甲醇的氨水溶液,将所得溶液搅拌 10 分钟。蒸发混合物,残留物用制备 HPLC 纯化,用 Waters' β BasicHypersil' 反相柱 (5 微米硅胶, 30mm 直径, 250mm 长度) 以及水 (含 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的降极性混合物为洗脱剂。由此获得标题化合物 (0.125g);¹HNMR: 2.85(t, 2H), 3.35(s, 3H), 3.4(t, 2H), 3.65(s, 2H), 3.75(m, 2H), 4.0(s, 3H), 4.3(m, 2H), 5.55(s, 1H), 6.7(d, 1H), 6.9(d, 1H), 6.95(s, 1H), 7.25(d, 1H), 7.4(m, 3H), 7.55(s, 1H), 8.55(s, 1H), 9.9(s, 1H); 质谱: M+H⁺501。

[1092] 如下制备用作原料的 N-[1-(N-叔-丁氧基羰基)二氢吡啶-6-基]-2-{4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苄基}乙酰胺:-

[1093] 将二碳酸二叔丁酯 (7.2g) 加入 6-硝基二氢吡啶 (4.92g) 和二氯甲烷 (50ml) 的混合物内,在环境温度下将混合物搅拌 1 小时。加入 4-二甲氨基吡啶 (0.37g),在环境温度下将反应混合物搅拌 16 小时。蒸发所得混合物,残留物用硅胶柱层析纯化,用石油醚 (沸点 40-60°C) 和乙酸乙酯的增极性混合物为洗脱剂。由此获得为固体的 6-硝基二氢吡啶-1-羧酸叔丁酯 (5.45g);¹HNMR:(CDCl₃) 1.6(s, 9H), 3.2(t, 2H), 4.1(t, 2H), 7.2(d, 1H), 7.85(d, 1H), 8.3(brs, 0.5H), 8.7(brs, 0.5H)。

[1094] 在 2.7 个氢气气压下将部分如此获得的原料 (2.64g)、10% 钨 / 碳催化剂 (0.5g) 和乙酸乙酯 (200ml) 的混合物搅拌 5 小时。过滤所得混合物,蒸发滤液。残留物用硅胶柱层析纯化,用石油醚 (沸点 40-60°C) 和乙酸乙酯的增极性混合物为洗脱剂。由此获得 6-氮

基二氢吡啶-1-羧酸叔丁酯 (1.5g)。¹HNMR : (CDCl₃) 2.95 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 6.3 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.25 (s, 1H)。

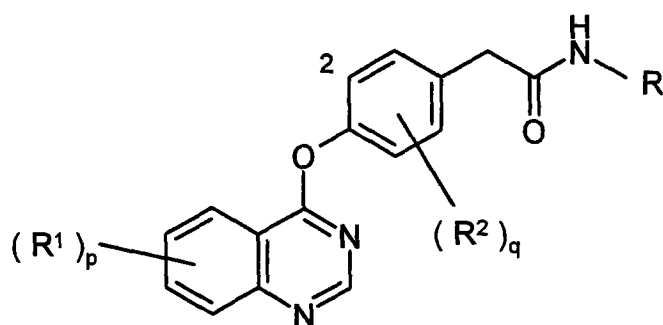
[1095] 用实施例 6 描述的类似方法, 使 2-{4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酸 (0.3g) 与 6-氨基二氢吡啶-1-羧酸叔丁酯 (0.183g) 反应。反应完成后, 加入水, 在环境温度下将混合物搅拌 30 分钟。将所得固体过滤收集, 用乙醚洗涤并真空干燥过夜。由此获得 N-[1-(N-叔-丁氧基羰基)二氢吡啶-6-基]-2-{4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺 (0.4g); 质谱: M+H⁺601。

[1096] 实施例 14

[1097] 用实施例 12 描述的类似方法, 使适当的 N-叔-丁氧基羰基-保护的胺与三氟乙酸反应得到表 VII 中描述的化合物。

[1098] 表 VII

[1099]



[1100]

编号和注解	(R ¹) _p	(R ²) _q	R
[1]	6,7-二甲氧基	H	3-环丙基氨基甲基-5-甲基苯基
[2]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	3-环丙基氨基甲基-5-甲基苯基
[3]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	3-环丙基氨基甲基-5-甲基苯基
[4]	6,7-二甲氧基	2-氟代	3-环丙基氨基甲基-5-甲基苯基
[5]	6-甲氧基-7-(2-羟基乙氧基)	2-氟代	3-环丙基氨基甲基-5-甲基苯基
[6]	6,7-二甲氧基	H	3-环丙基氨基甲基-5-氟代苯基
[7]	6,7-二甲氧基	H	6-二氢吡啶基
[8]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	6-二氢吡啶基
[9]	6,7-二甲氧基	H	5-丙基氨基吡啶-2-基
[10]	6,7-二甲氧基	H	5-甲氨基吡啶-2-基
[11]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	5-甲氨基吡啶-2-基
[12]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	5-甲氨基吡啶-2-基
[13]	6,7-二甲氧基	H	5-乙氨基吡啶-2-基
[14]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	5-乙氨基吡啶-2-基

[15]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	5-乙氨基吡啶-2-基
[16]	6,7-二甲氧基	H	5-异丙基氨基吡啶-2-基
[17]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	5-异丙基氨基吡啶-2-基
[18]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	5-异丙基氨基吡啶-2-基
[19]	6,7-二甲氧基	H	5-环丙基氨基吡啶-2-基
[20]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	5-环丙基氨基吡啶-2-基
[21]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	5-环丙基氨基吡啶-2-基

[1101] 注解产物的特征性数据如下所示。

[1102] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 0.22-0.27 (m, 2H), 0.31-0.37 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.09 (s, 1H); 质谱 : M+H⁺499。

[1103] 如下制备用作原料的 N-[3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲基苯基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺:-

[1104] 用实施例 12 中与制备原料有关的部分描述的那些类似方法, 将 N-环丙基-N-(3-甲基-5-硝基苄基)胺转化为 N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基-N-(3-甲基-5-硝基苄基)胺, 产率 100%; $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 0.6 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.97 (s, 1H); 再将其转化成 3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲基苯胺; $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 0.56 (m, 2H), 0.63 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.24 (s, 1H); 质谱 : M+H⁺277。

[1105] 用实施例 1 描述的类似方法, 使 2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸与 3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲基苯胺反应。反应完成后, 将反应混合物浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化, 用梯度为 49:1 至 19:1 的二氯甲烷和甲醇为洗脱剂。由此获得 N-[3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲基苯基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺, 产率 100%; $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 0.6 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 1.4 (br s, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.53 (s, 1H); 质谱 : M+H⁺599。

[1106] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d₆) 0.21-0.27 (m, 2H), 0.31-0.37 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.74-3.79 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.3-4.35 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.09 (s, 1H); 质谱 : M+H⁺543。

[1107] 如下制备用作原料的 N-[3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲基苯基]-2-[4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基]乙酰胺:-

[1108] 用实施例 1 描述的类似方法,使 2-{4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酸与 3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲基苯胺反应。反应完成后,将反应混合物浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化,用梯度为 49:1 至 19:1 的二氯甲烷和甲醇为洗脱剂。由此获得 N-[3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲基苯基]-2-{4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺,产率 100%;¹HNMR:(DMSO_d₆) 0.6(m,2H),0.65(m,2H),1.4(brs,9H),2.26(s,3H),2.42(m,1H),3.33(s,3H),3.68(s,2H),3.76(t,2H),3.98(s,3H),4.28(s,2H),4.33(t,2H),6.71(s,1H),7.26(d,2H),7.3(s,1H),7.36(s,1H),7.42(m,3H),7.56(s,1H),7.95(s,1H),8.52(s,1H);质谱:M+H⁺643。

[1109] ¹HNMR:(DMSO_d₆) 0.21-0.26(m,2H),0.31-0.37(m,2H),2.01-2.08(m,1H),2.25(s,3H),3.35(s,3H),3.36(s,3H),3.64(s,4H),3.66(s,4H),4.29-4.37(m,4H),6.82(s,1H),7.25(d,2H),7.33(s,1H),7.35(s,1H),7.41(s,1H),7.43(d,2H),7.59(s,1H),8.52(s,1H),10.09(s,1H);质谱:M+H⁺587。

[1110] 如下制备用作原料的 N-[3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲基苯基]-2-{4-[6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺:-

[1111] 用实施例 1 描述的类似方法,使 2-{4-[6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酸与 3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲基苯胺反应。反应完成后,将反应混合物浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化,用梯度为 49:1 至 19:1 的二氯甲烷和甲醇为洗脱剂。由此获得 N-[3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲基苯基]-2-{4-[6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺,产率 100%;¹HNMR:(DMSO_d₆) 0.6(m,2H),0.65(m,2H),1.4(brs,9H),2.26(s,3H),2.42(m,1H),3.33(m,6H),3.67(s,2H),3.76(m,4H),4.28(s,2H),4.33(m,4H),6.71(s,1H),7.25(d,2H),7.3(s,1H),7.35(s,1H),7.42(m,3H),7.59(s,1H),8.52(s,1H);质谱:M-H⁻685。

[1112] 根据实施例 13 描述的方法用 1,4-二氧六环中的盐酸使 N-叔-丁氧基羰基-保护基团裂开。如此获得的产物具有以下特征性数据:-¹HNMR:(DMSO_d₆) 0.45(m,4H),2.25(m,1H),2.27(s,3H),3.7(s,2H),3.8(m,2H),3.99(s,3H),4.0(s,3H),6.9(s,1H),7.25(d,1H),7.4(m,5H),7.55(s,1H),8.55(s,1H),10.2(s,1H);质谱:M+H⁺517。

[1113] 如下制备用作原料的 N-[3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲基苯基]-2-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺:-

[1114] 用实施例 1 描述的类似方法,使 2-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸与 3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲基苯胺反应。反应完成后,将反应混合物浓缩得到不需进一步纯化即可使用的所需原料。

[1115] 用 N-[3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲基苯基]-2-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-四氢吡喃-2-基氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺作为原料,根据实施例 13 描述的方法用 1,4-二氧六环中的盐酸使 0-四氢吡喃基和 N-叔-丁氧基羰基保护基团都裂开。如此获得的产物具有以下特征性数据:-¹HNMR:(DMSO_d₆) 0.25(m,2H),0.35(m,2H),2.05(m,1H),2.25(s,3H),3.65(s,2H),3.7(s,2H),3.8(m,2H),4.0(s,3H),4.25(t,2H),4.95(m,1H),6.85(s,1H),7.27(d,1H),7.4(m,4H),7.6(s,1H),8.55(s,1H),10.1(s,1H);质谱:M+H⁺547。

[1116] 如下制备用作原料的 N-[3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲基苯基]-2-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-四氢吡喃-2-基氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基]乙酰胺:-

[1117] 用实施例 1 描述的类似方法,使 2-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-四氢吡喃-2-基氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基]乙酸与 3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-甲基苯胺反应。反应完成后,将反应混合物浓缩得到不需进一步纯化即可使用的所需原料。

[1118] $^1\text{H NMR}$:(DMSO d_6) 0.23-0.29(m, 2H), 0.33-0.39(m, 2H), 2.02-2.09(m, 1H), 3.7(s, 2H), 3.71(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.85(d, 1H), 7.26(d, 2H), 7.27(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.51(d, 1H), 7.55(s, 1H), 8.53(s, 1H), 10.39(s, 1H); $^{\text{质}}$ 谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 503。

[1119] 如下制备用作原料的 N-[3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-氟代苯基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺:-

[1120] 将硼氢化锂溶液(2M 在 THF 中, 7.3ml)缓慢地加入 3-氟-5-硝基苯甲酸甲酯(JCS Chem Comm, 1993, 921-922; 2.9g)和乙醚(60ml)的混合物中,在环境温度下将所得混合物搅拌 2 小时。依次加入水和 2N 盐酸水溶液,用乙醚提取混合物。将有机溶液蒸发,残留物用硅胶柱层析纯化,用二氯甲烷为洗脱剂。由此获得的油状物静置后结晶,得到 3-氟-5-硝基苄醇(2.05g); $^1\text{H NMR}$:(DMSO d_6) 4.64(s, 2H), 5.65(s, 1H), 7.64(m, 1H), 7.96(m, 1H), 8.06(s, 1H)。

[1121] 将四溴化碳(5g)滴加入 3-氟-5-硝基苄醇(1.72g)、三苯膦(3.43g)和二氯甲烷(25ml)的混合物内,在环境温度下将混合物搅拌 3 小时。蒸发混合物,残留物用硅胶柱层析纯化,用石油醚(沸点 40-60 $^{\circ}\text{C}$)和二氯甲烷的 1:1 混合物为洗脱剂。由此获得为油状的 3-氟-5-硝基苄基溴(2.2g); $^1\text{H NMR}$:(DMSO d_6) 4.84(s, 2H), 7.87(m, 1H), 8.07(m, 1H), 8.24(s, 1H)。

[1122] 用上文实施例 12 中与制备原料有关的第三段描述的类似方法,使 3-氟-5-硝基苄基溴与环丙基胺反应得到 N-环丙基-N-(3-氟-5-硝基苄基)胺,产率 89%; $^1\text{H NMR}$:(DMSO d_6) 0.25(m, 2H), 0.35(m, 2H), 2.03(m, 1H), 3.02(brs, 1H), 3.85(s, 2H), 7.69(m, 1H), 7.95(m, 1H), 8.08(s, 1H); $^{\text{质}}$ 谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 211。

[1123] 用上文注解 [1] 中与制备原料有关的相关部分(在本实施例中)描述的那些类似方法,将 N-环丙基-N-(3-氟-5-硝基苄基)胺转化为 N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基-N-(3-氟-5-硝基苄基)胺,产率 95%; $^1\text{H NMR}$:(DMSO d_6) 0.61(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.4(s, 9H), 2.54(m, 1H), 4.5(s, 2H), 7.54(m, 1H), 7.91(s, 1H), 8.02(m, 1H); 转 而 将 其 转 化 成 3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-氟代苯胺,产率 99%; $^1\text{H NMR}$:(DMSO d_6) 0.57(m, 2H), 0.64(m, 2H), 1.4(s, 9H), 2.42(m, 1H), 4.19(s, 2H), 5.41(s, 2H), 6.05(m, 1H), 6.19(m, 1H), 6.22(s, 1H)。

[1124] 用实施例 1 描述的类似方法,使 2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸与 3-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基甲基)-5-氟代苯胺反应。反应完成后,将反应混合物浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化,用梯度为 49:1 至 19:1 的二氯甲烷和甲醇为洗脱剂。由此获得所需原料,产率 66%; $^1\text{H NMR}$:(DMSO d_6) 0.61(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.4(br s, 9H), 2.5(m, 1H), 3.71(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.33(s, 2H), 6.9(m, 1H), 7.22(s,

1H), 7.26(d, 2H), 7.39(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.51(m, 1H), 7.55(s, 1H), 8.53(s, 1H); 质谱: M+H⁺603。

[1125] 根据实施例 13 描述的方法用 1,4-二氧六环中的盐酸使 N-叔-丁氧基羰基-保护基团裂开。如此获得的产物具有以下特征性数据: ¹HNMR: (DMSO-d₆) 2.8(t, 2H), 3.3(t, 2H), 3.6(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.98(s, 3H), 5.5(s, 1H), 6.7(d, 1H), 6.9(d, 1H), 6.95(s, 1H), 7.25(d, 2H), 7.4(s, 1H), 7.45(d, 2H), 7.55(s, 1H), 8.5(s, 1H), 9.9(s, 1H); 质谱: M+H⁺459。

[1126] 如下制备用作原料的 N-[1-(N-叔-丁氧基羰基)二氢吡啶-6-基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺:-

[1127] 用实施例 6 描述的类似方法,使 2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸(0.3g)与 6-氨基二氢吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.206g)反应。反应完成后加入水,在环境温度下将混合物搅拌 30 分钟。将所得固体过滤收集,用乙醚洗涤并真空干燥过夜。由此获得不需进一步纯化即可使用的所需原料(0.38g); 质谱: M+H⁺557。

[1128] 根据实施例 13 描述的方法,用 1,4-二氧六环中的盐酸使 N-叔-丁氧基羰基-保护基团裂开。如此获得的产物具有以下特征性数据: ¹HNMR: (DMSO-d₆) 2.8(t, 1H), 3.85(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.4(m, 2H), 3.6(s, 2H), 3.75(m, 4H), 4.3(m, 4H), 5.55(s, 1H), 6.7(d, 1H), 6.9(m, 2H), 7.24(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.4(m, 3H), 7.6(s, 1H), 8.55(s, 1H), 9.85(s, 1H); 质谱: M+H⁺545。

[1129] 如下制备用作原料的 N-[1-(N-叔-丁氧基羰基)二氢吡啶-6-基]-2-{4-[6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺:-

[1130] 用实施例 6 描述的类似方法,使 2-{4-[6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酸(0.3g)与 6-氨基二氢吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.164g)反应。反应完成后加入水,在环境温度下将混合物搅拌 30 分钟。将所得固体过滤收集,用乙醚洗涤并真空干燥过夜。由此获得不需进一步纯化即可使用的所需原料(0.4g); 质谱: M+H⁺645。

[1131] ¹HNMR: (DMSO-d₆) 0.94(t, 3H), 1.51-1.62(m, 2H), 2.97-3.04(m, 2H), 3.76(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.99(s, 3H), 7.27(d, 2H), 7.3(d, 1H), 7.39(s, 1H), 7.45(d, 2H), 7.56(s, 1H), 7.67(d, 1H), 7.68(d, 1H), 8.55(s, 1H), 10.91(brs, 1H); 质谱: M+H⁺474。

[1132] 如下制备用作原料的 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-丙基氨基)吡啶-2-基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺:-

[1133] 将正丙胺(0.25ml)加入 5-溴代-2-硝基吡啶(0.41g)、碳酸铯(1.45g)、1,1'-双(二苯膦)二茂铁(0.338g)、乙酸钪(II)(0.045g)和甲苯(10ml)的搅拌混合物内,将所得混合物加热至 90°C 3.5 小时。将混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯(100ml)稀释并过滤。蒸发滤液,残留物用硅胶柱层析纯化,用二氯甲烷和乙酸乙酯的增极性混合物为洗脱剂。由此获得 5-丙基氨基-2-硝基吡啶(0.306g); ¹HNMR: (CDCl₃) 1.05(t, 3H), 1.71(m, 2H), 3.21(m, 2H), 4.6(br s, 1H), 6.91(m, 1H), 7.87(m, 1H), 8.15(m, 1H); 质谱: M+H⁺182。

[1134] 将如此获得的原料(0.3g)、二碳酸二叔丁酯(0.405g)、4-(N,N-二甲氨基)吡啶(0.021g)和 THF(10ml)的混合物搅拌并加热至 75°C 2.5 小时。蒸发溶剂,残留物用硅胶柱层析纯化,用梯度为 9:1 至 3:2 的石油醚(沸点 40-60°C)和乙酸乙酯为洗脱剂。由此获得 5-(N-叔-丁氧基羰基-N-丙基氨基)-2-硝基吡啶(0.49g); ¹HNMR: (CDCl₃) 0.93(t, 3H), 1.49(s, 9H), 1.64(m, 2H), 3.73(t, 2H), 7.93(m, 1H), 8.24(m, 1H), 8.54(m, 1H); 质谱:

M+H⁺282。

[1135] 在 4 个氢气气压下将如此获得的原料、氧化铂 (0.027g)、乙醇 (10ml) 和乙酸乙酯 (10ml) 的混合物搅拌 30 分钟。过滤混合物, 蒸发滤液。由此获得 2-氨基-5-(N-叔-丁氧基羰基-N-丙基氨基) 吡啶 (0.379g); ¹HNMR: (CDCl₃) 0.88 (t, 3H), 1.4 (brs, 9H), 1.55 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.47 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.89 (brs, 1H); 质谱: M+H⁺252。

[1136] 用实施例 6 描述的类似方法, 使 2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基) 苯基] 乙酸与 2-氨基-5-(N-叔-丁氧基羰基-N-丙基氨基) 吡啶反应, 得到 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-丙基氨基) 吡啶-2-基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基) 苯基] 乙酰胺; 质谱: M+H⁺574。

[1137] ¹HNMR: (DMSO-d₆) 2.71 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.73 (s, 1H); 质谱: M+H⁺446。

[1138] 如下制备用作原料的 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-甲氨基) 吡啶-2-基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基) 苯基] 乙酰胺:-

[1139] 用刚刚上文注解 [9] 中与制备原料有关的部分描述的那些类似方法, 使 5-溴代-2-硝基吡啶与甲胺反应得到 5-甲氨基-2-硝基吡啶, 产率 80%; ¹HNMR: (DMSO-d₆) 2.51 (s, 3H), 7.02 (m, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.13 (d, 1H); 质谱: M-H⁺152; 再将其转化成 5-(N-叔-丁氧基羰基-N-甲氨基)-2-硝基吡啶, 产率 51%; ¹HNMR: (CDCl₃) 1.52 (s, 9H), 3.4 (s, 3H), 7.98 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.6 (m, 1H); 再将其转化成 2-氨基-5-(N-叔-丁氧基羰基-N-甲氨基) 吡啶, 产率 100%; ¹HNMR: (CDCl₃) 1.42 (br s, 9H), 3.19 (s, 3H), 4.39 (br s, 2H), 6.46 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.94 (m, 1H); 质谱: M+H⁺224; 再将其转化成 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-甲氨基) 吡啶-2-基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基) 苯基] 乙酰胺; 质谱: M+H⁺546。

[1140] ¹HNMR: (DMSO-d₆) 2.72 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.74-3.79 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.31-4.36 (m, 2H), 7.24-7.3 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.89 (brs, 1H) 质谱: M+H⁺490。

[1141] 如下制备用作原料的 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-甲氨基) 吡啶-2-基]-2-[4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基) 喹唑啉-4-基氧基] 苯基] 乙酰胺:-

[1142] 用实施例 6 描述的类似方法, 使 2-[4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基) 喹唑啉-4-基氧基] 苯基] 乙酸与 2-氨基-5-(N-叔-丁氧基羰基-N-甲氨基) 吡啶反应得到所需原料; 质谱: M+H⁺590。

[1143] ¹HNMR: (DMSO-d₆) 2.72 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.74-3.79 (m, 6H), 4.3-4.37 (m, 4H), 7.25-7.3 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.9 (brs, 1H); 质谱: M+H⁺534。

[1144] 如下制备用作原料的 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-甲氨基) 吡啶-2-基]-2-[4-[6,7-二-(2-甲氧基乙氧基) 喹唑啉-4-基氧基] 苯基] 乙酰胺:-

[1145] 用实施例 6 描述的类似方法, 使 2-[4-[6,7-二-(2-甲氧基乙氧基) 喹唑啉-4-基氧基] 苯基] 乙酸与 2-氨基-5-(N-叔-丁氧基羰基-N-甲氨基) 吡啶反应得到所需原料; 质谱: M+H⁺634。

[1146] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.17 (t, 3H), 3.07 (q, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.75 (brs, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 460。

[1147] 如下制备用作原料的 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-乙氨基)吡啶-2-基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺:-

[1148] 用刚刚上文注解 [9] 中与制备原料有关的部分描述的那些类似方法,使 5-溴代-2-硝基吡啶与乙胺反应得到 5-乙氨基-2-硝基吡啶,产率 97%; $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.96 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.4 (brs, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.12 (m, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 168;再将其转化成 5-(N-叔-丁氧基羰基-N-乙氨基)-2-硝基吡啶,产率 81%; $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 1.27 (t, 3H), 1.5 (s, 9H), 3.82 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.54 (m, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 268;再将其转化成 2-氨基-5-(N-叔-丁氧基羰基-N-乙氨基)吡啶,产率 59%; $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 1.12 (t, 3H), 1.4 (br s, 9H), 3.58 (q, 2H), 6.48 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.89 (m, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 238;再将其转化成 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-乙氨基)吡啶-2-基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺;质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 560。

[1149] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.17 (t, 3H), 3.08 (q, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.74-3.78 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.31-4.36 (m, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.69-7.74 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 10.87 (brs, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 504。

[1150] 如下制备用作原料的 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-乙氨基)吡啶-2-基]-2-{4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺:-

[1151] 用实施例 6 描述的类似方法,使 2-{4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酸与 2-氨基-5-(N-叔-丁氧基羰基-N-乙氨基)吡啶反应得到所需原料;质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 604。

[1152] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.17 (t, 3H), 3.07 (q, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.74-3.79 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 4.3-4.37 (m, 4H), 7.24 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.76 (brs, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 548。

[1153] 如下制备用作原料的 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-乙氨基)吡啶-2-基]-2-{4-[6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酰胺:-

[1154] 用实施例 6 描述的类似方法,使 2-{4-[6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基}乙酸与 2-氨基-5-(N-叔-丁氧基羰基-N-乙氨基)吡啶反应得到所需原料;质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 648。

[1155] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 1.15 (d, 6H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.33-7.4 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.71-7.85 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 10.91 (br s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 474。

[1156] 如下制备用作原料的 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-异丙基氨基)吡啶-2-基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺:-

[1157] 用刚刚上文注解 [9] 中与制备原料有关的部分描述的那些类似方法,使 5-溴代-2-硝基吡啶与异丙胺反应得到 5-异丙基氨基-2-硝基吡啶,产率 93%; $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 1.3 (d, 6H), 3.74 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.15 (d, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 182;再将其转化成 5-(N-叔-丁氧基羰基-N-异丙基氨基)-2-硝基吡啶,产

率 84 % ;¹HNMR : (CDCl₃) 1.19 (d, 6H), 1.4 (s, 9H), 4.55 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.38 (m, 1H) ;质谱 : M+H⁺282 ; 再将其转化成 2-氨基-5-(N-叔-丁氧基羰基-N-异丙基氨基)吡啶, 产率 84% ;¹HNMR : (CDCl₃) 1.05 (d, 6H), 1.36 (br s, 9H), 4.46 (br s, 2H), 6.48 (d, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.78 (m, 1H) ;质谱 : M+H⁺252 ; 再将其转化成 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-异丙基氨基)吡啶-2-基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺 ;质谱 : M+H⁺560。

[1158] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 1.15 (d, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 4.31-4.36 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.76 (br s, 2H), 8.54 (s, 1H), 10.77 (br s, 1H) ;质谱 : M+H⁺518。

[1159] 如下制备用作原料的 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-异丙基氨基)吡啶-2-基]-2-[4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基]乙酰胺:-

[1160] 用实施例 6 描述的类似方法, 使 2-[4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基]乙酸与 2-氨基-5-(N-叔-丁氧基羰基-N-异丙基氨基)吡啶反应, 得到所需原料 ;质谱 : M+H⁺618。

[1161] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 1.15 (d, 6H), 3.36 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.74-3.79 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.54-3.59 (m, 1H), 4.3-4.38 (m, 4H), 7.27 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 10.79 (br s, 1H) ;质谱 : M+H⁺562。

[1162] 如下制备用作原料的 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-异丙基氨基)吡啶-2-基]-2-[4-[6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基]乙酰胺:

[1163] 用实施例 6 描述的类似方法, 使 2-[4-[6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基]乙酸与 2-氨基-5-(N-叔-丁氧基羰基-N-异丙基氨基)吡啶反应, 得到所需原料 ;质谱 : M+H⁺662。

[1164] ¹HNMR : (DMSO-d₆) 0.35-0.41 (m, 2H), 0.68-0.74 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.29 (br s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.79 (br s, 1H) ;质谱 : M+H⁺472。

[1165] 如下制备用作原料的 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基)吡啶-2-基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺:-

[1166] 用刚刚上文注解 [9] 中与制备原料有关的部分描述的那些类似方法, 使 5-溴代-2-硝基吡啶 (0.41g) 与环丙胺 (0.21ml) 反应得到 5-环丙基氨基-2-硝基吡啶 (0.322g) ;¹HNMR : (CDCl₃) 0.62 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.16 (m, 1H) ; 再将其转化成 5-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基)-2-硝基吡啶 (0.48g) ;¹HNMR : (CDCl₃) 0.59 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 3.02 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.64 (m, 1H) ; 再将其转化成 2-氨基-5-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基)吡啶 (0.349g) ;¹HNMR : (CDCl₃) 0.5 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 2.95 (m, 1H), 4.39 (br s, 2H), 6.46 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.87 (m, 1H) ;质谱 : M+H⁺250 ; 再将其转化成 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基)吡啶-2-基]-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺 ;质谱 : M+H⁺572。

[1167] ¹HNMR : (DMSO-d₆+CF₃CO₂D) 0.4-0.46 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H), 2.37-2.43 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.75-3.83 (m, 2H), 3.9 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.36-4.43 (m, 2H), 7.35 (d, 2H),

7.44(d, 1H), 7.51(d, 2H), 7.53(s, 1H), 7.71-7.75(m, 2H), 7.8(m, 1H), 9.05(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 516。

[1168] 如下制备用作原料的 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基)吡啶-2-基]-2-[4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基]乙酰胺:-

[1169] 用实施例 6 描述的类似方法,使 2-[4-[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基]乙酸与 2-氨基-5-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基)吡啶反应得到所需原料;质谱: $M+H^+$ 616。

[1170] $^1\text{H NMR}$: (DMSO_d₆) 0.34-0.44(m, 2H), 0.67-0.76(m, 2H), 2.33-2.4(m, 1H), 3.36(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.73-3.8(m, 4H), 3.75(s, 2H), 4.29-4.39(m, 4H), 7.27(d, 2H), 7.29(d, 1H), 7.42(s, 1H), 7.45(d, 2H), 7.61(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.78(d, 1H), 8.55(s, 1H), 10.8(brs, 1H); 质谱: $M+H^+$ 560。

[1171] 如下制备用作原料的 N-[5-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基)吡啶-2-基]-2-[4-[6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基]乙酰胺:-

[1172] 用实施例 6 描述的类似方法,使 2-[4-[6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基氧基]苯基]乙酸与 2-氨基-5-(N-叔-丁氧基羰基-N-环丙基氨基)吡啶反应得到所需原料;质谱: $M+H^+$ 660。

[1173] 实施例 15

[1174] N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯基]乙酰胺

[1175] 将 N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-(4-羟基-2-甲氧基苯基)乙酰胺 (0.111g)、4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉 (0.075g)、碳酸钾 (0.2g) 和 DMA (2ml) 的混合物搅拌并在微波炉中加热至 140℃ 20 分钟。将反应混合物用制备 HPLC 纯化,用 Waters 'β Basic Hypersil' 反相柱 (5 微米硅胶, 30mm 直径, 250mm 长度) 以及用水 (含 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的降极性混合物为洗脱剂。由此获得标题化合物 (0.137g); $^1\text{H NMR}$: (CDCl₃) 2.92(s, 6H), 3.75(s, 2H), 3.91(s, 3H), 4.07(s, 3H), 4.08(s, 3H), 6.86(s, 1H), 6.88(m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.33(s, 1H), 7.41(d, 1H), 7.55(s, 1H), 7.73(d, 1H), 8.09(d, 1H), 8.16(br s, 1H), 8.64(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 490。

[1176] 如下制备用作原料的 N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-(4-羟基-2-甲氧基苯基)乙酰胺:-

[1177] 用实施例 1 描述的类似方法,使 2-(4-苄氧基-2-甲氧基苯基)乙酸与 2-氨基-5-二甲氨基吡啶反应得到 N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-(4-苄氧基-2-甲氧基苯基)乙酰胺,产率 54%; $^1\text{H NMR}$: (CDCl₃) 2.91(s, 6H), 3.64(s, 2H), 3.85(s, 3H), 5.05(s, 2H), 6.57(m, 2H), 7.07(m, 1H), 7.18(m, 1H), 7.26-7.45(m, 4H), 7.71(m, 1H), 8.06(m, 2H); 质谱: $M+H^+$ 292。

[1178] 在 3 个氢气气压下将如此获得的原料 (0.467g)、10% 铂 / 碳催化剂 (0.1g)、乙醇 (2ml) 和乙酸乙酯 (30ml) 的混合物搅拌 8 小时。过滤反应混合物,将滤液蒸发得到 N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-(4-羟基-2-甲氧基苯基)乙酰胺 (0.34g); $^1\text{H NMR}$: (CDCl₃) 2.92(s, 6H), 3.62(s, 2H), 3.74(s, 3H), 6.21(m, 1H), 6.26(s, 1H), 6.94(m, 1H), 7.14(m, 1H), 7.64(m, 1H), 8.17(m, 2H), 9.05(br s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 302。

[1179] 实施例 16

[1180] N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-[4-(7-乙氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯基]乙酰胺

[1181] 用实施例 15 描述的类似方法,使 N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-(4-羟基-2-甲氧基苯基)乙酰胺与 4-氯-7-乙氧基-6-甲氧基喹唑啉反应。由此获得标题化合物,产率 67 %; ^1HMR : (CDCl_3) 1.59(t, 3H), 2.92(s, 6H), 3.75(s, 2H), 3.91(s, 3H), 4.07(s, 3H), 4.29(d, 1H), 4.32(d, 1H), 6.85(s, 1H), 6.87(m, 1H), 7.11(m, 1H), 7.32(s, 1H), 7.4(d, 1H), 7.54(s, 1H), 7.72(d, 1H), 8.09(d, 1H), 8.20(br s, 1H), 8.63(s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 504。

[1182] 实施例 17

[1183] N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-{4-[7-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基氧基]-2-甲氧基苯基}乙酰胺

[1184] 用实施例 15 描述的类似方法,使 N-(5-二甲氨基吡啶-2-基)-2-(4-羟基-2-甲氧基苯基)乙酰胺与 4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉反应。由此获得标题化合物,产率 74 %; ^1HMR : (CDCl_3) 2.93(s, 6H), 3.5(s, 3H), 3.75(s, 2H), 3.88-3.93(m, 2H), 3.91(s, 3H), 4.05(s, 3H), 4.32-4.38(m, 2H), 6.86(s, 1H), 6.87(m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.33(s, 1H), 7.4(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.73(d, 1H), 8.09(d, 1H), 8.18(br s, 1H), 8.63(s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 534。

[1185] 实施例 18

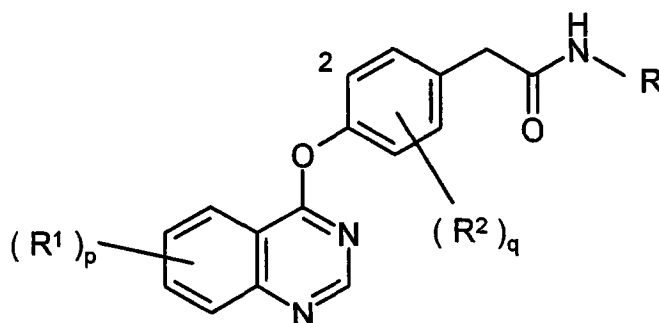
[1186] 用实施例 1 描述的类似方法,使适当的 2-苯基乙酸与适当的杂芳胺反应得到表 VIII 描述的化合物。除非另有说明,否则每种反应产物都用制备 HPLC 纯化,用 Waters ' β Basic Hypersil' 反相柱 (5 微米硅胶, 30mm 直径, 250mm 长度) 以及水 (含 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的降极性混合物为洗脱剂。

[1187] 对于下文的化合物 [2]-[4]、[19]-[20], 用 2-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐代替 2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (V), 在环境温度下将反应混合物搅拌 18 小时。

[1188] 除非另有说明,否则每种杂芳胺都是市售获得的原料。

[1189] 表 VIII

[1190]



[1191]

编号和注解	(R ¹) _p	(R ²) _q	R
-------	--------------------------------	--------------------------------	---

[1192]

[1]	6,7-二甲氧基	2-氟代	2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基
[2]	6-甲氧基-7-(2-羟基乙氧基)	H	4-甲基噻唑-2-基
[3]	6-甲氧基-7-(2-羟基乙氧基)	H	4,5-二甲基噻唑-2-基
[4]	6-甲氧基-7-(2-羟基乙氧基)	H	5-甲基噻唑-2-基
[5]	6,7-二甲氧基	2-氟代	4,5-二甲基噻唑-2-基
[6]	6,7-二甲氧基	H	4,5-四亚甲基噻唑-2-基
[7]	6,7-二甲氧基	H	4-叔-丁基噻唑-2-基
[8]	6,7-二甲氧基	H	5-氯代噻唑-2-基
[9]	6,7-二甲氧基	H	5-甲氧基噻唑-2-基
[10]	6,7-二甲氧基	H	4-环丙基噻唑-2-基
[11]	6-甲氧基-7-(2-羟基乙氧基)	2-氟代	5-甲基噻唑-2-基
[12]	6-甲氧基-7-(2-羟基乙氧基)	2-氟代	4-甲基噻唑-2-基
[13]	6,7-二甲氧基	3-甲氧基	5-甲基噻唑-2-基
[14]	6,7-二甲氧基	H	5-甲基噻唑-2-基
[15]	6,7-二甲氧基	H	4,5-二甲基噻唑-2-基
[16]	6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)	H	4,5-二甲基噻唑-2-基
[17]	6-甲氧基-7-(2-羟基乙氧基)	2-氟代	4,5-二甲基噻唑-2-基
[18]	6,7-二甲氧基	2-氟代	1-乙基吡唑-4-基
[19]	6-甲氧基-7-(2-羟基乙氧基)	H	1-异丙基吡唑-4-基
[20]	6-甲氧基-7-(2-羟基乙氧基)	H	1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基
[21]	6-甲氧基-7-(2-羟基乙氧基)	2-氟代	1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基
[22]	6,7-二甲氧基	H	1,2,3,4-四氢喹啉-7-基
[23]	6,7-二-(2-甲氧基乙氧基)	H	1,2,3,4-四氢喹啉-7-基

[1193] 注解产物的特征性数据如下所示。

[1194] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 3.2 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.6 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.55 (s, 1H) ; 质谱 : $\text{M}+\text{H}^+$ 477。

[1195] 用作原料的 5-氨基-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶描述于 Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 4914。

[1196] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.25 (s, 3H), 3.8 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.55 (s, 1H) ; 质谱 : $\text{M}-\text{H}$ 465。

[1197] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.85 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.55 (s, 1H) ; 质谱 : $\text{M}-\text{H}$ 479。

[1198] $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6) 2.35 (s, 3H), 3.8 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.2 (t, 2H),

5.0 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); 质谱: M-H⁻465。

[1199] ¹HNMR: (DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.8 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 7.2 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); 质谱: M+H⁺469。

[1200] ¹HNMR: (CDCl₃) 1.8-1.88 (m, 4H), 2.58-2.63 (m, 2H), 2.67-2.72 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.78 (brs, 1H); 质谱: M+H⁺477。

[1201] ¹HNMR: (DMSO-d₆) 1.27 (s, 9H), 3.79 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.54 (s, 1H); 质谱: M+H⁺479。

[1202] ¹HNMR: (DMSO-d₆) 3.84 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.54 (s, 1H); 质谱: M-H⁻455 和 457。

[1203] ¹HNMR: (CDCl₃) 3.85 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.7 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (brs, 1H); 质谱: M+H⁺453。

[1204] 如下制备用作原料的 2-氨基-5-甲氧基噻唑:-

[1205] 将甲醇钠 (0.724g) 加入 2-氨基-5-溴代噻唑 (0.6g) 在甲醇 (6ml) 中的溶液内, 在环境温度下将所得混合物搅拌 12 小时。蒸发混合物, 残留物用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷和乙酸乙酯的增极性混合物为洗脱剂。由此获得所需原料 (0.132g); ¹HNMR: (CDCl₃) 3.82 (s, 3H), 4.53 (br s, 2H), 6.41 (s, 1H)。

[1206] ¹HNMR: (DMSO-d₆) 0.75 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H); 质谱: M+H⁺463。

[1207] 如下制备用作原料的 2-氨基-4-环丙基噻唑:-

[1208] 将溴 (1.3ml) 加入环丙基甲基酮的甲醇溶液 (15ml) 内, 该溶液已被冷却至 0℃。在环境温度下将所得混合物搅拌 45 分钟。加入水 (30ml), 用乙醚提取混合物。将有机相用硫酸镁干燥并蒸发。使残留物溶于乙醇 (15ml) 中, 将该溶液滴加入硫脲 (3.84g) 在乙醇 (25ml) 中的搅拌混悬液内。使所得混合物加热至回流 1 小时。将混合物冷却至环境温度, 将沉淀物离析并用乙醚研磨。使如此获得的固体溶于水 (30ml) 中, 加入浓的碳酸氢钠水溶液使该溶液碱化。用二氯甲烷提取溶液, 将有机相用硫酸镁干燥并蒸发。由此获得所需原料 (2g); ¹HNMR: (CDCl₃) 0.78 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 5.05 (br s, 2H), 6.06 (s, 1H); 质谱: M+H⁺141。

[1209] 反应物为 2-氨基-5-甲基噻唑和 2-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-四氢吡喃-2-基氧基乙氧基) 喹啉-4-基氧基] 苯基} 乙酸。将如此获得的原料 (2g)、冰乙酸 (8ml)、水 (5ml) 和 THF (2ml) 的混合物搅拌并加热至 45℃ 2 小时。将反应混合物倾入水 (150ml) 中, 加入 2N 氢氧化钠水溶液使混合物碱化至 pH3.5。将所得树胶状物离析并用制备 HPLC 纯化, 用 Waters 'β Basic Hypersil' 反相柱 (5 微米硅胶, 30mm 直径, 250mm 长度) 以及用水 (含 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的降极性混合物为洗脱剂。由此获得具有以下特征性数据的所需产物: ¹HNMR: (DMSO-d₆) 2.35 (s, 3H), 3.8 (m, 4H), 4.0 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); 质谱: M-H⁻483。

[1210] 反应物为 2-氨基-4-甲基噻唑和 2-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-四氢吡喃-2-基氧基乙氧基)噻唑啉-4-基氧基]苯基}乙酸。用刚刚上文注解[11]描述的类似方法,用冰乙酸处理如此获得的原料混合物。由此获得具有以下特征性数据的所需产物:¹HNMR:(DMSO-d₆) 2.25(s,3H),3.8(m,4H),4.0(s,3H),4.25(m,2H),5.0(m,1H),5.8(s,1H),6.8(s,1H),7.25(d,1H),7.45(m,3H),7.6(s,1H),8.55(s,1H);质谱:M+H⁺485。

[1211] ¹HNMR:(DMSO-d₆) 2.33(s,3H),3.73(s,3H),3.76(s,2H),3.98(s,3H),3.99(s,3H),6.85(m,1H)6.98(d,1H),7.13(s,1H),7.29(d,1H),7.4(s,1H),7.56(s,1H),8.57(s,1H);质谱:M+H⁺467。

[1212] 如下制备用作原料的 2-[4-(6,7-二甲氧基噻唑啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯基]乙酸:-

[1213] 在 3 个氢气气压下将 2-(4-苄氧基-2-甲氧基苯基)乙酸(2.18g)、10%铂/碳催化剂(0.3g)、乙醇(10ml)和乙酸乙酯(80ml)的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物过滤,蒸发滤液。由此获得 2-(4-羟基-2-甲氧基苯基)乙酸(1.52g);¹HNMR:(DMSO-d₆) 3.55(s,2H),3.68(s,3H),6.27(m,1H),6.37(m,1H),6.91(d,1H),9.3(br s,1H)。

[1214] 用实施例 8 下面注解[1]中与制备原料有关的部分描述的类似方法,使 4-氯-6,7-二甲氧基噻唑啉与 2-(4-羟基-2-甲氧基苯基)乙酸反应得到 2-[4-(6,7-二甲氧基噻唑啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯基]乙酸,产率 87%;¹HNMR:(DMSO-d₆) 3.55(s,2H),3.75(s,3H),3.98(s,3H),3.99(s,3H),6.83(d,1H),6.97(s,1H),7.27(d,1H),7.39(s,1H),7.55(s,1H),8.57(s,1H);质谱:M+H⁺371。

[1215] ¹HNMR:(DMSO-d₆) 2.25(s,3H),3.75(s,2H),3.98(s,3H),3.99(s,3H),6.7(s,1H),7.26(s,1H),7.27(s,1H),7.4(m,3H),7.55(s,1H),8.55(s,1H);质谱:M+H⁺421。

[1216] ¹HNMR:(DMSO-d₆) 1.95(s,3H),2.15(s,3H),3.6(brs,2H),3.97(s,3H),3.99(s,3H),7.2(m,2H),7.4(m,3H),7.55(s,1H),8.55(s,1H);质谱:M+H⁺435。

[1217] 如下制备用作原料的 2-氨基-4,5-二甲基噻唑:-

[1218] 将氨脒(0.96ml)、3-羟基丁-2-酮(1g)和水(100ml)的混合物逐渐温热至 50℃,直至完全溶解。将反应混合物的温度保持在 45℃ 30 分钟。将反应混合物冷却至环境温度,加入 2N 氢氧化钠水溶液碱化至 pH10,用乙醚提取。将有机溶液用硫酸镁干燥并蒸发,得到油状 2-氨基-4,5-二甲基噻唑(0.66g)。

[1219] ¹HNMR:(DMSO-d₆) 2.0(s,3H),2.15(s,3H),3.3(s,3H),3.5(m,2H),3.55(m,2H),4.0(s,3H),4.35(m,2H),7.25(m,2H),7.4(m,3H),7.55(s,1H),5.5(s,1H);质谱:M+H⁺479。

[1220] 反应物为 2-氨基-4,5-二甲基噻唑和 2-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-四氢吡喃-2-基氧基乙氧基)噻唑啉-4-基氧基]苯基}乙酸。用刚刚上文注解[11]描述的类似方法,用冰乙酸处理如此获得的原料混合物。由此获得具有以下特征性数据的所需产物:¹HNMR:(DMSO-d₆) 1.95(s,3H),2.2(s,3H),3.75(brs,2H),3.85(m,2H),4.0(s,3H),4.25(t,2H),5.0(t,1H),7.25(d,1H),7.35(d,1H),7.4(s,1H),7.45(d,1H),7.6(s,1H),8.55(s,1H);质谱:M+H⁺483。

[1221] ¹HNMR:(DMSO-d₆) 1.35(t,3H),3.65(s,2H),3.99(s,3H),4.0(s,3H),4.1(q,2H),7.25(d,1H),7.4(m,4H),7.6(s,1H),7.9(s,1H),8.55(s,1H),10.25(s,1H);质谱:M+H⁺452。

[1222] ¹HNMR:(DMSO-d₆) 1.36(s,3H),1.38(s,3H),3.6(s,2H),3.8(m,2H),4.0(s,3H),

4.2 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.2 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 478。

[1223] ^1H NMR: (DMSO-d_6) 3.75 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.4 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.9 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.55 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 500。

[1224] ^1H NMR: (DMSO-d_6) 3.8 (m, 7H), 4.0 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.4 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.6 (s, 2H), 7.9 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.65 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 518。

[1225] ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.75 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.6 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.65 (s, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.8 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 471。

[1226] 如下制备用作原料的 7-氨基-1,2,3,4-四氢喹啉:-

[1227] 用 15 分钟将浓硫酸 (12.03ml) 和浓硝酸 (4.9ml) 的混合物滴加入 1,2,3,4-四氢喹啉 (6.66g) 和浓硫酸 (118ml) 的已被冷却至 0℃ 的搅拌混合物内。这样的添加速率使反应混合物的温度维持低于 5℃。在 5℃ 将所得混合物搅拌 15 分钟。将混合物倾至冰 (300ml) 上, 加入固体碳酸钠中和。用乙酸乙酯提取含水混合物, 将有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发。残留物用硅胶柱层析纯化, 用石油醚 (沸点 40-60℃) 和乙酸乙酯的增极性混合物为洗脱剂。由此获得油状 7-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉 (6.14g); ^1H NMR: (CDCl_3) 1.95 (m, 2H), 2.8 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (d, 1H)。

[1228] 用实施例 13 中与制备原料有关部分的第二段中描述的类似方法, 将 7-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉转化成 7-氨基-N-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉。

[1229] ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.75 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 4.35 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 5.7 (s, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.95 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 559。

[1230] 实施例 19

[1231] N-(3-异丙基异噁唑-5-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺

[1232] 在 60℃ 将 2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸 (0.3g) 和草酰氯 (3.73ml) 的混合物加热 30 分钟。蒸发过量的草酰氯。将吡啶 (0.43ml) 加入如此获得的 2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺、5-氨基-3-异丙基异噁唑 (0.148g) 和二氯甲烷 (30ml) 的搅拌混合物内。在环境温度下将所得混合物搅拌 30 分钟。蒸发混合物, 残留物用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷和乙酸乙酯的增极性混合物为洗脱剂。由此获得标题化合物 (0.183g); ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.89 (d, 6H), 2.92 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 11.83 (br s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 449。

[1233] 如下制备用作原料的 5-氨基-3-异丙基异噁唑:-

[1234] 将 4-甲基-3-氧代戊腈 (2g)、羟胺 (50% 水溶液, 7.21ml) 和乙醇 (6ml) 的混合物加热至 60℃ 12 小时。蒸发溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷和甲醇的增极性混合物为洗脱剂。由此获得所需原料 (0.355g); ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.12 (d, 6H), 2.75 (m, 1H),

4.81 (s, 1H), 6.45 (br s, 2H)。

[1235] 实施例 20

[1236] N-(3-乙基异噻唑-5-基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺

[1237] 用实施例 19 描述的类似方法,使 2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酰胺与 5-氨基-3-乙基异噻唑反应。由此获得标题化合物,产率 55%;¹HNMR:(DMSO-d₆) 1.16 (t, 3H), 2.56 (q, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.16 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.54 (s, 1H);质谱:M+H⁺435。

[1238] 如下制备用作原料的 5-氨基-3-乙基异噻唑:-

[1239] 用实施例 19 中与制备原料有关的部分描述的类似方法,使 3-氧代戊腈与羟胺反应得到所需原料,产率 47%;¹HNMR:(DMSO-d₆) 1.1 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 4.81 (s, 1H), 6.47 (br s, 2H)。

[1240] 实施例 21

[1241] (2R)-2-氨基-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)乙酰胺

[1242] 用实施例 1 描述的类似方法,使 (2R)-2-(N-叔-丁氧基羰基氨基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸与 2-氨基-3,4-二甲基噻唑反应,得到 (2R)-2-(N-叔-丁氧基羰基氨基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)乙酰胺,产率 72%;¹HNMR:(DMSO-d₆) 1.4 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.46 (br s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 8.53 (s, 1H), 12.22 (brs, 1H);质谱:M+H⁺566。

[1243] 在环境温度下将如此获得的原料 (0.16g)、三氟乙酸 (4ml) 和二氯甲烷 (2ml) 的混合物搅拌 3 小时。蒸发所得混合物。使残留物溶于二氯甲烷和乙醇的 4:1 混合物中。加入碱性聚苯乙烯树脂 (聚苯乙烯碳酸甲酯树脂;0.5g),在环境温度下将混合物搅拌 3 小时。过滤混合物,蒸发滤液。由此获得标题化合物 (0.062g);¹HNMR:(DMSO-d₆) 2.14 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.67 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 8.53 (s, 1H);质谱:M+H⁺466。

[1244] 如下制备用作原料的 (2R)-2-(N-叔-丁氧基羰基氨基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸:-

[1245] 将二碳酸二叔丁酯 (4.8g) 在 1,4-二氧六环中的溶液加入 D-(-)-4-羟基苯基甘氨酸 (3.34g)、碳酸氢钠 (1.68g) 和水 (33ml) 的混合物中,在环境温度下将所得混合物搅拌 4 小时。用乙醚洗涤混合物。加入 2N 盐酸溶液使水溶液酸化至 pH2.5,用乙醚提取。将如此获得的有机提取物经硫酸镁干燥并蒸发。由此获得为固体的 (2R)-2-(N-叔-丁氧基羰基氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸 (5.88g);¹HNMR:(DMSO-d₆) 1.38 (s, 9H), 4.94 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 9.43 (brs, 1H);质谱:M-H 266。

[1246] 用实施例 8 下面注解 [1] 中与制备原料有关的部分描述的类似方法,使 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉与 (2R)-2-(N-叔-丁氧基羰基氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸反应。将如此获得的原料用硅胶柱层析纯化,用溶剂梯度为二氯甲烷和乙酸乙酯的 1:1 混合物至二氯甲烷、乙酸乙酯和甲醇的 10:10:1 混合物为洗脱剂。由此获得所需原料,产率 64%;¹HNMR.

(DMSO_d₆) 1.39 (s, 9H), 3.97 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.88 (br s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.53 (s, 1H); 质谱: M+H⁺456。

[1247] 实施例 22

[1248] (2S)-2-氨基-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)乙酰胺

[1249] 用实施例 1 描述的类似方法,使 (2S)-2-(N-叔-丁氧基羰基氨基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸与 2-氨基-3,4-二甲基噻唑反应,得到 (2S)-2-(N-叔-丁氧基羰基氨基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)乙酰胺,产率 84%;¹HNMR:(DMSO_d₆) 1.41 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.46 (br s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 8.53 (s, 1H), 12.24 (br s, 1H); 质谱: M+H⁺566。

[1250] 用实施例 21 第二段中描述的类似方法,使 (2S)-2-(N-叔-丁氧基羰基氨基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)乙酰胺与三氟乙酸反应得到标题化合物,产率 34%;¹HNMR:(DMSO_d₆) 2.13 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.64 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 8.53 (s, 1H); 质谱: M+H⁺466。

[1251] 如下制备用作原料的 (2S)-2-(N-叔-丁氧基羰基氨基)-2-[4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)苯基]乙酸:-

[1252] 用实施例 21 中与制备原料有关的部分描述的类似方法,使 L-(+)-4-羟基苯基甘氨酸与二碳酸二叔丁酯反应得到 (2S)-2-(N-叔-丁氧基羰基氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸,产率 100%;¹HNMR:(DMSO₆) 1.38 (s, 9H), 4.94 (d, 1H), 6.71 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 9.43 (br s, 1H); 质谱: M-H⁻266。

[1253] 用实施例 8 下面注解 [1] 中与制备原料有关的部分描述的类似方法,使 4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉与 (2S)-2-(N-叔-丁氧基羰基氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸反应。将如此获得的原料用硅胶柱层析纯化,用溶剂梯度为二氯甲烷和乙酸乙酯的 1:1 混合物至二氯甲烷、乙酸乙酯和甲醇的 10:10:1 混合物为洗脱剂。由此获得所需原料,产率 34%;¹HNMR:(DMSO_d₆) 1.39 (s, 9H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.84 (m, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.54 (s, 1H); 质谱: M+H⁺456。