[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D239/94
C07D215/54 A61K 31/517
A61K 31/4706 A61P 35/00
C07F 9/40 C07D401/12
C07D493/12 C07D403/12
C07D405/12 C07D413/12

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 00804215.2

[43]公开日 2002年3月20日

[11]公开号 CN 1341104A

[22]申请日 2000.2.24 [21]申请号 00804215.2

[30]优先权

[32]1999.2.27 [33]DE [31]19908567.6

[32]1999.3.15 [33]DE [31]19911366.1

[32]1999.6.21 [33]DE [31]19928306.0

[32]1999.8.17 [33]US [31]60/149,329

[32]1999.11.13 [33]DE [31]19954816.1

[86]国际申请 PCT/EP00/01496 2000.2.24

[87]国际公布 WO00/51991 英 2000.9.8

[85]进入国家阶段日期 2001.8.23

[71]申请人 贝林格尔英格海姆法玛公司

地址 德国英格海姆

[72]发明人 弗兰克·希梅尔斯巴赫 埃尔克·兰科普
伯吉特·琼 托马斯·梅茨
弗莱维奥·索尔卡
斯蒂芬·布莱赫

[74]专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

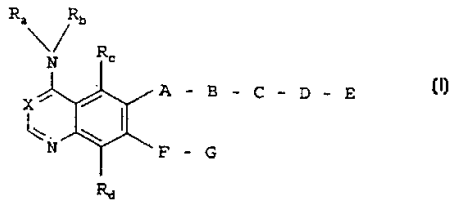
代理人 范明娥

权利要求书45页 说明书97页 附图页数0页

[54]发明名称 具有对因酪氨酸激酶引起的信号转导有抑止作用的4′-氨基喹唑啉及喹啉衍生物

[57]摘要

本发明是关于通式(1)的双环系杂环其中,R_a至R_{dl},A至G及X均如权 利要求1所限定,其互变异构体、立体异构体及盐,特别是其与无机或有机 酸或碱的生理学上可接受的盐,它具有有价值的药理学性质,特别是对于因 酪氨酸激酶所引起的信息转导有抑制作用,其治疗疾病的用途,特别是肿瘤 疾病、肺与呼吸道疾病,及其制备方法。



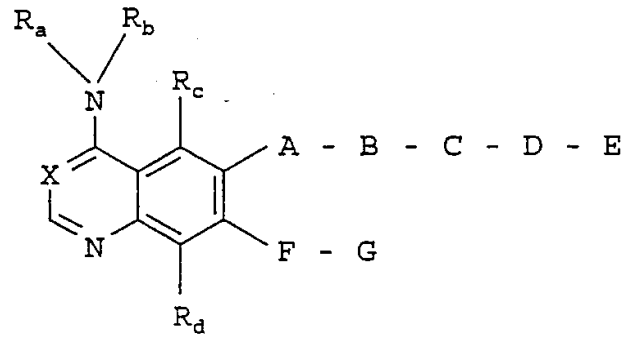
(I)

ISSN1008-4274

01.09.23

权　利　要　求　书

1. 一种以下通式的双环状杂环



,(I)

其中

R_a表示氢原子或C_{1-4}-烷基，

R_b表示苯基、苄基或1-苯基乙基，其中苯基核在各情况下被R_1至R_3基团取代，而其中

R_1与R_2，可相同或不同，于各情况中，表示氢、氟、氯、溴或碘原子，C_{1-4}-烷基、羟基、C_{1-4}-烷氧基、C_{3-6}-环烷基、C_{4-6}-环烷氧基、C_{2-5}-链烯基或C_{2-5}-炔基，

芳基、芳氧基、芳基甲基或芳基甲氧基，

C_{3-5}-链烯氧基或C_{3-5}-炔氧基，其中不饱和部分不可连接至氧原子，

C_{1-4}-烷基亚磺酰基、C_{1-4}-烷基亚硫酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基氧基、三氟甲基亚磺酰基、三氟甲基亚硫酰基或三氟甲基磺酰基，

被1至3个氟原子取代的甲基或甲氧基，

被1至5个氟原子取代的乙基或乙氧基，

氰基或硝基，或视情况被一或两个C_{1-4}-烷基取代的氨基，其中取代基可相同或不同，或

R_1与R_2一起，若其结合至相邻碳原子，则表示-CH=CH-CH=CH、-CH=CH-NH或-CH=N-NH基团，及

R_3表示氢、氟、氯或溴原子，

C_{1-4}-烷基、三氟甲基或C_{1-4}-烷氧基，

R_c 与 R_d，可相同或不同，于各情况中表示氢、氟或氯原子，甲氧基，或视情况被甲氧基、二甲氨基、二乙氨基、吡咯烷基、哌啶基或吗啉基取代的甲基，

X 表示被氰基取代的次甲基或氮原子，

A 表示氧原子，或视情况被 C_{1-4}-烷基取代的亚氨基，

B 表示羰基或磺酰基，

C 表示 1, 3-亚丙二烯基、1, 1-或 1, 2-亚乙烯基，其可于各情况下被一或两个甲基或被三氟甲基取代，

亚乙炔基，或

1, 3-丁二烯-1, 4-亚基，视情况被 1 至 4 个甲基或被三氟甲基取代，

D 表示亚烷基、-CO-亚烷基或-SO_2-亚烷基，其中亚烷基部分于各情况下含有 1 至 8 个碳原子，并另外，在亚烷基部分中的 1 至 4 个氢原子可被氟原子替代，而同时-CO-亚烷基与-SO_2-亚烷基的连结至相邻基团 C，于各情况中，必须通过羰基或磺酰基进行，

-CO-O-亚烷基、-CO-NR_4-亚烷基或-SO_2-NR_4-亚烷基，其中亚烷基部分于各情况下含有 1 至 8 个碳原子，而同时于各情况中连结至相邻基团 C，必须通过羰基或磺酰基进行，其中

R_4 表示氢原子或 C_{1-4}-烷基，

或，若 D 结合至基团 E 的碳原子，则其也可表示一个键，

或，若 D 结合至基团 E 的氮原子，则其也可表示羰基或磺酰基，

E 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-R_9)-亚烷基-NR_5-基团，其中于各情况中的亚烷基部分，是直链状并含有 1 至 6 个碳原子，其可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中

R_5 表示氢原子，

C_{1-4}-烷基，其可被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)基团取代，

乙基或丙基，视情况被一或两个甲基或乙基取代，于各情况中，其可于末端被 C_{1-6}-烷羰基亚磺酰基、C_{3-7}-环烷基羰基亚磺酰基、C_{3-7}-环烷基-C_{1-3}-烷基羰基亚磺酰基、芳基羰基亚磺酰基或芳基-C_{1-3}-烷羰基亚磺酰基取代，

乙基或丙基，视情况被一或两个甲基或乙基取代，于各情况中，其可于

末端被 C_{1-6}-烷羰基氧基、C_{3-7}-环烷基羰基氧基、C_{3-7}-环烷基-C_{1-3}-烷基羰基氧基、芳基羰基氧基或芳基-C_{1-3}-烷羰基氧基取代，

乙基或丙基，视情况被一或两个甲基或乙基取代，其每一个可于末端被羟基、C_{1-4}-烷氧基、氨基、C_{1-4}-烷氨基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基取代，

C_{3-7}-环烷基或 C_{3-7}-环烷基-C_{1-3}-烷基，

R_6、R_7 及 R_8，可相同或不同，于各情况中表示氢原子，

C_{1-8}-烷基，其可被羟基、C_{1-4}-烷氧基、氨基、C_{1-4}-烷氨基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，或被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基取代，

C_{4-7}-环烷基，视情况被 1 或 2 个甲基取代，

C_{3-5}-链烯基或 C_{3-5}-炔基，其中不饱和部分不可连接至氧原子，

C_{3-7}-环烷基-C_{1-4}-烷基、芳基、芳基-C_{1-4}-烷基或 R_gCO-O-(R_eCR_f)-基团，，而同时

R_e 与 R_f，可相同或不同，于各情况中各表示氢原子或 C_{1-4}-烷基，及

R_g 表示 C_{1-4}-烷基、C_{3-7}-环烷基、C_{1-4}-烷氧基或 C_{5-7}-环烷氧基，

及 R_9 表示 C_{1-4}-烷基、芳基或芳基-C_{1-4}-烷基，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其可被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)- C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其可被两个 R_6OCO 或 R_6OCO- C_{1-4}-烷基、或被一个 R_6OCO-基团及一个 R_6OCO- C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处，被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO- C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)- C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)- C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)- C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，及

R_{10} 表示氢原子、C_{1-4}-烷基、甲酰基、C_{1-4}-烷羰基或 C_{1-4}-烷基磺酰基，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO- C_{1-4}-烷基、或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO- C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于各情况中，在 4 位置上被 R_6O-CO- C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)- C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)- C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO- C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO-)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)- C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)- C_{1-4}-烷基取代，且另外在环碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO- C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO- C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

吗啉基或高吗啉基，其于各情况中，被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO- C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)- C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)- C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)- C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

吗啉基或高吗啉基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO- C_{1-4}-烷基、或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO- C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在一个碳原子处被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO- C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)- C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)- C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)- C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO- C_{1-4}-烷基、或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO- C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO- C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO-)- C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)- C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO-)- C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)- C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-

烷基取代，而同时上述 5-至 7-员环系于各情况中，另外在碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO- C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 至 4 个 C_{1-2}-烷基取代，

2-氧代-硫代吗啉基，其可被 1 至 4 个 C_{1-2}-烷基取代，

吗啉基或硫代吗啉基，其于 2 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

吗啉基或硫代吗啉基，其于 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷氧基-NR_5-基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，并可另外被一或两个甲基取代，在各情况中，于末端被二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基或三-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基取代，而同时 R_5 系如前文定义，

C_{1-4}-烷基-NR_5-基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，并可另外被一或两个甲基取代，在各情况中，于末端被 1, 3-二氧戊环-2-基或 1, 3-二氧杂环己烷-2-基取代，后者视情况被一或两个甲基取代，而同时 R_5 如前文定义，

$R_{11}NR_5$ 基团，其中 R_5 如前文定义，及

R_{11} 表示 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-5-基、2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，

氨基或视情况被 1 或 2 个 C_{1-4}-烷基取代的氨基，其中烷基可相同或不同，且每一个烷基部分可从位置 2 向前被羟基、C_{1-4}-烷氧基、氨基、C_{1-4}-烷氨基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，或被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基替代，

4-至 7-员亚烷亚氨基，视情况被 1 至 4 个甲基取代，

6-至 7-员亚烷亚氨基，视情况被 1 或 2 个甲基取代，其中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基被氧或硫原子，被经 R_{10} 基团取代的亚氨基，被亚硫酰基或磺酰基替代，而同时 R_{10} 系如前文定义，

咪唑基，视情况被 1 至 3 个甲基取代，

C_{5-7}-环烷基，其中亚甲基被氧或硫原子，被经 R_{10} 基团取代的亚氨基，被亚

硫酰基或磺酰基替代，其中 R_{10} 如前文定义，

或 D 与 E 一起表示氢、氟或氯原子，

C_{1-4}-烷基，视情况被 1 至 5 个氟原子取代，

C_{3-6}-环烷基，

芳基、杂芳基、C_{1-4}-烷羰基、芳基羰基、羰基、C_{1-4}-烷氧羰基、R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)-基团，其中 R_e 至 R_g 及 R_7 至 R_9 均如前文定义，

氨基羰基、C_{1-4}-烷氨基羰基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基羰基，或

羰基，其被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员的亚烷亚氨基中，在各情况下于 4 位置上的亚甲基，可被氧或硫原子，被经 R_{10} 基团取代的亚氨基，被亚硫酰基或磺酰基取代，其中 R_{10} 系如前文定义，

F 表示 C_{1-6}-亚烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基，而同时亚烷基部分连接至基团 G，或氧原子，而同时后者不可连接至基团 G 的氮原子，及

G 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-R_9)-亚烷基-NR_5-基团，其中，于各情况中，亚烷基部分为直链状，并含有 1 至 6 个碳原子，可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基，或被一个 R_6O-CO 基团或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_5 至 R_9 均如前文定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处，被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_{10} 均如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于各情况中，在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO-)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取

代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，且另外在环碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

吗啉基或高吗啉基，其于各情况中，被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

吗啉基或高吗啉基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在一个碳原子处被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_{10} 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬烯基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO-)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO-)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 或 2 个甲基取代，

2-氧代-吗啉基，其于 4 位置上被氢原子，被 C_{1-4}-烷基、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，及上述 2-氧代-吗啉基于各情况中连接至基团 F 的碳原子，

吗啉基或硫代吗啉基，其于 2 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

吗啉基或硫代吗啉基，其于 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷基-NR_5-基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，并可另外被一或两个甲基取代，在各情况中，于末端被二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基或三-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基取代，其中 R_5 如前文定义，

C_{1-4}-烷基-NR_5-基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，并可另外被一或两个甲基取代，在各情况中，于末端被 1, 3-二氧戊环-2-基或 1, 3-二氧杂环己烷-2-基取代，后者视情况被一或两个甲基取代，其中 R_5 如前文定义，

R_hNR_5-基团，其中 R_5 如前文定义，且 R_h 表示 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基或 2-氧代-四氢吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，

氨基或视情况被 1 或 2 个 C_{1-4}-烷基取代的氨基，其中烷基可相同或不同，且每一个烷基部分可从位置 2 向前被羟基、C_{1-4}-烷氧基、氨基、C_{1-4}-烷氨基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，其中，在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于 4 位置上的亚甲基可于各情况中被氧或硫原子，被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基取代，

4-至 7-员亚烷亚氨基，视情况被 1 至 4 个甲基取代，

6-至 7-员亚烷亚氨基，视情况被 1 或 2 个甲基取代，其中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基系被氧或硫原子，被经 R_{10} 基团取代的亚氨基，被亚硫酰基或磺酰基替代，其中 R_{10} 系如前文定义，

咪唑基，视情况被 1 至 3 个甲基取代，

C_{5-7}-环烷基，其中亚甲基被氧或硫原子，被经 R_{10} 基团取代的亚氨基，被亚硫酰基或磺酰基替代，其中 R_{10} 如前文定义，或

F 与 G 一起表示氢、氟或氯原子，

C_{1-6}-烷氧基，视情况从位置 2 向前被羟基或 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-6}-烷氧基，其被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)-基团取代，而同时 R_6 至 R_9 均如前文定义，

C_{3-7}-环烷氧基或 C_{3-7}-环烷基-C_{1-4}-烷氧基，视情况被 1 或 2 个 C_{1-4}-烷基取代的氨基，

5-至 7-员亚烷亚氨基，其中在上述 6-至 7-员亚烷亚烷基中，于 4 位置上的亚甲基可于各情况中被氧或硫原子，被已经 R_{10} 基团取代的亚氨基，或被亚硫酰基或磺酰基取代，其中 R_{10} 如前文定义，

其附带条件是，基团 E、G 或 F 与 G 一起，其中至少一个含有 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)-基团，或

D 与 E 一起含有 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)-基团，或

E 或 G 含有视情况经取代的 2-氧代-吗啉基，

吗啉基或硫代码啉基，在 2 位置上或在 2 与 6 位置上，被 C_{1-4}-烷氧基取代，二(C_{1-4}-烷氧基)-甲基或三(C_{1-4}-烷氧基)-甲基，或

视情况经取代的 1, 3-二氧戊环-2-基、1, 3-二氧杂环己烷-2-基、2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基或 2-氧代-四氢吡喃-5-基，或

E 含有视情况经取代的 2-氧代-硫代码啉基，或视情况经取代的 2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，

而同时于上述基团定义中所提及的芳基部分，意谓苯基，其在各情况中可被 R_{12} 单取代，被 R_{13} 单-、二-或三取代，或被 R_{12} 单取代且另外被 R_{13} 单-或双取代，其中取代基可相同或不同，且

R_{12} 表示氰基、羰基、C_{1-4}-烷氧羰基、氨基羰基、C_{1-4}-烷氨基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-氨基羰基、C_{1-4}-烷基亚磺酰基、C_{1-4}-烷基亚硫酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基、羟基、C_{1-4}-烷基磺酰基氧基、三氟甲基氧基、硝基、氨基、C_{1-4}-烷氨基、二-(C_{1-4}-烷基)-氨基、C_{1-4}-烷基羰基氨基、N-(C_{1-4}-烷基)-C_{1-4}-烷羰基氨基、C_{1-4}-烷基磺酰基氨基、N-(C_{1-4}-烷基)-C_{1-4}-烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C_{1-4}-烷氨基磺酰基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基磺酰基或羰基，其被 5-至 7-员亚烷亚氨基取代，其中在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基-取代，及

R_{13} 表示氟、氯、溴或碘原子，C_{1-4}-烷基、三氟甲基或 C_{1-4}-烷氧基，或两个 R_{13} 基团，若其结合至相邻碳原子，则一起表示 C_{3-5}-亚烷基、亚甲二氧基或-1, 3-丁二烯-1, 4-亚基，

及再者，于上述基团定义中所提及的杂芳基，意谓 5-员杂芳族基团，其含有一个亚氨基，一个氧或硫原子，或一个亚氨基，一个氧或硫原子，及一或两个氮原子，或

6-员杂芳族基团，其含有一、二或三个氮原子，

而同时上述 5-员杂芳族基团，可于各情况中被 1 或 2 个甲基或乙基取代，且上述 6-员杂芳族基团可于各情况中被 1 或 2 个甲基或乙基，或被氟、氯、溴或碘原子，或被三氟甲基、羟基；甲氧基或乙氧基取代，

其互变异构体、立体异构体及盐。

2. 根据权利要求 1 的通式 I 的双环状杂环，其中

R_a 表示氢原子，

R_b 表示苯基、苄基或 1-苯基乙基，其中苯基核于各情况中被 R_1 至 R_3 基团取代，其中

R_1 与 R_2，可相同或不同，各表示氢、氟、氯、溴或碘原子，

甲基、乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、氨基、氰基、乙烯基或乙炔基，

芳基、芳氧基、芳基甲基或芳基甲氧基，

被 1 至 3 个氟原子取代的甲基或甲氧基，或

R_1 与 R_2 一起，若其结合至相邻碳原子，则表示-CH=CH-CH=CH、-CH=CH-NH 或-CH=N-NH 基团，及

R_3 表示氢、氟、氯或溴原子，

R_c 与 R_d，于各情况中表示氢原子，

X 表示被氰基取代的次甲基或氮原子，

A 表示视情况被甲基或乙基取代的亚氨基，

B 表示羰基，

C 表示 1, 1-或 1, 2-亚乙烯基，其可于各情况被一或两个甲基取代，或可被三氟甲基取代，

亚乙炔基，或

1, 3-丁二烯-1, 4-亚基，视情况被一个甲基或三氟甲基取代，

D 表示亚烷基或-CO-亚烷基，其中亚烷基部分于各情况中含有 1 至 4 个碳原子，而同时-CO-亚烷基的连结至相邻基团 C，于各情况中，必须通过羰基进行，

-CO-O-亚烷基或-CO-NR_4-亚烷基，其中亚烷基部分于各情况中含有 1 至 4 个碳原子，而同时于各情况中连结至相邻基团 C，必须通过羰基进行，其中

R_4 表示氢原子或甲基或乙基，

或，若 D 结合至基团 E 的碳原子，则其也可表示一个键，

或，若 D 结合至基团 E 的氮原子，则其也可表示羰基或磺酰基，

E 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-R_9)-亚烷基-NR_5-基团，其中于各情况中的亚烷基部分，为直链状并含有 1 至 4 个碳原子，其可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时

R_5 表示氢原子，

C_{1-4}-烷基，其可被 R_6O-CO 基团取代，

乙基或丙基，视情况被一或两个甲基或乙基取代，于各情况中，其可于末端被羟基、C_{1-4}-烷氧基、二-(C_{1-4}-烷基)氨基、C_{1-6}-烷羰基亚磺酰基、C_{3-6}-环烷基羰基亚磺酰基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-3}-烷基羰基亚磺酰基、芳基羰基亚磺酰基或芳基-C_{1-3}-烷羰基亚磺酰基取代，

乙基或丙基，视情况被一或两个甲基或乙基取代，于各情况中，其可于末端被 C_{1-6}-烷羰基氧基、C_{3-6}-环烷基羰基氧基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-3}-烷基羰基氧基、芳基羰基氧基或芳基-C_{1-3}-烷羰基氧基取代，

C_{3-6}-环烷基或 C_{3-6}-环烷基-C_{1-3}-烷基，

R_6、R_7 及 R_8，可相同或不同，于各情况中表示氢原子，

C_{1-8}-烷基，其可被羟基、C_{1-4}-烷氧基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基可被氧原子，或被 N-(C_{1-2}-烷基)-亚氨基取代，

C_{4-6}-环烷基，

C_{3-5}-链烯基或 C_{3-5}-炔基，而同时不饱和部分不可连接至氧原子，

C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基、芳基、芳基-C_{1-4}-烷基或 R_gCO-O-(R_eCR_f)-基团，其中

R_e 与 R_f，可相同或不同，于各情况中表示氢原子或 C_{1-4}-烷基，及

R_g 表示 C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烷基、C_{1-4}-烷氧基或 C_{5-6}-环烷氧基，

及 R_9 表示 C_{1-4}-烷基，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被 R_6O-CO、R_6-O-CO-C_{1-4}-烷基或双(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被两个 R_6OCO 或 R_6OCO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处，

被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，及

R_{10} 表示氢原子、甲基、乙基、乙酰基或甲磺酰基，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 都如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于各情况中，在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 都如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，且另外在环碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

吗啉基或高吗啉基，其于各情况中，被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

吗啉基或高吗啉基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在一个碳原子处被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 都如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 至 4 个 C_{1-2}-烷基取代，

2-氧代-硫代吗啉基，其可被 1 至 4 个 C_{1-2}-烷基取代，

吗啉基，其于 2 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

吗啉基，其系于各情况中，在 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷基-NR_5-基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，于末端被二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基取代，而同时 R_5 如前文定义，

C_{1-4}-烷基-NR_5-基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，于末端被 1, 3-二氧戊环-2-基或 1, 3-二氧杂环己烷-2-基取代，而同时 R_5 如前文定义，

$R_{11}NR_5$ 基团，其中 R_5 如前文定义，及

R_{11} 表示 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-5-基、2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，

或 D 与 E 一起表示氢原子，

甲基、三氟甲基、芳基、R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO 或(R_7O-PO-OR_8)基团，其中 R_e 至 R_g，及 R_7 与 R_8 均如前文定义，

F 表示-O-C_{1-4}-亚烷基、其中亚烷基部分连接至基团 G，或氧原子，而同时其不可连接至基团 G 的氮原子，及

G 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-R_9)-亚烷基-NR_5 基团，其中，于各情况中，亚烷基部分为直链状，并含有 1 至 4 个碳原子，可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基，或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_5 至 R_9 均如前文定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在一个环碳原子处，被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于各情况中，在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO-)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO-)-C_{1-4}-

烷基取代，且另外在环碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

吗啉基或高吗啉基，其于各情况中，被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

吗啉基或高吗啉基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在一个碳原子处被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 至 2 个甲基取代，

2-氧代-吗啉基，其于 4 位置上被 C_{1-4}-烷基或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，而同时 R_6 如前文定义，及上述 2-氧代-吗啉基于各情况中连接至基团 F 的碳原子，

吗啉基，其于 2 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

吗啉基，其于各情况中，在 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷基-NR_5 基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，于末端被二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基取代，而同时 R_5 如前文定义，

C_{1-4}-烷基-NR_5 基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，于末端被 1, 3-二氧戊环-2-基或 1, 3-二氧杂环己烷-2-基取代，而同时 R_5 如前文定义，

R_hNR_5 基团，其中 R_5 如前文定义，且 R_h 表示经取代的 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基或 2-氧代-四氢吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，或

F 与 G 一起表示氢原子，

C_{1-4}-烷氧基，视情况从位置 2 向前被羟基或 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷氧基，其被 R_6O-CO 基团取代，其中 R_6 如前文定义，或

C_{4-7}-环烷氧基或 C_{3-7}-环烷基-C_{1-4}-烷氧基，

其附带条件是，基团 E、G 或 F 与 G 一起，其中至少一个含有 R_6O-CO、$(R_7O\text{-}PO\text{-}OR_8)$或$(R_7O\text{-}PO\text{-}R_9)$基团，或

D 与 E 一起含有 $R_gCO\text{-}O\text{-}(R_eCR_f)\text{-}O\text{-}CO$、$(R_7O\text{-}PO\text{-}OR_8)$基团，或

E 或 G 含有视情况经取代的 2-氧代-吗啉基，

吗啉基，其于各情况中，在 2 位置上或在 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基，或

视情况经取代的 1, 3-二氧戊环-2-基、1, 3-二氧杂环己烷-2-基、2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基或 2-氧代-四氢吡喃-5-基，或

E 含有视情况经取代的 2-氧代-硫代吗啉基或视情况经取代的 2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，

而同时，于上述基团定义中所提及的芳基部分，表示苯基，其在各情况中可被 R_{12} 单取代，被 R_{13} 单-或双取代，或被 R_{12} 单取代且另外被 R_{13} 单-或双取代，其中取代基可相同或不同，且

R_{12} 表示氰基、C_{1-2}-烷氧羰基、氨基羰基、C_{1-2}-烷氨基羰基、二-(C_{1-2}-烷基)-氨基羰基、C_{1-2}-烷基亚磺酰基、C_{1-2}-烷基亚硫酰基、C_{1-2}-烷基磺酰基、羟基、硝基、氨基、C_{1-2}-烷氨基或二-(C_{1-2}-烷基)-氨基，及

R_{13} 表示氟、氯、溴或碘原子，C_{1-2}-烷基、三氟甲基或 C_{1-2}-烷氧基，或两个 R_{13} 基团，若其结合至相邻碳原子，则一起表示 C_{3-5}-亚烷基、亚甲二氧基或-1, 3-丁二烯-1, 4-亚基，

其互变异构体、立体异构体及盐。

3. 根据权利要求 1 的通式 I 的双环状杂环，其中

R_a 表示氢原子，

R_b 表示苯基、苄基或 1-苯基乙基，其中苯基核于各情况中被 R_1 至 R_3 基团取代，其中

R_1 与 R_2，可相同或不同，各表示氢、氟、氯、溴或碘原子，或甲基、三氟甲基、甲氧基、乙炔基或氰基，

R_3表示氢原子，

R_c与R_d于各情况中表示氢原子，

X表示被氰基取代的次甲基或氮原子，

A表示亚氨基，

B表示羰基，

C表示1,1-或1,2-亚乙烯基，

亚乙炔基，或

1,3-丁二烯-1,4-亚基，

D表示C_{1-4}-亚烷基，

-CO-NR_4-亚烷基，其中亚烷基部分含有2至4个碳原子，而同时于各情况中连结至相邻基团C，必须通过羰基进行，其中

R_4表示氢原子，

或，若D结合至基团E的碳原子，则其亦可表示一个键，

或，若D结合至基团E的氮原子，则其亦可表示羰基，

E表示R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5或(R_7O-PO-R_9)-亚烷基-NR_5基团，其中于各情况中的亚烷基部分，为直链状并含有1至4个碳原子，其可另外被一或两个C_{1-2}-烷基或被一个R_6O-CO或R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时

R_5表示氢原子，

C_{1-4}-烷基，其可被R_6O-CO基团取代，

视情况被一或两个甲基或乙基取代的乙基，其于末端被C_{1-4}-烷氧基亚磺酰基、芳基羰基亚磺酰基或芳基甲基羰基亚磺酰基取代，

视情况被一或两个甲基或乙基取代的乙基，其于末端被羟基、C_{1-4}-烷羰基氧基、芳基羰基氧基或芳基甲基羰基氧基取代，

2,2-二甲氧基乙基或2,2-二乙氧基乙基，

C_{3-6}-环烷基或C_{3-6}-环烷基-甲基，

R_6、R_7及R_8，可相同或不同，于各情况中表示氢原子，

C_{1-8}-烷基，

环戊基、环戊基甲基、环己基或环己基甲基，

芳基、芳基甲基或R_gCO-O-(R_eCR_f)，而同时

R_e表示氢原子或C_{1-4}-烷基，

R_f表示氢原子，及

R_g表示C_{1-4}-烷基、环戊基、环己基、C_{1-4}-烷氧基、环戊氧基或环己氧基，

及R_9表示甲基或乙基，

吡咯烷基或哌啶基，其被R_6O-CO 或R_6-O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中R_6如前文定义，

吡咯烷基或哌啶基，其被两个R_6O-CO 或R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中R_6如前文定义，

哌嗪基，其在4位置上被R_{10}基团取代，且另外在一个环碳原子处，被R_6O-CO 或R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中R_6如前文定义，及

R_{10}表示氢原子、甲基、乙基、乙酰基或甲磺酰基，

哌嗪基或高哌嗪基，其在4位置上被R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中R_6至R_8均如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在4位置上被R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，且另外在一个环碳原子处，被R_6O-CO 或R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中R_6如前文定义，

吗啉基，其被R_6O-CO 或R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时R_6如前文定义，

哌嗪基，在1位置上被R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中R_6至R_8均如前文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被1至2个C_{1-2}-烷基取代，

2-氧代-硫代吗啉基，其可被1至2个C_{1-2}-烷基取代，

吗啉基，其于2位置上被甲氧基或乙氧基取代，

吗啉基，其于各情况中，在2与6位置上被甲氧基或乙氧基取代，

2-2-二甲氧基乙基-NR_5、2-2-二乙氧基乙基-NR_5、1, 3-二氧戊环-2-基-甲基-NR_5或1, 3-二氧杂环己烷-2-基-甲基-NR_5基团，其中R_5如前文定义，

N-甲基-R_{11}N 或N-乙基-R_{11}N 基团，其中

R_{11}表示2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-5-基、2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，

或D与E一起表示氢原子，

甲基、三氟甲基、芳基、R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO 或(R_7O-PO-OR_8)基团，其中 R_e 至 R_g，及 R_7 与 R_8 均如前文定义，

F 表示-O-C_{1-4}-亚烷基、而同时亚烷基部分连接至基团 G，或氧原子，而不可连接至基团 G 的氮原子，及

G 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5 基团，其中亚烷基部分为直链状，并含有 1 至 4 个碳原子，可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基，或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时 R_5 与 R_6 均如前文定义，

吡咯烷基或哌啶基，其被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

四氢吡咯烷基或哌啶基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 系如前文定义，

哌嗪基，其于 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在一个环碳原子处被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 至 R_{10} 均如前文定义，

哌嗪基，其于 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 至 R_8 均如前文定义，

哌嗪基，其于 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，且另外在一个环碳原子处被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

吗啉基，其被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时 R_6 如前文定义，

哌啶基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 至 R_8 均如前文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 或 2 个甲基取代，

2-氧代-吗啉基，其系于 4 位置上被甲基、乙基或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时 R_6 如前文定义，及上述 2-氧代-码啉基，于各情况中连接至基团 F 的碳原子，

吗啉基，其于 2 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

吗啉基，于各情况中，其在 2 与 6 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

2-2-二甲氧基乙基-NR_5、2-2-二乙氧基乙基-NR_5、1, 3-二氧戊环-2-基-甲基-NR_5 或 1, 3-二氧杂环己烷-2-基-甲基-NR_5 基团，或

F 与 G 一起表示氢原子，

甲氧基或乙氧基，

C_{1-3}-烷氧基，其被 R_6O-CO 基团取代，而同时 R_6 如前文定义，

C_{4-6}-环烷氧基或 C_{3-6}-环烷基-C_{1-3}-烷氧基，

其附带条件是，基团 E、G 或 F 与 G 一起，其中至少一个含有 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)基团，或

D 与 E 一起含有 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO 或(R_7O-PO-OR_8)基团，或

E 或 G 含有视情况经取代的 2-氧代-吗啉基，

吗啉基，其于各情况中，在 2 位置上或在 2 与 6 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

二甲氧基甲基或二乙氧基甲基，或

视情况经取代的 1, 3-二氧戊环-2-基或 1, 3-二氧杂环己烷-2-基，或

E 含有视情况经取代的 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-5-基、2-氧代-硫代吗啉基、2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，

而同时，于上述基团定义中所提及的芳基部分，表示苯基，其可被 R_{13} 单-或双取代，而同时取代基可相同或不同，且

R_{13} 表示氟、氯、溴或碘原子，C_{1-2}-烷基、三氟甲基或 C_{1-2}-烷氧基，或两个 R_{13} 基团，若其结合至相邻碳原子，则一起表示 C_{3-4}-亚烷基、亚甲二氧基或-1, 3-丁二烯-1, 4-亚基，

其互变异构体、立体异构体及盐。

4. 根据权利要求 1 的通式 I 的双环状杂环，其中

R_a 表示氢原子，

R_b 表示苯基、苄基或 1-苯基乙基，其中苯基核于各情况中被 R_1 至 R_3 基团取代，其中

R_1 与 R_2，可相同或不同，各表示氢、氟、氯或溴原子，或甲基，及

R_3 表示氢原子，

R_c 与 R_d 各表示氢原子，

X 表示被氰基取代的次甲基或氮原子，

A 表示亚氨基，

B 表示羰基，

C 表示 1, 2-亚乙烯基或亚乙炔基，

D 表示 C_{1-4}-亚烷基，

-CO-NR_4-亚烷基，其中亚烷基部分含有 2 或 3 个碳原子，而同时连结至相邻基团 C，必须通过羰基进行，其中

R_4 表示氢原子，

或，若 D 结合至基团 E 的碳原子，则其也可表示羰基，

E 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 基团，其中，于各情况中的亚烷基部分，为直链状并含有 1 至 2 个碳原子，其可另外被一个甲基或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-甲基取代，而同时

R_5 表示氢原子，

C_{1-2}-烷基，其可被 R_6O-CO 基团取代，

视情况被一或两个甲基取代的乙基，其于末端被羟基、C_{1-2}-烷羰基亚磺酰基或 C_{1-2}-烷羰基氧基取代，

2, 2-二甲氧基乙基或 2, 2-二乙氧基乙基，

R_6 表示氢原子，

C_{1-8}-烷基，

环戊基、环戊基甲基、环己基或环己基甲基，

视情况被一或两个甲基取代的苯基，苯基甲基，其可在苯基部分中被一或两个甲基取代，5-二氢化茚基或 R_gCO-O-(R_eCR_f)基团，而同时

R_e 表示氢原子或甲基，

R_f 表示氢原子，及

R_g 表示 C_{1-4}-烷基或 C_{1-2}-烷氧基，

R_7 与 R_8，可相同或不同，各表示氢原子、甲基、乙基或苯基，

吡咯烷基或哌啶基，其被 R_6O-CO 或 R_6-O-CO-甲基取代，其中 R_6 如前文定义，

吡咯烷基或哌啶基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-甲基取代，其中 R_6 如前文定义，

哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在一个环碳原子处，被 R_6O-CO 基团取代，其中 R_6 如前文定义，及

R_{10} 表示氢原子、甲基、乙基、乙酰基或甲磺酰基，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO-)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 至 R_8 均如前文定义，哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-甲基取代，且另外在一个环碳

原子处，被 R_6O-CO 基团取代，其中 R_6 如前文定义，

吗啉基，其被 R_6O-CO 基团取代，而同时 R_6 如前文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 至 2 个 C_{1-2}-烷基取代，

2-氧代-硫代吗啉基，其可被 1 至 2 个 C_{1-2}-烷基取代，

吗啉基，其于 2 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

吗啉基，其于各情况中，在 2 与 6 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

2-2-二甲氧基乙基-NR_5、2-2-二乙氧基乙基-NR_5 或 1, 3-二氧戊环-2-基-甲基-NR_5-基团，其中 R_5 如前文定义，

N-甲基-$R_{11}N$ 或 N-乙基-$R_{11}N$ 基团，其中

R_{11} 表示 2-氧代-四氢呋喃-3-基或 2-氧代-四氢呋喃-4-基，

或 D 与 E 一起表示氢原子，

甲基或 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO 基团，其中 R_e 至 R_g 均如前文定义，

F 表示-O-C_{1-4}-亚烷基、而同时亚烷基部分连接至基团 G，或氧原子，而不可连接至基团 G 的氮原子，及

G 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5 基团，其中亚烷基部分为直链状，并含有 1 或 2 个碳原子，可另外被一个甲基，或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-甲基取代，而同时 R_5 与 R_6 均如前文定义，

吡咯烷基或哌啶基，其被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-基甲取代，其中 R_6 如前文定义，

吡咯烷基或哌啶基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-甲基取代，其中 R_6 如前文定义，

哌嗪基，其于 4 位置上被 R_6O-CO- C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)- C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 至 R_8 均如前文定义，

哌嗪基，其于 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，或

F 与 G 一起表示氢原子，

甲氧基或乙氧基，

C_{4-6}-环烷氧基或 C_{3-6}-环烷基-C_{1-3}-烷氧基，

其附带条件是，基团 E 或 G 中至少一个含有 R_6O-CO 或(R_7O-PO-OR_8)基团，或

D 与 E 一起含有 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO 基团，或

E 含有视情况经取代的 2-氧代-吗啉基，

吗啉基，其于各情况中，在 2 位置上或在 2 与 6 位置上被甲氧基或乙氧基取

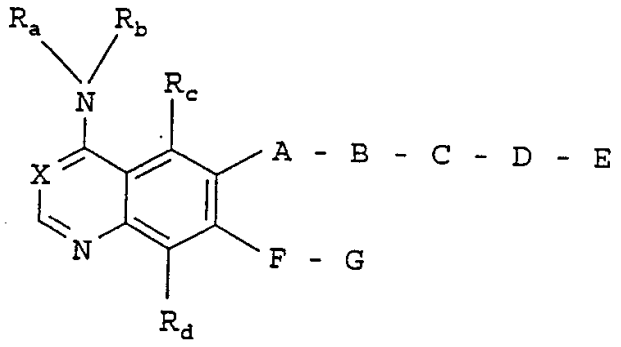
代，

二甲氧基甲基或二乙氧基甲基，或

1,3-二氧戊环-2-基、2-氧代-四氢呋喃-3-基或2-氧代-四氢呋喃-4-基，或视情况经取代的2-氧代-硫代吗啉基，

其互变异构体、立体异构体及盐。

5. 一种以下通式的双环状杂环



，(I)

其中

R_a至R_d，A至C及X均如权利要求1中的定义，

D表示亚烷基、-CO-亚烷基或-SO_2-亚烷基，其中亚烷基部分于各情况中含有1至8个碳原子，及另外，在亚烷基部分中的1至4个氢原子可被氟原子替代，而同时-CO-亚烷基与-SO_2-亚烷基连结至相邻基团C，于各情况中，必须通过羰基或磺酰基进行，

-CO-O-亚烷基、-CO-NR_4-亚烷基或-SO_2-NR_4-亚烷基，其中亚烷基部分于各情况中含有1至8个碳原子，而同时于各情况中连结至相邻基团C，必须通过羰基或磺酰基进行，其中

R_4表示氢原子或C_{1-4}-烷基，

或，若D结合至基团E的碳原子，则其也可表示一个键，

或，若D结合至基团E的氮原子，则其也可表示羰基或磺酰基，

E表示R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5或(R_7O-PO-R_9)-亚烷基-NR_5-基团，其中于各情况中的亚烷基部分，为直链状并含有1至6个碳原子，其可另外被一或两个C_{1-2}-烷基或被一个R_6O-CO或R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中

R_5表示氢原子，

C_{1-4}-烷基，其可被R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-OR_9)基团取代，

乙基或丙基，视情况被一或两个甲基或乙基取代，于各情况中，其可于末端被 C_{1-6}-烷羰基亚磺酰基、C_{3-7}-环烷基羰基亚磺酰基、C_{3-7}-环烷基-C_{1-3}-烷基羰基亚磺酰基、芳基羰基亚磺酰基或芳基-C_{1-3}-烷羰基亚磺酰基取代，

乙基或丙基，视情况被一或两个甲基或乙基取代，于各情况中，其可于末端被 C_{1-6}-烷羰基氧基、C_{3-7}-环烷基羰基氧基、C_{3-7}-环烷基-C_{1-3}-烷基羰基氧基、芳基羰基氧基或芳基-C_{1-3}-烷羰基氧基取代，

乙基或丙基，视情况被一或两个甲基或乙基取代，其每一个可于末端被羟基、C_{1-4}-烷氧基、氨基、C_{1-4}-烷氨基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基取代，

C_{3-7}-环烷基或 C_{3-7}-环烷基-C_{1-3}-烷基，

R_6、R_7 及 R_8，可相同或不同，于各情况中表示氢原子，

C_{1-8}-烷基，其可被羟基、C_{1-4}-烷氧基、氨基、C_{1-4}-烷氨基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，或被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基取代，

C_{4-7}-环烷基，视情况被 1 或 2 个甲基取代，

C_{3-5}-链烯基或 C_{3-5}-炔基，其中不饱和部分不可连接至氧原子，

C_{3-7}-环烷基-C_{1-4}-烷基、芳基、芳基-C_{1-4}-烷基或 R_gCO-O-(R_eCR_f)-基团，而同时

R_e 与 R_f，可相同或不同，于各情况中表示氢原子或 C_{1-4}-烷基，及

R_g 表示 C_{1-4}-烷基、C_{3-7}-环烷基、C_{1-4}-烷氧基或 C_{5-7}-环烷氧基，

及 R_9 表示 C_{1-4}-烷基、芳基或芳基-C_{1-4}-烷基，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其可被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其可被两个 R_6OCO 或 R_6OCO-C_{1-4}-烷基、或被一个 R_6OCO-基团及一个 R_6OCO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在一个环碳原子处，被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，

其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，及

R_{10} 表示氢原子、C_{1-4}-烷基、甲酰基、C_{1-4}-烷羰基或 C_{1-4}-烷基磺酰基，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于各情况中，在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO-)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO-)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，且另外在环碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

吗啉基或高吗啉基，其于各情况中，被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

吗啉基或高吗啉基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在一个碳原子处被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，而同时上述 5-至 7-员环系于各情况中，另外在碳原子处被一或两个 R_6O-CO

或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 至 4 个 C_{1-2}-烷基取代，

2-氧代-硫代吗啉基，其可被 1 至 4 个 C_{1-2}-烷基取代，

吗啉基或硫代吗啉基，其于 2 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

吗啉基或硫代吗啉基，其于 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷基-NR_5-基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，并可另外被一或两个甲基取代，在各情况中，于末端被二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基或三-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基取代，而同时 R_5 如前文定义，

C_{1-4}-烷基-NR_5-基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，并可另外被一或两个甲基取代，在各情况中，于末端被 1, 3-二氧戊环-2-基或 1, 3-二氧杂环己烷-2-基取代，后者视情况被一或两个甲基取代，而同时 R_5 如前文定义，

$R_{11}NR_5$ 基团，其中 R_5 如前文定义，及

R_{11} 表示 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-5-基、2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，

或 D 与 E 一起表示 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)-基团，其中 R_e 至 R_g 及 R_7 至 R_9 均如前文定义，

F 与 G 一起表示氢原子，

C_{1-6}-烷氧基，视情况从位置 2 向前被羟基或 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{3-7}-环烷氧基或 C_{3-7}-环烷基-C_{1-4}-烷氧基，

而同时于上述基团定义中所提及的芳基部分，意谓苯基，其在各情况中可被 R_{12} 单取代，被 R_{13} 单-、二-或三取代，或被 R_{12} 单取代且另外被 R_{13} 单-或双取代，而同时取代基可相同或不同，且

R_{12} 表示氰基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、氨基羰基、C_{1-4}-烷氨基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-氨基羰基、C_{1-4}-烷基亚磺酰基、C_{1-4}-烷基亚硫酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基、羟基、C_{1-4}-烷基磺酰基氧基、三氟甲基氧基、硝基、氨基、C_{1-4}-烷氨基、二-(C_{1-4}-烷基)-氨基、C_{1-4}-烷基羰基氨基、N-(C_{1-4}-烷基)-C_{1-4}-烷羰基氨基、C_{1-4}-烷基磺酰基氨基、N-(C_{1-4}-烷基)- C_{1-4}-烷基磺酰基

氨基、氨基磺酰基、C_{1-4}-烷氨基磺酰基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基磺酰基或羰基，其被 5-至 7-员亚烷亚氨基取代，其中在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基-取代，及

R_{13} 表示氟、氯、溴或碘原子，C_{1-4}-烷基、三氟甲基或 C_{1-4}-烷氧基，或

两个 R_{13} 基团，若其结合至相邻碳原子，则一起表示 C_{3-5}-亚烷基、亚甲二氧基或-1, 3-丁二烯-1, 4-亚基，

其互变异构体、立体异构体及盐。

6. 根据权利要求 5 的通式 I 的双环状杂环，其中

R_a 至 R_d，A 至 C 及 X 均如权利要求 2 中的定义，

D 表示亚烷基或-CO-亚烷基，其中亚烷基部分于各情况中含有 1 至 4 个碳原子，而同时-CO-亚烷基连结至相邻基团 C，于各情况中，必须通过羰基进行，

-CO-O-亚烷基或-CO-NR_4-亚烷基，其中亚烷基部分于各情况中含有 1 至 4 个碳原子，而同时于各情况中连结至相邻基团 C，必须通过羰基进行，其中

R_4 表示氢原子或甲基或乙基，

或，若 D 结合至基团 E 的碳原子，则其也可表示一个键，

或，若 D 结合至基团 E 的氮原子，则其也可表示羰基或磺酰基，

E 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-R_9)-亚烷基-NR_5-基团，其中于各情况中的亚烷基部分，为直链状并含有 1 至 4 个碳原子，其可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时

R_5 表示氢原子，

C_{1-4}-烷基，其可被 R_6O-CO 基团取代，

乙基或丙基，视情况被一或两个甲基或乙基取代，于各情况中，其可于末端被羟基、C_{1-4}-烷氧基、二-(C_{1-4}-烷基)氨基、C_{1-6}-烷羰基亚磺酰基、C_{3-6}-环烷基羰基亚磺酰基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-3}-烷基羰基亚磺酰基、芳基羰基亚磺酰基或芳基-C_{1-3}-烷羰基亚磺酰基取代，

乙基或丙基，视情况被一或两个甲基或乙基取代，于各情况中，其可于末端被 C_{1-6}-烷羰基氧基、C_{3-6}-环烷基羰基氧基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-3}-烷基羰基氧基、芳基羰基氧基或芳基-C_{1-3}-烷羰基氧基取代，

C_{3-6}-环烷基或 C_{3-6}-环烷基-C_{1-3}-烷基，

R_6、R_7及 R_8，可相同或不同，于各情况中表示氢原子，

C_{1-8}-烷基，其可被羟基、C_{1-4}-烷氧基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基可被氧原子，或被 N-(C_{1-2}-烷基)-亚氨基取代，

C_{4-6}-环烷基，

C_{3-5}-链烯基或 C_{3-5}-炔基，而同时不饱和部分不可连接至氧原子，

C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基、芳基、芳基-C_{1-4}-烷基或 R_gCO-O-(R_eCR_f)-基团，而同时

R_e与 R_f，可相同或不同，于各情况中表示氢原子或 C_{1-4}-烷基，及

R_g表示 C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烷基、C_{1-4}-烷氧基或 C_{5-6}-环烷氧基，

及 R_9表示 C_{1-4}-烷基，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被 R_6O-CO、R_6-O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6如前文定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被两个 R_6OCO 或 R_6OCO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10}基团取代，且另外在环碳原子处，被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6如前文定义，及

R_{10}表示氢原子、甲基、乙基、乙酰基或甲磺酰基，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10}基团取代，且另外在环碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6与 R_{10}均如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于各情况中，在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO-)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6至 R_9都如前文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO-)-C_{1-4}-烷基取代，且另外在环碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6如前文定义，

吗啉基或高吗啉基，其于各情况中，被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6如前文定义，

吗啉基或高吗啉基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6

如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在一个碳原子处被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，而同时上述 5-至 7-员环系于各情况中，另外在碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 系如前文定义，

2-氧代吗啉基，其可被 1 至 4 个 C_{1-2}-烷基取代，

2-氧代硫代吗啉基，其可被 1 至 4 个 C_{1-2}-烷基取代，

吗啉基，其于 2 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

吗啉基，其于各情况中，在 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷基-NR_5-基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，于末端被二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基取代，而同时 R_5 如前文定义，

C_{1-4}-烷基-NR_5-基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，于末端被 1, 3-二氧戊环-2-基或 1, 3-二氧杂环己烷-2-基取代，而同时 R_5 如前文定义，

$R_{11}NR_5$ 基团，其中 R_5 如前文定义，及

R_{11} 表示 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-5-基、2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，

或 D 与 E 一起表示 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO、(R_7O-PO-OR_8)基团，其中 R_e 至 R_g，及 R_7 与 R_8 均如前文定义，

F 与 G 一起表示氢原子，

C_{1-6}-烷氧基，视情况从位置 2 被羟基或 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{4-7}-环烷氧基或 C_{3-7}-环烷基-C_{1-4}-烷氧基，

而同时，于上述基团定义中所提及的芳基部分，意谓苯基，其在各情况中可被 R_{12} 单取代，被 R_{13} 单-或双取代，或被 R_{12} 单取代且另外被 R_{13} 单-或双取代，而同时取代基可相同或不同，且

R_{12} 表示氰基、C_{1-2}-烷氧羰基、氨基羰基、C_{1-2}-烷氨基羰基、二-(C_{1-2}-烷基)-氨基羰基、C_{1-2}-烷基亚磺酰基、C_{1-2}-烷基亚硫酰基、C_{1-2}-烷基磺酰基、羟基、硝基、氨基、C_{1-2}-烷氨基或二-(C_{1-2}-烷基)-氨基，及

R_{13} 表示氟、氯、溴或碘原子，C_{1-2}-烷基、三氟甲基或 C_{1-2}-烷氧基，或两个 R_{13} 基团，若其结合至相邻碳原子，则一起表示 C_{3-5}-亚烷基、亚甲二氧基或-1, 3-丁二烯-1, 4-亚基，

其互变异构体、立体异构体及盐。

7. 根据权利要求 5 的通式 I 的双环状杂环，其中

R_a 至 R_d，A 至 C 及 X 均如权利要求 3 中的定义，

D 表示 C-$_{1-4}$-亚烷基，

-CO-NR_4-亚烷基，其中亚烷基部分含有 2 至 4 个碳原子，而同时于各情况中连结至相邻基团 C，必须通过羰基进行，其中

R_4 表示氢原子，

或，若 D 结合至基团 E 的碳原子，则其也可表示一个键，

或，若 D 结合至基团 E 的氮原子，则其也可表示羰基，

E 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-R_9)-亚烷基-NR_5 基团，其中于各情况中的亚烷基部分，为直链状并含有 1 至 4 个碳原子，其可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时

R_5 表示氢原子，

C_{1-4}-烷基，其可被 R_6O-CO 基团取代，

视情况被一或两个甲基或乙基取代的乙基，其于末端被 C_{1-4}-烷氧基亚磺酰基、芳基羰基亚磺酰基或芳基甲基羰基亚磺酰基取代，

视情况被一或两个甲基或乙基取代的乙基，其于末端被羟基、C_{1-4}-烷羰基氧基、芳基羰基氧基或芳基甲基羰基氧基取代，

2, 2-二甲氧基乙基或 2, 2-二乙氧基乙基，

C_{3-6}-环烷基或 C_{3-6}-环烷基-甲基，

R_6、R_7及 R_8，可相同或不同，于各情况中表示氢原子，

C_{1-8}-烷基，

环戊基、环戊基甲基、环己基或环己基甲基，

芳基、芳基甲基或 R_gCO-O-(R_eCR_f)，其中

R_e表示氢原子或 C_{1-4}-烷基，

R_f表示氢原子，及

R_g表示 C_{1-4}-烷基、环戊基、环己基、C_{1-4}-烷氧基、环戊氧基或环己氧基，

及 R_9表示甲基或乙基，

吡咯烷基或哌啶基，其被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6如前文定义，

吡咯烷基或哌啶基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6如前文定义，

哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10}基团取代，且另外在一个环碳原子处，被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6如前文定义，及

R_{10}表示氢原子、甲基、乙基、乙酰基或甲磺酰基，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6至 R_8均如前文定义，

哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，且另外在一个环碳原子处，被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6如前文定义，

吗啉基，其被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时 R_6如前文定义，

哌啶基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6至 R_8均如前文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 至 2 个 C_{1-2}-烷基取代，

2-氧代-硫代吗啉基，其可被 1 至 2 个 C_{1-2}-烷基取代，

吗啉基，其于 2 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

吗啉基，其于各情况中，在 2 与 6 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

2-2-二甲氧基乙基-NR_5、2-2-二乙氧基乙基-NR_5、1, 3-二氧戊环-2-基-甲基-NR_5或 1, 3-二氧杂环己烷-2-基-甲基-NR_5基团，其中 R_5如前文定义，

N-甲基-$R_{11}N$ 或 N-乙基-$R_{11}N$ 基团，其中

R_{11} 表示 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-5-基、2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，

或 D 与 E 一起表示 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO 或(R_7O-PO-OR_8)基团，其中 R_e 至 R_g，及 R_7 与 R_8 均如前文定义，

F 与 G 一起表示氢原子、甲氧基、乙氧基、C_{4-6}-环烷氧基或 C_{3-6}-环烷基-C_{1-3}-烷氧基，

而同时，于上述基团定义中所提及的芳基部分，表示苯基，其可被 R_{13} 单-或双取代，而同时取代基可相同或不同，且

R_{13} 表示氟、氯、溴或碘原子，C_{1-2}-烷基、三氟甲基或 C_{1-2}-烷氧基，或两个 R_{13} 基团，若其结合至相邻碳原子，则一起表示 C_{3-4}-亚烷基、亚甲二氧基或-1, 3-丁二烯-1, 4-亚基，

其互变异构体、立体异构体及盐。

8. 根据权利要求 5 的通式 I 的双环状杂环，其中

R_a 至 R_d，A 至 C 及 X 均如权利要求 4 中的定义，

D 表示 C_{1-4}-亚烷基，

-CO-NR_4-亚烷基，其中亚烷基部分含有 2 或 3 个碳原子，而同时连结至相邻基团 C，必须通过羰基进行，其中

R_4 表示氢原子，

或，若 D 结合至基团 E 的氮原子，则其也可表示羰基，

E 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 基团，其中，于各情况中的亚烷基部分，为直链状并含有 1 至 2 个碳原子，其可另外被一个甲基或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-甲基取代，而同时

R_5 表示氢原子，

C_{1-2}-烷基，其可被 R_6O-CO 基团取代，

视情况被一或两个甲基取代的乙基，其于末端被羟基、C_{1-2}-烷羰基亚磺酰基或 C_{1-2}-烷羰基氧基取代，

2, 2-二甲氧基乙基或 2, 2-二乙氧基乙基，

R_6 表示氢原子，

C_{1-8}-烷基，

环戊基、环戊基甲基、环己基或环己基甲基，

视情况被一或两个甲基取代的苯基，苯基甲基，其可在苯基部分中被一或两个甲基取代，5-二氢化茚基或 R_gCO-O-(R_eCR_f)基团，而同时

R_e 表示氢原子或甲基，

R_f 表示氢原子，及

R_g 表示 C_{1-4}-烷基或 C_{1-2}-烷氧基，

R_7 与 R_8，可相同或不同，各表示氢原子、甲基、乙基或苯基，

吡咯烷基或哌啶基，其被 R_6O-CO 或 R_6-O-CO-甲基取代，其中 R_6 如前文定义，

吡咯烷基或哌啶基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-甲基取代，其中 R_6 如前文定义，

哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在一个环碳原子处，被 R_6O-CO 基团取代，其中 R_6 如前文定义，及

R_{10} 表示氢原子、甲基、乙基、乙酰基或甲磺酰基，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 至 R_8 均如前文定义，

哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-甲基取代，且另外在一个环碳原子处，被 R_6O-CO 基团取代，其中 R_6 如前文定义，

吗啉基，其被 R_6O-CO 基团取代，而同时 R_6 如前文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 至 2 个 C_{1-2}-烷基取代，

2-氧代-硫代吗啉基，其可被 1 至 2 个 C_{1-2}-烷基取代，

吗啉基，其于 2 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

吗啉基，其于各情况中，在 2 与 6 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

2-2-二甲氧基乙基-NR_5、2-2-二乙氧基乙基-NR_5 或 1, 3-二氧戊环-2-基-甲基-NR_5-基团，其中 R_5 如前文定义，

N-甲基-R_{11}N 或 N-乙基-R_{11}N 基团，其中

R_{11} 表示 2-氧代-四氢呋喃-3-基或 2-氧代-四氢呋喃-4-基，

或 D 与 E 一起表示 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO 基团，其中 R_e 至 R_g 均如前文定义，

F 与 G 一起表示氢原子，

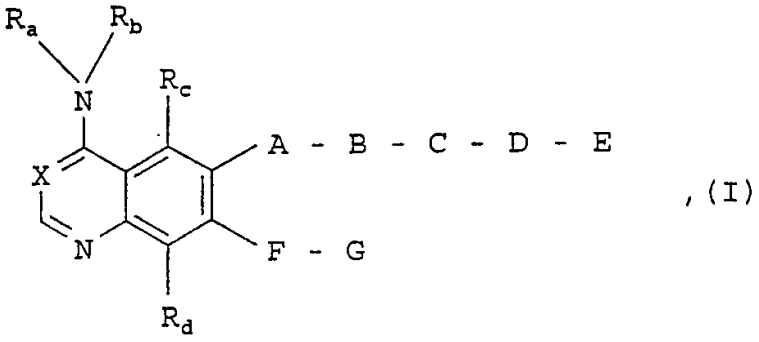
甲氧基、乙氧基、C_{4-6}-环烷氧基或C_{3-6}-环烷基-C_{1-3}-烷氧基，
其互变异构体、立体异构体及盐。

9. 根据权利要求 5 至 8 中至少一项的通式 I 的双环状杂环，其特征在于，R_b表示在个别权利要求 5, 6, 7 或 8 中所指出的视情况经取代的 1-苯基乙基之一，其互变异构体、立体异构体及盐。

10. 根据权利要求 5 至 8 中至少一项的通式 I 的双环状杂环，其特征在于，F 与 G 一起表示在个别权利要求 5, 6, 7 或 8 中所指出环烷氧基或环烷基-烷氧基之一，其互变异构体、立体异构体及盐。

11. 根据权利要求 5 至 8 中至少一项的通式 I 的双环状杂环，其特征在于，E 表示在个别权利要求 5, 6, 7 或 8 中所指出视情况经取代的 2-氧代-吗啉基之一。

12. 一种以下通式的双环状杂环



，(I)

其中

R_a至R_d，A 至 C 及 X 均如权利要求 1 中的定义，

D 与 E 一起表示氢原子，

C_{1-4}-烷基，视情况被 1 至 5 个氟原子取代，

C_{3-6}-环烷基，

芳基、杂芳基、C_{1-4}-烷羰基、芳基羰基或C_{1-4}-烷氧羰基，

氨基羰基、C_{1-4}-烷氨基羰基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基羰基，或

羰基，其被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于 4 位置上的亚甲基，可被氧或硫原子，被已经R_{10}基团取代的亚氨基，被亚硫酰基或磺酰基取代，其中R_{10}如权利要求 1 中的定义，

F 表示C_{1-6}-亚烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基，其中亚烷基部分连接至基团 G，或氧原子，而同时后者不可连接至基团 G 的氮原子，及

G 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5或(R_7O-PO-R_9)-亚烷基-NR_5-基团，其中，于各情况中，亚烷基部分为直链状，并含有 1 至 6 个碳原子，可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基，或被一个 R_6O-CO 基团或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_5 至 R_9 均如权利要求 1 中的定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如权利要求 1 中的定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如权利要求 1 中的定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在一个环碳原子处，被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_{10} 均如权利要求 1 中的定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如权利要求 1 中的定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于各情况中，在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如权利要求 1 中的定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，且另外在环碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如权利要求 1 中的定义，

吗啉基或高吗啉基，其于各情况中，被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如权利要求 1 中的定义，

吗啉基或高吗啉基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如权利要求 1 中的定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上

述 5-至 7-员环于各情况中，另外在一个碳原子处被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_{10} 均如权利要求 1 中的定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂革基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如权利要求 1 中的定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂革基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO-)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如权利要求 1 中的定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂革基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如权利要求 1 中的定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 或 2 个甲基取代，

2-氧代-吗啉基，其于 4 位置上被氢原子，被 C_{1-4}-烷基、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如权利要求 1 中的定义， 及上述 2-氧代吗啉基于各情况中连接至基团 F 的碳原子，

吗啉基或硫代吗啉基，其于 2 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

吗啉基或硫代吗啉基，其于 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷基-NR_5-基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，并可另外被一或两个甲基取代，在各情况中，于末端被二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基或三-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基取代，其中 R_5 如权利要求 1 中的定义，

C_{1-4}-烷基-NR_5 基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，并可另外被一或两个甲基取代，在各情况中，于末端被 1, 3-二氧戊环-2-基或 1, 3-二氧杂环己烷-2-基取代，后者视情况被一或两个甲基取代，其中 R_5 如权利要求 1 中的定义，

R_hNR_5-基团，其中 R_5 如前文定义，且 R_h 表示 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基或 2-氧代-四氢吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，

而同时于上述基团定义中所提及的芳基部分，是苯基，其在各情况中可被 R_{12} 单取代，被 R_{13} 单-、二-或三取代，或被 R_{12} 单取代且另外被 R_{13} 单-或双取代，而同时取代基可相同或不同，且

R_{12} 表示氰基、羰基、C_{1-4}-烷氧羰基、氨基羰基、C_{1-4}-烷氨基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-氨基羰基、C_{1-4}-烷基亚磺酰基、C_{1-4}-烷基亚硫酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基、羟基、C_{1-4}-烷基磺酰基氧基、三氟甲基氧基、硝基、氨基、C_{1-4}-烷氨基、二-(C_{1-4}-烷基)-氨基、C_{1-4}-烷基羰基氨基、N-(C_{1-4}-烷基)-C_{1-4}-烷羰基氨基、C_{1-4}-烷基磺酰基氨基、N-(C_{1-4}-烷基)-C_{1-4}-烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C_{1-4}-烷氨基磺酰基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基磺酰基或羰基，其被 5-至 7-员亚烷亚氨基取代，其中在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基-取代，及

R_{13} 表示氟、氯、溴或碘原子，C_{1-4}-烷基、三氟甲基或 C_{1-4}-烷氧基，或两个 R_{13} 基团，若其结合至相邻碳原子，则一起表示 C_{3-5}-亚烷基、亚甲二氧基或-1, 3-丁二烯-1, 4-亚基，

及再者，于上述基团定义中所提及的杂芳基，亦包括 5-员杂芳族基团，其含有一个亚氨基，一个氧或硫原子，或一个亚氨基，一个氧或硫原子，及一或两个氮原子，或

6-员杂芳族基团，其含有一、二或三个氮原子，

而同时上述 5-员杂芳族基团，可于各情况中被 1 或 2 个甲基或乙基取代，且上述 6-员杂芳族基团可于各情况中被 1 或 2 个甲基或乙基，或被氟、氯、溴或碘原子，或被三氟甲基、羟基、甲氧基或乙氧基取代，

其互变异构体、立体异构体及盐。

13. 根据权利要求 12 的通式 I 的双环状杂环，其中

R_a 至 R_d，A 至 C 及 X 均如权利要求 2 中的定义，

D 与 E 一起表示氢原子，

甲基、三氟甲基或芳基，

F 表示-O-C_{1-4}-亚烷基，其中亚烷基部分连接至基团 G，或氧原子，而同时其可不连接至基团 G 的氮原子，及

G 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-R_9)-亚烷基-NR_5-基团，其中，于各情况中，亚烷基部分为直链状，并含有 1 至 4

个碳原子，可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基，或被一个 R_6O-CO 基团或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时 R_5 至 R_9 均如权利要求 2 中的定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如权利要求 2 中的定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如权利要求 2 中的定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在一个环碳原子处，被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如权利要求 2 中的定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如权利要求 2 中的定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于各情况中，在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如权利要求 2 中的定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，且另外在环碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如权利要求 2 中的定义，

吗啉基或高吗啉基，其于各情况中，被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如权利要求 2 中的定义，

吗啉基或高吗啉基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如权利要求 2 中的定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在一个碳原子处被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如权利要求 2 中的定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如权利要求 2 中的定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如权利要求 2 中的定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如权利要求 2 中的定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 或 2 个甲基取代，

2-氧代-吗啉基，其于 4 位置上被 C_{1-4}-烷基或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，而同时 R_6 如权利要求 2 中的定义， 及上述 2-氧代-码啉基于各情况中连接至基团 F 的碳原子，

吗啉基，其于 2 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

吗啉基，其于各情况中，在 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷基-NR_5 基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，于末端被二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基取代，而同时 R_5 如权利要求 2 中的定义，

C_{1-4}-烷基-NR_5 基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，于末端被 1, 3-二氧戊环-2-基或 1, 3-二氧杂环己烷-2-基取代，而同时 R_5 如权利要求 2 中的定义，

R_hNR_5 基团，其中 R_5 如权利要求 2 中的定义， 且 R_h 表示经取代的 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基或 2-氧代-四氢吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，或

而同时，于上述基团定义中所提及的芳基部分，表示苯基，其在各情况中可被 R_{12} 单取代，被 R_{13} 单-或双取代，或被 R_{12} 单取代且另外被 R_{13} 单-或双取代，而同时取代基可相同或不同，且

R_{12} 表示氰基、C_{1-2}-烷氧羰基、氨基羰基、C_{1-2}-烷氨基羰基、二-(C_{1-2}-烷基)-氨基羰基、C_{1-2}-烷基亚磺酰基、C_{1-2}-烷基亚硫酰基、C_{1-2}-烷基磺酰基、羟基、硝基、氨基、C_{1-2}-烷氨基或二-(C_{1-2}-烷基)-氨基，及

R_{13} 表示氟、氯、溴或碘原子，C_{1-2}-烷基、三氟甲基或 C_{1-2}-烷氧基，或两个 R_{13} 基团，若其结合至相邻碳原子，则一起表示 C_{3-5}-亚烷基、亚甲二氧基或-1, 3-丁二烯-1, 4-亚基，

其互变异构体、立体异构体及盐。

14. 根据权利要求 12 的通式 I 的双环状杂环，其中

R_a 至 R_d，A 至 C 及 X 均如权利要求 3 中的定义，

D 与 E 一起表示氢原子，

甲基、三氟甲基或芳基，

F 表示-O-C_{1-4}-亚烷基、其中亚烷基部分连接至基团 G，或氧原子，而同时其不可连接至基团 G 的氮原子，及

G 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5 基团，其中亚烷基部分为直链状，并含有 1 至 4 个碳原子，可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基，或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时 R_5 与 R_6 均如权利要求 3 中的定义，

吡咯烷基或哌啶基，其被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 如权利要求 3 中的定义，

吡咯烷基或哌啶基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 如权利要求 3 中的定义，

哌嗪基，其于 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在一个环碳原子处被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如权利要求 3 中的定义，

哌嗪基，其于 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 至 R_8 均如权利要求 3 中的定义，

哌嗪基，其于 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，且另外在一个环碳原子处被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 如权利要求 3 中的定义，

吗啉基，其被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时 R_6 如权利要求 3 中的定义，

哌啶基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 至 R_8 均如权利要求 3 中的定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 或 2 个甲基取代，

2-氧代-吗啉基，其于 4 位置上被甲基、乙基或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时 R_6 如权利要求 3 中的定义，且上述 2-氧代-码啉基，于各情况中连接至基团 F 的碳原子，

吗啉基，其于 2 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

吗啉基，于各情况中，其在 2 与 6 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

2-2-二甲氧基乙基-NR_5、2-2-二乙氧基乙基-NR_5、1, 3-二氧戊环-2-基-甲基-NR_5 或 1, 3-二氧杂环己烷-2-基-甲基-NR_5 基团，其中 R_5 如权利要求 3 中的定义，

而同时，于上述基团定义中所提及的芳基部分，表示苯基，其可被 R_{13} 单-或双取代，而同时取代基可相同或不同，且

R_{13} 表示氟、氯、溴或碘原子，C_{1-2}-烷基、三氟甲基或 C_{1-2}-烷氧基，或两个 R_{13} 基团，若其结合至相邻碳原子，则一起表示 C_{3-4}-亚烷基、亚甲二氧

基或-1, 3-丁二烯-1, 4-亚基，

其互变异构体、立体异构体及盐。

15. 根据权利要求 12 的通式 I 的双环状杂环，其中

R_a 至 R_d，A 至 C 及 X 均如权利要求 4 中的定义，

D 与 E 一起表示氢原子或甲基，

F 表示-O-C_{1-4}-亚烷基、而同时亚烷基部分连接至基团 G，或氧原子，其不可连接至基团 G 的氮原子，及

G 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5 基团，其中亚烷基部分为直链状，并含有 1 或 2 个碳原子，可另外被一个甲基，或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-甲基取代，而同时 R_5 与 R_6 均如权利要求 4 中的定义，

吡咯烷基或哌啶基，其被 R_6O-CO 或 R_6O-CO- 甲基取代，其中 R_6 如权利要求 4 中的定义，

吡咯烷基或哌啶基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-甲基取代，其中 R_6 如权利要求 4 中的定义，

哌嗪基，其于 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或 (R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 至 R_8 均如权利要求 4 中的定义，

哌嗪基，其于 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 如权利要求 4 中的定义，

其互变异构体、立体异构体及盐。

16. 根据权利要求 12 至 15 中至少一项的通式 I 的双环状杂环，其特征在于，R_b 表示在个别权利要求 12, 13, 14 或 15 中所指出的视情况经取代的 1-苯基乙基之一，其互变异构体、立体异构体及盐。

17. 根据权利要求 1 通式的下列化合物：

(a)4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，

(b)4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[3-(乙氧羰基)丙基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，

(C)4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[(乙氧羰基)甲基]-哌啶-4-基}氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，

(d)4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(二乙氧基磷酰基)-甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，

(e)4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，

(f)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉，

(g)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(二乙氧磷酰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(h)(R)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉，

(i)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({4-[N-(2, 2-二甲氧基乙基)-N-甲氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-甲氧基-喹唑啉，

(j)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(2-乙氧基吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-甲氧基-喹唑啉，

(k)4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹啉，

(l)4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，

(m)4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[2-(乙氧羰基)乙基]-N-[(乙氧羰基)甲基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，

(n)4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，

(o)4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丁氧基-喹唑啉，

(p)4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-(2-环丙基乙氧基)-喹唑啉，

(q)(S)-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(甲氧羰基)吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，

(r)4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-[2-(乙酰基对氨苯磺酰基)乙基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，

(s)4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-[2-(甲基羰基氧基)乙基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，

(t)4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(5, 5-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-

2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，及

(u)4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(5-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，及其盐。

18. 一种根据权利要求1至17中至少一项的化合物与无机或有机酸或碱的生理上可接受的盐。

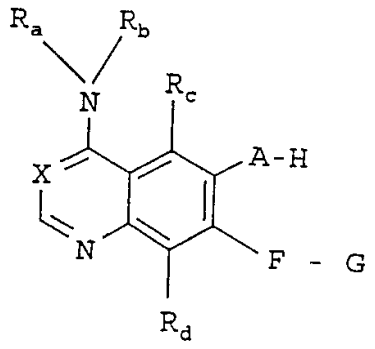
19. 一种药物组合物，其含有权利要求1至17中至少一项的化合物，或根据权利要求18的生理学上可接受的盐，视情况和一种或多种惰性载体及/或稀释剂一起。

20. 一种根据权利要求1至18中至少一项的化合物在制备药物组合物中的用途，其适合用于治疗良性或恶性肿瘤，预防与治疗气道与肺的疾病，及治疗息肉，肠胃道、胆管与胆囊，以及肾与皮肤的疾病。

21. 一种制备根据权利要求19的药物组合物的方法，其特征在于，将权利要求1至18中的至少一项的化合物，通过非化学方法掺入一种或多种惰性载体和/或稀释剂中。

22. 一种制备权利要求1至18的通式I化合物的方法，其特征在于，

a)将通式(II)化合物与通式(III)化合物反应，



，(II)

式(II)中

R_a至R_d、A、F、G及X均如权利要求1至17中的定义，

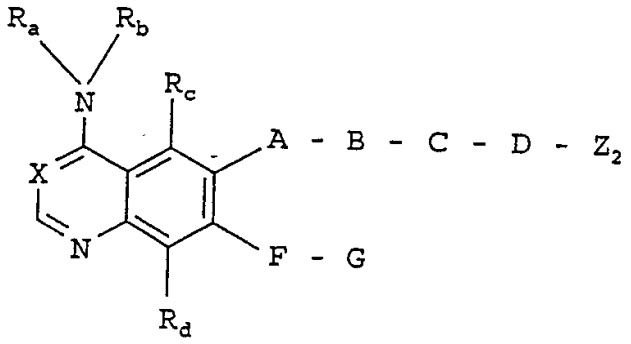
Z_1-B-C-D-E (III)

式(III)中

B至E均如权利要求1至17中的定义，及

Z_1表示去离基或羟基，或

b)为制备通式I化合物，其中基团E通过氮原子连接至基团D，使通式(IV)化合物与通式(V)的化合物反应



,(IV)

式(IV)中

R_a至R_d、A至D、F、G及X均如权利要求1至17中的定义，及

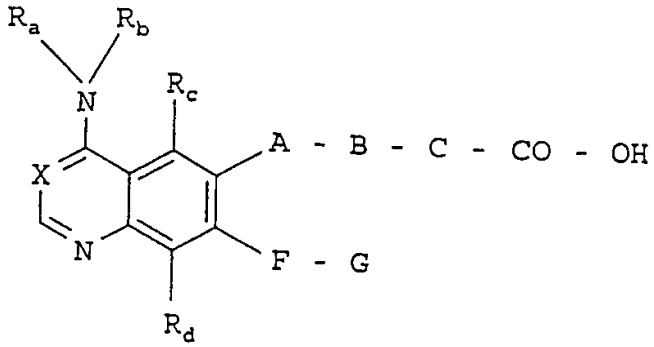
Z_2表示去离基或羟基，

H-Y (V)

式(V)中

Y表示对权利要求1至17中的E所提及基团之一，其是通过氮原子连接至基团D，或

C)为制备通式I化合物，其中D与E一起表示$R_gCO\text{-}O\text{-}(R_eCR_f)\text{-}O\text{-}CO$-基团，使通式(VI)的化合物与通式(VII)的化合物反应



,(VI)

式(VI)中

R_a至R_d、A至C、F、G及X均如权利要求1至17中的定义，

$R_gCO\text{-}O\text{-}(R_eCR_f)\text{-}Z_3$ (VII)

式(VII)中

R_e至R_g均如权利要求1至17中的定义，及

Z_3表示去离基，或

d)为制备通式I化合物，其中E或G表示哌嗪基或高哌嗪基，各于位置4上被$R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基取代，其中$R_6$如权利要求1至17中的定义，将含有

哌嗪基或高哌嗪基而各在位置 4 上未经取代的相应化合物，与通式(VII)的化合物反应

$R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}\text{-烷基-}Z_4$ (VIII)

其中

R_6 如权利要求 1 至 17 中的定义，及

Z_4 表示去离基，或

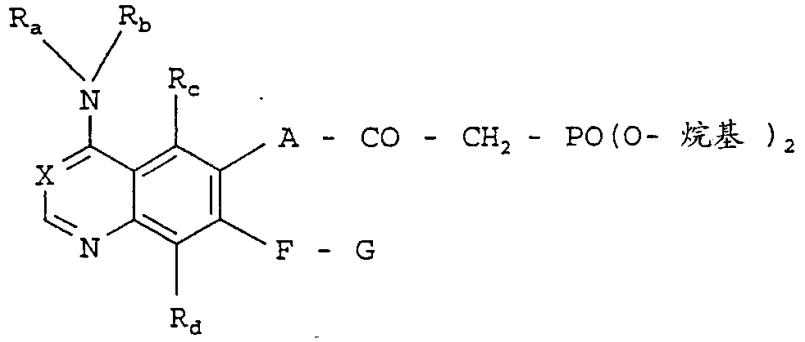
e)为制备通式 I 化合物，其中 E 或 G 表示哌嗪基或高哌嗪基，各在位置 4 上被 $R_6O\text{-}CO\text{-}CH_2CH_2$-基团取代，其中 R_6 如权利要求 1 至 17 中的定义，使含有哌嗪基或高哌嗪基，而各在位置 4 上未经取代的相应化合物，与通式(IX)的化合物反应

$R_6O\text{-}CO\text{-}CH{=}CH_2$ (IX)

其中

R_6 如权利要求 1 至 17 中的定义，或

f)为制备通式 I 化合物，其中 C 表示 1, 2-亚乙烯基，使通式(X)的化合物与通式(XI)的化合物反应



, (X)

式(X)中

R_a 至 R_d、A、F、G 及 X 均如权利要求 1 至 17 中的定义，且烷基表示低碳烷基，

OCH-D-E (XI)

式(XI)中

D 与 E 均如权利要求 1 至 17 中的定义，

若需要，则使如此制得而含有羟基、氨基、烷氨基或亚氨基的通式 I 化合物，通过酰化作用或磺酰化作用，转化成通式 I 的相应的酰氨基、N-烷基酰基氨基、酰基氨基、酰基-亚氨基、磺酰基氧基、磺酰基氨基、N-烷基磺酰

基氨基或磺酰基-亚氨基化合物，而同时可将如此获得的磺酰基氧基化合物，通过与硫基化合物的碱金属盐反应，而转化成相应的亚磺酰基化合物，和/或

使如此获得而含有氨基、烷氨基或亚氨基的通式 I 化合物，通过烷基化作用或还原性烷基化作用，转化成通式 I 的相应烷基化合物，和/或

如此获得的通式 I 化合物，其中 E 表示双-[2, 2-二-(C_{1-4}-烷氧基)乙基]氨基，可通过分子内环化作用，而转化成通式 I 相应的吗啉基化合物，和/或

如此获得的通式 I 化合物，其中 E 或 G 表示视情况经取代的 N-(2-羟基乙基)-甘氨酸或 N-(2-羟基乙基)-甘氨酸酯基，可通过分子内环化作用，转化成相应的 2-氧代-吗啉基化合物，和/或

如此获得而含有羧基或羟基磷酰基的通式 I 化合物，可通过烷基化作用，转化成通式 I 的相应酯，和/或

若必要，则使上述反应期间所使用的任何保护基再一次裂解，和/或

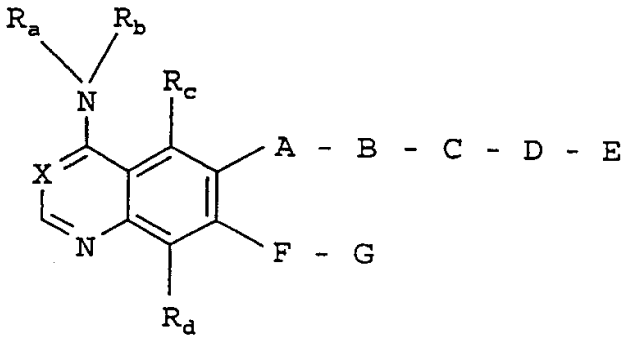
若需要，则将如此获得的通式 I 化合物解析成为其立体异构体，和/或

使如此获得的通式 I 化合物转化成其盐，特别是对药物用途而言，转化成其生理学上可接受的盐。

说　明　书

具有对因酪氨酸激酶引起的信号转导有抑止作用的 4'-氨基喹唑啉及喹啉衍生物

本发明是关于以下通式的双环状杂环



,(I)

其互变异构体、立体异构体及盐，特别是其与无机或有机酸或碱的生理学上可接受的盐，它具有有价值的药理学性质，特别是对于因酪氨酸激酶所引起的信息转导有抑制作用，有治疗疾病的用途，特别是肿瘤疾病、肺与呼吸道疾病，及其制备方法。

在上述通式 I 中，

R_a 表示氢原子或 C_{1-4}-烷基，

R_b 表示苯基、苄基或 1-苯基乙基，其中苯基核在各情况中可被 R_1 至 R_3 基团取代，而其中

R_1 与 R_2，可相同或不同，在各情况下，表示氢、氟、氯、溴或碘原子，C_{1-4}-烷基、羟基、C_{1-4}-烷氧基、C_{3-6}-环烷基、C_{4-6}-环烷氧基、C_{2-5}-链烯基或 C_{2-5}-炔基，

芳基、芳氧基、芳甲基或芳甲氧基，

C_{3-5}-链烯氧基或 C_{3-5}-炔氧基，其中不饱和部分不可连接到氧原子，

C_{1-4}-烷基亚磺酰基、C_{1-4}-烷基亚硫酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基氧基、三氟甲基亚磺酰基、三氟甲基亚硫酰基或三氟甲基磺酰基，

被 1 至 3 个氟原子取代的甲基或甲氧基，

被 1 至 5 个氟原子取代的乙基或乙氧基，

氰基或硝基，或视情况被一或两个 C_{1-4}-烷基取代的氨基，而取代基可相

同或不同，或

R_1 与 R_2 一起，若其结合到相邻碳原子，则表示-CH=CH-CH=CH、-CH=CH-NH 或-CH=N-NH 基团，及

R_3 表示氢、氟、氯或溴原子，

C_{1-4}-烷基、三氟甲基或 C_{1-4}-烷氧基，

R_c 与 R_d，可相同或不同，于各情况中表示氢、氟或氯原子，甲氧基，或视情况被甲氧基、二甲氨基、二乙氨基、吡咯烷基、哌啶基或吗啉基取代的甲基，

X 表示被氰基取代的次甲基或氮原子，

A 表示氧原子，或视情况被 C_{1-4}-烷基取代的亚氨基，

B 表示羰基或磺酰基，

C 表示 1,3-亚丙二烯基、1,1-或 1,2-亚乙烯基，其可于各情况中被一或两个甲基或被三氟甲基取代，

亚乙炔基或

1,3-丁二烯-1,4-亚基，视情况被 1 至 4 个甲基或被三氟甲基取代，

D 表示亚烷基、-CO-亚烷基或-SO_2-亚烷基，其中亚烷基部分于各情况中含有 1 至 8 个碳原子，并另外，在亚烷基部分中的 1 至 4 个氢原子可被氟原子替代，而同时-CO-亚烷基与-SO_2-亚烷基连结到相邻基团 C，于各情况中，必须通过羰基或磺酰基进行，

-CO-O-亚烷基、-CO-NR_4-亚烷基或-SO_2-NR_4-亚烷基，其中亚烷基部分于各情况中含有 1 至 8 个碳原子，而同时于各情况下连结至相邻基团 C，必须通过羰基或磺酰基进行，其中

R_4 表示氢原子或 C_{1-4}-烷基，

或，若 D 连结至基团 E 的碳原子，则其也可表示一个键，

或，若 D 连结至基团 E 的氮原子，则其也可表示羰基或磺酰基，

E 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-R_9)-亚烷基-NR_5-基团，其中于各情况中的亚烷基部分，是直链状并含有 1 至 6 个碳原子，它可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中

R_5 表示氢原子，

C_{1-4}-烷基，其可被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)基团取代，

乙基或丙基，视情况被一或两个甲基或乙基取代，于各情况中，其可于末端被 C_{1-6}-烷羰基亚磺酰基、C_{3-7}-环烷基羰基亚磺酰基、C_{3-7}-环烷基-C_{1-3}-烷基羰基亚磺酰基、芳基羰基亚磺酰基或芳基-C_{1-3}-烷羰基亚磺酰基取代，

乙基或丙基，视情况被一或两个甲基或乙基取代，于各情况中，其可于末端被 C_{1-6}-烷羰基氧基、C_{3-7}-环烷基羰基氧基、C_{3-7}-环烷基-C_{1-3}-烷基羰基氧基、芳基羰基氧基或芳基-C_{1-3}-烷羰基氧基取代，

乙基或丙基，视情况被一或两个甲基或乙基取代，其中每一个可于末端被羟基、C_{1-4}-烷氧基、氨基、C_{1-4}-烷氨基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基替代，

C_{3-7}-环烷基或 C_{3-7}-环烷基-C_{1-3}-烷基，

R_6、R_7 及 R_8，可相同或不同，于各情况中表示氢原子，

C_{1-8}-烷基，其可被羟基、C_{1-4}-烷氧基、氨基、C_{1-4}-烷氨基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6 至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况下，于 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，或被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4} 烷基)-亚氨基替代，

C_{4-7}-环烷基，视情况被 1 或 2 个甲基取代，

C_{3-5}-链烯基或 C_{3-5}-链炔基，其中不饱和部分不可连接至氧原子，

C_{3-7}-环烷基-C_{1-4}-烷基、芳基、芳基-C_{1-4}-烷基或 R_gCO-O-(R_eCR_f)-基团，而同时

R_e 与 R_f，可相同或不同，于各情况中各表示氢原子或 C_{1-4}-烷基，及

R_g 表示 C_{1-4}-烷基、C_{3-7}-环烷基、C_{1-4}-烷氧基或 C_{5-7}-环烷氧基，

及 R_9 表示 C_{1-4}-烷基、芳基或芳基-C_{1-4}-烷基，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其可被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其可被两个 R_6OCO 或 R_6OCO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6OCO-基团及一个 R_6OCO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，它是在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处，被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4} 烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4} 烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，及

R_{10} 表示氢原子、C_{1-4}-烷基、甲酰基、C_{1-4}-烷羰基或 C_{1-4}-烷基磺酰基，

哌嗪基或高哌嗪基，它是在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，它是于各情况中，在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，它是在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，且另外在环碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

吗啉基或高吗啉基，它是于各情况下，被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

吗啉基或高吗啉基，它是被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 是如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环在各情况中，另外在一个碳原子处被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_{10} 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环在各情况中，另外在碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，而同时上述 5-至 7-员环在各情况中，另外在碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 至 4 个 C_{1-2}-烷基取代，

2-氧代-硫代吗啉基，其可被 1 至 4 个 C_{1-2}-烷基取代，

吗啉基或硫代吗啉基，它在 2 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

吗啉基或硫代吗啉基，它在 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷基-NR_5-基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，是直链状，并可另外被一或两个甲基取代，在各情况中，于末端被二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基或三-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基取代，而同时 R_5 是如上文定义，

C_{1-4}-烷基-NR_5-基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，是直链状，并可另外被一或两个甲基取代，在各情况中，于末端被 1,3-二氧戊环-2-基或 1,3-二氧杂环己烷-2-基取代，后者视情况被一或两个甲基取代，而同时 R_5 如上文定义，

$R_{11}NR_5$-基团，其中 R_5 如上文定义，及

R_{11} 表示 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-5-基、 2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，视情况可被一或两个甲基取代，

氨基或视情况被 1 或 2 个 C_{1-4}-烷基取代的氨基，其中烷基可相同或不同，且每一个烷基部分可于位置 2 上被羟基、C_{1-4}-烷氧基、氨基、C_{1-4}-烷氨基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，或被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基取代，

4-至 7-员亚烷亚氨基，视情况被 1 至 4 个甲基取代，

6-至 7-员亚烷亚氨基，视情况被 1 或 2 个甲基取代，其中，

于各情况中，在 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子替代，被已经 R_{10} 基团取代的亚氨基，被亚硫酰基或磺酰基取代，而同时 R_{10} 如上文定义，

咪唑基，视情况被 1 至 3 个甲基取代，

C_{5-7}-环烷基，其中亚甲基是被氧或硫原子替代，被已经 R_{10} 基团取代的亚氨基，被亚硫酰基或磺酰基替代，其中 R_{10} 是如前文定义，

或 D 与 E 一起表示氢、氟或氯原子，

C_{1-4}-烷基，视情况被 1 至 5 个氟原子取代，

C_{3-6}-环烷基，

芳基、杂芳基、C_{1-4}-烷羰基、芳基羰基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)-基团，其中 R_e 至 R_g 及 R_7 至 R_9 均如上文定义，

氨基羰基、C_{1-4}-烷氨基羰基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基羰基，或羰基，其可被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于 4 位置上的亚甲基，可被氧或硫原子替代，被已经 R_{10} 基团取代的亚氨基，被亚硫酰基或磺酰基替代，其中 R_{10} 如上文定义，

F 表示 C_{1-6}-亚烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基，而同时亚烷基部分连接至基团 G，或氧原子，而同时后者不可连接至基团 G 的氮原子，及

G 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-R_9)-亚烷基-NR_5-基团，其中，于各情况中，亚烷基部分为直链状，并含有 1 至 6 个碳原子，可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基，或被一个 R_6O-CO 基团或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_5 至 R_9 均如上文定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，它被 R_6O-CO-、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其可被两个 R_6O-CO-或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，它在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处，被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_{10} 均如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处被两个 R_6O-CO-或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于各情况中，在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-

$(R_6O\text{-}CO)C_{1\text{-}4}$-烷基、$(R_7O\text{-}PO\text{-}OR_8)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基或$(R_7O\text{-}PO\text{-}R_9)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 $R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基、双-$(R_6O\text{-}CO)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基、$(R_7O\text{-}PO\text{-}OR_8)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基或$(R_7O\text{-}PO\text{-}R_9)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基取代，且另外在环碳原子处被一或两个 $R_6O\text{-}CO$ 或 $R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基，或被一个 $R_6O\text{-}CO$-基团及一个 $R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

吗啉基或高吗啉基，其于各情况中，被 $R_6O\text{-}CO$、$(R_7O\text{-}PO\text{-}OR_8)$、$(R_7O\text{-}PO\text{-}R_9)$、$R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基、双-$(R_6O\text{-}CO)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基、$(R_7O\text{-}PO\text{-}OR_8)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基或$(R_7O\text{-}PO\text{-}R_9)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

吗啉基或高吗啉基，其被两个 $R_6O\text{-}CO$ 或 $R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基，或被一个 $R_6O\text{-}CO$-基团及一个 $R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环在各情况中，另外在一个碳原子处被 $R_6O\text{-}CO$、$(R_7O\text{-}PO\text{-}OR_8)$、$(R_7O\text{-}PO\text{-}R_9)$、$R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基、双-$(R_6O\text{-}CO)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基、$(R_7O\text{-}PO\text{-}OR_8)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基或$(R_7O\text{-}PO\text{-}R_9)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基取代，其中 R_6 至 R_{10} 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环在各情况中，另外在碳原子处被两个 $R_6O\text{-}CO$ 或 $R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基，或被一个 $R_6O\text{-}CO$-基团及一个 $R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 $R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基、双-$(R_6O\text{-}CO)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基、$(R_7O\text{-}PO\text{-}OR_8)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基或$(R_7O\text{-}PO\text{-}R_9)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 $R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基、双-$(R_6O\text{-}CO)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基、$(R_7O\text{-}PO\text{-}OR_8)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基或$(R_7O\text{-}PO\text{-}R_9)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基取代，而同时上述 5-至 7-员环在各情况中，另外在碳原子处被一或两个 $R_6O\text{-}CO$-或 $R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基，或被一个 $R_6O\text{-}CO$-基团及一个 $R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 或 2 个甲基取代，

2-氧代-吗啉基，其于 4 位置上被氢原子，被 $C_{1\text{-}4}$-烷基、$R_6O\text{-}CO\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基、$(R_7O\text{-}PO\text{-}OR_8)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基或$(R_7O\text{-}PO\text{-}R_9)\text{-}C_{1\text{-}4}$-烷基取代，而同时 R_6 至 R_9 均如上文定义，及上述 2-氧代-吗啉基于各情况中连接至基团 F 的碳原子，

吗啉基或硫代吗啉基，其于 2 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

吗啉基或硫代吗啉基，其于 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷基或-NR_5-基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，是直链状，并可另外被一或两个甲基取代，在各情况中，于末端被二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基或三-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基取代，而同时 R_5 如上文定义，

C_{1-4}-烷基-NR_5-基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，并可另外被一或两个甲基取代，在各情况中，于末端被 1,3-二氧戊环-2-基或 1,3-二氧杂环己烷-2-基取代，后者是视情况被一或两个甲基取代，而同时 R_5 如上文定义，

R_hNR_5-基团，其中 R_5 如上文定义，且 R_h 表示 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基或 2-氧代-四氢吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，

氨基或视情况被 1 或 2 个 C_{1-4}-烷基取代的氨基，其中烷基可相同或不同，且每一个烷基部分可于位置 2 上被羟基、C_{1-4}-烷氧基、氨基、C_{1-4}-烷氨基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，其中，在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于 4 位置上的亚甲基可于各情况中被氧或硫原子，被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基代替，

4-至 7-员亚烷亚氨基，视情况被 1 至 4 个甲基取代，

6-至 7-员亚烷亚氨基，视情况被 1 或 2 个甲基取代，其中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基是被氧或硫原子，被已经 R_{10} 基团取代的亚氨基，被亚硫酰基或磺酰基替代，其中 R_{10} 如上文定义，

咪唑基，视情况被 1 至 3 个甲基取代，

C_{5-7}-环烷基，其中亚甲基被氧或硫原子，被已经 R_{10} 基团取代的亚氨基，被亚硫酰基或磺酰基替代，而同时 R_{10} 如上文定义，或

F 与 G 一起表示氢、氟或氯原子，

C_{1-6}-烷氧基，视情况在位置 2 上被羟基或 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-6}-烷氧基，其被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)-基团取代，而同时 R_6 至 R_9 均如上文定义，

C_{3-7}-环烷氧基或 C_{3-7}-环烷基-C_{1-4}-烷氧基，视情况被 1 或 2 个 C_{1-4}-烷基取代的氨基，

5-至 7-员亚烷亚氨基，其中在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于 4 位置上的亚甲基可于各情况中被氧或硫原子，被已经 R_{10} 基团取代的亚氨基，或被亚硫

酰基或磺酰基替代，其中 R_{10} 如上文定义，

其附带条件是，基团 E、G 或 F 与 G 一起，其中至少一个含有 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)-基团，或

D 与 E 一起含有 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)-基团，或

E 或 G 含有视情况经取代的 2-氧代-吗啉基，

吗啉基或硫代吗啉基，在 2 位置上或在 2 与 6 位置上，被 1-4-烷氧基取代，二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基或三-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基，或

视情况经取代的 1,3-二氧戊环-2-基、1,3-二氧杂环己烷-2-基、2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基或 2-氧代-四氢吡喃-5-基，或

E 含有视情况经取代的 2-氧代-硫代吗啉基，或视情况经取代的 2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基。

于上述基团定义中所提及的芳基部分，是指苯基，其在各情况中可被 R_{12} 单取代，被 R_{13} 单-、二-或三取代，或被 R_{12} 单取代且另外被 R_{13} 单-或双取代，而同时取代基可相同或不同，且

R_{12} 表示氰基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、氨基羰基、C_{1-4}-烷氨基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-氨基羰基、C_{1-4}-烷基亚磺酰基、C_{1-4}-烷基亚硫酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基、羟基、C_{1-4}-烷基磺酰基氧基、三氟甲基氧基、硝基、氨基、C_{1-4}-烷氨基、二-(C_{1-4}-烷基)-氨基、C_{1-4}-烷基羰基氨基、N-(C_{1-4}-烷基)-C_{1-4}-烷羰基氨基、C_{1-4}-烷基磺酰基氨基、N-(C_{1-4}-烷基)-C_{1-4}-烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C_{1-4}-烷氨基磺酰基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基磺酰基或羰基，其被 5-至 7-员亚烷亚氨基取代，其中在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基-替代，及

R_{13} 表示氟、氯、溴或碘原子，C_{1-4}-烷基、三氟甲基或 C_{1-4}-烷氧基，或两个 R_{13} 基团，若其结合至相邻碳原子，则一起表示 C_{3-5}-亚烷基、亚甲二氧基或 1,3-丁二烯-1,4-亚基。

再者，于上述基团定义中所提及的杂芳基，也包括 5-员杂芳族基团，它含有一个亚氨基，一个氧或硫原子，或一个亚氨基，一个氧或硫原子，及一

或两个氮原子，或

6-员杂芳族基团，它含有一、二或三个氮原子，

而同时上述 5-员杂芳族基团，可于各情况下被 1 或 2 个甲基或乙基取代，且上述 6-员杂芳族基团可于各情况下被 1 或 2 个甲基或乙基，或被氟、氯、溴或碘原子，或被三氟甲基、羟基、甲氧基或乙氧基取代。

优选的上述通式 I 化合物，为其中

R_a 表示氢原子或 C_{1-4}-烷基，

R_b 表示苯基、苄基或 1-苯基乙基，其中苯基核于各情况中被 R_1 至 R_3 基团取代，其中

R_1 与 R_2，可相同或不同，各表示氢、氟、氯、溴或碘原子，

C_{1-4}-烷基、羟基、C_{1-4}-烷氧基、C_{3-6}-环烷基、C_{4-6}-环烷氧基、C_{2-5}-链烯基或 C_{2-5}-炔基，

C_{3-5}-链烯氧基或 C_{3-5}-炔氧基，而同时不饱和部分不可连接至氧原子，

C_{1-4}-烷基亚磺酰基、C_{1-4}-烷基亚硫酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基氧基、三氟甲基亚磺酰基、三氟甲基亚硫酰基或三氟甲基磺酰基，

被 1 至 3 个氟原子代取的甲基或甲氧基，

被 1 至 5 个氟原子代取的乙基或乙氧基，

氰基或硝基，或视情况被一或两个 C_{1-4}-烷基取代的氨基，其中取代基可相同或不同，及

R_3 表示氢、氟、氯或溴原子，

C_{1-4}-烷基、三氟甲基或 C_{1-4}-烷氧基，

R_c 与 R_d，可相同或不同，各表示氢、氟或氯原子，甲氧基，或视情况被甲氧基、二甲氨基、二乙氨基、吡咯烷基、哌啶基或吗啉基取代的甲基，

X 表示被氰基取代的次甲基或氮原子，

A 表示氧原子，或视情况被 C_{1-4}-烷基取代的亚氨基，

B 表示羰基或磺酰基，

C 表示 1,3-亚丙二烯基、1,1-或 1,2-亚乙烯基，它在各情况下可被一或两个甲基或被三氟甲基取代，

亚乙炔基，或

1,3-丁二烯-1,4-亚基，视情况被 1 至 4 个甲基或被三氟甲基取代，

D 表示亚烷基、-CO-亚烷基或-SO_2-亚烷基，其中亚烷基部分于各情况中

含有 1 至 8 个碳原子，及另外，在亚烷基部分中的 1 至 4 个氢原子可被氟原子替代，而同时-CO-亚烷基与-SO_2-亚烷基的连结至相邻基团 C，必须通过羰基或磺酰基进行，

-CO-O-亚烷基、-CO-NR_4-亚烷基或-SO_2-NR_4-亚烷基，其中亚烷基部分于各情况中含有 1 至 8 个碳原子，而同时连结至相邻基团 C，必须通过羰基或磺酰基进行，其中

R_4 表示氢原子或 C_{1-4}-烷基，

或，若 D 结合至基团 E 的碳原子，则其也可表示一个键，

或，若 D 结合至基团 E 的氮原子，则其也可表示羰基或磺酰基，

E 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-R_9)-亚烷基-NR_5-基团，其中，于各情况中的亚烷基部分，为直链状并含有 1 至 6 个碳原子，其可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基或被一个 R_6O-CO 基团或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时

R_5 表示氢原子，

C_{1-4}-烷基，它可被羟基、C_{1-4}-烷氧基、羧基、R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、氨基、C_{1-4}-烷氨基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员次烷亚氨基中，于各情况中，亚甲基可在 4 位置上被氧或硫原子，被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基替代，

C_{3-7}-环烷基或 C_{3-7}-环烷基-C_{1-3}-烷基，

R_6、R_7 及 R_8，可相同或不同，于各情况中表示氢原子，

C_{1-8}-烷基，它可被羟基、C_{1-4}-烷氧基、氨基、C_{1-4}-烷氨基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，于 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，或被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基取代，

C_{4-7}-环烷基，视情况被 1 或 2 个甲基取代，

C_{3-5}-烯基或 C_{3-5}-炔基，而同时不饱和部分可不连接至氧原子，

C_{3-7}-环烷基-C_{1-4}-烷基、芳基、芳基-C_{1-4}-烷基或 R_gCO-O-(R_eCR_f)-基团，其中

R_e 与 R_f，可相同或不同，于各情况中表示氢原子或 C_{1-4}-烷基，及

R_g 表示 C_{1-4}-烷基、C_{3-7}-环烷基、C_{1-4}-烷氧基或 C_{5-7}-环烷氧基，

及 R_9 表示 C_{1-4}-烷基、芳基或芳基-C_{1-4}-烷基，

4-至 7-员亚烷亚氨基，它可被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处，被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，及

R_{10} 表示氢原子、C_{1-4}-烷基、甲酰基、C_{1-4}-烷羰基或 C_{1-4}-烷基磺酰基，

哌嗪基或高哌嗪基，其于各情况中，在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在一个碳原子处被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_{10} 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4} 烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如前文定义，

氨基或视情况被 1 或 2 个 C_{1-4}-烷基取代的氨基，其中烷基可相同或不同，且每一个烷基部分可从位置 2 向前，被羟基、C_{1-4}-烷氧基、氨基、C_{1-4}-烷氨基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，在 4 位置上亚甲基可被氧或硫原子，或被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基取代，

4-至 7-员亚烷亚氨基，视情况被 1 至 4 个甲基取代，

6-至 7-员亚烷亚氨基，视情况被 1 或 2 个甲基取代，其中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，被已经 R_{10} 基团取代的亚氨基，被亚硫酰基或磺酰基替代，而同时 R_{10} 如上文定义，

咪唑基，视情况被 1 至 3 个甲基取代，

C_{5-7}-环烷基，其中亚甲基被氧或硫原子，被已经 R_{10} 基团取代的亚氨基，被亚硫酰基或磺酰基替代，其中 R_{10} 如上文定义，

或 D 与 E 一起表示氢、氟或氯原子，

C_{1-4}-烷基，视情况被 1 至 5 个氟原子取代，

C_{3-6}-环烷基，

芳基、杂芳基、C_{1-4}-烷羰基、芳基羰基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)-基团，其中 R_e 至 R_g 及 R_7 至 R_9 均如上文定义，

氨基羰基、C_{1-4}-烷氨基羰基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基羰基，或

羰基，其是被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基，可被氧或硫原子，被已经 R_{10} 基团取代的亚氨基，被亚硫酰基或磺酰基替代，其中 R_{10} 如上文定义，

F 表示 C_{1-6}-亚烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基，其中亚烷基部分连接至基团 G，或氧原子，它不可连接至基团 G 的氮原子，及

G 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-R_9)-亚烷基-NR_5-基团，其中，于各情况中，亚烷基部分为直链状，并含有 1 至 6 个碳原子，可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基，或被一个 R_6O-CO 基团或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_5 至 R_9 均如上文定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处，被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_{10} 均如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于各情况中，在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环在各情况中，另外在一个碳原子处被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4} 烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_{10} 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上

文定义，

氨基或视情况被 1 或 2 个 C_{1-4}-烷基取代的氨基，其中烷基可相同或不同，且每一个烷基部分可于位置 2 上被羟基、C_{1-4}-烷氧基、氨基、C_{1-4}-烷氨基或二-(C_{1-4}烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，其中，在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，被亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C_{1-4}-烷基)-亚氨基取代，

4-至 7-员亚烷亚氨基，视情况被 1 至 4 个甲基取代，

6-至 7-员亚烷亚氨基，视情况被 1 或 2 个甲基取代，其中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基是被氧或硫原子，被已经 R_{10} 基团取代的亚氨基，被亚硫酰基或磺酰基替代，其中 R_{10} 如上文定义，

咪唑基，视情况被 1 至 3 个甲基取代，

C_{5-7}-环烷基，其中亚甲基被氧或硫原子，被已经 R_{10} 基团取代的亚氨基，被亚硫酰基或磺酰基替代，而同时 R_{10} 是如前文定义，或

F 与 G 一起表示氢、氟或氯原子，

C_{1-6}-烷氧基，视情况在位置 2 向前被羟基或 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-6}-烷氧基，其被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)基团取代，而同时 R_6 至 R_9 均如上文定义，

C_{4-7}-环烷氧基或 C_{3-7}-环烷氧基-C_{1-4}-烷氧基，

视情况被 1 或 2 个 C_{1-4}-烷基取代的氨基，

5-至 7-员亚烷亚氨基，其中在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基可被氧或硫原子，被已经 R_{10} 基团取代的亚氨基，或被亚硫酰基或磺酰基取代，而同时 R_{10} 如上文定义，

其附带条件是，基团 E、G 或 F 与 G 一起，其中至少一个含有 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)基团，或

D 与 E 一起含有 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)基团，

以及上述通式 I 的化合物，其中 R_a 至 R_d，A 至 G 及 X 均如上文定义，但另外

在上文基团 E 与 G 的定义中所提及的 4-至 7-员亚烷亚氨基，被 R_{10} 取代的哌嗪基与高哌嗪基，各另外在环碳原子上被双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，及在上文基团 E 与 G 的定义中所提及的哌嗪基、高哌嗪基、吡咯烷基、哌啶

基及六氢氮杂革基，各在氮原子处，被双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，

R_1 与 R_2，可相同或不同，表示芳基、芳氧基、芳基甲基或芳基甲氧基，或

R_1 与 R_2 一起，若基结合至相邻碳原子，则表示-CH=CH-CH=CH、-CH=CH-NH 或-CH=N-NH 基团，

E 表示 2-氧代-吗啉基，其可被 1 或 2 个甲基取代，

G 表示 2-氧代-吗啉基，其可被 1 或 2 个甲基取代，或

2-氧代-吗啉基，其于 4 位置上被氢原子，被 C_{1-4} 烷基、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，而同时 R_6 至 R_9 均如上文定义，及上述 2-氧代-吗啉基，于各情况中，连接至基团 F 的碳原子，及/或

F 与 G 可一起表示 C_{3-7}-环烷基-C_{1-4}-烷氧基，其附带条件是

基团 E、G 或 F 与 G 一起，其中至少一个含有 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)基团，或

D 与 E 一起含有 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)基团，或

E 或 G 含有视情况经取代的 2-氧代-吗啉基，

上述通式 I 的化合物，其中 R_a 至 R_d，A 至 G 及 X 均如上文定义，但另外

R_5 表示乙基或丙基，视情况被一或两个甲基取代，其于各情况中，在末端上被 C_{1-6}-烷羰基亚磺酰基、C_{3-7}-环烷基羰基亚磺酰基、C_{3-7}-环烷基-C_{1-3}-烷羰基亚磺酰基、芳基羰基亚磺酰基或芳基-C_{1-3}-烷羰基亚磺酰基取代，

E 表示吗啉基或高吗啉基，其于各情况中被 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

4-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 至 4 个 C_{1-2}-烷基取代，其附带条件是被 1 或 2 个甲基取代的 2-氧代-吗啉基被排除在外，

2-氧代-硫代吗啉基，其可被 1 至 4 个 C_{1-2} 烷基取代，

吗啉基，其是于 2 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

吗啉基，其于各情况中，在 2-与 6-位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷基-NR_5基团，其中C_{1-4}-烷基部分，为直链状，并可另外被一或两个甲基取代，在各情况中，于末端被二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基或三-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基取代，而同时R_5如上文定义，

C_{1-4}-烷基-NR_5-基团，其中C_{1-4}-烷基部分，为直链状，并可另外被一或两个甲基取代，在各情况中，于末端被1,3-二氧戊环-2-基或1,3-二氧杂环己烷-2-基取代，后者是视情况被一或两个甲基取代，而同时R_5如上文定义，或

$R_{11}NR_5$基团，其中R_5如上文定义，且

R_{11}表示2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-5-基、2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，

和/或G表示吗啉基或高吗啉基，其于各情况中被R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)、(R_7O-PO-R_9)、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中R_6至R_9如上文定义，

吗啉基，其是于2位置上被C_{1-4}-烷氧基取代，

吗啉基，其于2与6位置上，于各情况中，被C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷基-NR_5基团，其中C_{1-4}-烷基部分，为直链状，并可另外被一或两个甲基取代，于各情况中，在末端被二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基或三-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基取代，而同时R_5如上文定义，

C_{1-4}-烷基-NR_5基团，其中C_{1-4}-烷基部分，为直链状，并可另外被一或两个甲基取代，于各情况中，在末端被1,3-二氧戊环-2-基或1,3-二氧杂环己烷-2-基取代，后者是视情况被一或两个甲基取代，而同时R_5如上文定义，或

R_hNR_5基团，其中R_5如上文定义，且

R_h表示2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基或2-氧代-四氢吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，

其附带条件是

基团E、G或F与G一起，其中至少一个含有R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)基团，或

D与E一起含有R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)-

基团，或

E 或 G 含有视情况经取代的 2-氧代-吗啉基，

吗啉基，于各情况中，在 2 位置上或在 2 与 6 位置上，被 C_{1-4}-烷氧基取代，二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基或三-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基，或

视情况经取代的 1,3-二氧戊环-2-基、1,3-二氧杂环己烷-2-基、2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基或 2-氧代-四氢吡喃-5-基，或

E 含有视情况经取代的 2-氧代-硫代吗啉基，或视情况经取代的 2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，

及上述通式 I 的化合物，其中 R_a 至 R_d，A 至 G 及 X 均如上文定义，但另外

R_5 表示被一个甲基与一个乙基或被两个乙基取代的乙基或丙基，其于各情况中，在末端被 C_{1-6}-烷羰基亚磺酰基、C_{3-7}-环烷羰基亚磺酰基、C_{3-7}-环烷基-C_{1-3}-烷羰基亚磺酰基、芳基羰基亚磺酰基或芳基-C_{1-3}-烷羰基亚磺酰基取代，

视情况被一或两个甲基或乙基取代的乙基或丙基，其于各情况中，在末端被 C_{1-6}-烷羰基氧基、C_{3-7}-环烷基羰基氧基、C_{3-7}-环烷基-C_{1-3}-烷羰基氧基、芳基羰基氧基或芳基-C_{1-3}-烷羰基氧基取代，

E 表示 4-至 7-员亚烷亚氨基，其被两个 R_6OCO 或 R_6OCO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6OCO 基团及一个 R_6OCO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处，被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO 基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中

R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，且另外在环碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO 基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

吗啉基或高吗啉基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4} 烷基，或被一个 R_6O-CO 基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO-基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO 基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

硫代吗啉基，其于 2 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，或

硫代吗啉基，其于各情况中，在 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，和/或

G 表示 4-至 7-员亚烷亚氨基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6OCO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO 基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处，被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO 基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，且另外在环碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO 基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

吗啉基或高吗啉基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO 基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO 基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基，或被一个 R_6O-CO 基团及一个 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

硫代吗啉基，其于 2 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，或

硫代吗啉基，其于各情况中，在 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

其附带条件是

基团 E、G 或 F 与 G 一起，其中至少一个含有 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)基团，或

D 与 E 一起含有 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)基团，或

E 或 G 含有视情况经取代的 2-氧代-吗啉基，

吗啉基或硫代吗啉基，于各情况中，在 2 位置上或在 2 与 6 位置上，被 C_{1-4}-烷氧基取代，

二(C_{1-4}-烷氧基)-甲基或三-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基，或

视情况经取代的 1,3-二氧戊环-2-基、1,3-二氧杂环己烷-2-基、2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基或 2-氧代-四氢吡喃-5-基，或

E 含有视情况经取代的 2-氧代-硫代吗啉基，或视情况经取代的 2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，

而同时，上述芳基与杂芳基部分均如上文定义，

其互变异构物、立体异构物及盐。

特佳的上文通式 I 化合物，为其中

R_a 表示氢原子，

R_b 表示苯基、苄基或 1-苯基乙基，其中苯基核于各情况中被 R_1 至 R_3 基团取代，其中

R_1 与 R_2，可相同或不同，各表示氢、氟、氯、溴或碘原子，

甲基、乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、氨基、氰基、乙烯基或乙炔基，

芳基、芳氧基、芳基甲基或芳基甲氧基，

被 1 至 3 个氟原子取代的甲基或甲氧基，或

R_1 与 R_2 一起，若其结合至相邻碳原子，则表示-CH=CH-CH=CH、-CH=CH-NH 或-CH=N-NH 基团，及

R_3 表示氢、氟、氯或溴原子，

R_c 与 R_d 于各情况中表示氢原子，

X 表示被氰基取代的次甲基或氮原子，

A 表示视情况被甲基或乙基取代的亚氨基，

B 表示羰基，

C 表示 1,1-或 1,2-亚乙烯基，其可于各情况中被一或两个甲基取代，或可被三氟甲基取代，

亚乙炔基，或

1,3-丁二烯-1,4-亚基，视情况被一个甲基或三氟甲基取代，

D 表示亚烷基或-CO-亚烷基，其中亚烷基部分于各情况中含有 1 至 4 个碳原子，而同时-CO-亚烷基连结至相邻基团 C，于各情况中，必须通过羰基进行，

-CO-O-亚烷基或-CO-NR_4-亚烷基，其中亚烷基部分于各情况中含有 1 至 4 个碳原子，而同时于各情况中连结至相邻基团 C，必须通过羰基进行，其中

R_4 表示氢原子或甲基或乙基，

或，若 D 结合至基团 E 的碳原子，则其也可表示一个键，

或，若 D 结合至基团 E 的氮原子，则其也可表示羰基或磺酰基，

E 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-R_9)-亚烷基-NR_5-基团，其中于各情况中的亚烷基部分，为直链状并含有 1 至 4 个碳原子，其可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中

R_5 表示氢原子，

C_{1-4}-烷基，其可被 R_6O-CO 基团取代，

乙基或丙基，视情况被一或两个甲基或乙基取代，其可于末端被羟基、C_{1-4}-烷氧基、二-(C_{1-4}-烷基)氨基、C_{1-6}-烷羰基亚磺酰基、C_{3-6}-环烷基羰基亚磺酰基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-3}-烷基羰基亚磺酰基、芳基羰基亚磺酰基或芳基-C_{1-3}-烷羰基亚磺酰基取代，

乙基或丙基，视情况被一或两个甲基或乙基取代，于各情况中，其可于末端被 C_{1-6}-烷羰基氧基、C_{3-6}-环烷基羰基氧基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-3}-烷基羰基氧基、芳基羰基氧基或芳基-C_{1-3}-烷羰基氧基取代，

C_{3-6}-环烷基或 C_{3-6}-环烷基 C_{1-3}-烷基，

R_6、R_7 及 R_8，可相同或不同，于各情况中表示氢原子，

C_{1-8}-烷基，其可被羟基、C_{1-4}-烷氧基或二-(C_{1-4}-烷基)-氨基，或被 4-至 7-员亚烷亚氨基取代，而同时在上述 6-至 7-员亚烷亚氨基中，于各情况中，在 4 位置上的亚甲基可被氧原子，或被 N-(C_{1-2}-烷基)-亚氨基替代，

C_{4-6}-环烷基，

C_{3-5}-烯基或 C_{3-5}-炔基，而同时不饱和部分可不连接至氧原子，

C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基、芳基、芳基-C_{1-4}-烷基或 R_gCO-O-(R_eCR_f)基团，而同时

R_e 与 R_f，可相同或不同，于各情况中表示氢原子或 C_{1-4}-烷基，及

R_g 表示 C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烷基、C_{1-4}-烷氧基或 C_{5-6}-环烷氧基，

及 R_9 表示 C_{1-4}-烷基，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被两个 R_6OCO 或 R_6OCO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处，被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，及

R_{10} 表示氢原子、甲基、乙基、乙酰基或甲磺酰基，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于各情况中，在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，且另外在环碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

吗啉基或高吗啉基，其于各情况中，被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

吗啉基或高吗啉基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上

述 5-至 7-员环于各情况中，另外在一个碳原子处被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂革基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂革基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂革基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 至 4 个 C_{1-2}-烷基取代，

2-氧代-硫代吗啉基，其可被 1 至 4 个 C_{1-2}-烷基取代，

吗啉基，其于 2 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

吗啉基，其于各情况中，在 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷基-NR_5 基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，于末端被二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基取代，而同时 R_5 如上文定义，

C_{1-4}-烷基-NR_5 基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，于末端被 1,3-二氧戊环-2-基或 1,3-二氧杂环己烷-2-基取代，而同时 R_5 如上文定义，

$R_{11}NR_5$ 基团，其中 R_5 是如上文定义，及

R_{11} 表示 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-5-基、2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，

或 D 与 E 一起表示氢原子，

甲基、三氟甲基、芳基、R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO 或(R_7O-PO-OR_8)基团，其中 R_e 至 R_g，及 R_7 与 R_8 均如上文定义，

F 表示-O-C_{1-4}-亚烷基，而同时亚烷基部分连接至基团 G，或氧原子，而同时其不可连接至基团 G 的氮原子，及

G 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-R_9)-

亚烷基-NR_5基团，其中，于各情况中，亚烷基部分为直链状，并含有 1 至 4 个碳原子，可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基，或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_5 至 R_9 均如上文定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

4-至 7-员亚烷亚氨基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在一个环碳原子处，被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在环碳原子处被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其于各情况中，在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，且另外在环碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

吗啉基或高吗啉基，其于各情况中，被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

吗啉基或高吗啉基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在一个碳原子处被 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_{10} 基团取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被两个 R_6O-CO、R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基、(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 至 R_9 均如上文定义，

吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂䓬基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基或双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基取代，而同时上述 5-至 7-员环于各情况中，另外在碳原子处被一或两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 或 2 个甲基取代，

2-氧代-吗啉基，其于 4 位置上被 C_{1-4}-烷基或 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，而同时 R_6 如上文定义，及上述 2-氧代-吗啉基于各情况中连接至基团 F 的碳原子，

吗啉基，其于 2 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

吗啉基，其于各情况中，在 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷基-NR_5 基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，于末端被二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基取代，而同时 R_5 如上文定义，

C_{1-4}-烷基-NR_5 基团，其中 C_{1-4}-烷基部分，为直链状，于末端被 1,3-二氧戊环-2-基或 1,3-二氧杂环己烷-2-基取代，而同时 R_5 如上文定义，

R_hNR_5 基团，其中 R_5 是如上文定义，且 R_h 表示经取代 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基或 2-氧代-四氢吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，或

F 与 G 一起表示氢原子，

C_{1-4}-烷氧基，视情况从位置 2 向前被羟基或 C_{1-4}-烷氧基取代，

C_{1-4}-烷氧基，其被 R_6O-CO 基团取代，其中 R_6 如上文定义，或

C_{4-7}-环烷氧基或 C_{3-7}-环烷基-C_{1-4}-烷氧基，

其附带条件是，基团 E、G 或 F 与 G 一起，其中至少一个含有 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)基团，或

D 与 E 一起含有 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO、(R_7O-PO-OR_8)基团，或

E 或 G 含有视情况经取代的 2-氧代-吗啉基，

吗啉基，其于各情况中，在 2 位置上或在 2 与 6 位置上被 C_{1-4}-烷氧基取代，二-(C_{1-4}-烷氧基)-甲基，或

视情况经取代的 1,3-二氧戊环-2-基、1,3-二氧杂环己烷-2-基、2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基或 2-氧代-四氢吡喃-5-基，或

E 含有视情况经取代 2-氧代硫吗啉基或视情况经取代的 2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢-硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，

而同时，于上述基团定义中所提及的芳基部分，表示苯基，其在各情况中可被 R_{12} 单取代，被 R_{13} 单-或双取代，或被 R_{12} 单取代且另外被 R_{13} 单-或双取代，而同时取代基可相同或不同，且

R_{12} 表示氰基、C_{1-2}-烷氧羰基、氨基羰基、C_{1-2}-烷氨基羰基、二-(C_{1-2}-烷基)-氨基羰基、C_{1-2}-烷基亚磺酰基、C_{1-2}-烷基亚硫酰基、C_{1-2}-烷基磺酰基、羟基、硝基、氨基、C_{1-2}-烷氨基或二-(C_{1-2}-烷基)-氨基，及

R_{13} 表示氟、氯、溴或碘原子，C_{1-2}-烷基、三氟甲基或 C_{1-2}-烷氧基，或两个 R_{13} 基团，若其连结至相邻碳原子，则一起表示 C_{3-5}-亚烷基、亚甲基二氧基或 1,3-丁二烯-1,4-亚基，

其互变异构体、立体异构体及盐。

最特佳的上文通式 I 化合物，为其中

R_a 表示氢原子，

R_b 表示苯基、苄基或 1-苯基乙基，其中苯基核于各情况中被 R_1 至 R_3 基团取代，其中

R_1 与 R_2，可相同或不同，各表示氢、氟、氯、溴或碘原子，或甲基、三氟甲基、甲氧基、乙炔基或氰基，

R_3 表示氢原子，

R_c 与 R_d 于各情况中表示氢原子，

X 表示被氰基取代的次甲基或氮原子，

A 表示亚氨基，

B 表示羰基，

C 表示 1,1-或 1,2-亚乙烯基，

亚乙炔基，或

1,3-丁二烯-1,4-亚基，

D 表示 C_{1-4}-亚烷基，

-CO-NR_4-亚烷基，其中亚烷基部分含有 2 至 4 个碳原子，而同时于各情况中连结至相邻基团 C，必须通过羰基进行，且其中

R_4 表示氢原子，

或，若 D 连结至基团 E 的碳原子，则其也可表示一个键，

或，若 D 连结至基团 E 的氮原子，则其也可表示羰基，

E 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5、(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-R_9)-

亚烷基-NR_5基团，其中于各情况中的亚烷基部分，为直链状并含有1至4个碳原子，其可另外被一或两个C_{1-2}-烷基或被一个R_6O-CO或R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时

R_5表示氢原子，

C_{1-4}-烷基，其可被R_6O-CO基团取代，

视情况被一或两个甲基或乙基取代的乙基，其于末端被C_{1-4}-烷羰基亚磺酰基、芳基羰基亚磺酰基或芳基甲基羰基亚磺酰基取代，

视情况被一或两个甲基或乙基取代的乙基，其于末端被羟基、C_{1-4}-烷羰基氧基、芳基羰基氧基或芳基甲基羰基氧基取代，

2,2-二甲氧基乙基或2,2-二乙氧基乙基，

C_{3-6}-环烷基或C_{3-6}-环烷基-甲基，

R_6、R_7及R_8，可相同或不同，于各情况中表示氢原子，

C_{1-8}-烷基，

环戊基、环戊基甲基、环己基或环己基甲基，

芳基、芳基甲基或R_gCO-O-(R_eCR_f)，而同时

R_e表示氢原子或C_{1-4}-烷基，

R_f表示氢原子，及

R_g表示C_{1-4}-烷基、环戊基、环己基、C_{1-4}-烷氧基、环戊氧基或环己氧基，及R_9表示甲基或乙基，

吡咯烷基或哌啶基，其被R_6O-CO或R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中R_6如上文定义，

吡咯烷基或哌啶基，其被两个R_6O-CO或R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中R_6如上文定义，

哌嗪基，其在4位置上被R_{10}基团取代，且另外在一个环碳原子处，被R_6O-CO或R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中R_6如上文定义，及

R_{10}表示氢原子、甲基、乙基、乙酰基或甲磺酰基，

哌嗪基或高哌嗪基，其在4位置上被R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中R_6至R_8均如上文定义，

哌嗪基，其在4位置上被R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，且另外在一个环碳原子处，被R_6O-CO或R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中R_6如上文定义，

吗啉基，其被R_6O-CO或R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时R_6如前文定义，

哌啶基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 至 R_8 均如上文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 至 2 个 C_{1-2}-烷基取代，

2-氧代-硫代吗啉基，其可被 1 至 2 个 C_{1-2}-烷基取代，

吗啉基，其于 2 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

吗啉基，其于各情况中，在 2 与 6 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

2,2-二甲氧基乙基-NR_5、2,2-二乙氧基乙基-NR_5、1,3-二氧戊环-2-基-甲基-NR_5 或 1,3-二氧杂环己烷-2-基-甲基-NR_5 基团，其中 R_5 如上文定义，

N-甲基-$R_{11}N$ 或 N-乙基-$R_{11}N$，其中

R_{11} 表示 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-5-基、2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，视情况被一或两个甲基取代，

或 D 与 E 一起表示氢原子，

甲基、三氟甲基、芳基、R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO 或(R_7O-PO-OR_8)基团，其中 R_e 至 R_g，及 R_7 与 R_8 均如上文定义，

F 表示-O-C_{1-4}-亚烷基，而同时亚烷基部分连接至基团 G，或氧原子，其不可连接至基团 G 的氮原子，及

G 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5 基团，其中亚烷基部分为直链状，并含有 1 至 4 个碳原子，可另外被一或两个 C_{1-2}-烷基，或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时 R_5 与 R_6 均如上文定义，

吡咯烷基或哌啶基，其被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

吡咯烷基或哌啶基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

哌嗪基，其于 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在一个环碳原子处被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 与 R_{10} 均如上文定义，

哌嗪基，其于 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 至 R_8 均如上文定义，

哌嗪基，其于 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，且另外在一个环碳原子处

被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，

吗啉基，其被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时 R_6 如上文定义，

哌啶基，在 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 至 R_8 均如上文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 或 2 个甲基取代，

2-氧代-吗啉基，其于 4 位置上被甲基、乙基或 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，而同时 R_6 如上文定义，且上述 2-氧代-吗啉基，于各情况中连接至基团 F 的碳原子，

吗啉基，其于 2 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

吗啉基，于各情况中，其在 2 与 6 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

2,2-二甲氧基乙基-NR_5、2,2-二乙氧基乙基-NR_5、1,3-二氧戊环-2-基-甲基-NR_5 或 1,3-二氧杂环己烷-2-基-甲基-NR_5-基团，或

F 与 G 一起表示氢原子，

甲氧基或乙氧基，

C_{1-3}-烷氧基，其被 R_6O-CO 基团取代，而同时 R_6 如上文定义，

C_{4-6}-环烷氧基或 C_{3-6}-环烷基-C_{1-3}-烷氧基，

其附带条件是，基团 E、G 或 F 与 G 一起，其中至少一个含有 R_6O-CO、(R_7O-PO-OR_8)或(R_7O-PO-R_9)基团，或

D 与 E 一起含有 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO 或(R_7O-PO-OR_8)基团，或

E 或 G 含有视情况经取代的 2-氧代-吗啉基，

吗啉基，其是于各情况中，在 2 位置上或在 2 与 6 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

二甲氧基甲基或二乙氧基甲基，或

视情况经取代的 1,3-二氧戊环-2-基或 1,3-二氧杂环己烷-2-基，或

E 含有视情况经取代的 2-氧代-四氢呋喃-3-基、2-氧代-四氢呋喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-3-基、2-氧代-四氢吡喃-4-基、2-氧代-四氢吡喃-5-基、2-氧代-硫代吗啉基、2-氧代-四氢噻吩-3-基、2-氧代-四氢噻吩-4-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-3-基、2-氧代-四氢硫代吡喃-4-基或 2-氧代-四氢硫代吡喃-5-基，

而同时，于上述基团定义中所提及的芳基部分，表示苯基，其可被 R_{13} 单-或双取代，其中取代基可为相同或不同，且

R_{13} 表示氟、氯、溴或碘原子，C_{1-2}-烷基、三氟甲基或 C_{1-2} 烷氧基，或

两个 R_{13} 基团，若其连结至相邻碳原子，则一起表示 C_{3-4}-亚烷基、亚甲二氧基或 1,3-丁二烯-1,4-亚基，

其互变异构体、立体异构体及盐。

但是，最佳上述通式 I 化合物，为其中

R_a 表示氢原子，

R_b 表示苯基、苄基或 1-苯基乙基，其中苯基核于各情况中被 R_1 至 R_3 基团取代，而同时

R_1 与 R_2，可相同或不同，各表示氢、氟、氯或溴，或甲基，及

R_3 表示氢原子，

R_c 与 R_d 于各情况中表示氢原子，

X 表示被氰基取代的次甲基或氮原子，

A 表示亚氨基，

B 表示羰基，

C 表示 1,2-亚乙烯基或亚乙炔基，

D 表示 C_{1-4}-亚烷基，

-CO-NR_4-亚烷基，其中亚烷基部分含有 2 或 3 个碳原子，而同时连结至相邻基团 C，必须通过羰基进行，其中

R_4 表示氢原子，

或，若 D 连结至基团 E 的氮原子，则其也可表示羰基，

E 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5 或(R_7O-PO-OR_8)-亚烷基-NR_5 基团，其中，于各情况中的亚烷基部分，为直链状并含有 1 至 2 个碳原子，其可另外被一个甲基或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-甲基取代，而同时

R_5 表示氢原子，

C_{1-2}-烷基，其可被 R_6O-CO 基团取代，

视情况被一或两个甲基取代的乙基，其于末端被羟基、C_{1-2}-烷羰基亚磺酰基或 C_{1-2}-烷羰基氧基取代，

2,2-二甲氧基乙基或 2,2-二乙氧基乙基，

R_6 表示氢原子，

C_{1-8}-烷基，

环戊基、环戊基甲基、环己基或环己基甲基，

视情况被一或两个甲基取代的苯基，苯基甲基，其可在苯基部分中被一

或两个甲基取代，5-二氢化茚基或 R_gCO-O-(R_eCR_f)，而同时

R_e 表示氢原子或甲基，

R_f 表示氢原子，及

R_g 表示 C_{1-4}-烷基或 C_{1-2}-烷氧基，

R_7 与 R_8，可相同或不同，于各情况中表示氢原子、甲基、乙基或苯基，吡咯烷基或哌啶基，其被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-甲基取代，其中 R_6 如上文定义，吡咯烷基或哌啶基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-甲基取代，其中 R_6 如上文定义，

哌嗪基，其在 4 位置上被 R_{10} 基团取代，且另外在一个环碳原子处，被 R_6O-CO 基团取代，其中 R_6 如上文定义，及

R_{10} 表示氢原子、甲基、乙基、乙酰基或甲磺酰基，

哌嗪基或高哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 至 R_8 均如上文定义，

哌嗪基，其在 4 位置上被 R_6O-CO-甲基取代，且另外在一个环碳原子处，被 R_6O-CO 基团取代，其中 R_6 如上文定义，

吗啉基，其被 R_6O-CO 基团取代，而同时 R_6 如上文定义，

2-氧代-吗啉基，其可被 1 或 2 个 C_{1-2}-烷基取代，

2-氧代-硫代吗啉基，其可被 1 或 2 个 C_{1-2}-烷基取代，

吗啉基，其于 2 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

吗啉基，其于各情况中，在 2 与 6 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

2,2-二甲氧基乙基-NR_5、2,2-二乙氧基乙基-NR_5 或 1,3-二氧戊环-2-基-甲基-NR_5 基团，其中 R_5 如上文定义，

N-甲基-$R_{11}N$ 或 N-乙基-$R_{11}N$ 基团，其中

R_{11} 表示 2-氧代-四氢呋喃-3-基或 2-氧代-四氢呋喃-4-基，

或 D 与 E 一起表示氢原子，

甲基或 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO 基团，其中 R_e 至 R_g 均如上文定义，

F 表示-O-C_{1-4}-亚烷基，而同时亚烷基部分连接至基团 G，或氧原子，其不可连接至基团 G 的氮原子，及

G 表示 R_6O-CO-亚烷基-NR_5 基团，其中亚烷基部分为直接链状，并含有 1 或 2 个碳原子，可另外被一个甲基，或被一个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-甲基取代，而同时 R_5 与 R_6 均如上文定义，

吡咯烷基或哌啶基，其被 R_6O-CO 或 R_6O-CO-甲基取代，其中 R_6 如上文定义，吡咯烷基或哌啶基，其被两个 R_6O-CO 或 R_6O-CO-甲基取代，其中 R_6 如上文定义，

哌嗪基，其于 4 位置上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基、双-(R_6O-CO)-C_{1-4}-烷基或 (R_7O-PO-OR_8)-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 至 R_8 均如上文定义，

哌嗪基，其于 1 位置上被 R_6O-CO-C_{1-2}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义，或

F 与 G 一起表示氢原子，

甲氧基或乙氧基，

C_{4-6}-环烷氧基或 C_{3-6}-环烷基-C_{1-3}-烷氧基，

其附带条件是，基团 E 或 G 中至少一个含有 R_6O-CO 或(R_7O-PO-OR_8)基团，或

D 与 E 一起含有 R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO 基团，或

E 含有视情况经取代的 2-氧代-吗啉基，

吗啉基，其于各情况中，在 2 位置上或在 2 与 6 位置上被甲氧基或乙氧基取代，

二甲氧基甲基或二乙氧基甲基，或

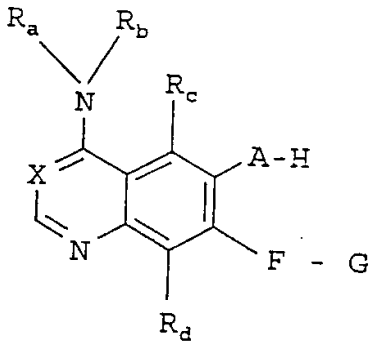
1,3-二氧戊环-2-基、2-氧代-四氢呋喃-3-基或 2-氧代-四氢呋喃-4-基，或

视情况经取代的-2-氧代-硫代吗啉基，

特别是在权利要求 5 至 17 项中所述特征的化合物，其互变异构体、立体异构体及盐。

通式 I 化合物可通过例如下述方法制备：

a) 使通式(II)的化合物与通式(III)的化合物反应



，(II)

式(II)中

R_a 至 R_d、A、F、G 及 X 均如上文定义

Z_1-B-C-D-E (III)

式(III)中

B 至 E 均如上文定义，而

Z_1 表示去离基，譬如卤原子，例如氯或溴原子，或羟基。

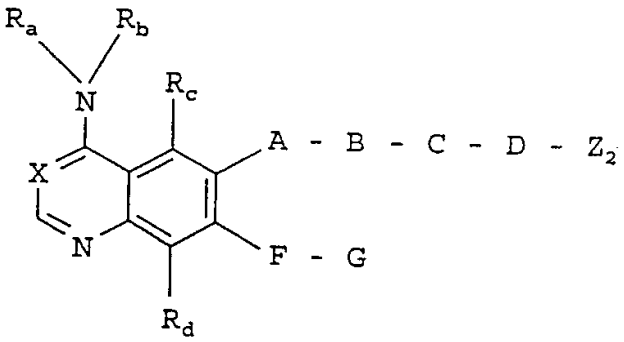
该反应视情况在溶剂或溶剂混合物中进行，如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷，视情况在无机或有机碱存在下，及视情况在脱水剂存在下，方便地在-50 与 150℃的温度间下，优选在-20 与 80℃间的温度下进行。

关于与其中 Z_1 表示去离基的通式 III 化合物，该反应视情况在溶剂或溶剂混合物中进行，如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷，合宜地在叔有机碱存在下，如三乙胺、吡啶或 2-二甲氨基吡啶，在 N-乙基二异丙基胺(Hunig 氏碱)存在下，而这些有机碱可同时用作溶剂，或在无机碱存在下，如碳酸钠、碳酸钾或氢氧化钠溶液，方便地在-50 与 150℃间的温度下，优选在-20 与 80℃间的温度下进行。

关于与其中 Z_1 表示羟基的通式 III 化合物，该反应优选在脱水剂存在下进行，例如在氯甲酸异丁酯、亚硫酰氯、三甲基氯硅烷、三氯化磷、五氧化二磷、六甲基二硅氮烷、N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二环己基碳化二亚胺/N-羟基琥珀酰亚胺或 1-羟基-苯并三唑存在下，及视情况也于 4-二甲氨基吡啶、N,N'-羰基二咪唑或三苯膦/四氯化碳存在下，合宜地在溶剂中，如二氯甲烷、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、氯苯、二甲亚砜、乙二醇二乙基醚或环丁砜，及视情况于反应加速剂存在下，如 4-二甲氨基吡啶，在-50 与 150℃间的温度下，但优选在-20 与 80℃间的温度下进行。

b) 为制备通式 I 化合物，其中基团 E 是通过氮原子连接至基团 D：

使通式(IV)化合物与通式(V)化合物反应



,(IV)

式(IV)中

R_a 至 R_d、A 至 D、F、G 及 X 均如上文定义，及 Z_2 表示去离基，如卤原子，经取代的羟基或磺酰基氧基，如氯或溴原子，甲磺酰基氧基或对-甲苯磺酰氧基或羟基，

H-Y (V)

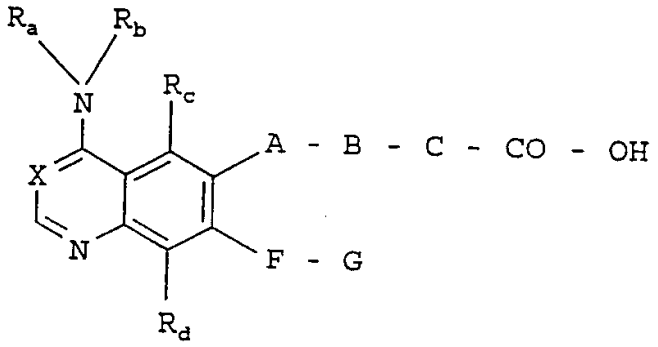
式(V)中

Y 表示上文 E 所提及的基团之一，它通过氮原子连接至基团 D。

该反应可合宜地在溶剂中进行，如异丙醇、丁醇、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二氯甲烷、乙二醇单甲基醚、乙二醇二乙基醚或环丁砜，视情况在无机碱，例如碳酸钠或氢氧化钾，叔有机碱，例如三乙胺存在下，或于 N-乙基二异丙基胺(Hunig 氏碱)存在下，而这些有机碱可同时用作溶剂，及视情况于反应加速剂存在下，如碱金属卤化物，于-20 与 150℃间的温度下，但优选在-10 与 100℃间的温度下进行。但是，该反应亦可在未使用溶剂或在使用过量通式 V 化合物下进行。

若通式 IV 化合物中的 Z_2 表示羟基，则此反应较优选地在脱水剂存在下进行，如于氯甲酸异丁酯、亚硫酰氯、三甲基氯硅烷、三氯化磷、五氧化二磷、六甲基二硅氮烷、N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二环己基碳化二亚胺/N-羟基琥珀酰亚胺或 1-羟基苯并三唑存在下，及视情况也在 4-二甲氨基吡啶、N,N'-羰基二咪唑或三苯基膦/四氯化碳存在下，合宜地在溶剂中，如二氯甲烷、四氢呋喃、二噁烷、甲苯、氯苯、二甲亚砜、乙二醇二乙基醚或环丁砜，及视情况于反应加速剂存在下，如 4-二甲氨基吡啶，于-50 与 150℃间的温度下，但优选在-20 与 80℃间的温度下进行。

c) 为制备通式 I 化合物，其中 D 与 E 一起表示 $R_gCO\text{-}O\text{-}(R_eCR_f)\text{-}O\text{-}CO$-基团：使通式(VI)的化合物与通式(VII)化合物反应



,(VI)

式(VI)中

R_a 至 R_d、A 至 C、F、G 及 X 均如上文定义，

$R_gCO\text{-}O\text{-}(R_eCR_f)\text{-}Z_3$ (VII)

式(VII)中

R_e 至 R_g 均如上文定义，及

Z_3 表示去离基，如卤原子，例如氯、溴或碘原子。

该反应适当地于溶剂中进行，如四氢呋喃、二噁烷、甲苯、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二氯甲烷、乙腈、N-甲基-吡咯烷酮、乙二醇二乙基醚或环丁砜，视情况在无机碱，例如碳酸钠或氢氧化钾，或叔有机碱，例如三乙胺、N-乙基二异丙基胺(Hunig 氏碱)、1,8-二氮杂双环并[5,4,0]十一碳-7-烯或 N,N'-二环己基吗啉基羧甲脒存在下，而这些有机碱可同时用作溶剂，及视情况在反应加速剂存在下，如碱金属卤化物，在-20 与 150℃间的温度下，但优选在-10 与 100℃间的温度下进行。但是，此反应也可在未使用溶剂或在使用过量通式 VII 化合物下进行。

若根据本发明获得的通式 I 化合物它含有羟基、氨基、烷氨基或亚氨基，则可通过酰化作用或磺酰化作用，使其转化成通式 I 相应的酰氧基、酰基氨基、N-烷基酰基氨基、酰基亚氨基、磺酰基氧基、磺酰基氨基、N-烷基磺酰基氨基或磺酰基亚氨基化合物，而如此获得的磺酰基氧基化合物，可通过与硫基化合物的碱金属盐反应，进一步转化成相应的亚磺酰基化合物，或

若所获得的通式 I 化合物含有氨基、烷氨基或亚氨基，则可通过烷基化作用或还原性烷基化作用，使其转化成相应的通式 I 烷基化合物，或

若所获得的通式 I 化合物，其中 E 表示双-[2,2-二-($C_{1\text{-}4}$-烷氧基)乙基]氨基，则可通过分子内环化作用，使其转化成相应的通式 I 吗啉基化合物，或

若所获得的通式 I 化合物，其中 E 或 G 表示视情况经取代的 N-(2-羟乙基)-甘氨酸或 N-(2-羟乙基)-甘氨酸酯基，则可通过分子内环化作用，使其转化成相应的 2-氧代-吗啉基化合物，或

若所获得的通式 I 化合物含有羧基或羟磷酰基，则可通过烷基化作用，使其转化成通式 I 相应的酯。

后续的酰化作用或磺酰化作用，视情况是在溶剂或溶剂混合物中进行，如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷，使用相应的酰基或磺酰基衍生物，视情况在叔有机碱存在下，或在无机碱存在下，或在脱水剂存在下，例如在氯甲酸异丁酯、亚硫酰氯、三甲基

氯硅烷、硫酸、甲磺酸、对-甲苯磺酸、三氯化磷、五氧化二磷、N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二环己基碳化二亚胺/N-羟基琥珀酰亚胺或 1-羟基苯并三唑存在下，及视情况另外在 4-二甲氨基吡啶、N,N'-羰基二咪唑或三苯基膦/四氯化碳存在下，方便地在 0 与 150℃间的温度下，优选在 0 与 80℃间的温度下进行。

后续的烷基化作用视情况于溶剂或溶剂混合物中进行，如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷，使用烷基化剂，如相应的卤化物或磺酸酯，如使用碘代甲烷、溴代乙烷、硫酸二甲酯或苄基氯，视情况在叔有机碱存在下，或在无机碱存在下，方便地在 0 与 150℃间的温度下，优选在 0 与 100℃间的温度下进行。

后续还原烷基化作用是使用相应羰基化合物，如甲醛、乙醛、丙醛、丙酮或丁醛，于复合金属氢化物存在下，如硼氢化钠、硼氢化锂、三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠，方便地在 pH 值 6-7 及环境温度下，或在氢化催化剂存在下，例如在钯/炭存在下，使用氢，于 1 至 5 巴的氢压力下进行。这甲基化作用也可在作为还原剂的甲酸存在下，在高温下进行，例如在 60 与 120℃间的温度下。

后续分子内环化作用视情况在溶剂中进行，如乙腈、二氯甲烷、四氢呋喃、二噁烷或甲苯，在酸存在下，如盐酸或对-甲苯磺酸，在-10 与 120℃间的温度下进行。

后续酯化作用是通过使相应羧酸、膦酸、次膦酸或其盐，与相应烷基卤化物反应，视情况在溶剂或溶剂混合物中，如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、环丁砜、乙腈、N-甲基吡咯烷酮、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷，视情况在无机或叔有机碱存在下，方便地在 0 与 150℃间的温度下，优选在 0 与 80℃间的温度下进行。

再者，其中 E 或 G 表示哌嗪基或高哌嗪基，各在位置 4 上被 R_6O-CO-C_{1-4}-烷基取代，其中 R_6 如上文定义的通式 I 化合物，例如可通过使含有哌嗪基或高哌嗪基，并各在位置 4 上未经取代的相应化合物，与通式(VIII)化合物反应而制备

R_6O-CO-C_{1-4}-烷基-Z_4 (VIII)

式(VIII)中

R_6 如上文定义，及

Z_4表示去离基，如氯或溴原子，或烷基或芳基磺酰氧基， 或者

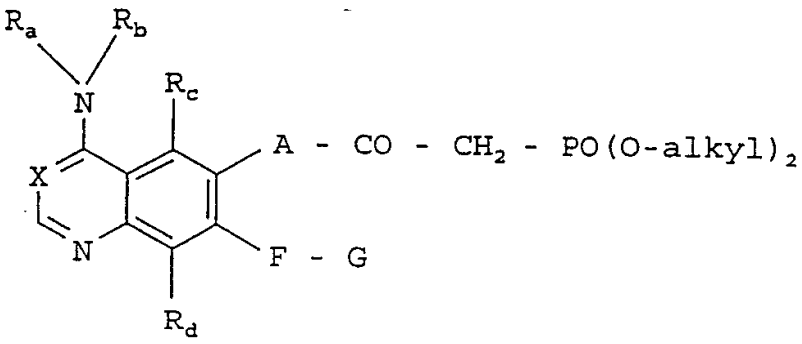
其中E或G表示哌嗪基或高哌嗪基，并各在位置4上被R_6O-CO-CH_2CH_2-基团取代，其中R_6如上文定义的通式I化合物，例如可通过使含有哌嗪基或高哌嗪基，并各在位置4上未经取代的相应化合物，与通式(IX)的化合物反应而制备

R_6O-CO-CH=CH_2 (IX)

其中

R_6如上文定义，或

其中C表示1,2-亚乙烯基的通式I化合物，例如可通过使通式(X)的化合物与通式(XI)化合物反应而制备



,(X)

式(X)

其中

R_a至R_d、A、F、G及X均如上文定义，且烷基表示低碳烷基，

OCH-D-E (XI)

式(XI)中

D与E均如上文定义，根据已知方法进行。

在上述反应中，任何存在的反应性基团，如羟基、羧基、膦酰基、O-烷基膦酰基、氨基、烷氨基或亚氨基，均可在反应期间，通过常用保护基进行保护，并在反应后再行裂解。

例如，羟基的保护基可为三甲基硅烷基、乙酰基、苯甲酰基、甲基、乙基、叔-丁基、三苯甲基、苄基或四氢吡喃基，

羧基的保护基可为三甲基硅烷基、甲基、乙基、叔-丁基、苄基或四氢吡喃基，

膦酰基的保护基可为烷基，如甲基、乙基、异丙基或正-丁基、苯基或苄

基，及

氨基、烷氨基或亚氨基的保护基，可为甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、乙氧羰基、叔-丁氧羰基、苄氧羰基、苄基、甲氧苄基或2,4-二甲氧苄基，而对氨基另外还有邻苯二甲酰基。

所使用的任何保护基，视情况接着进行裂解，例如通过在水性溶剂中的水解作用，如在水、异丙醇/水、醋酸/水、四氢呋喃/水或二噁烷/水，在酸存在下，如三氟醋酸、盐酸或硫酸，或在碱金属碱存在下，如氢氧化钠或氢氧化钾，或以非质子方式，例如在碘基三甲基硅烷存在下，在0与120℃间的温度下，优选在10与100℃间的温度下进行。

但是，苄基、甲氧苄基或苄氧羰基，是以例如氢解方式进行裂解，如使用氢，于催化剂存在下，如钯/炭，在适当的溶剂中，如甲醇、乙醇、醋酸乙酯或冰醋酸，视情况添加酸，如盐酸，在0与100℃间的温度下，但优选在20与60℃间的温度下，及在1至7巴，但优选为3至5巴的氢压下进行。但是，2,4-二甲氧基苄基，优选在三氟醋酸中，于甲苯醚存在下进行裂解。

叔-丁基或叔-丁氧羰基，优选以酸处理，如三氟醋酸或盐酸，或以碘基三甲基硅烷处理，视情况使用溶剂，如二氯甲烷、二噁烷、甲醇或乙醚，而进行裂解。

三氟乙酰基优选是以酸处理，如盐酸，视情况于溶剂存在下，如醋酸，在50与120℃间的温度下，或以氢氧化钠溶液处理，视情况于溶剂存在下，如四氢呋喃，在0与50间的温度下，进行裂解。

邻苯二甲酰基优选在肼或伯胺存在下，如甲胺、乙胺或正-丁基胺，在溶剂中，如甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯/水或二噁烷，于20与50℃间的温度下，进行裂解。

单一烷基可使用碘化钠，而从O,O'-二烷基膦酰基裂解，例如在溶剂中，如丙酮、甲乙酮、乙腈或二甲基甲酰胺，在40与150℃间的温度下，优选在60与100℃间的温度下进行。

两个烷基可使用碘基三甲基硅烷、溴基三甲基硅烷或氯基三甲基硅烷/碘化钠，从OO'-二烷基膦酸基裂解，例如，在溶剂中，如氯甲烷、氯仿或乙腈，于0℃与反应混合物沸腾温度间的温度下，优选在20与60℃间的温度下进行裂解。

再者，可如上文所述，将所得的通式I化合物解析成其对映异构体及/

或非对映异构体。因此，例如可将顺/反混合物解析成其顺式与反式异构体，而具有至少一个旋光性碳原子的化合物，可分离成其对映异构体。

因此，例如顺/反混合物可通过色谱法解析成其顺式与反式异构体，所获得的并以外消旋物存在的通式 I 化合物，可通过本身已知的方法分离(参阅 Allinger N.L.与 Eliel E.L.，“立体化学总论”，第 6 卷，Wiley Interscience，1971)而成为其光学对映体，并可将具有至少 2 个不对称碳原子的通式 I 化合物，基于其物理化学差异，使用本质上已知的方法，例如通过色谱和/或分级结晶作用，解析成其非对映异构体，并且若这些化合物是以外消旋形式获得，则可如上述，接着将其解析成对映异构物。

对映异构体优选是以下述方式分离，在手性相上通过柱分离，或自旋光性溶剂中通过再结晶作用，或通过与旋光性物质反应，该旋光性物质与该外消旋化合物，特别是其酸及活化衍生物或醇类，形成盐或衍生物，如酯类或酰胺，并将这种获得的盐或衍生物的非对映异构体混合物进行分离，例如基于其溶解度差异，而同时自由态对映体可通过适当的制剂的作用，由纯的非对映异构物盐或衍生物中释出。一般使用的旋光性酸，为例如酒石酸或二苯甲酰基酒石酸、二-邻-甲苯基酒石酸、苹果酸、扁桃酸、樟脑磺酸、谷氨酸、天冬氨酸或奎尼酸的 D-与 L-形式。旋光性醇可为例如(+)或(-)-薄荷醇，而在酰胺中的旋光性酰基，可为例如(+)-或(-)-薄基氧基羰基。

再者，可使用无机或有机酸，将式 I 化合物转化成其盐，特别是转化成用于药物的，生理学上可接受的盐。可用于这目的的酸，包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸或马来酸。

再者，若如此获得的新颖式 I 化合物含有羧基或羟基磷酰基，则若需要，可接着使用无机或有机碱，转化成其盐，特别是医药上用的转化成其生理学上可接受的盐。可用于这目的的适当碱，包括例如氢氧化钠、氢氧化钾、精氨酸、环己胺、乙醇胺、二乙醇胺及三乙醇胺。

作为起始物质使用的通式 II 至 XI 化合物，在某情况下，为文献上已知，或可通过文献中已知方法而获得(参阅，实例 I 至 XVIII)。

例如，通式 II 的起始化合物是通过使相应氟基硝基化合物与相应醇盐反应，并接着使如此获得的硝基化合物进行还原而获得，或

通式 IV 的起始化合物是通过使相应氟基硝基化合物与相应醇盐反应，接着使如此获得的硝基化合物进行还原，然后以相应化合物进行酰基化而获

得。

正如上文所述及的，根据本发明的通式 I 化合物及其生理学上可接受的盐，具有有价值的药理学性质，特别是对于通过表皮生长因子受体(EGF-R)所引起的讯息转导有抑制作用，而这可通过例如抑制配位体结合、受体二聚合作用或酪氨酸激酶本身而完成。也可阻断讯息传输至位于更下方的组份。

这种新颖化合物的生物学性质，是按下述进行研究：

EGF-R 所引起的讯息传输的抑制，可使用例如细胞加以证实，该细胞表达人类 EGF-R，且其生存与增殖依赖于 EGF 或 TGF-α 的刺激而定。这里使用依存于白细胞介素-3(IL-3)的老鼠源细胞系，它以基因方式改变，以表达功能性人类 EGF-R。被称为 F/L-HERc 的这些细胞的增殖，因而可被老鼠 IL-3 或被 EGF 刺激(参阅，von Ruden，T.等人，EMBO J. 7, 2749-2756(1988)，及 Pierce，J.H.等人，Science, 239, 628-631(1988))。

使用于 F/L-HERc 细胞的起始物质，为细胞系 FDC-P_1，其制法已由 Dexter，T.M.等人描述于 J.Exp.Med.152，1036-1047(1980)中。但是，依存于其他生长因子的细胞，也可替代地使用(参阅，例如 Pierce，J.H.等人，Science 234,628-631(1988), Shibuya，H.等人，Cell, 70, 57-67(1992)，及 Alexander，W.S.等人，EMBO J.10, 3683-3691(1991))。为表达人类 EGF-R cDNA(参阅，Ullrich,A.等人，Nature 309, 418-425(1984))，而使用重组反转录病毒，如由 von Ruden，T.等人，EMBO J.7, 2749-2756(1988)所述，除了使用反转录病毒载体 LXSN(参阅，Miller, A.D.等人，Bio Techniques 7, 980-990(1989))，以表达 EGF-R cDNA，及使用细胞系 GP+E86(参阅，Markowitz，D.等人，J.Virol.62, 1120-1124(1988))，作为包装细胞。

这试验按下述进行：

将 F/L-HERc 细胞，在 37℃及 5％CO_2 下，于 RPMI/1640 培养基(BioWhittaker)中培养，补充 10％胎牛血清(FCS,Boehringer Mannheim)、2mM 谷氨酰胺(BioWhittaker)、标准抗生素及 20 毫微克/毫升人类 EGF(Promega)。为研究本发明化合物的抑制活性，将每孔 1.5×10^4 个细胞，以三份在 96-孔板中，于上述培养基(200 微升)中培养，细胞增殖是以 EGF(20 毫微克/毫升)或老鼠 IL-3 刺激。所使用的 IL-3 得自细胞系 X63/0 mIL-3(参阅，Karesuyama H.等人，Eur.J.Immunol.18, 97-104(1988))的培养物上层清液。将本发明的化合物溶于 100％二甲基亚砜(DMSO)中，并以各种稀释液添加至培养物中，

使最大 DMSO 浓度为 1％。将培养物在 37℃下培养 48 小时。

为测定本发明化合物的抑制活性，使用 Cell Titer 96™ 含水非放射性细胞增殖检测法(Promega)，以 O.D.单位，测量相对细胞数。相对细胞数以对照物(未使用抑制剂的 F/LHERc 细胞)的百分比计算而得，而抑制细胞增殖达 50％的活性物质浓度(IC_{50})由此推导而得。获得下列结果：

化合物(例号)	EGF 依存性增殖的抑制作用 IC_{50}[nM]
1	2.6
1(4)	15
1(6)	15
1(10)	21
1(13)	8.7
2	5.2
2(4)	6.7
5(2)	9
5(8)	1.8
5(10)	1.8
5(12)	18
5(18)	7.4
5(22)	58
5(25)	74
5(29)	1.9
5(32)	17
5(36)	3
8(1)	109
11	74

因此，本发明的通式 I 化合物，抑制因酪氨酸激酶的讯息转导，如由人类 EGF 受体的实例所证实，且因此可用于治疗因酪氨酸激酶的机能亢进所引起的病理生理学过程。这些例如为良性或恶性肿瘤，特别是上皮与神经上皮源的肿瘤，血管内皮细胞的转移与异常增殖(新血管生成)。

本发明的化合物也可用于预防与治疗气道与肺的疾病，它伴随着增加或

改变因酪氨酸激酶刺激所引起的粘液产生的增加或变化，例如气道的炎性疾病，如慢性支气管炎、慢性阻塞支气管炎、气喘、支气管扩张、过敏性或非过敏性鼻炎或窦炎、胆囊纤维化、α1-抗胰蛋白酶缺乏，或咳嗽、肺气肿、肺纤维化及反应过性气道。

这些化合物也适于治疗胃肠道与胆管及胆囊的疾病，它与酪氨酸激酶的活性破坏有关，譬如可发现于例如慢性炎性变化上，譬如胆囊炎、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎，及在胃肠道中的溃疡，或譬如可发生于胃肠道的疾病中，其与增加的分泌物有关，如巨大肥厚性胃炎、分泌腺瘤及蛋白质丧失综合症，

以及也可用于治疗鼻息肉及不同来源的胃肠道息肉，譬如大肠的绒毛或腺瘤性息肉，以及在家族息肉病结肠中的息肉，在加德纳综合症中的肠息肉，于 Peutz-Jeghers 综合症中的整个胃肠道的息肉，在炎性假息肉中，在幼年息肉中，在结肠炎胆囊深处，及在积气囊肿肠中。

此外，通式 I 化合物及其生理学上可接受的盐，可用于治疗肾疾病，特别是在胆囊变化中，譬如囊肿的肾，治疗肾囊肿，其可为自发性源，或其是发生在如结节硬化的综合症中，在 von Hippel-Lindau 综合症中，在肾结核与海绵质肾中，及其他因酪氨酸激酶的异常功能所引起的疾病，如表皮过度增殖(牛皮癣)，炎症过程，免疫系统疾病，造血细胞过度增殖等。

由于根据本发明化合物的生物学性质，故其可单独使用或与其他药理学活性的化合物组合使用，例如在肿瘤治疗中，在单一疗法，或与其他抗肿瘤治疗剂组合使用，例如与拓扑异构酶抑制剂(例如鬼臼乙叉甙(etoposide))、有丝分裂抑制剂(例如长春碱)、与核酸相互作用的化合物(例如顺氯氨铂、环磷酰胺、阿霉素)、内分泌素拮抗剂(例如它莫西芬(tamoxifen))、代谢过程的抑制剂(例如 5-FU 等)、细胞因子(例如干扰素)、抗体等。对于治疗呼吸道疾病而言，这些化合物可单独使用或和其他气道治疗剂组合使用，如具有解分泌、解痰和/或消炎活性的物质。对于治疗胃肠道区域中的疾病而言，这些化合物也可单独给药，或和对能动性或分泌具有作用的物质组合使用，或和消炎剂组合使用。这些组合可同时给药或相继给药。

这些化合物可单独或和其活性物质一起通过静脉内、皮下、肌内、直肠内、腹膜腔内或鼻内途径，通过吸入或经皮或口服而给药，而气溶胶制剂特别适于吸入。

对医药用途而言，本发明化合物通常使用于温血脊椎动物，特别是人类，其剂量为 0.01-100 毫克/公斤体重，优选为 0.1-15 毫克/公斤。对给药而言，将其与一种或多种习用的惰性载剂和/或稀释剂一起调配，例如使用玉米淀粉、乳糖、葡萄糖、微晶性纤维素、硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/山梨醇、水/聚乙二醇、丙二醇、硬脂醇、羧甲基纤维素，或脂肪物质，如硬脂肪，或其适当混合物，在习用盖伦制剂中，制成如普通片剂或包衣片剂、胶囊、粉剂、悬浮液、溶液、喷雾剂或栓剂。

下述实施例是用于说明本发明，而非限制的：

起始化合物的制备：

实施例 1

6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)喹唑啉

将 180 毫克铁粉添加至 20 毫升乙醇中的 465 毫克 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-硝基-喹唑啉内。将反应混合物加热至沸腾，并与 0.6 毫升冰醋酸合并，然后以吸移管滴入另外 2 毫升水。反应溶液转变成暗色，并再加热约半小时，直到反应完成为止。使用回转式蒸发器蒸馏出溶剂，使残留物溶于二氯甲烷中，并以 3 毫升 4N 氢氧化钠溶液，使其呈碱性。分离有机相，并将水相以二氯甲烷萃取。合并的萃取液以硫酸镁干燥，并蒸发浓缩。将粗产物与少量乙醚一起搅拌，抽气过滤及再洗涤。使所得的淡灰色结晶于干燥器中干燥。

产量：350 毫克(理论值的 79％)，

熔点：183-189℃

质谱(ESI^+): m/z=543, 545$[M+H]^+$

下列化合物以类似实例 I 的方式制得：

(1) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(异丙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-喹唑啉(反应是在二噁烷中进行，以代替乙醇)

熔点：188-193℃

质谱(ESI^+): m/z=557, 559$[M+H]^+$

(2) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(环己氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-喹唑啉(反应是在二噁烷中进行，代替乙醇)

熔点：166-169℃

质谱(ESI$^+$): m/z=597, 599$[M+H]^+$

(3) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[2-(乙氧羰基)乙基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-喹唑啉

熔点：120-123℃

质谱(ESI$^+$): m/z=557, 559$[M+H]^+$

(4) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[3-(乙氧羰基)丙基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-喹唑啉

熔点：119-122℃

质谱(ESI$^+$): m/z=571, 573$[M+H]^+$

(5) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-喹唑啉

熔点：147-161℃

质谱(ESI$^+$): m/z=529, 531$[M+H]^+$

(6) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[(乙氧羰基)-甲基]-哌嗪-4-基}氧基)-喹唑啉

熔点：202℃

质谱(ESI$^+$): m/z=500, 502$[M+H]^+$

(7) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-(乙氧羰基)-甲基]-哌嗪-4-基}甲氧基)-喹唑啉

熔点：155℃

质谱(ESI$^+$): m/z=514, 516$[M+H]^+$

(8) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{1-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-4-基}乙氧基)-喹唑啉

熔点：143℃

质谱(ESI$^+$): m/z=528, 530$[M+H]^+$

(9) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{1-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-4-基}丙氧基)-喹唑啉

熔点：181℃

质谱(ESI$^+$): m/z=542, 544$[M+H]^+$

(10) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(二乙氧基磷酰基)甲基]-哌嗪-1-

基}丙氧基)-喹唑啉

熔点：201-205℃

质谱(ESI$^+$): m/z=607, 609$[M+H]^+$

(11) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(丁氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-喹唑啉

熔点：158-160℃

质谱(ESI$^+$): m/z=571, 573$[M+H]^+$

(12) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氧基)-喹唑啉

R_f值：0.49(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

质谱(ESI$^+$): m/z=488, 490$[M+H]^+$

(13) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}乙氧基)-喹唑啉

R_f值：0.50(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

(14) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丙基-甲氧基-喹唑啉

熔点：209℃

R_f值：0.68(硅胶，醋酸乙酯)

(15) 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丁氧基)-喹唑啉

R_f值：0.44(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

(16) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环己基-甲氧基-喹唑啉

熔点：234℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=401, 403$[M+H]^+$

(17) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环己氧基-喹唑啉

熔点：176℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=387, 389$[M+H]^+$

(18) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丁氧基-喹唑啉

熔点：238-239℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=395, 361$[M+H]^+$

(19) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丁基-甲氧基-喹唑啉

熔点：214-215℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=373, 375[M+H]$^+$

(20) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环戊基-甲氧基-喹唑啉

熔点：218-219℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=387, 389[M+H]$^+$

(21) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-(2-环丙基乙氧基)-喹唑啉

熔点：188-190℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=373, 375[M+H]$^+$

(22) 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环戊氧基-喹唑啉

熔点：204℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=373, 375[M+H]$^+$

(23) 6-氨基-4-[(3-氯苯基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

熔点：208-209℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=301, 303[M+H]$^+$

(24) (R)-6-氨基-4-[(1-苯基乙基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.42(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=9: 1: 0.1)

质谱(ESI$^+$)：m/z=295[M+H]$^+$

(25) 6-氨基-4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-{2-[2-(甲氧羰基)哌啶-1-基]-乙氧基}-喹唑啉

R_f值：0.50(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90: 10: 1)

质谱(ESI$^-$)：m/z=448[M-H]$^-$

(26) 6-氨基-4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-{2-[(R)-2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-乙氧基}-喹唑啉

R_f值：0.20(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95: 5)

质谱(ESI$^-$)：m/z=434[M-H]$^-$

(27) 6-氨基-4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-{2-[(S)-2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-乙氧基}-喹唑啉

R_f值：0.20(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95: 5)

质谱(ESI$^-$)：m/z=434[M-H]$^-$

(28) 6-氨基-4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-{3-[(R)-2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-丙氧基}-喹唑啉

R_f值：0.40(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9: 1)

质谱(ESI$^-$)：m/z=448[M-H]$^-$

(29) 6-氨基-4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-{4-[2-(甲氧羰基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-喹唑啉

R_f值：0.20(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95: 5)

质谱(ESI$^-$)：m/z=476[M-H]$^-$

(30) 6-氨基-4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-环丁氧基-喹唑啉

R_f值：0.28(硅胶，醋酸乙酯)

质谱(ESI$^+$)：m/z=335[M+H]$^+$

(31) 6-氨基-4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-环戊氧基-喹唑啉

R_f值：0.20(硅胶，醋酸乙酯)

质谱(ESI$^+$)：m/z=349[M+H]$^+$

(32) 6-氨基-4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

熔点：183℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=335[M+H]$^+$

(33) 6-氨基-4-苄氨基-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

熔点：190℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=321[M+H]$^+$

(34) 6-氨基-4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-(2-{N-[(甲氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-乙氧基]-喹唑啉

R_f值：0.16(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95: 5)

质谱(EI)：m/z=409[M]$^+$

实施例 II

4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-硝基-喹唑啉

将 292 毫克溴醋酸乙酯添加到 7 毫升乙腈中的 780 毫克 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基]-6-硝基-喹唑啉与 0.55 毫升三乙胺内。将反应混合物在环境温度下搅拌一小时，然后在 65℃下再搅拌约 1.5 小时，接着于环境温度下再搅拌 2 天。因反应不完全，故再添加两次 2 滴溴醋酸乙酯。用蒸发使反应溶液浓缩，并使残留物分配在大量的醋酸乙酯与稀碳酸钾溶液之间。将有机相以水及饱和氯化钠溶液洗涤，以硫酸镁干燥并蒸发浓缩。使带黄色、树脂状粗产物从 7 毫升乙醇中再结晶。将黄色结晶以少许冷乙醇洗涤，

并于干燥器中干燥。

产量：640 毫克(理论值的 70％)，

熔点：75℃

质谱(ESI^+)：m/z=573, 575$[M+H]^+$

下列化合物是以类似实施例 II 的方式制得：

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(异丙氧基羰基)-甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-硝基-喹唑啉

熔点：71-74℃

质谱(ESI^+)：m/z=587, 589$[M+H]^+$

(2) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(环己氧基羰基)-甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-硝基-喹唑啉

熔点：80-100℃

质谱(ESI^+)：m/z=627,629$[M+H]^+$

(3) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[2-(乙氧羰基)乙基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-硝基-喹唑啉(反应是以丙烯酸乙酯，在乙醇中进行)

熔点：153-156℃

质谱(ESI^+)：m/z=587, 589$[M+H]^+$

(4) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[3-(乙氧羰基)丙基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-硝基-喹唑啉

熔点：50-58℃

质谱(ESI^+)：m/z=601, 603$[M+H]^+$

(5) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-6-硝基-喹唑啉

熔点：103-120℃

质谱(ESI^+)：m/z=559, 561$[M+H]^+$

(6) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[(乙氧羰基)甲基]-哌啶-4-基}氧基)-6-硝基-喹唑啉

熔点：151℃

质谱(ESI^+)：m/z=530, 532$[M+H]^+$

(7) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[(乙氧羰基) 甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-硝基-喹唑啉

熔点：189℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=544, 546$[M+H]^+$

(8) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{1-[(乙氧羰基)甲基]-哌啶-4-基}乙氧基)-6-硝基-喹唑啉

熔点：185-187℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=558, 560$[M+H]^+$

(9) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{1-[(乙氧羰基)甲基]-哌啶-4-基}丙氧基)-6-硝基-喹唑啉

熔点：101℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=572, 574$[M+H]^+$

(10) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(丁氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-硝基-喹唑啉

熔点：70-75℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=601, 603$[M+H]^+$

实施例 III

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-7-[3-(哌嗪-1-基)丙氧基]-喹唑啉

于环境温度下，将 15 毫升三氟醋酸逐滴添加至 7.05 克 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-7-{3-[4-(叔-丁氧羰基)-哌嗪-1-基]丙氧基}喹唑啉在 80 毫升二氯甲烷中的悬浮液内，并搅拌。当气体放出时，迅速形成暗色溶液，于环境温度下再搅拌大约 1.5 小时。使用回转式蒸发器，将反应溶液通过蒸发浓缩。使树脂状残留物溶于二氯甲烷中，与冰水合并，并以 4N 氢氧化钠溶液，小心地使其呈碱性。藉由添加更多二氯甲烷与甲醇，使部分沉淀的产物溶解。分离水相，并以二氯甲烷/甲醇(9: 1)萃取。将合并的萃液以水洗涤，以硫酸镁干燥并蒸发浓缩。将粗产物与 25 毫升叔-丁基甲基醚一起加热至沸，冷却并搅拌，及抽气过滤。将如此获得的黄色结晶，以乙醚洗涤并干燥。

产量：5.16 克(理论值的 88％)，

熔点：179-182℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=487, 489$[M+H]^+$

下列化合物是以类似实施例 III 的方式制得：

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-7-[2-(哌嗪-1-基)乙氧基]-喹唑啉

熔点：133-136℃

质谱(ESI^+)：m/z=473, 475$[M+H]^+$

(2) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-7-[(哌啶-4-基)氧基]-喹唑啉

熔点：131℃

质谱(ESI^+)：m/z=444, 446$[M+H]^+$

(3) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-7-[(哌啶-4-基)甲氧基]-喹唑啉

熔点：145℃

质谱(ESI^+)：m/z=458, 460$[M+H]^+$

(4) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-7-[2-(哌啶-4-基)乙氧基]-喹唑啉

熔点：228℃

质谱(ESI^+)：m/z=472, 474$[M+H]^+$

(5) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-7-[3-(哌啶-4-基)丙氧基]-喹唑啉

熔点：194℃

质谱(ESI^+)：m/z=486, 488$[M+H]^+$

(6) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.60(反相 TLC-板(E.Merck)，乙腈/水/三氟醋酸=50: 50: 1)

质谱(ESI^+)：m/z=511, 513$[M+H]^+$

实施例 IV

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-7-{3-[4-(叔-丁氧羰基)-哌嗪-1-基]丙氧基}-喹唑啉

在氮大气下，将 1.08 克氢化钠添加至 6.35 克 3-[4-(叔-丁氧羰基)-哌嗪-1-基]-丙-1-醇在 100 毫升四氢呋喃中的溶液内。将该悬浮液在环境温度下搅拌约 10 分钟，然后于其中添加 4.72 克 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-氟基-6-硝基-喹唑啉在 20 毫升四氢呋喃中的溶液。当放出气体时，反应混合物转变成深的红褐色，并将其温和地回流约 25 分钟。由于仅发生部分反应，故进一步添加 0.52 克氢化钠。将反应混合物再加热 40 分钟，直到反应结束为止。将已冷却的反应溶液倒入约 250 毫升冰水上，并以少量柠檬酸中和。将部分沉淀的产物以醋酸乙酯萃取。将合并的萃液以少量水，接着以饱和氯化钠溶液洗涤，以硫酸镁干燥并蒸发浓缩。获得 11.30 克粗产物，呈暗色树脂，将其与 25 毫升甲醇一起加热至沸腾，并搅拌，于是结晶析出产物。使该悬浮液以冰水冷却，并抽气过滤。将所获得的褐黄色结晶再一次以 10 毫升冷甲醇洗涤，并在干燥器中干燥。

产量：7.08 克(理论值的 92％)，

熔点：152-156℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=587, 589$[M+H]^+$

下列化合物是以类似实施例 IV 的方式制得：

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-7-{2-[4-(叔-丁氧羰基)-哌嗪-1-基]乙氧基}-喹唑啉

熔点：219-222℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=573, 575$[M+H]^+$

(2) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-7-{[1-(叔-丁氧羰基)-哌啶-4-基)氧基]-喹唑啉

熔点：190℃

质谱(ESI$^-$)：m/z=542, 544$[M-H]^-$

(3) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-7-{[1-(叔-丁氧羰基)-哌啶-4-基)甲氧基]-喹唑啉

熔点：240℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=558, 560$[M+H]^+$

(4) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-7-{2-[1-(叔-丁氧羰基)-哌啶-4-基)乙氧基}-喹唑啉

熔点：208℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=572, 574$[M+H]^+$

(5) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-7-{3-[1-(叔-丁氧羰基)-哌啶-4-基)丙氧基}-喹唑啉

熔点：203℃

质谱(ESI$^-$)：m/z=584, 586$[M-H]^-$

(6) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(叔-丁基二甲基硅烷基氧基)-丙氧基]-6-硝基-喹唑啉

R_f值：0.84(硅胶，石油醚/醋酸乙酯=1: 1)

质谱(ESI$^+$)：m/z=533, 535$[M+H]^+$

(7) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[2-(叔-丁基二甲基硅烷基氧基)-乙氧基]-6-硝基-喹唑啉

熔点：206-208℃

质谱(ESI^+)：m/z=519, 521$[M+H]^+$

(8) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丙基甲氧基-6-硝基-喹唑啉(在二甲基甲酰胺中进行，以叔-丁醇钾作为碱)

熔点：211-213℃

质谱(ESI^+)：m/z=389, 391$[M+H]^+$

(9) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[4-(叔-丁基二甲基硅烷基氧基)-丁氧基]-6-硝基-喹唑啉

R_f值：0.73(硅胶，石油醚/醋酸乙酯=1: 1)

质谱(ESI^-)：m/z=545, 547$[M-H]^-$

(10) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环己基甲氧基-6-硝基-喹唑啉(在二甲基甲酰胺中进行，以叔-丁醇钾作为碱)

熔点：258℃

质谱(ESI^+)：m/z=431, 433$[M+H]^+$

(11) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环己氧基-6-硝基-喹唑啉(在二甲基甲酰胺中进行，以叔-丁醇钾作为碱)

熔点：196℃

质谱(ESI^+)：m/z=417, 419$[M+H]^+$

(12) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丁氧基-6-硝基-喹唑啉(在二甲基甲酰胺中进行，以叔-丁醇钾作为碱)

熔点：230-231℃

质谱(ESI^+)：m/z=389, 391$[M+H]^+$

(13) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丁基甲氧基-6-硝基-喹唑啉(在二甲基甲酰胺中进行，以叔-丁醇钾作为碱)

熔点：223-225℃

质谱(ESI^+)：m/z=403, 405$[M+H]^+$

(14) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环戊基甲氧基-6-硝基-喹唑啉(在二甲基甲酰胺中进行，以叔-丁醇钾作为碱)

熔点：220-224℃

质谱(ESI^+)：m/z=417, 419$[M+H]^+$

(15) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-(2-环丙基乙氧基)-6-硝基-喹唑啉(在二甲基甲酰胺中进行，以叔-丁醇钾作为碱)

熔点：200-202℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=403, 405$[M+H]^+$

(16) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环戊氧基-6-硝基-喹唑啉(在二甲基甲酰胺中进行，以叔-丁醇钾作为碱)

熔点：224℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=403, 405$[M+H]^+$

(17) 4-[(3-氯苯基)氨基]-7-甲氧基-6-硝基-喹唑啉(以甲醇钠在四氢呋喃中进行)

熔点：199-201℃

质谱(ESI$^+$)：m/z=331, 333$[M+H]^+$

(18) (R)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-7-甲氧基-6-硝基-喹唑啉(以甲醇钠在四氢呋喃中进行)

R_f值：0.17(硅胶，环己烷/醋酸乙酯=1: 1)

质谱(ESI$^+$)：m/z=325$[M+H]^+$

(19) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-6-硝基-喹唑啉

R_f值：0.11(硅胶，环己烷/醋酸乙酯=1: 1)

质谱(EI)：m/z=438$[M]^+$

(20) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丙氧基]-6-硝基-喹唑啉

R_f值：0.19(硅胶，环己烷/醋酸乙酯=1: 1)

质谱(EI)：m/z=452$[M]^+$

(21) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-[4-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-6-硝基-喹唑啉

R_f值：0.18(硅胶，环己烷/醋酸乙酯=1: 1)

质谱(ESI$^-$)：m/z=465$[M-H]^-$

(22) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-环丁氧基-6-硝基-喹唑啉(反应是以叔-丁酸钾，在N,N-二甲基甲酰胺中进行)

R_f值：0.54(硅胶，醋酸乙酯)

质谱(ESI$^-$)：m/z=363$[M-H]^-$

(23) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-环戊氧基-6-硝基-喹唑啉(反应是以叔-

丁酸钾，在 N,N-二甲基甲酰胺中进行)

R_f值：0.24(硅胶，石油醚/醋酸乙酯=1: 1)

质谱(ESI^+)：$m/z=379[M+H]^+$

(24) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-环丙基甲氧基-6-硝基-喹唑啉(反应是以叔-丁酸钾，在 N,N-二甲基甲酰胺中进行)

熔点：155℃

质谱(ESI^+)：$m/z=365[M+H]^+$

(25) 4-苄氨基-7-环丙基甲氧基-6-硝基-喹唑啉(反应是以叔-丁酸钾，在 N,N-二甲基甲酰胺中进行)

熔点：168℃

质谱(ESI^+)：$m/z=351[M+H]^+$

实施例 V

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-溴-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉

将 1.74 毫升草酰氯与一滴二甲基甲酰胺，于环境温度下，添加至 1.65 克 4-溴-2-丁烯酸在 15 毫升二氯甲烷中的溶液内。将反应混合物在环境温度下搅拌约一小时，直到气体产生停止。在真空中，使用回转式蒸发器，使所形成的酰基氯由溶剂中除去大部分。使油状褐色粗产物溶于 25 毫升四氢呋喃中，并在以冰浴冷却时，逐滴添加至 3.15 克 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-氨基-喹唑啉与 2.30 毫升 Hunig 氏碱在 25 毫升四氢呋喃中的溶液内。将反应混合物搅拌 30 分钟，同时以冰冷却，然后于环境温度下再搅拌 1.5 小时。添加 25 毫升水及 50 毫升醋酸乙酯进行处理。分离有机相，以饱和氯化钠溶液洗涤，以硫酸镁干燥，蒸发浓缩。使残留物在 30 毫升醋酸乙酯中煮沸，以使其进一步纯化，并趁热过滤。将黄色结晶性产物以热醋酸乙酯洗涤，并干燥。

产量：3.00(理论值的 65％)，

R_f值：0.33(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=9: 1: 0.1)

质谱(ESI^+)：$m/z=463[M+H]^+$

下列化合物是以类似于实施例 V 的方式制得：

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-溴基-1-氧代-2-丁烯-1-基)-氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.38(反相现成的 TLC 板(E.Merck)，乙腈/水/三氟醋酸=50: 50: 1)

实施例 VI

3-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙胺盐酸盐

将 20 毫升三氟醋酸逐滴添加至 6.10 克 N-[3-(叔-丁氧羰基氨基)-丙基]-肌氨酸乙酯在 40 毫升二氯甲烷中的溶液内，同时以冰浴冷却。然后，将反应混合物于 0℃下再搅拌约三小时，直到已停止释放气体为止。以回转式蒸发器，在真空中蒸馏出大部分溶剂而进行处理。使残留物溶于含醚盐酸溶液中，并再一次蒸发至干燥。

产量：4.72 克(理论值的 86％)，

R_f值：0.80(硅胶，乙腈/水/三氟醋酸=50: 50: 1)

质谱(EI)：m/z=174$[M]^+$

下列化合物是以类似于实施例 VI 的方式制得：

(1) 2-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}乙胺-二盐酸盐

R_f值：0.74(反相现成的薄层层析板(E.Merck)，乙腈/水/三氟醋酸=50: 50: 1)

质谱(ESI^+)：m/z=161$[M+H]^+$

实施例 VII

N-[3-(叔-丁氧羰基氨基)-丙基]-肌氨酸乙酯

将 17.90 克 3-(叔-丁氧羰基氨基)丙基溴在 50 毫升乙腈中的溶液，在 30 分钟内，逐滴添加至 11.55 克肌氨酸乙酯盐酸盐与 28.8 毫升 Hunig 氏碱在 200 毫升乙腈中的混合物内，同时以冰浴冷却。使反应混合物在冰浴中过夜并升温至环境温度。然后，使用回转式蒸发器，蒸馏出溶剂，使残留物溶于叔-丁基-甲基醚中，并以冰水洗涤。将有机相以硫酸镁干燥，并蒸发浓缩。粗产物于硅胶柱上以二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液(100: 2: 0.1)进行层析。

产量：20.62 克(理论值的 30％)，

R_f值：0.50(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=20: 1: 0.1)

质谱(ESI^+)：m/z=275$[M+H]^+$

下列化合物是以类似于实施例 VII 的方式制得：

(1) N-[2-(叔-丁氧羰基氨基)-乙基]-肌氨酸乙酯

R_f值：0.45(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90: 10: 0.5)

质谱(ESI^+)：m/z=261$[M+H]^+$

实施例 VIII

4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(二乙氧基磷酰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-硝基-喹唑啉

将 0.08 毫升 37％甲醛溶液添加至 487 毫克 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-硝基-7-[3-(哌嗪-1-基)丙氧基]-喹唑啉在 3 毫升二噁烷中的悬浮液内。将该悬浮液于油浴中短暂地加热，直到获得透明溶液为止。然后，以吸移管滴加 0.16 毫升亚磷酸二乙酯，并于环境温度下搅拌。然后，将反应混合物于环境温度下再搅拌半小时，接着于油浴中加热至 90-100℃。放置三小时后，反应已完成。将反应溶液蒸发浓缩，将残留物与冰水一起搅拌，过滤并在干燥器中干燥。粗产物于硅胶柱中用层析使用二氯甲烷/乙醇(9: 1)纯化。

产量：540 毫克(理论值的 85％)，

熔点：140-143℃

质谱(ESI^+)：m/z=637, 639$[M+H]^+$

实施例 IX

6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-{3-[4-(羧甲基)-哌嗪-1-基]丙氧基}-喹唑啉

将 2.0 毫升 1.0N 氢氧化钠溶液添加至 440 毫克 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(丁氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-喹唑啉在 25 毫升四氢呋喃与 5 毫升甲醇中的溶液内。将所形成的暗色溶液在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物以 2.0 毫升 1.0N 盐酸中和，并于回转式蒸发器中除去溶剂。使褐色树脂状残留物溶于二氯甲烷/甲醇(9: 1)中，并抽气过滤。滤液藉蒸发浓缩，以甲苯湿润，并于干燥器中干燥。使该褐色粗产物进行下一步反应，而无需任何纯化。

产量：460 毫克(理论值的 116％)

R_f值：0.50(反相现成的薄层层析板(E.Merck)，乙腈/水/三氟醋酸=90: 10: 1)

质谱(ESI^-)：m/z=513, 515$[M-H]^-$

下列化合物是以类似于实施例 IX 的方式制得：

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[2-羧基-乙烯基]-羰基}氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.55(反相现成的薄层层析板(E.Merck)，乙腈/水/三氟醋酸=50: 50: 1)

质谱(ESI^+)：m/z=457, 459$[M+H]^+$

实施例 X

4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氧基)-6-硝基-喹唑啉

将 1.40 克 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(甲磺酰氧基)-丙氧基]-6-硝基-喹唑啉

与 5.60 克肌氨酸乙酯的混合物，在 110℃下搅拌 2.5 小时。将反应混合物与 100 毫升冰水一起搅拌。将黄色上层乳浊液倒去并将橙黄色的粘性沉淀溶于二氯甲烷中，在硫酸钠上干燥并蒸发浓缩，将棕橙色粗产物通过色谱法在硅胶柱中以二氯甲烷/甲醇(96: 4)纯化。

产量：763 毫克(52％的理论值)

R_f值：0.65(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9: 1)

质谱(ESI^+)：m/z=518, 520$[M+H]^+$

以下化合物是以类似于实施例 X 的方法制得：

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}乙氧基)-6-硝基-喹唑啉

R_f值：0.71(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9: 1)

质谱(ESI^+)：m/z=504，506$[M+H]^+$

(2) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丁氧基)-6-硝基-喹唑啉

R_f值：0.55(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9: 1)

质谱(EI)：m/z=531，533$[M]^+$

(3) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-{2-[2-(甲氧羰基)-哌嗪-1-基]-乙氧基}-6-硝基-喹唑啉(反应是在乙腈中在有二异丙基乙基胺和碘化钠存在下进行)

R_f值：0.21(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95: 5)

质谱(ESI^-)：m/z=478$[M-H]^-$

(4) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-{2-[(R)- 2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-乙氧基} -6-硝基-喹唑啉(反应是在乙腈中在有二异丙基乙基胺和碘化钠存在下进行)

R_f值：0.25(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95: 5)

质谱(ESI^-)：m/z=464$[M-H]^-$

(5) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-{2-[(S)-2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-乙氧基}-6-硝基-喹唑啉(反应是在乙腈中，在二异丙基乙胺与碘化钠存在下进行)

R_f值：0.30(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95: 5)

质谱(ESI^-)：m/z=464$[M-H]^-$

(6) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-{3-[(R)-2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-丙氧基}-6-硝基-喹唑啉(反应是在乙腈中，在二异丙基乙胺、碳酸钾及碘化钠存在

下进行)

R_f值：0.23(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95: 5)

质谱(ESI^-)：m/z=478$[M-H]^-$

(7) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-{4-[2-(甲氧羰基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-6-硝基-喹唑啉(反应是在乙腈中，在碳酸钾及碘化钠存在下进行)

R_f值：0.25(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95: 5)

质谱(ESI^-)：m/z=506$[M-H]^-$

(8) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-(2-{N-[(甲氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-乙氧基]-6-硝基-喹唑啉(反应是在乙腈中，在二异丙基乙胺与碘化钠存在下进行)

R_f值：0.35(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95: 5)

质谱(ESI^-)：m/z=438$[M-H]^-$

实施例 XI

4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(甲磺酰基氧基)-丙氧基]-6-硝基-喹唑啉

将 1.10 毫升三乙胺添加至 55 毫升二氯甲烷中的 1.28 克 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-羟基-丙氧基)-6-硝基-喹唑啉内。然后，当以冰浴冷却时，逐滴添加 0.47 毫升甲磺酰氯在 5 毫升二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌约一小时。由于仍然可检出一些起始物质，故再添加 20 滴三乙胺及 10 滴甲磺酰氯，同时以冰浴冷却。将混合物于环境温度下再搅拌 30 分钟，于是形成透明红橙色溶液。将其以二氯甲烷稀释以进行处理，并添加至 100 毫升水中。将有机相以 3％碳酸氢钠溶液及水洗涤，以硫酸钠干燥及蒸发浓缩。留下褐黄色树脂，作为粗产物将其进一步反应。

产量：1.4 克(理论值的 92％)

R_f值：0.70(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9: 1)

下列化合物是以类似于实施例 XI 的方式制得：

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[2-(甲磺酰基氧基)-乙氧基]-6-硝基-喹唑啉

R_f值：0.73(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9: 1)

质谱(ESI^+)：m/z=483, 485$[M+H]^+$

(2) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[4-(甲磺酰基氧基)-丁氧基]-6-硝基-喹唑啉

R_f值：0.73(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9: 1)

质谱(ESI^-)：m/z=509, 511$[M-H]^-$

(3) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(叔-丁氧羰基)甲基]-N-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.65(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9: 1)

(4) 4-[(3-氯基-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.68(硅胶，醋酸乙酯)

(5) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-[2-(甲磺酰基氧基)-乙氧基]-6-硝基-喹唑啉

R_f值：0.45(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95:5)

质谱(ESI^-)：$m/z=431[M-H]^-$

(6) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-[3-(甲磺酰基氧基)-丙氧基]-6-硝基-喹唑啉

R_f值：0.40(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95:5)

质谱(ESI^-)：$m/z=445[M-H]^-$

(7) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-[4-(甲磺酰基氧基)-丁氧基]-6-硝基-喹唑啉

R_f值：0.45(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95:5)

实施例 XII

4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-羟基-丙氧基)-6-硝基-喹唑啉

将 5.60 克氟化四丁基铵三水合物添加至 25 毫升四氢呋喃中的 2.50 克 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(叔-丁基二甲基硅烷基氧基)-丙氧基]-6-硝基-喹唑啉内。将反应混合物于环境温度下搅拌约 3 小时。于裂解完成后，将反应混合物与 150 毫升 2%氯化铵溶液合并，并在冰浴中冷却。形成黄色沉淀物，将其抽气过滤，并以水洗涤。趁仍然潮湿时，使沉淀物溶于二氯甲烷/甲醇(6:4)中，以硫酸钠干燥，并蒸发浓缩。将黄色残留物与少量石油醚一起搅拌，并抽气过滤，以石油醚洗涤并在真空中干燥。

产量：1.29 克(理论值的 66%)

R_f值：0.63(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^-): $m/z=417, 419[M-H]^-$

下列化合物是以类似于实施例 XII 的方式制得：

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-羟基-乙氧基)-6-硝基-喹唑啉

R_f值：0.66(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): m/z=405, 407$[M+H]^+$

(2) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(4-羟基-丁氧基)-6-硝基-喹唑啉

R_f值：0.62(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^-): m/z=431, 433$[M-H]^-$

实施例 XIII

4-[(3-氯苯基)氨基]-7-氟-6-硝基-喹唑啉

将2.76毫升3-氯苯胺在7毫升二噁烷中的溶液，于15℃下，在15分钟内，逐滴添加至40毫升二氯甲烷中的5.0克4-氯-7-氟-6-硝基-喹唑啉内。在倾倒于100毫升正-己烷中以进行处理之前，将反应混合物于该温度下再搅拌15分钟。在以冰浴冷却时，将混合物搅拌约一小时，然后滤除所形成的沉淀物。使如此获得的盐酸盐悬浮于30毫升甲醇中，以三乙胺使其呈碱性，同时以冰浴冷却，并与100毫升水合并。将所形成的沉淀物抽气过滤，并以水洗涤。粗产物于硅胶柱上用色层纯化使用二氯甲烷/甲醇(20:1)作为洗脱剂。

产量：3.50克(理论值的50%)

熔点：223-225℃

质谱(ESI^+): m/z=319, 321$[M+H]^+$

下列化合物是以类似于实施例 XIII 的方式制得：

(1) (R)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-7-氟-6-硝基-喹唑啉

熔点：204-206℃

质谱(ESI^+): m/z=313$[M+H]^+$

(2) 4-苄氨基-7-氟-6-硝基-喹唑啉

熔点：223-225℃

质谱(ESI^+): m/z=299$[M+H]^+$

实施例 XIV

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(3-乙氧羰基-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

将3.00克3-氯羰基-丙烯酸乙酯在50毫升四氢呋喃中的溶液，逐滴添加至5.00克6-氨基-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉与3.5毫升二异丙基乙胺在150毫升四氢呋喃中的溶液内，同时以冰浴冷却。将反应混合物再搅拌一小时，同时以冰浴冷却，然后在环境温度下搅拌过夜。接着，在

回转式蒸发器中蒸馏出大部份溶剂，并使残留物分配在水与醋酸乙酯之间。将有机相以饱和氯化钠溶液洗涤，以硫酸镁干燥并蒸发浓缩。将棕色油状粗产物与乙醚一起搅拌，抽气过滤所形成的沉淀物，并以少量乙醚洗涤。

产量：3.20 克(理论值的 47%)

R_f值：0.80(硅胶，醋酸乙酯)

质谱(ESI$^+$): m/z=485, 487$[M+H]^+$

实施例 XV

4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-(2-羟基-乙氧基)-6-硝基-喹唑啉

于 7.70 克 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-6-硝基-喹唑啉在 120 毫升甲醇中的搅拌溶液内，添加 2 毫升浓盐酸。将反应混合物 50℃下搅拌 1.5 小时。冷却后，将混合物以固态碳酸氢钠中和，并真空浓缩。使固体残留物溶于醋酸乙酯中，以浓碳酸氢钠水溶液洗涤，以硫酸镁干燥并浓缩。将残留物以 30 毫升乙醚研制，抽气过滤并干燥。

产量：4.34 克(理论值的 88%)

熔点：187-192℃

质谱(ESI$^+$): m/z=355$[M+H]^+$

下列化合物是以类似于实施例 XV 的方式制得：

(1) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-(3-羟基-丙氧基)-6-硝基-喹唑啉

熔点：178-183℃

质谱(ESI$^+$): m/z=369$[M+H]^+$

(2) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-(4-羟基-丁氧基)-6-硝基-喹唑啉

熔点：143-146℃

质谱(ESI$^+$): m/z=383$[M+H]^+$

实施例 XVI

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[4-(叔-丁氧羰基)-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

将 4.7 毫升草酰二氯，于室温下，添加至 4.51 克 4-溴基-丁-2-烯酸在 100 毫升二氯甲烷中的溶液内。在添加一滴 N, N-二甲基甲酰胺后，将反应混合物搅拌约 45 分钟，直到气体停止释出为止。在真空中蒸馏出溶剂，而得粗制酰基氯。同时，使 7.00 克 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉与 10.2 毫升二异丙基乙胺在 250 毫升四氢呋喃中的混合物，在冰/水

浴中冷却至 0℃。使粗制氯化 4-溴基-丁-2-烯酸溶于 20 毫升二氯甲烷中，并在 5 分钟内，逐滴添加到该混合物中。在 0℃下搅拌 45 分钟并在室温下一小时后，添加悬浮于 5 毫升 N, N-二甲基甲酰胺中的 18.17 克哌嗪-1-羧酸叔-丁酯。在室温下搅拌 48 小时后，在真空中蒸馏出溶剂，并使残留物分配在 100 毫升水与 200 毫升醋酸乙酯之间。水层以醋酸乙酯萃取，合并的有机层以浓氯化钠水溶液洗涤，以硫酸镁干燥并真空浓缩。粗产物于硅胶柱，使用醋酸乙酯/甲醇(15:1 至 9:1)进行色层纯化。

产量：5.2 克(理论值的 44%)

R_f值：0.42(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^-): m/z=609, 611$[M-H]^-$

下列化合物是以类似于实施例 XVI 的方式制得：

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-{2-(乙氧羰基)-4-(叔-丁氧羰基)-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉(起始物质 1-(叔-丁氧羰基)-3-(乙氧羰基)-哌嗪，是通过以叔-丁基碳酸酐，在乙醇中，处理哌嗪-2-羧酸乙酯而获得)

R_f值：0.26(硅胶，醋酸乙酯/环己烷=7:3)

质谱(ESI^+): m/z=683, 685$[M+H]^+$

实施例 XVII

[4-(1, 1-二甲基-2-氧代-乙基)-哌嗪-1-基]-醋酸乙酯

将 10.0 克 2-溴基-2-甲基-丙醛在 20 毫升乙醇中的溶液，于室温下，逐滴添加至 25.0 克 N-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪在 80 毫升乙醇中的混合物内。将所形成的混合物搅拌 72 小时，真空浓缩，并于硅胶上直接进行柱色层使用二氯甲烷/甲醇(95:5 至 80:20)，而得标题化合物，为黄色油。

产量：10.0 克(理论值的 62%)

R_f值：0.60(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^-): m/z=241$[M-H]^-$

实施例 XVIII

4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[(2-二乙氧基磷酰基)-1-氧代-乙基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

将 137 毫克(二乙氧基磷酰基)-乙酸和 225 毫克苯异三唑-基-N, N, N', N'-四甲基糖醛镒(uronium)四氟硼酸盐先后加入在 1ml 无水 N, N-二甲基甲酰胺

中的 200 毫克 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉和 0.11ml 三乙胺的溶液中。反应混合物在室温搅拌 1 小时，用 10ml 水急冷，并用乙酸乙酯/甲醇(10:1)萃取。合并的萃取液用水和食盐水洗涤，在硫酸镁上干燥并真空浓缩。粗制产品由二乙醚中重结晶。

产量：190 毫克(理论值的 64%)

熔点：185-187℃

质谱(ESI$^+$): m/z=537, 539$[M+H]^+$

最终产物的制备：

实施例 1

4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

使 440 毫克 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-喹唑啉，在环境温度下，悬浮于 20 毫升二氯甲烷中，并于氮气氛下，与 0.24 毫升三乙胺合并。以冰/氯化钠浴，使反应混合物冷却至-10℃，然后在约 10 分钟内，逐滴添加 84 毫克丙烯酰氯在 5 毫升二氯甲烷中的溶液。再过 10 分钟后，反应已完成。将反应溶液以少量稀碳酸钾溶液及水洗涤，干燥并蒸发浓缩。获得 526 毫克粗产物，为褐色树脂，将其于硅胶柱上使用二氯甲烷/乙醇(95:5)进行色层纯化。

产量：300 毫克(理论值的 62%)

熔点：110-113℃

质谱(ESI$^+$): m/z=597, 599$[M+H]^+$

下列化合物是以类似于实施例 1 的方式制得：

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(异丙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

熔点: 95-100℃

质谱(ESI$^+$): m/z=611, 613$[M+H]^+$

(2) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(环己氧羰基)-甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

熔点：96-104℃

质谱(ESI$^+$): m/z=651, 653$[M+H]^+$

(3) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[2-(乙氧羰基)乙基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-

6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

熔点：97-102℃

质谱(ESI$^+$): m/z=611, 613[M+H]$^+$

(4) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[3-(乙氧羰基)丙基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

熔点：107-111℃

质谱(ESI$^+$): m/z=625, 627[M+H]$^+$

(5) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

熔点：75-79℃

质谱(ESI$^+$): m/z=583, 585[M+H]$^+$

(6) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[(乙氧羰基)甲基]-哌啶-4-基}氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

熔点：95℃

质谱(ESI$^+$): m/z=554, 556[M+H]$^+$

(7) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[(乙氧羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

熔点：141℃

质谱(ESI$^+$): m/z=568, 570[M+H]$^+$

(8) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{1-[(乙氧羰基)甲基]-哌啶-4-基}乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

熔点：156℃

质谱(ESI$^+$): m/z=582, 584[M+H]$^+$

(9) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{1-[(乙氧羰基)甲基]-哌啶-4-基}丙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

熔点：124℃

质谱(ESI$^+$): m/z=596, 598[M+H]$^+$

(10) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(二乙氧基磷酰基)-甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

熔点：80-85℃

质谱(ESI$^+$): m/z=661, 663[M+H]$^+$

(11) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(二乙氧基磷酰基)-甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(1-氧代-2-丁炔-1-基)氨基]-喹唑啉(反应是以 2-丁炔羧酸与氯甲酸异丁酯，在四氢呋喃中进行)

熔点：137-139℃

质谱(ESI$^+$): m/z=673, 675$[M+H]^+$

(12) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(丁氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

R_f值：0.53(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=625, 627$[M+H]^+$

(13) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

R_f值：0.68(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=542, 544$[M+H]^+$

(14) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{N-[(乙氧羰基)甲基]N-甲氨基}乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

R_f值：0.71 乙(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=528, 530$[M+H]^+$

(15) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丁氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

R_f值：0.67(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(EI): m/z=555, 557$[M]^+$

(16) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-{2-[2-(甲氧羰基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

R_f值：0.70(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水=90:10:1)

质谱(ESI$^-$): m/z=502$[M-H]^-$

(17) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-{2-[(R)-2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-乙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

R_f值：0.30(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95:5)

质谱(ESI$^-$): m/z=488$[M-H]^-$

(18) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-{2-[(S)-2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-乙氧基}-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

R_f值：0.32(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95:5)

质谱(ESI^-): m/z=488$[M-H]^-$

(19 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-{3-[(R)-2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-丙氧基}-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

R_f值：0.30(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95:5)

质谱(ESI^-): m/z=502$[M-H]^-$

(20) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-{4-[2-(甲氧羰基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

R_f值：0.27(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95:5)

质谱(ESI^+): m/z=532$[M+H]^+$

(21) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-7-(2-{N-[(甲氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-乙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

R_f值：0.30(硅胶，二氯甲烷/甲醇=95:5)

质谱(ESI^+): m/z=464$[M+H]^+$

实施例 2

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉

将 13.94 毫升 Hunig 氏碱以吸移管加至 9.37 克肌氨酸乙酯盐酸盐在 25 毫升四氢呋喃中的悬浮液内，同时以冰浴冷却。然后，在 15 分钟内，逐滴添加 2.00 克 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-溴-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉在 10 毫升二甲基甲酰胺中的溶液内。使反应混合物升温至环境温度，于冰浴中放置过夜。添加 25 毫升饱和碳酸氢钠溶液与 50 毫升醋酸乙酯以进行处理。分离有机相，并以醋酸乙酯萃取水相。将合并的有机相以饱和氯化钠溶液洗涤，以硫酸镁干燥并蒸发浓缩。将此深褐色油状残留物与 50 毫升水一起搅拌，将所形成的沉淀物抽气过滤，并以水洗涤。粗产物于硅胶柱上使用二氯甲烷/甲醇(50:1 至 20:1)以色层纯化。

产量：1.00 克(理论值的 46％)，

熔点：182-183℃

质谱(ESI^-): m/z=496, 498$[M-H]^-$

下列化合物是以类似于实施例 2 的方式制得：

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-

丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

熔点: 121-125℃

质谱(EI): m/z=527, 529$[M]^+$

(2) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N, N-双[(乙氧羰基)甲基]-氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉

熔点： 150-154℃

质谱(EI): m/z=541, 543$[M]^+$

(3) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({4-[2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-甲氧基-喹唑啉

R_f值： 0.43(硅胶， 二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): m/z=539, 541$[M+H]^+$

(4) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(二乙氧基磷酰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基)-7-甲氧基-喹唑啉

R_f值： 0.38(硅胶， 二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^-): m/z=590, 592$[M-H]^-$

(5) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉

R_f值： 0.37(硅胶， 二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): m/z=553, 555$[M+H]^+$

(6) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[1, 2-双(甲氧羰基)-乙基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉(反应是在乙腈中的回流下进行)

R_f值： 0.50(硅胶， 醋酸乙酯/甲醇=15:1)

质谱(EI): m/z=585, 587$[M]^+$

实施例 3

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(3-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氨基)-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-喹唑啉

将 106 毫克苯并三唑-1-基-N-四甲基糠醛镒四氟硼酸盐与 68 毫克 1-羟基苯并三唑，添加至 200 毫克 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[(2-羧基-乙烯基)羰基]氨基}-喹唑啉在 2.5 毫升二甲基甲酰胺中的溶液内。将此溶液在环境温度下搅拌 20 分钟，然后添加溶于 0.5 毫升二甲基甲酰胺中的 0.5 毫升 Hunig 氏碱与 148 毫克 3-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙胺。在倒在 50 毫升水中以进行

处理之前，将反应混合物于环境温度下再搅拌两小时。将水相以醋酸乙酯萃取，合并的有机相以饱和氯化钠溶液洗涤，以硫酸镁干燥，并蒸发浓缩。粗产物于硅胶柱上使用二氯甲烷/乙醇(20:1 至 9:1)进行色层纯化。

产量：106 毫克(理论值的 39%)，

熔点：278-279℃

质谱(ESI$^+$): m/z=569, 571$[M+H]^+$

下列化合物是以类似于实施例 3 的方式制得：

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6{[4-(3-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氨基)-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

熔点: 155-158℃

质谱(EI): m/z=612, 614$[M]^+$

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-[2-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}乙氨基)-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.56(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=599, 601$[M+H]^+$

(3) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

熔点: 199℃

质谱(ESI$^-$): m/z=609, 611$[M-H]^-$

(4) (S)-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.57(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=95:5)

质谱(ESI$^-$): m/z=566, 568$[M-H]^-$

实施例 4

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({4-[(叔-丁基羰基氧基)甲氧基]-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-喹唑啉

将 207 毫克碳酸钾与 0.144 毫升新戊酸氯甲酯添加至 200 毫克 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[(2-羧基-乙烯基)羰基]氨基}-喹唑啉在 2 毫升二甲亚砜中的溶液内。然后，再添加 30 毫克碘化钠，并将反应混合物在环境温度搅拌 48 小时。将反应混合物以 20 毫升水稀释，并以醋酸乙酯萃取以进行处理。将合并的萃取液以饱和氯化钠溶液洗涤，以硫酸镁干燥，并蒸发浓缩。将粗产物

混合物于硅胶柱上使用二氯甲烷/甲醇(20:1)进行色层纯化。

产量：10 毫克(理论值的 4%)

R_f值：0.42(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(EI): m/z=526$[M]^+$

下列化合物是以类似于实施例 4 的方式制得：

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({4-[1-(乙氧羰基氧基)-乙氧基]-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基}氨基)喹唑啉(反应是在二甲基甲酰胺中进行)

R_f值：0.43(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): m/z=529, 531$[M+H]^+$

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(4-{[(叔-丁羰基氧基)甲氧羰基]甲基}-哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙甲氧基-喹唑啉(在 N, N-二甲基甲酰胺中，于三乙胺存在下，通过实施例 9(1)的化合物与新戊酸氯甲酯的反应)

R_f值：0.50(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^-): m/z=681, 683$[M-H]^-$

实施例 5

4-[(3-甲基苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基一喹唑啉

将 0.86 毫升草酰氯与一滴二甲基甲酰胺，于环境温度下，添加至 842 毫克 4-溴-2-丁烯酸在 15 毫升二氯甲烷中的溶液内。将反应混合物于环境温度下再搅拌约一小时，直到气体停止释出为止。在回转式蒸发器中，于真空中，使所形成的酰基氯大部分由溶剂中除去。然后，使粗产物溶于 10 毫升二氯甲烷中，并在以冰浴冷却下，于五分钟内逐滴添加至 1.0 克 6-氨基-4-[(3-甲基苯基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉与 2.0 毫升 Hunig 氏碱在 50 毫升四氢呋喃中的溶液内。将反应混合物搅拌两小时，同时以冰浴冷却，并在环境温度下再搅拌两小时。然后，添加 6.7 毫升 Hunig 氏碱、5.48 克肌氨酸乙酯盐酸盐及 3 毫升二甲基甲酰胺，并将所形成的混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物在回转式蒸发器中，于真空下蒸发浓缩以进行处理，并将来自烧瓶的残留物分配在 75 毫升醋酸乙酯与 75 毫升水之间。将有机相以水及饱和氯化钠溶液洗涤，以硫酸镁干燥并蒸发浓缩。将粗制产物于硅胶柱上使用二氯甲烷/甲醇(20:1)进行色层纯化。

产量：326 毫克(理论值的 20%)，

熔点：122-124℃

质谱(ESI$^+$): m/z=464[M+H]$^+$

下列化合物是以类似于实施例 5 的方式制得：

(1) 4-[(3-氯苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1, 4-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

熔点：118-120℃

质谱(ESI$^+$): m/z=484[M+H]$^+$

(2) (R)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.49(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=478[M+H]$^+$

(3) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-([4-{N-[(甲氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

熔点：197-199℃

质谱(EI): m/z=513, 515[M]$^+$

(4) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(丁氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

熔点：120-123℃

质谱(EI): m/z=555, 557[M]$^+$

(5) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(环己氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(所使用的肌氨酸环己酯，是通过在环己醇中，以气态盐酸处理肌氨酸而制得)

熔点：124-125℃

质谱(ESI$^+$): m/z=582, 584[M+H]$^+$

(6) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

熔点：147-150℃

质谱(ESI$^+$): m/z=583, 585[M+H]$^+$

(7) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(异丙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-

2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(所使用的哌嗪-1-基-醋酸异丙酯，是得自 N-苄基哌嗪，通过与溴醋酸异丙酯反应，接着通过氢解作用使苄基裂解)

熔点: 125-127℃

质谱(ESI$^+$): m/z=597, 599$[M+H]^+$

(8) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({4-[N-(2, 2-二甲氧基乙基)-N-甲氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

熔点: 135-137℃

质谱(ESI$^+$): m/z=530, 532$[M+H]^+$

(9) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({4-{N-(1, 3-二氧戊环-2-基甲基)-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

熔点: 120-123℃

质谱(ESI$^+$): m/z=528, 530$[M+H]^+$

(10) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(2-乙氧基吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基}-7-甲氧基-喹唑啉

熔点: 118-120℃

质谱(ESI$^+$): m/z=542, 544$[M+H]^+$

(11) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基}-7-甲氧基-喹唑啉

R_f值： 0.43(硅胶， 二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(EI): m/z=511, 513$[M]^+$

(12) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹啉

熔点: 156℃

质谱(ESI$^+$): m/z=522, 524$[M+H]^+$

(13) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({4-[N, N-双(2, 2-二乙氧基乙基)氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

R_f值： 0.43(氧化铝， 环己烷/醋酸乙酯=1:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=660, 662$[M+H]^+$

(14) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{4-[双(甲氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉

(所使用的 N-双(甲氧羰基)甲基-哌嗪，是通过使 N-叔-丁氧羰基-哌嗪与溴丙二酸二甲酯反应，并接着使 BOC 保护基裂解而制得)

R_f值：0.45(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=597, 599$[M+H]^+$

(15) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{4-(1, 2-双(甲氧羰基)乙基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉

(所使用的 N-[1, 2-双(甲氧羰基)乙基]-哌嗪，是通过使 N-苄基哌嗪与丙二酸二甲酯反应，接着通过氢解作用，使苄基保护基裂解而制得)

R_f值：0.51(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

(16) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(叔-丁氧碳基)甲基]-N-(2-羟乙基)氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.45(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^-$): m/z=584, 586$[M-H]^-$

(17) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

熔点: 113-118℃

质谱(EI): m/z=541, 543$[M]^+$

(18) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基)-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

熔点: 115-117℃

质谱(EI): m/z=596, 598$[M]^+$

(19) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{4-[1, 3-双(甲氧羰基)丙-2-基)-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉

R_f值：0.62(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=625, 627$[M+H]^+$

(20) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[1, 1-双(甲氧羰基)-甲基)-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

熔点: 120-125℃

质谱(EI): m/z=585, 587$[M]^+$

(21) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(二乙氧基磷酰基)-甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉

(所使用的 N-[(二乙氧基磷酰基)甲基]-哌嗪，是通过使 N-苄基哌嗪与甲醛及磷酸二乙酯反应，并接着通过氢解作用，使苄基保护基裂解而制得)

R_f值：0.18(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=617, 619$[M+H]^+$

(22) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[2-(乙氧羰基)-乙基]-N-[(乙氧羰基)甲基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.62(氧化铝，环己烷/醋酸乙酯=1:1)

质谱(EI): m/z=627, 629$[M]^+$

(23) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(叔-丁氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.42(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=625, 627$[M+H]^+$

(24) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N, N-双[2-(乙氧羰基)-乙基]-氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.37(氧化铝，环己烷/醋酸乙酯=1:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=642, 644$[M+H]^+$

(25) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[(4-(2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

熔点: 230-232℃

质谱(EI): m/z=525, 527$[M]^+$

(26) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-(2-羟乙基)氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.25(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(EI): m/z=571, 573$[M]^+$

(27) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环己基甲氧基-喹唑啉

熔点: 110-114℃

质谱(EI): m/z=638, 640$[M]^+$

(28) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环己氧基-喹唑啉

熔点: 117℃

质谱(EI): m/z=624, 626[M]$^+$

(29) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丁氧基-喹唑啉

熔点: 194-195℃

质谱(EI): m/z=596, 598[M]$^+$

(30) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丁基甲氧基-喹唑啉

R_f值： 0.53(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(EI): m/z=610, 612[M]$^+$

(31) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环戊基甲氧基-喹唑啉

R_f值： 0.53(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(EI): m/z=624, 626[M]$^+$

(32) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-(2-环丙基乙氧基)-喹唑啉

R_f值： 0.53(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(EI): m/z=610, 612[M]$^+$

(33) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环戊氧基-喹唑啉

R_f值： 0.35(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(EI): m/z=610, 612[M]$^+$

(34) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-(2-羟基-2-甲基-丙基)氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值： 0.42(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=600, 602[M+H]$^+$

(35) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(甲氧羰基)-哌啶-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值： 0.42(硅胶，醋酸乙酯)

质谱(ESI$^+$): m/z=568, 570[M+H]$^+$

(36) (S)-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

熔点: 135-138℃

质谱(EI): m/z=553, 555$[M]^+$

(37) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N, N-双[(甲氧羰基)甲基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

熔点: 122℃

质谱(ESI^+): m/z=586, 588$[M+H]^+$

(38) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(5, 5-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环-丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值： 0.39(硅胶，醋酸乙酯)

质谱(ESI^+): m/z=554, 556$[M+H]^+$

(39) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(5-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值： 0.15(硅胶，醋酸乙酯/环己烷=4:1)

质谱(ESI^+): m/z=540, 542$[M+H]^+$

(40) (R)-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

熔点: 133℃

质谱(ESI^+): m/z=554, 556$[M+H]^+$

(41) 顺式-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2, 5-双(乙氧羰基)-吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

熔点: 117-120℃

质谱(ESI^+): m/z=640, 642$[M+H]^+$

(42) 顺式-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2, 6-双(甲氧羰基)-哌啶-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值： 0.20(硅胶，环己烷/醋酸乙酯=2:3)

质谱(EI): m/z=625, 627$[M]^+$

(43) 反式-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2, 6-双(甲氧羰基)-哌啶-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值： 0.28(硅胶，环己烷/醋酸乙酯=2:3)

质谱(EI): m/z=625, 627$[M]^+$

(44) 顺式-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2, 5-双(甲氧羰基)-吡咯烷-1-

基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

熔点: 125℃

质谱(ESI$^-$): m/z=610, 612[M-H]$^-$

(45) 反式-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2, 5-双(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

熔点: 165℃

质谱(EI): m/z=611, 613[M]$^+$

(46) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-4-甲基-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.45(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^-$): m/z=609, 611[M-H]$^-$

(47) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[1, 2-双(甲氧羰基)-乙基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丁氧基-喹唑啉

(起始物质 2-(哌嗪-1-基)-琥珀酸二甲酯，是通过 N-苄基哌嗪与马来酸二甲酯反应，接着通过氢解裂解苄基保护基而制成)

R_f值：0.39(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(EI): m/z=654, 656[M]$^+$

(48) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[1-(甲氧羰基)-乙基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.41(硅胶，醋酸乙酯)

质谱(ESI): m/z=540, 542[M-H]$^-$

(49) (S)-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(苄氧羰基)-吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.20(硅胶，环己烷/醋酸乙酯=2:3)

质谱(ESI$^-$): m/z=628, 630[M-H]$^-$

(50) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丁氧基-喹唑啉

R_f值：0.25(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(EI): m/z=572[M]$^+$

(51) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环戊氧基-喹唑啉

R_f值：0.27(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^-$): m/z=585[M-H]$^-$

(52) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.20(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^-$): m/z=571[M-H]$^-$

(53) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{2-[(乙氧羰基)甲基]-哌啶-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.28(硅胶，醋酸乙酯)

质谱(ESI$^-$): m/z=594, 596[M-H]$^-$

(54) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-[1-(乙氧羰基)-乙基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.56(硅胶，醋酸乙酯)

质谱(EI): m/z=627, 629[M]$^+$

(55) (S)-4-苄氨基-6-({4-[2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.48(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^-$): m/z=514[M-H]$^-$

(56) 4-苄氨基-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.20(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI): m/z=577[M-H]$^-$

(57) (R)-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[1-(乙氧羰基)-乙基]-N-(2-羟乙基)氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.24(硅胶，醋酸乙酯)

质谱(ESI$^-$): m/z=584, 586[M-H]$^-$

(58) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-高哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉(起始物质 N-[(乙氧羰基)甲基]-高哌嗪，是通过 N-苄基高哌嗪与溴醋酸乙酯反应，并接着氢解除去苄基而制成)

R_f值：0.18(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI⁻): m/z=609, 611[M-H]⁻

(59) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[N-(2-氧代-四氢呋喃-3-基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉(起始物质 3-甲氨基-2-氧代-四氢呋喃，是通过 3-溴-2-氧代-四氢呋喃与 N-甲基-苄胺反应，接着氢解裂解苄基而制成)

熔点: 109℃

质谱(ESI⁻): m/z=538, 540[M-H]⁻

(60) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[4-[N-(2-氧代-四氢呋喃-4-基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉(起始物质 4-甲氨基-2-氧代-四氢呋喃，是通过(5H)-呋喃-2-酮与 N-甲基-苄胺反应，接着通过氢解裂解苄基而制成)

R_f值： 0.56(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI⁻): m/z=538, 540[M-H]⁻

实施例 6

4-[(3-溴苯基)氨基]-7-{3-[4-(羧甲基)-哌嗪-1-基]丙氧基}-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

将 0.43 毫升三乙胺所与 0.15 毫升氯三甲基硅烷，于环境温度下，添加至 440 毫克 6-氨基-4-[(3-溴苯基)氨基]-7-{3-[4-(羧甲基)-哌嗪-1-基]丙氧基}-喹唑啉在 15 毫升二氯甲烷中的悬浮液内。使反应混合物温和地回流约 30 分钟，然后在环境温度下搅拌过夜。将混浊溶液以冰与氯化钠的混合物冷却，并与 82 毫克丙烯酰氯在 5 毫升二氯甲烷中的溶液合并。将反应混合物在环境温度下搅拌约一小时，然后每隔一小时，添加两滴丙烯酰氯共两次，直到反应几乎完成为止。将反应混合物与 20 毫升冰水及少量甲醇一起搅拌。将水相以二氯甲烷/甲醇(9:1)萃取数次。合并的萃取液以少量水洗涤，以硫酸镁干燥并蒸发浓缩。将所得的粗产物与丙酮一起搅拌，抽气过滤，再一次以乙醚洗涤，并在 60℃及真空下干燥。

产量： 105 毫克(理论值的 24%)

熔点： 140℃(分解)

质谱(ESI⁻): m/z=567, 569[M-H]⁻

实施例 7

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(2, 6-二乙氧基-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨

基}-7-甲氧基-喹唑啉

将1毫升冰冷的浓盐酸，添加至340毫克4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({4-[N, N-双(2, 2-二乙氧基乙基)氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-甲氧基-喹唑啉中，同时以冰浴冷却。然后在逐滴添加1.5毫升浓氨溶液前将混合物放置3小时，同时以冰浴冷却，以进行处理。将所形成的沉淀物抽气过滤，并以水洗涤。粗产物于硅胶柱上使用二氯甲烷/甲醇(20:1)进行色层纯化。

产量：50毫克(理论值的17%)

熔点：133-138℃

质谱(EI): m/z=585, 587$[M]^+$

实施例8

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(叔-丁氧羰基)甲基]-N-[2-(乙酰基氨苯磺酰基(sulphanyl))乙基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)-氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

将34毫克硫代醋酸钾，在环境温度下，添加至150毫克4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(叔-丁氧羰基)甲基]-N-[2-(甲磺酰基氧基)乙基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)-氨基]-7-甲氧基-喹唑啉在1毫升二甲基甲酰胺中的溶液内。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜，然后与水合并，以进行处理。分离水相，并以醋酸乙酯萃取，合并的有机相以硫酸镁干燥，并在回转式蒸发器中除去溶剂。

产量：20毫克(理论值的14%)，

R_f值：0.62(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=15:1)

质谱(EI): m/z=643, 645$[M]^+$

下列化合物是以类似于实施例8的方式制得：

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-[2-(乙酰基氨苯磺酰基(sulphanyl))乙基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.64(硅胶，醋酸乙酯)

质谱(EI): m/z=629, 631$[M]^+$

实施例9

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({4-[N-(羧甲基)-N-(2-羟乙基)氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-甲氧基-喹唑啉

在2分钟内，将1毫升三氟醋酸逐滴添加至330毫克4-[(3-溴苯基)氨

基]-6-[(4-{N-[(叔-丁氧羰基)甲基]-N-(2-羟乙基)氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉在 4 毫升二氯甲烷中的溶液内，同时以冰浴冷却。将反应混合物搅拌半小时，同时以冰浴冷却，然后于环境温度下再搅拌 24 小时。将混合物在回转式蒸发器上蒸发至干燥以进行处理。将粗产物与醋酸乙酯一起搅拌，滤出固态沉淀物，以醋酸乙酯洗涤，并在真空中，于 50℃下干燥。

产量：169 毫克(理论值的 57%)

R_f值：0.50(反相现成的薄层色谱板(E. Merck)，乙腈/水/三氟醋酸=50:50:1)

质谱(ESI^-): m/z=528, 530$[M-H]^-$

下列化合物是以类似于实施例 9 的方式制得：

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[4-(羧甲基)-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.43(反相现成的薄层色谱板(E. Merck)，乙腈/水/三氟醋酸=1:1:1)

质谱(ESI^-): m/z=567, 569$[M-H]^-$

(2) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(膦酰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉(该物质是通过以三甲基溴基硅烷，在二甲基甲酰胺中，处理实施例 5(21)中所获得的化合物而制得)，

R_f值：0.58(反相现成的薄层色谱板(E. Merck)，乙腈/水/三氟醋酸=1:1:1)

质谱(ESI^-): m/z=559, 561$[M-H]^-$

实施例 10

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(2, 2-二甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

将 15 毫克对-甲苯磺酸单水合物，添加至 150 毫克 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-(2-羟基-2-甲基-丙基)氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉在 2.5 毫升乙腈中的溶液内。将所形成的溶液首先于环境温度下搅拌三小时，然后再回流两小时，直到反应完成为止。将反应混合物与 30 毫升醋酸乙酯合并以进行处理。分离有机相，以饱和碳酸氢钠溶液及饱和氯化钠溶液洗涤，以硫酸镁干燥并蒸发浓缩。将油状黄色残留物与乙醚一起搅拌，于是结晶析出淡黄色固态，将其过滤并干燥。

产量：85 毫克(理论值的 61%)

熔点：140-142℃

质谱(ESI^+): m/z=554, 556$[M+H]^+$

下列化合物是以类似于实施例 10 的方式制得：

(1) (R)-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(3-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

熔点：192℃

质谱(ESI$^-$): m/z=538, 540$[M-H]^-$

实施例 11

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)-甲基]-N-[2-(甲基羰基氧基)乙基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)-氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

将 47 微升醋酸酐与催化量的 4-二甲氨基吡啶，添加至 250 毫克 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)-甲基]-N-(2-羟基乙基)氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉在 2 毫升二氯甲烷中的溶液内。将反应混合物于环境温度下搅拌过夜，然后蒸发至干燥。将粗产物于硅胶柱上使用二氯甲烷，接着以二氯甲烷/甲醇(9:1)作为脱洗剂进行色层纯化。

产量：150 毫克(理论值的 56%)

熔点：90-92℃

质谱(ESI$^+$): m/z=614, 616$[M+H]^+$

实施例 12

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(苄氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

使 500 毫克 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉溶于 5 毫升乙腈中，并在室温下，逐滴添加 0.35 毫升三乙胺，接着为 0.17 毫升溴醋酸苄酯。将反应混合物在室温下搅拌约 45 分钟，然后真空浓缩。将固态残留物以水研制，并过滤。粗产物于硅胶柱上使用二氯甲烷/甲醇(20:1)进行色层纯化，接着自醋酸乙酯再结晶。

产量：380 毫克(理论值的 59%)

熔点：174℃

质谱(ESI$^-$): m/z=657, 659$[M-H]^-$

下列化合物是以类似于实施例 12 的方式制得：

(1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(苯氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.50(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=645, 647[M+H]$^+$

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(二氢化茚-5-基氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉(反应是在 N, N-二甲基甲酰胺中进行)

R_f值：0.52(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=685, 687[M+H]$^+$

(3) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(环己基甲氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉(反应是在四氢呋喃中进行)

R_f值：0.52(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=665, 667[M+H]$^+$

(4) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(辛氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉(反应是在四氢呋喃中进行)

R_f值：0.50(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=681, 683[M+H]$^+$

(5) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(己氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.52(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI$^+$): m/z=653, 655[M+H]$^+$

(6) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{2(乙氧羰基)-4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉(反应是在四氢呋喃中进行)

R_f值：0.60(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(EI): m/z=668, 670[M]$^+$

(7) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[3-(乙氧羰基)-丙基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉(反应是与 4-溴基丁酸乙酯，在四氢呋喃中进行)

R_f值：0.42(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水=90:10:1)

质谱(ESI$^-$): m/z=623, 625[M-H]$^-$

实施例 13

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(乙氧羰基)-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}

氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

将 5 毫升三氟醋酸逐滴添加至 4.00 克 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(乙氧羰基)-4-(叔-丁氧羰基)-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉在 15 毫升二氯甲烷中于冰/水浴中冷却至 0℃的混合物内。将所形成的混合物在 0℃下搅拌一小时，然后使其温热至室温过夜。在真空中蒸馏出溶剂，并使残留物分配在 150 毫升二氯甲烷/甲醇(9:1)与 100 毫升 1N 氢氧化钠水溶液之间。以二氯甲烷/甲醇(9:1)萃取水层，合并的有机萃取液以硫酸镁干燥及在真空中浓缩，而得标题化合物。

产量：3.08 毫克(理论值的 90%)

R_f值：0.40(反相 TLC-板(E. Merck)，乙腈/水/三氟醋酸=50:50:1)

质谱(ESI^+): m/z=583, 585$[M+H]^+$

实施例 14

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(乙氧羰基)-4-甲基-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

将 500 毫克 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(乙氧羰基)-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、50 微升冰醋酸及 80 微升甲醛水溶液(37 重量%)在 5 毫升甲醇中的混合物，以 270 毫克三乙酰氧基硼氢化钠，在室温下处理。6 小时后，以过滤除去不溶性盐，并使滤液在真空中浓缩。以 0.1N 氢氧化钠水溶液，使残留物呈碱性，并以醋酸乙酯萃取。合并的萃取液以硫酸镁干燥，并在真空中浓缩。粗产物于硅胶柱上，用醋酸乙酯/甲醇(90:10 至 85:15)进行色层纯化。

产量：350 毫克(理论值的 68%)

R_f值：0.27(硅胶，醋酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): m/z=597, 597$[M+H]^+$

实施例 15

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(乙氧羰基)-4-(甲磺酰基)-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

将 500 毫克 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(乙氧羰基)-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉和 0.20 毫升三乙胺在 5 毫升二氯甲烷中的混合物，搅拌下在冰/水浴中冷却，并逐滴添加 80 微升甲磺酰氯。将反应混合物在 0℃下搅拌一小时，并于室温下再搅拌两小时。水溶液

处理，接着于硅胶上使用二氯甲烷/甲醇(97:2)进行色层处理，获得标题化合物，为微黄色固体。

产量：395 毫克(理论值的 70%)

熔点：170-173℃

质谱(ESI^+): m/z=661, 663$[M+H]^+$

实施例 16

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[2-(乙氧羰基)-乙基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

将 200 毫克 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉与 0.11 毫升丙烯酸乙酯在 2 毫升乙醇中的混合物，于回流下加热一小时。于真空中蒸发溶剂，并使粗产物于硅胶柱上使用二氯甲烷/甲醇(95:5 至 90:10)进行色谱纯化，接着自乙醚中再结晶。

产量：164 毫克(理论值的 69%)

熔点：183-185℃

质谱(ESI^-): m/z=609, 611$[M-H]^-$

实施例 17

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4, 4-二甲基-4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

将 150 毫克 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[2-(二乙氧基磷酰基)-1-氧代-乙基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉与 12 毫克无水氯化锂在 2 毫升无水四氢呋喃中的混合物，在室温及氩气氛下搅拌 15 分钟。使混合物冷却至 0℃，并添加 43 微升 1, 8-二氮杂双环并[5.4.0]十一碳-7-烯。在 0℃下 30 分钟后，添加 84 毫克[4-(1, 1-二甲基-2-氧代-乙基)-哌嗪-1-基]-醋酸乙酯，并使所形成的混合物温热至室温过夜。将反应混合物以醋酸乙酯/甲醇(15:1)稀释，并以水洗涤。使有机层于硅胶上使用醋酸乙酯/甲醇(95:5 至 90:10)直接进行柱色层。

产量：36 毫克(理论值的 21%)

熔点：165-167℃

质谱(ESI^+): m/z=625, 627$[M+H]^+$

实施例 18

4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(乙氧羰基)-4-(甲基羰基)-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

将 0.12 毫升醋酸酐，在 0℃下，逐滴添加至 500 毫克 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(乙氧羰基)-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉与 0.18 毫升三乙胺在 5 毫升二氯甲烷中的混合物内。将反应混合物在 0℃下搅拌一小时，接着在室温下搅拌一小时，以水，浓氯化钠溶液洗涤，以硫酸镁干燥，并在真空中浓缩。粗产物在硅胶上使用醋酸乙酯/甲醇(98:2 至 95:5)进行柱色层纯化。

产量：291 毫克(理论值的 54%)

熔点：152-156℃

质谱(ESI^+): m/z

下列化合物也可以类似上述实施例及其他由文献中得知的方法制得：

(1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(丁氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(2) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(二乙氧基磷酰基)-甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(3) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}乙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(4) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氧基)-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(5) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丁氧基-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(6) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-{3-[4-(羧甲基)-哌嗪-1-基]丙氧基}-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(7) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(二乙氧基磷酰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(1-氧代-2-丁炔-1-基)氨基]-喹唑啉

(8) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(甲氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(9) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(丙氧羰基)-甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(10) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(异丁基氧羰基)-甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(11) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(环己氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代

-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(12) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(己氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(13) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(环丙基甲氧基羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(14) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(环己基甲氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(15) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(苄氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(16) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-乙氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(17) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-丁氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(18) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-环丙氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(19) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-(环丙基甲基)氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(20) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[2-(乙氧羰基)-乙基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(21) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[3-(乙氧羰基)-丙基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(22) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[1-(乙氧羰基)-乙基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(23) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({4-[2-(乙氧羰基)-吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-甲氧基-喹唑啉

(24) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({4-[4-(乙氧羰基)-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-甲氧基-喹唑啉

(25) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({4-[4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(26) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(27) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(6-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-己烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(28) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(3-{1-[(乙氧羰基)甲基]-哌啶-4-基}-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(29) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({4-[3-(乙氧羰基)-4-甲基-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-甲氧基-喹唑啉

(30) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(二乙氧基磷酰基)-甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(31) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁炔-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(32) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[2-(乙氧羰基)-乙基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁炔-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(33) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[3-(乙氧羰基)-丙基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁炔-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(34) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(2-{N-[(乙氧羰基)-甲基]-N-甲氨基}乙氨基-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-甲氧基-喹唑啉

(35) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(2-{N-[2-(乙氧羰基)-乙基]-N-甲氨基}乙氨基-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-甲氧基-喹唑啉

(36) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(3-{N-[(乙氧羰基)-甲基]-N-甲氨基}丙氨基-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-甲氧基-喹唑啉

(37) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(3-{N-[(甲氧羰基)-甲基]-N-甲氨基}丙氨基)-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-甲氧基-喹唑啉

(38) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(3-{N-[(丁氧羰基)-甲基]-N-甲氨基}丙氨基)-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-甲氧基-喹唑啉

(39) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(3-{N-[(环己氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氨基)-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-甲氧基-喹唑啉

(40) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{3-[2-(乙氧羰基)-吡咯烷-1-基]丙氨基}-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(41) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{3-[2-(甲氧羰基)-哌啶-1-基]丙氨基}-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(42) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{3-[4-(乙氧羰基)-哌啶-1-基]丙氨基}-1, 4-

二氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(43) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{3-[3-(乙氧羰基)-哌啶-1-基]丙氨基}-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(44) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(3-{4-[(乙氧羰基)-甲基]-哌嗪-1-基}丙氨基)-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-甲氧基-喹唑啉

(45) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(3-{4-[(乙氧羰基)-甲基]-哌嗪-1-基}丙氨基)-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]-氨基}-喹唑啉

(46) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{3-[2-(乙氧羰基)-吡咯烷-1-基]丙氨基}-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基)氨基]喹唑啉

(47) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(N-{1-[(乙氧羰基)甲基]-2-(乙氧羰基)-乙基)-N-甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-甲氧基-喹唑啉

(48) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-{N-[1, 2-双(乙氧羰基)-乙基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(49) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(N-{[(乙氧基)(甲基)-磷酰基]甲基}-N-甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-甲氧基-喹唑啉

(50) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{N-[(异丁氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(51) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{N-[(环戊氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(52) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-{3-[2- (乙氧羰基)-吡咯烷-1-基]丙氧基}-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(53) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-{3-[2-(乙氧羰基)-哌嗪-1-基]丙氧基}-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(54) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{N-[1-(乙氧羰基)乙基]-N-甲氨基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(55) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉

(56) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(1-氧代-2, 4-己二烯-1-基)氨基]-喹唑啉

(57) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(3-苯基-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]-喹唑啉

(58) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(1-氧代-2-丁炔-1-基)氨基]-喹唑啉

(59) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(1-氧代-4, 4, 4-三氟-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉

(60) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氧基)-6-[(1-氧代-4, 4, 4-三氟-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉

(61) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氧基)-[(1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-喹唑啉

(62) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氧基)-[(1-氧代-2-丁炔-1-基)氨基]-喹唑啉

(63) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氧基)-[(1-氧代-2, 4-己二烯-1-基)氨基]-喹唑啉

(64) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[2-({N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}甲基)-1-氧代-2-丙烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(65) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[2-({N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}甲基)-1-氧代-2-丙烯-1-基]氨基}-喹唑啉

(66) 4-[(3-氯苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(67) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(68) 4-[(3-甲基苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(69) 4-[(3-三氟甲基苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(70) 4-[(3-乙炔基苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)-甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(71) 4-[(3-氰苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(72) 4-[(3-甲氧苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)-甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(73) 4-[(3, 4-二氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧

代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(74) 4-[(3-溴-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

(75) 4-[(3-氯苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)-氨基]-喹唑啉

(76) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)-氨基]-喹唑啉

(77) 4-[(3-溴-4-氟苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)-氨基]-喹唑啉

(78) 4-[(3, 4-二氟苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)-甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(79) 4-[(3-氰基苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(80) 4-[(3-甲氧苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(81) 4-[(3-甲氧苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(82) 4-[(3-三氟甲基苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(83) 4-[(3-乙炔基苯基)氨基]-7-(3-{4-(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(84) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-7-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)-氨基]-喹啉

(85) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-7-(2-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹啉

(86) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-7-(3-{1-[(乙氧羰基)甲基]-哌啶-4-基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹啉

(87) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-7-(2-{1-[(乙氧羰基)甲基]-哌啶-4-基}乙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹啉

(88) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-7-({1-[(乙氧羰基)-甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹啉

(89) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-7-(3-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹啉

(90) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-7-(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丁氧基)-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹啉

(91) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]喹啉

(92) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹啉

(93) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-乙氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹啉

(94) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-[(4-{N, N-双[(乙氧羰基)甲基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹啉

(95) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-({4-[2-(乙氧羰基)-吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-甲氧基-喹啉

(96) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌啶-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]7-甲氧基-喹啉

(97) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-[(4-{N-[(二乙氧基磷酰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]7-甲氧基-喹啉

(98) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁炔-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹啉

(99) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-{[2-({N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}甲基)-1-氧代-2-丙烯-1-基]氨基}-7-甲氧基-喹啉

(100) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-{[4-(3-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氨基)-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-甲氧基-喹啉

(101) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-{[4-(3-{N, N-双[(乙氧羰基)甲基]-氨基}丙氨基)-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-甲氧基-喹啉

(102) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-[(4-{3-[2-(乙氧羰基)-吡咯烷-1-基]丙氨基}-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹啉

(103) 4-[(3-溴苯基)氨基]-3-氰基-6-{[4-(3-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氨基)-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-甲氧基-喹啉

(104) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{[4-(2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]

氨基}-7-甲氧基-喹唑啉

(105) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(2-氧代-吗啉-4-基)丙氧基]-6-[(乙烯羰基)氨基]-喹唑啉

(106) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(2-氧代-吗啉-4-基)丙氧基]-6-[(1-氧代-2-丁炔-1-基)氨基]-喹唑啉

(107) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(4-甲基-2-氧代-吗啉-6-基)甲氧基]-6-[(1-氧代-2-丁炔-1-基)氨基]-喹唑啉

(108) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(109) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N, N-双[(甲氧羰基)甲基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(110) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(二乙氧基-磷酰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(111) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(112) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(甲氧羰基)-哌啶-1-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(113) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基哌嗪 1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(114) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(二乙氧基-磷酰基)甲基]－哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(115) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[3-(甲氧羰基)-吗啉-4-基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(116) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(2-甲氧羰基-4-甲基-哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(117) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(118) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(3-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(119) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(120) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(6, 6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(121) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(2-乙氧基-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(122) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(2, 6-二乙氧基-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(123) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-[N-(2, 2-二甲氧基乙基)-N-甲氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(124) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-[N-(1, 3-二氧戊环-2-基甲基)-N-甲氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(125) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-(N-(2-氧代-四氢呋喃-3-基)-N-甲氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(126) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-(N-(2-氧代-四氢呋喃-4-基)-N-甲氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(127) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-[2-(乙酰基-对苯磺酰基)乙基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(128) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-[2-(异丁羰基对苯磺酰基)乙基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(129) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧羰基)甲基]-N-甲氨基}-1-氧代-2-丁炔-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(130) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N, N-双[(甲氧羰基)甲基]氨基}-1-氧代-2-丁炔-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(131) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[2-(甲氧羰基)-吡咯烷-1-基]-1-氧代-2-丁炔-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(132) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[(乙氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁炔-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(133) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[双(甲氧羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(134) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{4-[1, 2-双(甲氧羰基)乙基]-哌嗪-1-基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(135) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(4-{1-[(甲氧羰基)甲基]-2-(甲氧羰

基)-乙基}哌嗪-1-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(136) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(3-{N, N-双[(甲氧羰基)甲基]氨基}丙氨基)-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(137) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(3-{N-[(甲氧羰基)甲基]-N-甲氨基}丙氨基)-1, 4-二氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

实施例 19

含有 75 毫克活性物质的包衣片剂

1 个片剂核芯含有：

活性物质	75.0 毫克
磷酸钙	93.0 毫克
玉米淀粉	35.5 毫克
聚乙烯吡咯烷酮	10.0 毫克
羟丙甲基纤维素	15.0 毫克
硬脂酸镁	1.5 毫克
	230.0 毫克

制备：

将活性物质与磷酸钙、玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素及所指定量的一半的硬脂酸镁混合。在制片机中制成 13 毫米直径的原坯，然后使用适当机器，将其摩擦经过具有 1.5 毫米筛孔大小的筛网，并与余下的硬脂酸镁混合。将此颗粒在制片机中压制，以形成所要形状的片剂。

核芯重量：230 毫克

药粒：9 毫米，凸形

将如此制成的片剂核芯，以基本上由羟丙甲基纤维素组成的薄膜涂覆。将最后完成的包膜片剂，以蜂蜡抛光。

包衣片剂的重量：245 毫克。

实施例 20

含有 100 毫克活性物质的片剂

组成：

1 个片剂含有：

活性物质	100.0 毫克
乳糖	80.0 毫克

玉米淀粉	34.0 毫克
聚乙烯吡咯烷酮	4.0 毫克
硬脂酸镁	2.0 毫克
	220.0 毫克

制备方法：

将活性物质、乳糖及淀粉混合在一起，并以聚乙烯吡咯烷酮的水溶液均匀地湿润。在该潮湿组合物过筛(2.0 毫米筛孔大小)，并在吊架型干燥器中，在 50℃下干燥后，将其再一次筛选(1.5 毫米筛孔大小)及添加润滑剂。将最后完成的混合物压制，以形成片剂。

片剂重量：220 毫克

直径：10 毫米，双平面状，于两个侧面上具有刻面，及在一个侧面上有凹口。

实施例 21

含有 150 毫克活性物质的片剂：

组成：

1 个片剂含有：

活性物质	150.0 毫克
粉末状乳糖	89.0 毫克
玉米淀粉	40.0 毫克
胶态二氧化硅	10.0 毫克
聚乙烯吡咯烷酮	10.0 毫克
硬脂酸镁	1.0 毫克
	300.0 毫克

制备：

将已与乳糖、玉米淀粉及硅石混合的活性物质，以 20%聚乙烯吡咯烷酮水溶液湿润，并通过具有筛孔大小为 1.5 毫米的筛网。使已在 45℃下干燥的颗粒，再一次通过相同筛网，并与指定量的硬脂酸镁混合。由此混合物压制片剂。

片剂的重量：300 毫克

药粒：10 毫米，平坦

实施例 22

含有 150 毫克活性物质的硬质明胶胶囊

1 粒胶囊含有：

活性物质		150.0 毫克
玉米淀粉(干燥)	约	180.0 毫克
乳糖(粉末状)	约	87.0 毫克
硬脂酸镁		3.0 毫克
	约	420.0 毫克

制备：

将活性物质与赋形剂混合，通过具有筛孔大小为 0.75 毫米的筛网，并使用适当装置均匀地混合。将最后完成的混合物装填至 1 号硬质明胶胶囊中。

胶囊填充物：约 320 毫克

胶囊壳：1 号硬质明胶胶囊。

实施例 23

含有 150 毫克活性物质的栓剂

1 粒栓剂含有：

活性物质	150.0 毫克
聚乙二醇 1500	550.0 毫克
聚乙二醇 6000	460.0 毫克
聚氧乙烯脱水山梨糖醇单硬脂酸酯	840.0 毫克
	2, 000.0 毫克

制备：

在栓剂料已被熔解后，使活性物质均匀地分布于其中，并将熔融体倒入冷却模中。

实施例 24

含有 50 毫克活性物质的悬浮液

100 毫升悬浮液含有：

活性物质	1.00 克
羧甲基纤维素-Na-盐	0.10 克
对-羟基苯甲酸甲酯	0.05 克
对-羟基苯甲酸丙酯	0.01 克
葡萄糖	10.00 克

甘油　　5.00 克

70%山梨糖醇溶液　　20.00 克

矫味剂　　0.30 克

蒸馏水　　至　　100 毫升

制备：

将蒸馏水加热至 70℃。使对-羟基苯甲酸甲酯与丙酯和甘油及羧甲基纤维素钠盐，一起溶解于其中，并搅拌。使溶液冷却至环境温度，并添加活性物质，且均匀地分散于其中，并搅拌。在添加并溶解糖、山梨糖醇溶液及矫味剂后，将该悬浮液抽气并搅拌，以排除空气。

5 毫升悬浮液含有 50 毫克活性物质。

实施例 25

含有 10 毫克活性物质的安瓿瓶

组成：

活性物质　　10.0 毫克

0.01N 盐酸　　适量

二次蒸馏水　　至　　2.0 毫升

制备：

使活性物质溶于必要量的 0.01N HCl 中，以食盐使其成为等渗性，无菌过滤及转移至 2 毫升安瓿瓶中。

实施例 26

含有 50 毫克活性物质的安瓿瓶

组成：

活性物质　　50.0 毫克

0.01N 盐酸　　适量

二次蒸馏水　　至　　10.0 毫升

制备：

使活性物质溶于必要量的 0.01N HCl 中，以食盐使其成为等渗性，无菌过滤及转移至 10 毫升安瓿瓶中。

实施例 27

含有 5 毫克活性物质的供粉末吸入用的胶囊

1 个胶囊含有：

活性物质	5.0 毫克
吸入用乳糖	15.0 毫克
	20.0 毫克

制备：

将活性物质与吸入用的乳糖混合。在胶囊制造机中，将混合物装填至胶囊中(空胶囊重量约 50 毫克)。

胶囊重量：70.0 毫克

胶囊大小=3 号

实施例 28

含有 2.5 毫克活性物质的供手握式雾化器用的吸入溶液

1 份喷雾剂含有：

活性物质		2.500 毫克
氯苄烷铵		0.001 毫克
1N 盐酸	适量	
乙醇/水(50/50)	至	15.000 毫克

制备：

使活性物质与氯苄烷铵溶于乙醇/水(50/50)中。以 1N 盐酸调整溶液的 pH 值。将所形成的溶液过滤，并转移至供手握式雾化器(药筒)使用的适当容器中。

容器的含量：4.5 克