

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D239/94



[12] 发明专利说明书

C07D215/54 C07D401/12

C07D413/12 C07D405/12

A61K 31/517 A61P 35/00

[21] ZL 专利号 00805005.8

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1150171C

[22] 申请日 2000.3.14 [21] 申请号 00805005.8

[30] 优先权

[32] 1999.3.15 [33] DE [31] 19911509.5

[86] 国际申请 PCT/EP2000/002228 2000.3.14

[87] 国际公布 WO00/055141 英 2000.9.21

[85] 进入国家阶段日期 2001.9.14

[71] 专利权人 贝林格尔英格海姆法玛两合公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 弗兰克·希梅尔斯巴赫

埃尔克·兰科夫 斯蒂芬·布莱赫

伯吉特·琼 托马斯·梅茨

弗莱维奥·索尔卡

审查员 戴年珍

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

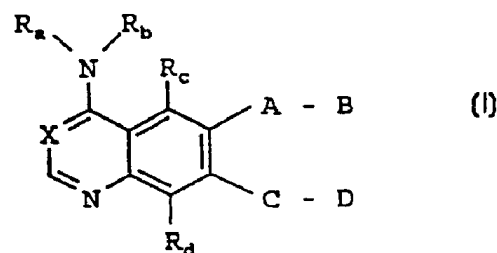
代理人 黄益芬

权利要求书 5 页 说明书 68 页

[54] 发明名称 二环杂环,含这些化合物的药物组合物,及其制备方法

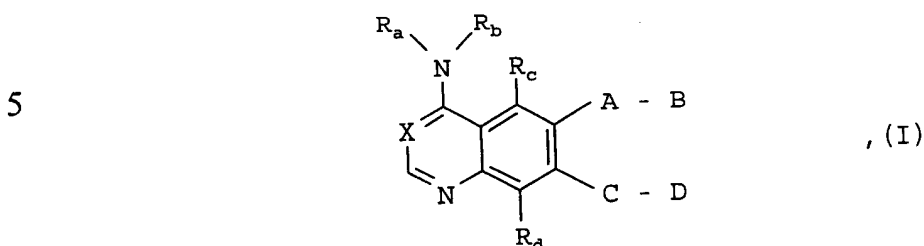
[57] 摘要

本发明涉及其中 $R_a - R_d$ 、 $A - D$ 和 X 如权利要求 1 - 8 所定义的通式 (I) 的二环杂环化合物、互变异构体、立体异构体及其盐,尤其是涉及其含具有有价值的药理学特性的无机酸或有机酸或碱的生理上可接受的盐,该药理学特性特别是指对酪氨酸激酶所介导的信号转导的抑制作用;涉及它们用于治疗疾病的用途,尤其是肿瘤疾病、肺和呼吸道疾病;以及涉及其制备方法。



ISSN 1008-4274

1. 具有下列通式 I 的二环杂环:



其互变异构体、立体异构体及盐,

其中

10 R_a 表示氢原子,

R_b 表示苯基, 其中在每种情况下苯核可以被 $R_1 - R_3$ 基团取代, 其中

R_1 和 R_2 , 相同或不同, 每个代表 H、F、Cl 或 Br 原子,

R_3 表示氢原子,

R_c 和 R_d 在每种情况下均代表氢原子,

15 X 代表氮原子,

A 代表 $-O-C_{1-4}$ -亚烷基或 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2$ 基团, 其中每一情况中上述基团中的氧原子均与二环杂芳环相连,

B 代表 R_6O-CO -亚烷基- NR_5 基团, 其中亚烷基部分为直链且含 1 或 2 个碳原子并且非必要地另外被 R_6O-CO 或 R_6O-CO -甲基取代, 其中

20 R_5 表示氢原子,

非必要地被 R_6O-CO 基团取代的 C_{1-2} -烷基,

R_6 代表氢原子,

C_{1-6} -烷基、环戊基、环戊基甲基、环己基、环己基甲基,

吡咯烷基或哌啶子基, 其被 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代, 其中

25 R_6 如前所述,

吡咯烷基或哌啶子基, 其被两个 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,

哌嗪子基, 其在 4 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,

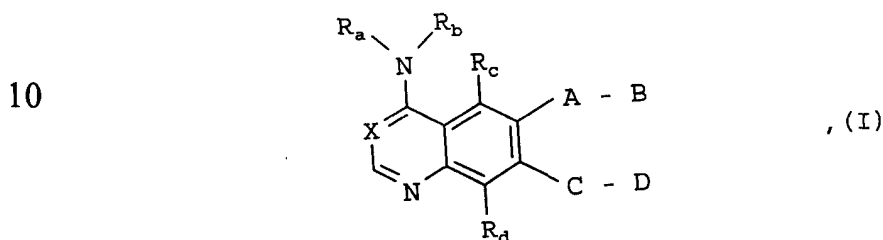
30 吡咯烷基或哌啶基, 其在 1 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,

2-氧代-吗啉代基团, 其非必要地被 1 或 2 个甲基取代,
其中上述的 2-氧代-吗啉代基团在每种情况下均与基团 A 的碳原子相
连, 或

$R_{11}N(C_{1-2}\text{-烷基})$ 基团, 其中 R_{11} 代表 2-氧代-四氢呋喃-3-基或 2-氧代-四
5 氢呋喃-4-基, 和

C 和 D 一起代表氢原子、甲氧基、乙氧基、2-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。

2. 通式 I 的二环杂环



其互变异构体、立体异构体及盐, 其中

R_a 代表氢原子,

15 R_b 表示苯基, 其中在每种情况下苯核均被 $R_1 - R_3$ 基团取代, 其中
 R_1 和 R_2 , 相同或不同, 分别代表 H、F、Cl 或 Br 原子, 和
 R_3 代表氢原子,

R_c 和 R_d 在每种情况下均代表氢原子,

X 代表氮原子,

20 A 和 B 一起代表氢原子、甲氧基、乙氧基或 C_{4-6} 环烷氧基,

C 代表 $-O-C_{1-4}$ -亚烷基或 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2$ 基团, 其中每一情况中上
述基团的氧原子均与二环杂芳环相连, 和

D 代表 R_6O-CO -亚烷基- NR_5 基团, 其中亚烷基部分为直链且含 1 或 2
个碳原子, 其中

25 R_5 表示氢原子,

非必要地被 R_6O-CO 基团取代的 C_{1-2} -烷基,

从 2 位起以上被羟基取代的 C_{2-4} -烷基,

R_6 代表氢原子,

C_{1-6} -烷基、环戊基、环戊基甲基、环己基或环己基甲基,

30 2-氧代-吗啉代基团, 其非必要地被 1 或 2 个甲基取代, 其中上述的 2-
氧代-吗啉代基团在每种情况下均与基团 C 的碳原子相连, 或

$R_{11}N(C_{1-2}\text{-烷基})$ 基团, 其中 R_{11} 代表 2-氧代-四氢呋喃-3-基或 2-氧代-四氢呋喃-4-基。

3. 根据权利要求 1 的通式 I 的二环杂环、其互变异构体、立体异构体及盐, 其中

5 R_a 表示氢原子,

R_b 表示苯基, 其中在每种情况下苯核均被 $R_1 - R_3$ 基团取代, 其中

R_1 和 R_2 相同或不同, 每个代表 H、F、Cl 或 Br 原子,

R_3 表示氢原子,

R_c 和 R_d 每一情况下均表示氢原子,

10 X 表示氮原子,

A 表示 $-O-C_{1-4}\text{-亚烷基}$ 或 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2$ 基, 其中每一情况中的上述基团的氧原子均与二环杂芳环相连,

B 表示 $R_6O-CO-CH_2-NR_5$ 基, 其中

R_5 表示氢原子或非必要地被 R_6O-CO 取代的甲基, 和

15 R_6 表示氢原子、甲基或乙基,

吡咯烷基或哌啶子基, 其被 R_6O-CO 基团取代, 其中 R_6 如上述对 B 定义中的定义,

哌嗪子基, 其在 4 位被 $R_6O-CO-CH_2$ 或二- $(R_6O-CO)-C_{1-3}\text{-烷基}$ 取代, 其中 R_6 如上所述,

20 吡咯烷基或哌啶基, 其在 1 位被 $R_6O-CO-CH_2$ 基取代, 其中 R_6 如上所述,

2-氧代-吗啉代基, 其非必要地被一个或二个甲基取代, 或

$R_{11}N(C_{1-2}\text{-烷基})$ 基团, 其中 R_{11} 代表 2-氧代-四氢呋喃-3-基或 2-氧代-四氢呋喃-4-基, 和

25 C 和 D 一起代表甲氧基、 $C_{4-6}\text{-环烷氧基}$ 或 $C_{3-6}\text{-环烷基甲氧基}$ 。

4. 根据权利要求 2 的通式 I 的二环杂环、其互变异构体、立体异构体及盐, 其中

R_a 表示氢原子,

R_b 表示苯基, 其中在每种情况下苯核均被 $R_1 - R_3$ 基团取代, 其中

30 R_1 和 R_2 相同或不同, 每个代表 H、F、Cl 或 Br 原子, 和

R_3 代表氢原子,

R_c 和 R_d 每一情况均代表氢原子,

X 表示氮原子,

A 和 B 一起代表 C_{4-6} -环烷氧基,

C 代表 $-O-CH_2CH_2$ 基团, 其中上述基团的氧原子与二环杂芳环相连,

5 D 表示 $R_6O-CO-CH_2-NR_5$ 基, 其中

R_5 代表从 2 位起以上被羟基取代的 C_{2-4} -烷基,

R_6 代表甲基或乙基,

2-氧代-吗啉代基, 其非必要地被一个或二个甲基取代, 或

10 $R_{11}N(C_{1-2}\text{-烷基})$ 基团, 其中 R_{11} 代表 2-氧代-四氢呋喃-3-基或 2-氧代-四氢呋喃-4-基。

5. 根据权利要求 1 或 2 的通式 I 二环杂环, 为下列:

(1) 4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-6-{3-[4-(甲氧基羰基-甲基)-1-哌嗪基]丙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉,

15 (2) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉,

(3) (S)-4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[3-(2-甲氧基羰基-吡咯烷-1-基)丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉,

(4) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-2-羟基-丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉,

20 (5) (S)-4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-吡咯烷-2-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉或(6) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[1,2-二(甲氧基羰基)-乙基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

以及它们的盐。

25 6. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物, 为与无机或有机酸或碱形成的生理上可接受的盐。

7. 根据权利要求 5 所述的化合物, 为与无机或有机酸或碱形成的生理上可接受的盐。

8. 药物组合物, 包含权利要求 1 或 2 的化合物, 并且其中加或不加一种或多种惰性载体和/或稀释剂。

30 9. 根据权利要求 1 或 2 的化合物在制备药物组合物中的用途, 其中该组合物适用于治疗良性或恶性肿瘤; 预防和治疗气道和肺的疾病, 这些疾病

伴随着由酪氨酸激酶刺激而导致的粘液生成的增加或改变；用于治疗鼻息肉和胃肠道息肉。

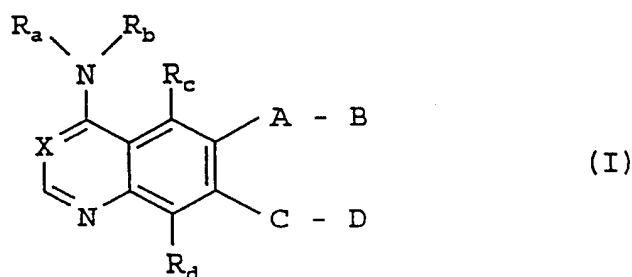
10. 权利要求 9 所述的用途，其中气道和肺的疾病选自：慢性支气管炎、慢性阻塞性支气管炎、哮喘、支气管扩张、变应性的或非变应性的鼻炎或鼻窦炎、5 气囊的纤维化、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺失、咳嗽、肺气肿、肺纤维化、以及过度性的气道。

11. 制备权利要求 8 的药物组合物的方法，其特征在于通过非化学方法将权利要求 1 或 2 的化合物引入到一种或多种惰性载体和/或稀释剂中。

二环杂环，含这些化合物的药物组合物，及其制备方法

本发明涉及具有下列通式 I 的二环杂环、互变异构体、立体异构体

5 及其盐，



10

尤其是涉及其具有有价值的药理学特性的无机酸或有机酸或碱的生理上可接受的盐，该药理学特性特别是指对酪氨酸激酶所介导的信号转导的抑制作用；涉及它们用于治疗疾病的用途，尤其是肿瘤疾病、肺和呼吸道疾病；以及涉及其制备方法。

15 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-苯乙基，其中在每种情况下苯核可以被 $R_1 - R_3$ 基团取代，其中

R_1 和 R_2 ，可以相同或不同，分别代表 H、F、Cl、Br 或 I 原子，

20 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，

芳香基、芳氧基、芳甲基、或芳甲氧基，

C_{3-5} -链烯氧基、 C_{3-5} -炔氧基，其中不饱和部分可以与氧原子相连，

C_{1-4} -烷基氧硫基、 C_{1-4} -烷基亚硫酰基、 C_{1-4} -烷基磺酰基、 C_{1-4} -烷基磺

25 酰氧基、三氟甲基氧硫基、三氟甲基亚硫酰基或三氟甲基磺酰基，

被 1-3 个氟原子取代的甲基或甲氧基，

被 1-5 个氟原子取代的乙基或乙氧基，

可被或不被一个或两个 C_{1-4} -烷基取代的氰基或硝基或氨基，其中取代基可以相同或不同，

30 或如果 R_1 与 R_2 其中与相邻的碳原子结合，则它们均表示 $-CH=CH-$ 、 $CH=CH$ 、 $-CH=CH-NH$ 、或 $-CH=N-NH$ 基团，以及

R_3 表示 H、F、Cl、或 Br 原子，

C_{1-4} -烷基、三氟甲基或 C_{1-4} -烷氧基，

R_c 和 R_d ，可以相同或不同，它们分别表示 H、F 或 Cl、原子，可甲氧基或者可被或不被甲氧基、二甲基氨基、二乙基氨基、吡咯烷基、哌啶子基
5 或吗啉代基团取代的甲基，

X 表示被氟基或氮原子取代的次甲基，

A 表示 -O- C_{1-6} -亚烷基、-O- C_{4-7} -环亚烷基、-O- C_{1-3} -亚烷基- C_{3-7} -环亚烷基、
-O- C_{4-7} -环亚烷基- C_{1-3} -亚烷基或 -O- C_{1-3} -亚烷基- C_{3-7} -环亚烷基- C_{1-3} -亚烷基，其
中每一情况中的上述基团的氧原子与二环杂芳环相连，

10 被 R_6O-CO -或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ 烷基取代的 -O- C_{1-6} -烷基，其中 R_6 如下所述，
且每一情况中的上述 -O- C_{1-6} -亚烷基与二环杂芳环相连，

从 2 位起被羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二(C_{1-4} -烷基)-氨
基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代、哌嗪基或 4-(C_{1-4} -烷基)-哌嗪基取代的 -
O- C_{2-6} -烷基，且每一情况中的上述 -O- C_{2-6} -亚烷基的氧原子与二环杂芳环相
15 连，

- C_{1-6} -亚烷基，

- NR_4-C_{1-6} -亚烷基、- NR_4-C_{3-7} -环亚烷基、- NR_4-C_{1-3} -亚烷基- C_{3-7} -环亚烷基、
- NR_4-C_{3-7} -环亚烷基- C_{1-3} -亚烷基或 - NR_4-C_{1-3} -亚烷基- C_{3-7} -环亚烷基- C_{1-3} -亚烷
基，其中每一情况中的上述基团的 - NR_4 -部分与二环杂芳环相连，和

20 R_4 表示氢原子或 C_{1-4} -烷基，

氧原子，它与基团 B 的碳原子相连，或

NR_4 基团，后者与基团 B 的碳原子相连， R_4 如下所述，

B 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，其中每一情况中亚烷基部分，为直链且含 1 - 6 个碳原子，

25 它另外可被一个或两个 C_{1-2} -烷基或 R_6O-CO -或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代，其中

R_5 表示 H 原子，

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

从 2 位起被羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基或二-(C_{1-4} -烷基)-
氨基基团或者被 4-7-元的亚烷基氨基基团取代的 C_{2-4} -烷基，其中每一情况中
30 的上述 6-7-元的亚烷基氨基基团中，4 位的亚甲基可被氧原子或硫原子、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 和 R_8 , 可以相同或不同, 每一情况中表示 H 原子,

从 2 位起被羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基或二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基基团或者被 4-7-元的亚烷基氨基基团取代的 C_{1-8} -烷基, 其中每一情况中的
5 上述 6-7-元的亚烷基氨基基团中, 4 位的亚甲基可被氧原子或硫原子、亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N- $(C_{1-4}$ -烷基)-亚氨基替代,

可被或不被 1 个或 2 个甲基取代的 C_{4-7} -环烷基,

C_{3-5} -链烯基或 C_{3-5} -炔基, 其中不饱和部分不可与氧原子相连,

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,

10 其中

R_e 和 R_f , 可以相同或不同, 每一情况中表示 H 原子或 C_{1-4} -烷基,

和

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、

以及 R_9 表示 C_{1-4} -烷基、芳基或芳基- C_{1-4} -烷基,

15

被 R_6O-CO- 、 $(R_7O-PO-OR_8)$ 、 $(R_7O-PO-R_9)$ 、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -烷基或 $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -烷基取代的 4-7-元亚烷基氨基, 其中 R_6-R_9 如前所述,

被二个 R_6O-CO- 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或被 R_6OCO 基团和 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代的 4-7-元亚烷基氨基, 其中 R_6 如前所述,

20

哌嗪基或高哌嗪基, 其在 4 位被 R_{10} 取代且另外在环碳原子上被 R_6O-CO- 、 $(R_7O-PO-OR_8)$ 、 $(R_7O-PO-R_9)$ 、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -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-R_9 如前所述, 和

R_{10} 表示 H 原子、 C_{1-4} -烷基、甲酰基、 C_{1-4} -烷基羰基或 C_{1-4} -烷基磺酰基,

25

哌嗪基或高哌嗪基, 其在 4 位被 R_{10} 取代且另外在环碳原子上被两个 R_6O-CO- 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或者被 R_6O-CO 基团和 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代, 其中 R_6 和 R_{10} 如前所述,

哌嗪基或高哌嗪基, 每一情况中其在 4 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -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,

30

其中 R_6-R_9 如前所述,

哌嗪基或高哌嗪基, 其在 4 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -

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，且另外在环碳原子上被一个或两个 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、或者被 R_6O-CO 基团和 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代，其中 R_6-R_9 如前所述，

- 5 吗啉代或高吗啉代，每一情况中它在 4 位被 R_6O-CO- 、 $(R_7O-PO-OR_8)$ 、 $(R_7O-PO-R_9)$ 、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -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-R_9 如前所述，

吗啉代或高吗啉代，它被两个 R_6O-CO- 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或者被 R_6O-CO 基团和 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代，其中 R_6 如前所述，

- 10 在 1 位被 R_{10} 基团取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基，其中上述 5-7-元的环在每一情况中在碳原子上另外被 R_6O-CO- 、 $(R_7O-PO-OR_8)$ 、 $(R_7O-PO-R_9)$ 、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -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-R_{10} 如前所述，

- 15 在 1 位被 R_{10} 基团取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基，其中在每一情况中的上述 5-7-元的环在碳原子上另外被两个 R_6O-CO- 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或者被 R_6O-CO 基团和 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代，其中 R_6 和 R_{10} 如前所述，

在 1 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -烷基或 $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -烷基取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基，其中 R_6-R_9 如前所述，

- 20 在 1 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -烷基或 $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -烷基取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基，其中每一情况中的上述 5-7-元的环在碳原子上另外被一个或两个 R_6O-CO- 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或者被 R_6O-CO 基团和 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代，其中 R_6-R_9 如前所述，

可被 1-4 个 C_{1-2} -烷基取代的 2-氧代-吗啉代基团，

- 25 在 4 位被 H 原子、 C_{1-4} -烷基、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -烷基或 $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -烷基取代的 2-氧代-吗啉基，其中 R_6-R_9 如前所述，且每一情况中的上述 2-氧代-吗啉基与基团 A 的碳原子相连，

$R_{11}NR_5$ 基团，其中 R_5 如前所述，且

- 30 R_{11} 表示可被或不被一个或两个甲基取代的 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，

或者 A 和 B 都表示 H、F 或 Cl 原子,

C_{1-6} -烷氧基,

从 2 位起被羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二(C_{1-4} -烷基)-氨基、吡咯烷基、哌啶子基、六氢 1-氮杂^革基、吗啉代、高吗啉代、哌嗪基、
5 4-(C_{1-4} -烷基)-哌嗪基、高哌嗪基、4-(C_{1-4} -烷基)-高哌嗪基或 1-咪唑基取代的
 C_{2-6} -烷氧基,

被吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基取代的 C_{1-4} -烷氧基, 在 1 位被 R_{10} 取代, 其中 R_{10} 如前所述,

被 R_6O-CO 、($R_7O-PO-OR_8$)或($R_7O-PO-R_9$)基团取代的 C_{1-6} -烷氧基, 其中
10 R_6-R_9 如前所述,

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

氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二-(C_{1-4} -烷基)-氨基、吡咯烷基、哌啶子基、六氢 1-氮杂^革基、吗啉代、高吗啉代、哌嗪基、4-(C_{1-4} -烷基)-哌嗪基、高哌嗪基
或 4-(C_{1-4} -烷基)-高哌嗪基基团,

15 可被一个或两个甲基取代的 2-氧代-吗啉代基团,

C 表示 -O- C_{1-6} -亚烷基、-O- C_{4-7} -环亚烷基、-O- C_{1-3} -亚烷基- C_{3-7} -环亚烷基、
-O- C_{4-7} -环亚烷基- C_{1-3} -亚烷基或 -O- C_{1-3} -亚烷基- C_{3-7} -环亚烷基- C_{1-3} -亚烷基, 其
中每一情况中的上述基团中的氧原子与二环杂芳环相连,

-O- C_{1-6} -亚烷基, 它被 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前
20 所述, 且每一情况中的上述 -O- C_{1-6} -亚烷基基团中的氧原子与二环杂芳环相
连,

-O- C_{2-6} -亚烷基, 它从 2 位被羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、
二(C_{1-4} -烷基)-氨基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代、哌嗪基或 4-(C_{1-4} -烷基)-
哌嗪基基团取代, 且每一情况中的上述 -O- C_{2-6} -亚烷基基团中的氧原子与二环
25 杂芳环相连,

- C_{1-6} -亚烷基,

- NR_4-C_{1-6} -亚烷基、- NR_4-C_{3-7} -环亚烷基、- NR_4-C_{1-3} -亚烷基- C_{3-7} -环亚烷基、
- NR_4-C_{3-7} -环亚烷基- C_{1-3} -亚烷基或 - NR_4-C_{1-3} -亚烷基- C_{3-7} -环亚烷基- C_{1-3} -亚烷
基, 其中每一情况中的上述基团中的 NR_4 部分与二环杂芳环相连, R_4 如前所
30 述,

氧原子, 它与基团 D 的碳原子相连,

NR_4 基团, 后者与基团 D 的碳原子相连, R_4 如前所定义,

D 表示 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}$ -亚烷基- NR_5 、 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{OR}_8)$ -亚烷基- NR_5 或 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{R}_9)$ -亚烷基- NR_5 , 其中每一情况中, 呈直链且含 1 - 6 个碳原子的亚烷基部分可另外被一个或两个 C_{1-2} -烷基或者被 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}$ 或 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-2}$ -烷基取代, 其中

5 $\text{R}_5 - \text{R}_9$ 如前所述,

4-7-元的亚烷基亚氨基, 它被 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}$ 、 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{OR}_8)$ 、 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{R}_9)$ 、 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -烷基、二- $(\text{R}_6\text{O}-\text{CO})-\text{C}_{1-4}$ -烷基、 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{OR}_8)-\text{C}_{1-4}$ -烷基或 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{R}_9)-\text{C}_{1-4}$ -烷基取代, 其中 $\text{R}_6 - \text{R}_9$ 如前所述,

10 4-7-元的亚烷基亚氨基, 它被两个 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}$ 或 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -烷基或者被 R_6OCO 和 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,

哌嗪基或高哌嗪基基团, 它在 4 位被 R_{10} 基团取代, 且在环碳原子上另外被 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}$ 、 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{OR}_8)$ 、 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{R}_9)$ 、 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -烷基、二- $(\text{R}_6\text{O}-\text{CO})-\text{C}_{1-4}$ -烷基、 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{OR}_8)-\text{C}_{1-4}$ -烷基或 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{R}_9)-\text{C}_{1-4}$ -烷基取代, 其中 $\text{R}_6 - \text{R}_{10}$ 如前所述,

15 哌嗪基或高哌嗪基基团, 它在 4 位被 R_{10} 基团取代, 且在环碳原子上另外被两个 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}$ 或 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -烷基或者被 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}$ 和 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -烷基取代, 其中 R_6 和 R_{10} 如前所述,

哌嗪基或高哌嗪基基团, 每一情况中它在 4 位被 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -烷基、二- $(\text{R}_6\text{O}-\text{CO})-\text{C}_{1-4}$ -烷基、 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{OR}_8)-\text{C}_{1-4}$ -烷基或 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{R}_9)-\text{C}_{1-4}$ -烷基取代,

20 其中 $\text{R}_6 - \text{R}_9$ 如前所述,

在 4 位被 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -烷基、二- $(\text{R}_6\text{O}-\text{CO})-\text{C}_{1-4}$ -烷基、 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{OR}_8)-\text{C}_{1-4}$ -烷基或 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{R}_9)-\text{C}_{1-4}$ -烷基取代的哌嗪基或高哌嗪基基团, 且在环碳原子上另外被一个或两个 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}$ -或 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -烷基或者被 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}$ 基团和 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -烷基取代, 其中 $\text{R}_6 - \text{R}_9$ 如前所述,

25 吗啉代或高吗啉代基团, 每一情况中它被 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}$ 、 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{OR}_8)$ 、 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{R}_9)$ 、 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -烷基、二- $(\text{R}_6\text{O}-\text{CO})-\text{C}_{1-4}$ -烷基、 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{OR}_8)-\text{C}_{1-4}$ -烷基或 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{R}_9)-\text{C}_{1-4}$ -烷基取代, 其中 $\text{R}_6 - \text{R}_9$ 如前所述,

吗啉代或高吗啉代基团, 它被两个 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}$ 或 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -烷基或者被 R_6OCO 和 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,

30 在 1 位被 R_{10} 基团取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基, 其中每一情况中的上述 5-7-元的环在碳原子上另外被 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}$ -、 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{OR}_8)$ 、

($R_7O-PO-R_9$)、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -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 $R_6 - R_{10}$ 如前所述,

在 1 位被 R_{10} 基团取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基, 其中上述 5-7-元的环在每一情况中在碳原子上另外被两个 R_6O-CO -或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或者被 R_6O-CO 基团和 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代, 其中 R_6 和 R_{10} 如前所述,

在 1 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -烷基或 $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -烷基取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基, 其中 $R_6 - R_9$ 如前所述,

在 1 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -烷基或 $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -烷基取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基, 其中上述 5-7-元的环在每一情况中在碳原子上另外被一个或两个 R_6O-CO -或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或者被 R_6O-CO 基团和 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代, 其中 $R_6 - R_9$ 如前所述,

可被 1-4 个 C_{1-2} -烷基取代的 2-氧代-吗啉代基团,

在 4 位被 H 原子、 C_{1-4} -烷基、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -烷基或 $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -烷基取代的 2-氧代-吗啉基, 其中 $R_6 - R_9$ 如前所述, 且每一情况中的上述 2-氧代-吗啉基与基团 C 的碳原子相连,

$R_{11}NR_5$ 基团, 其中 R_5 和 R_{11} 如前所述, 或

C 和 D 都表示 H、F 或 Cl 原子,

C_{1-6} -烷氧基,

从 2 位起被羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基、吡咯烷基、哌啶子基、六氢 1-氮杂^革基、吗啉代、高吗啉代、哌嗪基、4- $(C_{1-4}$ -烷基)-哌嗪基、高哌嗪基、4- $(C_{1-4}$ -烷基)-高哌嗪基或 1-咪唑基取代的 C_{2-6} -烷氧基,

被吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基取代的 C_{1-4} -烷氧基, 在 1 位被 R_{10} 取代, 其中 R_{10} 如前所述,

被 R_6O-CO 、 $(R_7O-PO-OR_8)$ 或 $(R_7O-PO-R_9)$ 基团取代的 C_{1-6} -烷氧基, 其中 $R_6 - R_9$ 如前所述,

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

氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基、吡咯烷基、哌啶子基、六氢氮杂^革基、吗啉代、高吗啉代、哌嗪基、4- $(C_{1-4}$ -烷基)-哌嗪基、高哌嗪基或

4-(C₁₋₄-烷基)-高哌嗪基基团,

可被一个或两个甲基取代的 2-氧代-吗啉代基团,

条件是基团 B 或 D 或 A 与 B 一起或 C 与 D 一起的至少一种含有取代的或不取代的 2-氧代-吗啉基、(R₇O-PO-OR₈)或(R₇O-PO-R₉)基团, 或者

- 5 基团 B 或 D 的至少一种含有取代的或不取代的 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, 或者

- 10 基团 A、B、C 或 D 或 A 与 B 一起或 C 与 D 一起的至少一种含有 R₆O-CO 基团, 且基团 A、B、C 或 D 或 A 与 B 一起或 C 与 D 一起的至少一种含有伯、仲或叔氨基官能团, 其中这种氨基官能团的氮原子不与芳族基的碳原子相连,

而对于上述基团定义中所述的芳基部分是指苯基, 该苯基在每一情况中可被 R₁₂ 单取代, 被 R₁₃ 单、双或三取代, 或被 R₁₂ 单取代, 以及另外被 R₁₂ 单或双取代, 其中取代基可以相同或不同, 和

- 15 R₁₂ 表示氰基、羧基、C₁₋₄-烷氧基羰基、氨基羰基、C₁₋₄-烷基氨基羰基、二-(C₁₋₄-烷基)-氨基羰基、C₁₋₄-烷基氧硫基、C₁₋₄-烷基亚硫酰基、C₁₋₄-烷基磺酰基、羟基、C₁₋₄-烷基磺酰氧基、三氟甲氧基、硝基、氨基、C₁₋₄-烷基氨基、二-(C₁₋₄-烷基)-氨基、C₁₋₄-烷基羰基氨基、N-(C₁₋₄-烷基)-C₁₋₄-烷基羰基氨基、C₁₋₄-烷基磺酰基氨基、N-(C₁₋₄-烷基)-C₁₋₄-烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C₁₋₄-烷基氨基磺酰基或二-(C₁₋₄-烷基)-氨基磺酰基或被 5-7-元的亚烷基氨基取代的羰基, 其中在每一情况中的上述 6-7-元的亚烷基亚氨基中、4 位的亚甲基可被氧原子或硫原子、亚硫酰基、磺酰基、亚氨基或 N-(C₁₋₄-烷基)-亚氨基替代, 并且

- 25 R₁₃ 表示 F、Cl、Br 或 I 原子, C₁₋₄-烷基, 三氟甲基或 C₁₋₄-烷氧基, 或两个 R₁₃ 基团, 如果它们与相邻的碳原子结合, 则都表示 C₃₋₅-亚烷基、亚甲二氧基、或 1,3-丁间二烯亚-1,4-基。

上述化合物中优选的是那些化合物, 其中

R_a-R_d、A 和 X 如前所定义,

- 30 B 表示 R₆O-CO-亚烷基-NR₅、(R₇O-PO-OR₈)-亚烷基-NR₅ 或 (R₇O-PO-R₉)-亚烷基-NR₅ 基团, 其中每一情况中亚烷基部分, 为直链且含 1-6 个碳原子, 它另外可被一个或两个 C₁₋₂-烷基或 R₆O-CO-或 R₆O-CO-C₁₋₂-烷基取代,

4-7-元的亚烷基亚氨基, 它被 R_6O-CO 、 $(R_7O-PO-OR_8)$ 、 $(R_7O-PO-R_9)$ 、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -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,

5 哌嗪基或高哌嗪基基团, 它在 4 位被 R_{10} 基团取代, 且在环碳原子上另外被 R_6O-CO 、 $(R_7O-PO-OR_8)$ 、 $(R_7O-PO-R_9)$ 、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -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,

哌嗪基或高哌嗪基基团, 每一情况中它在 4 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -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,

10 在 1 位被 R_{10} 基团取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基, 其中每一情况中的上述 5-7-元的环在碳原子上另外被 R_6O-CO 、 $(R_7O-PO-OR_8)$ 、 $(R_7O-PO-R_9)$ 、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -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,

在 1 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -烷基或 $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -烷基取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基,

15 可被 1 或 2 个甲基取代的 2-氧代-吗啉代基团,

在 4 位被 H 原子、 C_{1-4} -烷基、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -烷基或 $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -烷基取代的 2-氧代-吗啉基, 其中 R_6-R_9 如前所述, 且每一情况中的上述 2-氧代-吗啉基与基团 A 的碳原子相连, 或

A 和 B 都表示 H、F 或 Cl 原子,

20 C_{1-6} -烷氧基,

从 2 位起被羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基、吡咯烷基、哌啶子基、六氢 1-氮杂^革基、吗啉代、高吗啉代、哌嗪基、4- $(C_{1-4}$ -烷基)-哌嗪基、高哌嗪基、4- $(C_{1-4}$ -烷基)-高哌嗪基或 1-咪唑基取代的 C_{2-6} -烷氧基,

25 被 R_6O-CO 、 $(R_7O-PO-OR_8)$ 或 $(R_7O-PO-R_9)$ 基团取代的 C_{1-6} -烷氧基,

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

氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-氨基、吡咯烷基、哌啶子基、六氢 1-氮杂^革基、吗啉代、高吗啉代、哌嗪基、4- $(C_{1-4}$ -烷基)-哌嗪基、高哌嗪基或 4- $(C_{1-4}$ -烷基)-高哌嗪基基团,

30 可被一个或两个甲基取代的 2-氧代-吗啉代基团,

C 表示 $-O-C_{1-6}$ -亚烷基、 $-O-C_{4-7}$ -环亚烷基、 $-O-C_{1-3}$ -亚烷基- C_{3-7} -环亚烷基、

-O-C₄₋₇-环亚烷基-C₁₋₃-亚烷基或-O-C₁₋₃-亚烷基-C₃₋₇-环亚烷基-C₁₋₃-亚烷基, 其中每一情况中的上述基团中的氧原子与二环杂芳环相连,

-O-C₁₋₆-亚烷基, 它被 R₆O-CO 或 R₆O-CO-C₁₋₄-烷基取代, 其中 R₆ 如前所述,

- 5 -O-C₂₋₆-亚烷基, 它从 2 位被羟基、C₁₋₄-烷氧基、氨基、C₁₋₄-烷基氨基、二(C₁₋₄-烷基)-氨基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代、哌嗪基或 4-(C₁₋₄-烷基)-哌嗪基基团取代,

-C₁₋₆-亚烷基,

-NR₄-C₁₋₆-亚烷基、-NR₄-C₃₋₇-环亚烷基、-NR₄-C₁₋₃-亚烷基-C₃₋₇-环亚烷基、

- 10 -NR₄-C₃₋₇-环亚烷基-C₁₋₃-亚烷基或-NR₄-C₁₋₃-亚烷基-C₃₋₇-环亚烷基-C₁₋₃-亚烷基, 其中每一情况中的上述基团中的 NR₄ 部分与二环杂芳环相连,

氧原子, 它与基团 D 的碳原子相连,

NR₄ 基团, 后者与基团 D 的碳原子相连,

D 表示 R₆O-CO-亚烷基-NR₅、(R₇O-PO-OR₈)-亚烷基-NR₅ 或 (R₇O-PO-R₉)-

- 15 亚烷基-NR₅, 其中每一情况中, 呈直链且含 1-6 个碳原子的亚烷基部分可另外被一个或两个 C₁₋₂-烷基或者被 R₆O-CO 或 R₆O-CO-C₁₋₂-烷基取代,

4-7-元的亚烷基亚氨基, 它被 R₆O-CO、(R₇O-PO-OR₈)、(R₇O-PO-R₉)、R₆O-CO-C₁₋₄-烷基、二-(R₆O-CO)-C₁₋₄-烷基、(R₇O-PO-OR₈)-C₁₋₄-烷基或 (R₇O-PO-R₉)-C₁₋₄-烷基取代,

- 20 哌嗪基或高哌嗪基基团, 它在 4 位被 R₁₀ 基团取代, 且在环碳原子上另外被 R₆O-CO、(R₇O-PO-OR₈)、(R₇O-PO-R₉)、R₆O-CO-C₁₋₄-烷基、二-(R₆O-CO)-C₁₋₄-烷基、(R₇O-PO-OR₈)-C₁₋₄-烷基或 (R₇O-PO-R₉)-C₁₋₄-烷基取代,

哌嗪基或高哌嗪基基团, 每一情况中它在 4 位被 R₆O-CO-C₁₋₄-烷基、二-(R₆O-CO)-C₁₋₄-烷基、(R₇O-PO-OR₈)-C₁₋₄-烷基或 (R₇O-PO-R₉)-C₁₋₄-烷基取代,

- 25 在 4 位被 R₆O-CO-C₁₋₄-烷基、二-(R₆O-CO)-C₁₋₄-烷基、(R₇O-PO-OR₈)-C₁₋₄-烷基或 (R₇O-PO-R₉)-C₁₋₄-烷基取代的哌嗪基或高哌嗪基基团,

在 1 位被 R₁₀ 基团取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基, 其中每一情况中的上述 5-7-元的环在碳原子上另外被 R₆O-CO-、(R₇O-PO-OR₈)、

(R₇O-PO-R₉)、R₆O-CO-C₁₋₄-烷基、二-(R₆O-CO)-C₁₋₄-烷基、(R₇O-PO-OR₈)-C₁₋₄-

- 30 烷基或 (R₇O-PO-R₉)-C₁₋₄-烷基取代,

在 1 位被 R₆O-CO-C₁₋₄-烷基、二-(R₆O-CO)-C₁₋₄-烷基、(R₇O-PO-OR₈)-C₁₋₄-

烷基或 $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -烷基取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂萘基，

可被 1 或 2 个甲基取代的 2-氧代-吗啉代基团，

在 4 位被 H 原子、 C_{1-4} -烷基、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -烷基或 $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -烷基取代的 2-氧代-吗啉基，其中 R_6-R_9 如前所述，且

5 每一情况中的上述 2-氧代-吗啉基与基团 C 的碳原子相连，

C 和 D 都表示 H、F 或 Cl 原子，

C_{1-6} -烷氧基，

从 2 位起被羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二(C_{1-4} -烷基)-氨基、1-吡咯烷基、哌啶子基、六氢 1-氮杂萘基、吗啉代、高吗啉代、哌嗪基、

10 4-(C_{1-4} -烷基)-哌嗪基、高哌嗪基、或 4-(C_{1-4} -烷基)-高哌嗪基取代的 C_{2-6} -烷氧基，

被 R_6O-CO 、 $(R_7O-PO-OR_8)$ 或 $(R_7O-PO-R_9)$ 基团取代的 C_{1-6} -烷氧基，

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

15 氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二-(C_{1-4} -烷基)-氨基、吡咯烷基、哌啶子基、六氢氮杂萘基、吗啉代、高吗啉代、哌嗪基、4-(C_{1-4} -烷基)-哌嗪基、高哌嗪基或 4-(C_{1-4} -烷基)-高哌嗪基基团，

可被一个或两个甲基取代的 2-氧代-吗啉代基团，

条件是基团 B 或 D 或 A 与 B 一起或 C 与 D 一起的至少一种含有取代的或不取代的 2-氧代-吗啉基、 $(R_7O-PO-OR_8)$ 或 $(R_7O-PO-R_9)$ 基团，或者

20 基团 A、B、C 或 D 或 A 与 B 一起或 C 与 D 一起的至少一种含有 R_6O-CO 基团，且基团 A、B、C 或 D 或 A 与 B 一起或 C 与 D 一起的至少一种含有伯、仲或叔氨基官能团，其中这种氨基官能团的氮原子不与芳族基的碳原子相连，

其中上述 A-D、 R_4-R_{10} 如前所定义，

25 尤其是那些化合物，其中

R_a 表示氢原子，

R_b 表示苯基、苄基或 1-苯乙基，其中在每种情况下苯核可以被 R_1-R_3 基团取代，其中

R_1 和 R_2 ，可以相同或不同，分别代表 H、F、Cl、Br 或 I 原子，

30 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、芳甲基、或芳甲氧基，

被 1-3 个氟原子取代的甲基或甲氧基, 或

如果 R_1 与 R_2 其中与相邻的碳原子结合, 则它们均表示 $-\text{CH}=\text{CH}-$
 $\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}$ 、或 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}$ 基团, 以及

R_3 表示 H、F、Cl、或 Br 原子,

5 R_c 和 R_d 每种情况均表示 H 原子,

X 表示氮原子,

A 表示 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -亚烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{4-7}$ -环亚烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -亚烷基- C_{3-7} -环亚烷基、
 $-\text{O}-\text{C}_{4-7}$ -环亚烷基- C_{1-3} -亚烷基或 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -亚烷基- C_{3-7} -环亚烷基- C_{1-3} -亚烷基, 其中每一情况中的上述基团的氧原子与二环杂芳环相连,

10 从 2 位起被羟基取代的 $-\text{O}-\text{C}_{2-4}$ -亚烷基, 而每一情况中的上述 $-\text{O}-\text{C}_{2-4}$ -亚烷基的氧原子与二环杂芳环相连, 或

氧原子, 它与基团 B 的碳原子相连,

B 表示 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}$ -亚烷基- NR_5 、 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{OR}_8)$ -亚烷基- NR_5 或 $(\text{R}_7\text{O}-\text{PO}-\text{R}_9)$ -亚烷基- NR_5 基团, 其中每一情况中亚烷基部分, 为直链且含 1-6 个碳原子,

15 它另外可被一个或两个 C_{1-2} -烷基或 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}$ -或 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-2}$ -烷基取代, 其中
 R_5 表示 H 原子,

可被 $\text{R}_6\text{O}-\text{CO}$ 取代的 C_{1-4} -烷基,

从 2 位起被羟基、 C_{1-4} -烷氧基取代的 C_{2-4} -烷基,

C_{3-6} -环烷基或 C_{3-6} -环烷基- C_{1-3} -烷基,

20 R_6 、 R_7 和 R_8 , 可以相同或不同, 每一情况中表示 H 原子,

从 2 位起被羟基、 C_{1-4} -烷氧基或二- $(\text{C}_{1-4}$ -烷基)-氨基基团或者被 4-7-元的亚烷基亚氨基基团取代的 C_{1-8} -烷基, 其中每一情况中的上述 6-7-元的亚烷基亚氨基基团中, 4 位的亚烷基可被氧原子或 $\text{N}-(\text{C}_{1-2}$ -烷基)-亚氨基替代,

C_{4-6} -环烷基,

25 C_{3-5} -链烯基或 C_{3-5} -炔基, 其中不饱和部分不可与氧原子相连,

C_{3-6} -环烷基- C_{1-4} -烷基、芳基、芳基- C_{1-4} -烷基或 $\text{R}_g\text{CO}-\text{O}-(\text{R}_e\text{CR}_f)$ 基团,

其中

R_e 和 R_f , 可以相同或不同, 每一情况中表示 H 原子或 C_{1-4} -烷基,

和

30 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,
以及 R_9 表示 C_{1-4} -烷基,

被 R_6O-CO- 、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基取代的 4-7-元的亚烷基亚氨基, 其中 R_6 如前所述,

被 R_6O-CO- 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代的 4-7-元的亚烷基亚氨基, 其中 R_6 如前所述,

- 5 哌嗪基或高哌嗪基, 其在 4 位被 R_{10} 取代且另外在环碳原子上被 R_6O-CO- 、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述, 和 R_{10} 表示 H 原子、甲基或乙基,

哌嗪基或高哌嗪基, 其在 4 位被 R_{10} 取代且另外在环碳原子上被两个 R_6O-CO- 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代, 其中 R_6 和 R_{10} 如前所述,

- 10 哌嗪基或高哌嗪基, 每一情况中其在 4 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -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-R_9 如前所述,

哌嗪基或高哌嗪基, 其在 4 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基取代, 且另外在环碳原子上被一个或两个 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基

- 15 取代, 其中 R_6 如前所述,

吗啉代或高吗啉代, 每一情况中它被 R_6O-CO- 、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、或二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,

吗啉代或高吗啉代, 它被两个 R_6O-CO- 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,

- 20 在 1 位被 R_{10} 基团取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基, 其中上述 5-7-元的环在每一情况中在碳原子上另外被 R_6O-CO- 、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基取代, 其中 R_6 和 R_{10} 如前所述,

在 1 位被 R_{10} 基团取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基, 其中在每一情况中的上述 5-7-元的环在碳原子上另外被两个 R_6O-CO- 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -

- 25 烷基取代, 其中 R_6 和 R_{10} 如前所述,

在 1 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -烷基或 $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -烷基取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基, 其中 R_6-R_9 如前所述,

- 30 在 1 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基, 其中上述 5-7-元的环在每一情况中在碳原子上另外被一个或两个 R_6O-CO- 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,

可被 1-4 个 C_{1-2} -烷基取代的 2-氧代-吗啉代基团,

在 4 位被 H 原子、 C_{1-4} -烷基或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代的 2-氧代-吗啉基, 其中 R_6 如前所述, 且每一情况中的上述 2-氧代-吗啉基与基团 A 的碳原子相连,

5 $R_{11}NR_5$ 基团, 其中 R_5 如前所述, 且

R_{11} 表示可被或不被一个或两个甲基取代的 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,

或者 A 和 B 其中表示 H 原子,

10 C_{1-4} -烷氧基,

从 2 位起被羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二(C_{1-4} -烷基)-氨基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代、哌嗪基或 4-(C_{1-4} -烷基)-哌嗪基取代的 C_{2-4} -烷氧基,

被吡咯烷基或哌啶基取代的 C_{1-4} -烷氧基, 在 1 位被 R_{10} 取代, 其中 R_{10}

15 如前所述,

被 R_6O-CO 基团取代的 C_{1-4} -烷氧基, 其中 R_6 如前所述,

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

C 表示 -O- C_{1-4} -亚烷基、-O- C_{4-7} -环亚烷基、-O- C_{1-3} -亚烷基- C_{3-7} -环亚烷基、-O- C_{4-7} -环亚烷基- C_{1-3} -亚烷基或 -O- C_{1-3} -亚烷基- C_{3-7} -环亚烷基- C_{1-3} -亚烷基, 其中每一情况中的上述基团中的氧原子与二环杂芳环相连,

20

-O- C_{2-4} -亚烷基, 它从 2 位被羟基取代, 且每一情况中的上述 -O- C_{2-4} -亚烷基基团中的氧原子与二环杂芳环相连,

氧原子, 它与基团 D 的碳原子相连,

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

25 亚烷基- NR_5 , 其中每一情况中, 呈直链且含 1-6 个碳原子的亚烷基部分可另外被一个或两个 C_{1-2} -烷基或者被 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代, 其中 R_5-R_9 如前所述,

4-7-元的亚烷基亚氨基, 它被 R_6O-CO 、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或二-(R_6O-CO)- C_{1-4} -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,

30 4-7-元的亚烷基亚氨基, 它被两个 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,

哌嗪基或高哌嗪基基团，它在4位被 R_{10} 基团取代，且在环碳原子上另外被 R_6O-CO 、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基取代，其中 R_6 和 R_{10} 如前所述，

5 哌嗪基或高哌嗪基基团，它在4位被 R_{10} 基团取代，且在环碳原子上另外被两个 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代，其中 R_6 和 R_{10} 如前所述，

哌嗪基或高哌嗪基基团，每一情况中它在4位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -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-R_9 如前所述，

10 在4位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基取代的哌嗪基或高哌嗪基基团，且在环碳原子上另外被一个或两个 R_6O-CO -或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代，其中 R_6 如前所述，

吗啉代或高吗啉代基团，每一情况中它被 R_6O-CO 、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基取代，其中 R_6 如前所述，

15 吗啉代或高吗啉代基团，它被两个 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代，其中 R_6 如前所述，

在1位被 R_{10} 基团取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基，其中每一情况中的上述5-7-元的环在碳原子上另外被 R_6O-CO -、 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基取代，其中 R_6 和 R_{10} 如前所述，

20 在1位被 R_{10} 基团取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基，其中上述5-7-元的环在每一情况中在碳原子上另外被两个 R_6O-CO -或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代，其中 R_6 和 R_{10} 如前所述，

在1位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -烷基或 $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -烷基取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基，其中 R_6-R_9 如前所述，

25 在1位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基，其中上述5-7-元的环在每一情况中在碳原子上另外被一个或两个 R_6O-CO -或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代，其中 R_6 如前所述，

可被1-4个 C_{1-2} -烷基取代的2-氧代-吗啉代基团，

30 在4位被H原子、 C_{1-4} -烷基或 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基取代的2-氧代-吗啉基，其中 R_6 如前所述，且每一情况中的上述2-氧代-吗啉基与基团C的碳原子相连，

$R_{11}NR_5$ 基团, 其中 R_5 和 R_{11} 如前所述, 或

C 和 D 其中表示 H 原子,

C_{1-4} -烷氧基,

- 5 从 2 位起被羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基、二(C_{1-4} -烷基)-氨基、吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代、哌嗪基或 4-(C_{1-4} -烷基)-哌嗪基取代的 C_{2-4} -烷氧基,

被吡咯烷基或哌啶基取代的 C_{1-4} -烷氧基, 在 1 位被 R_{10} 取代, 其中 R_{10} 如前所述,

被 R_6O-CO 取代的 C_{1-4} -烷氧基, 其中 R_6 如前所述,

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

条件是基团 B 或 D 或 A 与 B 一起或 C 与 D 一起的至少一种含有取代的或不取代的 2-氧代-吗啉基、($R_7O-PO-OR_8$)或($R_7O-PO-R_9$)基团, 或者

- 15 基团 B 或 D 的至少一种含有取代的或不取代的 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, 或者

基团 A、B、C 或 D 或 A 与 B 一起或 C 与 D 一起的至少一种含有 R_6O-CO 基团, 且基团 A、B、C 或 D 或 A 与 B 一起或 C 与 D 一起的至少一种含有伯、仲或叔氨基官能团, 其中这种氨基官能团的氮原子不与芳族基的碳原子相连,

- 20 其中对于上述基团定义中所述的芳基部分是指苯基, 该苯基在每一情况中可被 R_{12} 单取代, 被 R_{13} 单或双取代, 或被 R_{12} 单取代, 以及另外被 R_{12} 单或双取代, 其中取代基可以相同或不同, 和

- 25 R_{12} 表示氰基、 C_{1-2} -烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-2} -烷基氨基羰基、二-(C_{1-2} -烷基)-氨基羰基、 C_{1-2} -烷基氧硫基、 C_{1-2} -烷基亚硫酰基、 C_{1-2} -烷基磺酰基、羟基、硝基、氨基、 C_{1-4} -烷基氨基或二-(C_{1-4} -烷基)-氨基, 和

R_{13} 表示 F、Cl、Br 或 I 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, 如果它们与相邻的碳原子结合, 则都表示 C_{3-5} -亚烷基、亚甲二氧基、或 1,3-丁间二烯亚-1,4-基。

互变异构体、立体异构体及其盐,

- 30 最优选的具有通式 I 的化合物是那些其中

R_a 表示氢原子,

R_b 表示苯基、苄基或 1-苯乙基, 其中在每种情况下苯核可以被 $R_1 - R_3$ 基团取代, 其中

R_1 和 R_2 , 可以相同或不同, 分别代表 H、F、Cl、Br 或 I 原子,
甲基、三氟甲基、甲氧基、乙炔基或氰基,

5 R_3 表示 H 原子,

R_c 和 R_d 每一情况均表示 H 原子,

X 表示氮原子,

A 表示 $-O-C_{1-4}$ -亚烷基或 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2$, 其中每一情况中的上述基团的氧原子与二环杂芳环相连,

10 B 表示 R_6O-CO -亚烷基- NR_5 , 其中亚烷基部分, 为直链且含 1 或 2 个碳原子, 它另外可被 R_6O-CO -或 R_6O-CO -甲基取代, 其中

R_5 表示 H 原子,

可被 R_6O-CO 取代的 C_{1-2} -烷基,

从 2 位起被羟基取代的 C_{2-4} -烷基,

15 C_{3-6} -环烷基或 C_{3-6} -环烷基甲基, 和

R_6 表示 H 原子,

C_{1-6} -烷基、环戊基、环戊基甲基、环己基、环己基甲基、苯基、苄基、5-2,3-二氢茛基、或 $R_gCO-O-(R_eCR_f)$ 基团, 其中

R_e 表示 H 原子或 C_{1-4} -烷基,

20 R_f 表示 H 原子, 以及

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,

被 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代的吡咯烷基或哌啶子基, 其中 R_6 如前所述,

25 被两个 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代的 1-吡咯烷基或哌啶子基, 其中 R_6 如前所述,

哌嗪基, 其在 4 位被 R_{10} 取代, 且另外在环碳原子上被 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,

R_{10} 表示 H 原子、甲基或乙基,

30 哌嗪基, 其在 4 位被 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)$ -甲基或 $(R_7O-PO-R_9)$ -甲基取代, 其中 R_6 如前所述,

R_7 和 R_8 , 可以相同或不同, 在每一情况中表示 H 原子、甲基、乙基、苯基、苄基、5-2,3-二氢化茚基、或 $R_8\text{CO-O-(R}_e\text{CR}_f\text{)}$ 基团, 其中

$R_e\text{-R}_g$ 如前所述,

以及 R_9 表示甲基或乙基,

- 5 哌嗪基, 其在 4 位被 $R_6\text{O-CO-C}_{1-2}$ -烷基取代, 且另外在环碳原子上被 $R_6\text{O-CO}$ 或 $R_6\text{O-CO-C}_{1-2}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,
被 $R_6\text{O-CO-}$ 或 $R_6\text{O-CO-C}_{1-2}$ -烷基取代的吗啉代, 而 R_6 如前所述,
在 1 位被 $R_6\text{O-CO-C}_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6\text{O-CO})\text{-C}_{1-4}$ -烷基、 $(R_7\text{O-PO-OR}_8)\text{-}$ 甲基或 $(R_7\text{O-PO-R}_9)\text{-}$ 甲基取代的吡咯烷基或哌啶基, 其中 $R_6\text{-R}_9$ 如前所述,
- 10 可被 1 或 2 个甲基取代的 2-氧代-吗啉代基团,
在 4 位被甲基、乙基或 $R_6\text{O-CO-C}_{1-2}$ -烷基取代的 2-氧代-吗啉基, 其中 R_6 如前所述, 且每一情况中的上述 2-氧代-吗啉基与基团 A 的碳原子相连,
 $R_{11}\text{N(C}_{1-2}\text{-烷基)}$ 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, 或者
- 15 A 和 B 其中表示 H 原子、甲氧基、乙氧基或 2-甲氧基-乙氧基,
被 $R_6\text{O-CO}$ 基团取代的 C_{1-2} -烷氧基, 其中 R_6 如前所述,
 C_{4-6} -环烷氧基或 C_{3-6} -环烷基- C_{1-3} -烷氧基,
C 表示 -O-C_{1-4} -亚烷基或 $\text{-O-CH}_2\text{-CH(CH)-CH}_2$ 基团, 其中每一情况中的上述基团中的氧原子与二环杂芳环相连,
- 20 D 表示 $R_6\text{O-CO-}$ 亚烷基- NR_5 基团, 其中呈直链且含 1 或 2 个碳原子的亚烷基部分可另外被 $R_6\text{O-CO}$ 或 $R_6\text{O-CO-}$ 甲基取代, 其中 R_5 和 R_6 如前所述,
吡咯烷基或哌啶子基, 它被一个 $R_6\text{O-CO}$ 或 $R_6\text{O-CO-C}_{1-2}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,
吡咯烷基或哌啶子基, 它被两个 $R_6\text{O-CO}$ 或 $R_6\text{O-CO-C}_{1-2}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,
- 25 哌嗪基团, 它在 4 位被 R_{10} 基团取代, 且在环碳原子上另外被 $R_6\text{O-CO}$ 或 $R_6\text{O-CO-C}_{1-2}$ -烷基取代, 其中 R_6 和 R_{10} 如前所述,
哌嗪基团, 它在 4 位被 $R_6\text{O-CO-C}_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6\text{O-CO})\text{-C}_{1-4}$ -烷基、 $(R_7\text{O-PO-OR}_8)\text{-}$ 甲基或 $(R_7\text{O-PO-R}_9)\text{-}$ 甲基取代, 其中 $R_6\text{-R}_9$ 如前所述,
- 30 在 4 位被 $R_6\text{O-CO-C}_{1-2}$ -烷基取代的哌嗪基团, 且在环碳原子上另外被 $R_6\text{O-CO-}$ 或 $R_6\text{O-CO-C}_{1-2}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,

吗啉代基团,它被 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代,其中 R_6 如前所述,
 在 1 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)$ -甲
 基或 $(R_7O-PO-R_9)$ -甲基取代的吡咯烷基或哌啶基, 其中 $R_6 - R_9$ 如前所述,
 可被 1 或 2 个甲基取代的 2-氧代-吗啉代基团,

- 5 在 4 位被甲基、乙基或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代的 2-氧代-吗啉基, 其中
 R_6 如前所定义, 且每一情况中的上述 2-氧代-吗啉基与基团 C 的碳原子相连,
 或

$R_{11}N(C_{1-2}$ -烷基)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

- 10 C 和 D 其中表示 H 原子, 甲氧基、乙氧基或 2-甲氧基-乙氧基,
 被 R_6O-CO 取代的 C_{1-2} -烷氧基, 其中 R_6 如前所述,
 C_{4-6} -环烷氧基或 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -烷氧基,

条件是基团 B 或 D 或 A 与 B 一起或 C 与 D 一起的至少一种含有取代
 的或不取代的 2-氧代-吗啉基、 $(R_7O-PO-OR_8)$ 或 $(R_7O-PO-R_9)$ 基团, 或者

- 15 基团 A、B、C 或 D 或 A 与 B 一起或 C 与 D 一起的至少一种含有 R_6O-CO
 基团, 且基团 A、B、C 或 D 或 A 与 B 一起或 C 与 D 一起的至少一种含有
 伯、仲或叔氨基官能团, 其中这种氨基官能团的氮原子不与芳族基的碳原子
 相连。

互变异构体、立体异构体及其盐,

- 20 但是, 最优选的具有通式 I 的二环杂环化合物是那些其中

R_a 表示氢原子,

R_b 表示苯基、苄基或 1-苯乙基, 其中在每种情况下苯核可以被 $R_1 - R_3$
 基团取代, 其中

R_1 和 R_2 , 可以相同或不同, 分别代表 H、F、Cl 或 Br 原子,

- 25 甲基、三氟甲基、甲氧基、乙炔基或氰基, 和

R_3 表示 H 原子,

R_c 和 R_d 每一情况均表示 H 原子,

X 表示氮原子,

- 30 A 表示 $-O-C_{1-4}$ -亚烷基或 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2$, 其中每一情况中的上述基
 团的氧原子与二环杂芳环相连,

B 表示 R_6O-CO -亚烷基- NR_5 , 其中亚烷基部分, 为直链且含 1 或 2 个碳

原子, 它另外可被 R_6O-CO- 或 R_6O-CO- 甲基取代, 其中

R_5 表示 H 原子,

可被 R_6O-CO 取代的 C_{1-2} -烷基,

从 2 位起被羟基取代的 C_{2-4} -烷基,

5 C_{3-6} -环烷基或 C_{3-6} -环烷基甲基, 和

R_6 表示 H 原子,

C_{1-6} -烷基、环戊基、环戊基甲基、环己基、环己基甲基、苯基、苄基、5-2,3-二氢化茚基、或 $R_gCO-O-(R_eCR_f)$ 基团, 其中

R_e 表示 H 原子或 C_{1-4} -烷基,

10 R_f 表示 H 原子, 以及

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,

被 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代的吡咯烷基或哌啶子基, 其中 R_6 如前所述,

15 被两个 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代的 1-吡咯烷基或哌啶子基, 其中 R_6 如前所述,

哌嗪基, 其在 4 位被 R_{10} 取代, 且另外在环碳原子上被 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述, 和

R_{10} 表示 H 原子、甲基或乙基,

20 哌嗪基, 其在 4 位被 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)$ -甲基或 $(R_7O-PO-R_9)$ -甲基取代, 其中 R_6 如前所述,

R_7 和 R_8 , 可以相同或不同, 在每一情况中表示 H 原子、甲基、乙基、苯基、苄基、5-2,3-二氢化茚基、或 $R_gCO-O-(R_eCR_f)$ 基团, 其中

R_e-R_g 如前所述,

25 以及 R_9 表示甲基或乙基,

哌嗪基, 其在 4 位被 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代, 且另外在环碳原子上被 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,

吗啉代基, 其被 R_6O-CO- 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代, 而 R_6 如前所述,

30 吡咯烷基或哌啶基, 其在 1 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)$ -甲基或 $(R_7O-PO-R_9)$ -甲基取代, 其中 R_6-R_9 如前所述, 2-氧代-吗啉代基团, 其可被 1 或 2 个甲基取代,

2-氧代-吗啉代基团, 其在4位被甲基、乙基或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述, 且每一情况中的上述2-氧代-吗啉基与基团A的碳原子相连,

5 $R_{11}N(C_{1-2}$ -烷基)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, 以及

C和D其中表示H原子、甲氧基、乙氧基或2-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。

尤其是那些化合物其中

R_a 表示氢原子,

10 R_b 表示苯基、苄基或1-苯乙基, 其中在每种情况下苯核可以被 $R_1 - R_3$ 基团取代, 其中

R_1 和 R_2 , 可以相同或不同, 分别代表H、F、Cl或Br原子,

甲基、三氟甲基、甲氧基、乙炔基或氰基, 和

R_3 表示H原子,

15 R_c 和 R_d 每一情况均表示H原子,

X表示氮原子,

A和B都表示H原子、甲氧基、乙氧基、2-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。

20 C表示 $-O-C_{1-4}$ -亚烷基或 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2$, 其中每一情况中的上述基团的氧原子与二环杂芳环相连,

D表示 R_6O-CO -亚烷基- NR_5 , 其中亚烷基部分, 为直链且含1或2个碳原子, 它另外可被 R_6O-CO -或 R_6O-CO -甲基取代, 其中

R_5 表示H原子,

可被 R_6O-CO 取代的 C_{1-2} -烷基,

25 从2位起被羟基取代的 C_{2-4} -烷基,

C_{3-6} -环烷基或 C_{3-6} -环烷基甲基, 和

R_6 表示H原子,

C_{1-6} -烷基、环戊基、环戊基甲基、环己基、环己基甲基、苯基、苄基、5-2,3-二氢茚基、或 $R_gCO-O-(R_eCR_f)$ 基团, 其中

30 R_e 表示H原子或 C_{1-4} -烷基,

R_f 表示H原子, 以及

R_8 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，

吡咯烷基或哌啶子基，其被 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代，其中 R_6 如前所述，

- 5 吡咯烷基或哌啶子基，其被两个 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代，其中 R_6 如前所述，

哌嗪基，其在 4 位被 R_{10} 取代，且另外在环碳原子上被 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代，其中 R_6 如前所述，

R_{10} 表示 H 原子、甲基或乙基，

- 10 哌嗪基，其在 4 位被 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)$ -甲基或 $(R_7O-PO-R_9)$ -甲基取代，其中 R_6 如前所述，

R_7 和 R_8 ，可以相同或不同，在每一情况中表示 H 原子、甲基、乙基、苯基、苄基、5-2,3-二氢化茚基、或 $R_gCO-O-(R_eCR_f)$ 基团，其中

- 15 R_e-R_g 如前所述，

以及 R_9 表示甲基或乙基，

哌嗪基，其在 4 位被 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代，且另外在环碳原子上被 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代，其中 R_6 如前所述，

吗啉代基，其被 R_6O-CO -或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代，而 R_6 如前所述，

- 20 吡咯烷基或哌啶基，其在 1 位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基、二- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基、 $(R_7O-PO-OR_8)$ -甲基或 $(R_7O-PO-R_9)$ -甲基取代，其中 R_6-R_9 如前所述，
2-氧代-吗啉代基团，其可被 1 或 2 个甲基取代，

2-氧代-吗啉代基团，其在 4 位被甲基、乙基或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基取代，其中 R_6 如前所述，且每一情况中的上述 2-氧代-吗啉基与基团 C 的碳原子相

- 25 连，或者

$R_{11}N(C_{1-2}\text{-烷基})$ 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。

其互变异构体、立体异构体及其盐，

最优选的具有通式 I 的二环杂环化合物是那些其中

- 30 R_a 表示氢原子，

R_b 表示苯基，其中在每种情况下苯核可以被 R_1-R_3 基团取代，其中

- R_1 和 R_2 , 可以相同或不同, 每个分别代表 H、F、Cl 或 Br 原子, 且
 R_3 表示 H 原子,
 R_c 和 R_d 每一情况均表示 H 原子,
X 表示氮原子,
- 5 A 表示 $-O-C_{1-4}$ -亚烷基或 $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2$, 其中每一情况中的上述基团的氧原子与二环杂芳环相连,
B 表示 $R_6O-CO-CH_2-NR_5$, 其中
 R_5 表示 H 原子或可被 R_6O-CO 取代的甲基,
从 2 位起被羟基取代的 C_{2-4} -烷基, 和
- 10 R_6 表示 H 原子、甲基或乙基,
吡咯烷基或哌啶子基, 其被 R_6O-CO 取代, 其中 R_6 如前所述,
哌嗪基, 其在 4 位被 $R_6O-CO-CH_2$ 或二- $(R_6O-CO)-C_{1-3}$ -烷基取代, 其中 R_6 如前所述,
吡咯烷基或哌啶基, 其在 1 位被 $R_6O-CO-CH_2$ 取代, 其中 R_6 如前所述,
- 15 可被 1 或 2 个甲基取代的 2-氧代-吗啉代基团, 或
 $R_{11}N(C_{1-2}$ -烷基)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。
C 和 D 都表示甲氧基、 C_{4-6} -环烷氧基或 C_{3-6} -环烷基甲氧基。
尤其是那些化合物, 其中
- 20 R_a 表示氢原子,
 R_b 表示苯基, 其中在每种情况下苯核可以被 $R_1 - R_3$ 基团取代, 其中
 R_1 和 R_2 , 可以相同或不同, 分别代表 H、F、Cl 或 Br 原子, 且
 R_3 表示 H 原子,
- 25 R_c 和 R_d 每一情况均表示 H 原子,
X 表示氮原子,
A 和 B 都表示 C_{4-6} -环烷氧基或 C_{3-6} -环烷基甲氧基,
C 表示 $-O-CH_2-CH_2$, 其中上述基团的氧原子与二环杂芳环相连,
D 表示 $R_6O-CO-CH_2-NR_5$, 其中
- 30 R_5 表示从 2 位起被羟基取代的 C_{2-4} -烷基, 和
 R_6 表示甲基或乙基,

2-氧代-吗啉代基团, 其可被 1 或 2 个甲基取代, 或

$R_{11}N(C_{1-2}\text{-烷基})$ 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。

其互变异构体、立体异构体及其盐。

5

下列特别优选的通式 I 化合物是实施例所述的:

(1) 4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-6-{3-[4-(甲氧基羰基-甲基)-哌嗪基]丙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉,

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

(3) (S)-4-[(3-溴苯基氨基)-6-[3-(2-甲氧基羰基-吡咯烷-1-基)丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉,

(4) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-2-羟基-丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉,

(5) (S)-4-[(3-溴苯基氨基)-6-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-吡咯烷-2-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉, 和

(6) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[1,2 二(甲氧基羰基)-乙基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉。

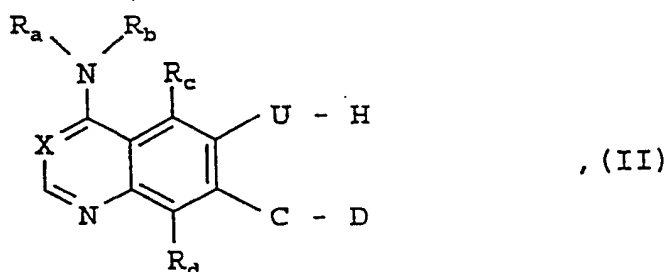
及其盐。

20

例如, 通式 I 的化合物可以通过下面的几种方法制备:

a) 将通式 II 的化合物

25



其中

30

$R_a - R_d$, C, D 和 X 如前文所定义, 和

U代表氧原子或 R_4N 基团, 其中 R_4 如前文所定义, 与通式III的化合物反

应



其中

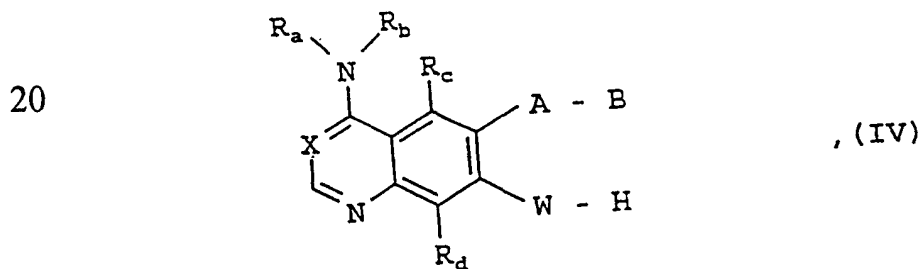
B 如前文所定义,

- 5 A' 表示上述的基团 A 中提到的可被取代或不被取代的亚烷基、环亚烷基、亚烷基 - 环亚烷基、或亚烷基 - 环亚烷基 - 亚烷基部分之一, 其通过氧原子或 R_4N 基团与杂芳基相连, 且

Z_1 表示离去基团例如卤原子或磺酰氧基基团例如氯或溴原子, 甲磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基基团。

- 10 该反应在一种溶剂或溶剂的混合物例如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、环丁砜、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯 / 四氢呋喃或二噁烷中, 适当地在叔有机碱例如三乙胺、吡啶、或 2-二甲基氨基吡啶的存在下, 在 N-乙基 - 二异丙胺(Hunig's 碱)的存在下可选择地进行, 其中这些有机碱可其中用作溶剂, 或者在无机碱例如碳酸钠、碳酸钾或氢氧化钠溶液的存在下, 适合在 -20 到 200°C 的温度下进行, 优选在 0 到 150°C 下进行。

b) 将通式IV的化合物



其中

- 25 $R_a - R_d$, A, B和X如前文所定义, 且

W 代表氧原子或 R_4N 基团, 其中 R_4 如前文所定义, 与通式V的化合物反应



其中

- 30 D 如前文所定义,

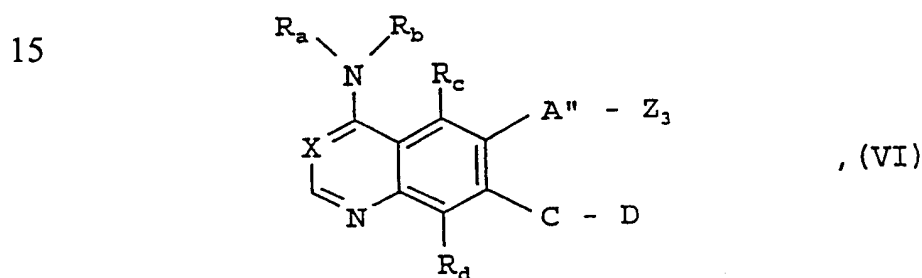
C' 表示上述的基团 C 中提到的可被取代或不被取代的亚烷基、环亚烷基、亚烷基 - 环亚烷基、或亚烷基 - 环亚烷基 - 亚烷基部分之一, 其通过氧

原子或 R_4N 基团与杂芳基相连, 且

Z_2 表示离去基团例如卤原子或磺酰氧基基团例如氯或溴原子, 甲磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基基团。

该反应在一种溶剂或溶剂的混合物例如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、环丁砜、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷中, 适当地在叔有机碱例如三乙胺、吡啶、或 2-二甲基氨基吡啶的存在下, 在 N-乙基-二异丙胺(Hunig's 碱)的存在下可选择地进行, 其中这些有机碱可其中用作溶剂, 或在无机碱例如碳酸钠、碳酸钾或氢氧化钠溶液的存在下或者在碱金属或碱土金属醇盐例如乙醇钠或叔丁醇钾存在下, 适合在 -20 到 200°C 的温度下进行, 优选在 0 到 150°C 下进行。

c) 为了制备其中 A 如前文所述但不是氧原子和 $-NR_4$ 基团的通式 I 化合物, 将式 VI 的化合物



20 其中

$R_a - R_d$, C, D 和 X 如前文所定义, 和

A'' 代表除了氧原子或 R_4N 基团外的前文定义的 A 基团, 以及

Z_3 表示离去基团例如卤原子或磺酰氧基基团例如氯或溴原子, 甲磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基基团或与相邻的烃基上的氢原子一起表示一氧原子, 与通式 VII 的化合物反应



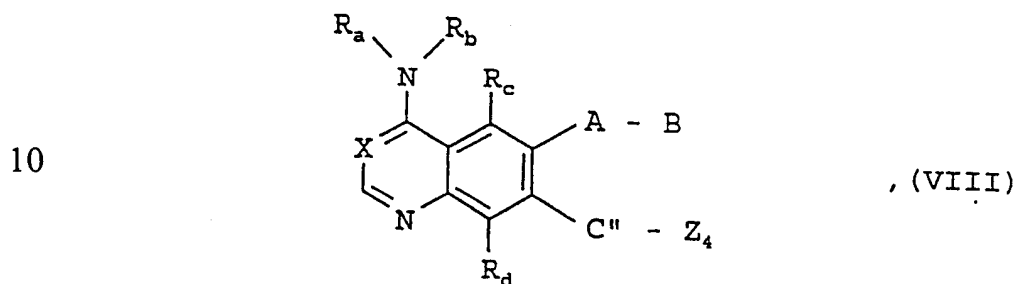
其中

B 如前文所定义。

该反应在一种溶剂或溶剂的混合物例如乙腈、乙醇、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、环丁砜、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷中, 可选择地在叔有机叔碱例如三乙胺、吡啶、或 2-二甲基氨基吡啶的存在下, 在 N-乙基-二异丙胺(Hunig's 碱)的存在下可选择地进行, 其中

这些有机碱可其中用作溶剂,或在无机碱例如碳酸钠、碳酸钾或氢氧化钠溶液的存在下,或在碱金属醇盐或碱土金属醇盐例如乙醇钠或叔丁醇钾存在下,适合在-20到200℃的温度下进行,优选在0到150℃下进行。

- 5 d) 为了制备其中C如前文所述但不是氧原子和-NR₄基团的通式I化合物,将通式VIII的化合物



其中

C'' 代表除了氧原子或 R₄N 基团外的前文定义的 C 基团,

- 15 Z₄ 表示离去基团例如卤原子或磺酰氧基基团例如氯或溴原子,甲磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基基团,或与相邻的烃基上的氢原子一起表示一氧原子,与通式 IX 的化合物反应:



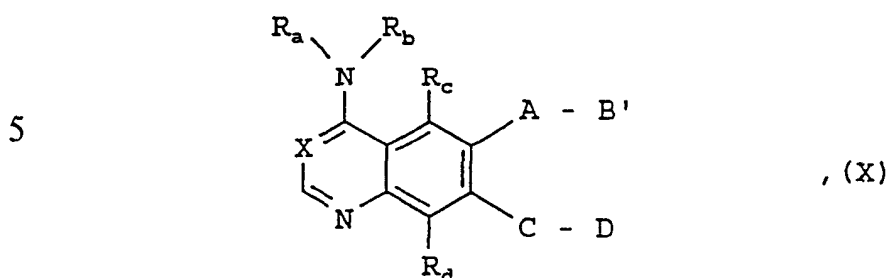
其中 D 如前文所定义。

- 20 该反应在一种溶剂或溶剂的混合物例如乙腈、乙醇、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、环丁砜、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷中,可选择地在叔有机碱例如三乙胺、吡啶、或 2-二甲基氨基吡啶的存在下,在 N-乙基-二异丙胺(Hunig's 碱)的存在下可选择地进行,其中这些有机碱可其中用作溶剂,或在无机碱例如碳酸钠、碳酸钾或氢氧化钠溶液
- 25 的存在下,或在碱金属醇盐或碱土金属醇盐例如乙醇钠或叔丁醇钾存在下,适合在-20到200℃的温度下进行,优选在0到150℃下进行。

- e) 为了制备其中B表示R₆O-CO-亚烷基-NR₅的通式I化合物,其中亚烷基部分(为直链并含有1-6个碳原子)还可被一或两个C₁₋₂-烷基基团或被R₆O-CO或R₆O-CO-C₁₋₂-烷基基团、在4位被R₆O-CO-C₁₋₄-烷基或双-(R₆O-CO)-C₁₋₄-烷基取代的哌嗪基或高哌嗪基或在1位被R₆O-CO-C₁₋₄-烷基或双-(R₆O-CO)-C₁₋₄-烷基取代吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂革基取代,其中在每种
- 30

情况下 R_5 和 R_6 如前文所定义, 该方法是:

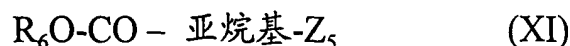
将通式X的化合物



其中

10 $R_a - R_d, A, C, D$ 和 X 如前文所定义, 且

B' 表示 R_5NH 基团其中 R_5 如前文所定义、在4位未取代的哌嗪基或高哌嗪基、在1位未取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基, 与通式XI的化合物反应



15 其中,

亚烷基部分(为直链并含有1-6个碳原子)还可被一或两个 C_{1-2} -烷基基团或 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基基团取代, 其中在每种情况下 R_6 如前文所定义, 且 Z_5 表示可替换的基团例如卤原子或取代的磺酰氧基基团例如氯或溴原子, 甲磺酰氧基, 丙磺酰氧基, 苯磺酰氧基或苄磺酰氧基基团。

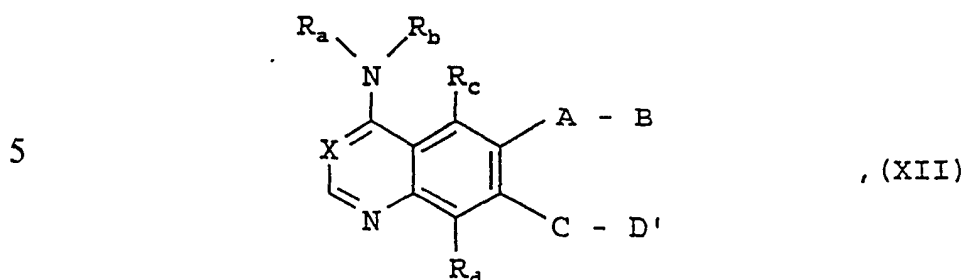
20 该反应在一种溶剂或溶剂的混合物例如乙腈、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、环丁砜、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷中, 适当地在叔有机碱例如三乙胺、吡啶、或2-二甲基氨基吡啶的存在下, 在 N -乙基-二异丙胺(Hunig's 碱)的存在下可选择地进行, 其中这些有机碱可其中用作溶剂, 或在无机碱例如碳酸钠、碳酸钾或氢氧化钠溶液的存在下, 适合

25 在-20到200℃的温度下进行, 优选在0到150℃下进行。

f) 为了制备其中 D 表示 R_6O-CO -亚烷基- NR_5 的通式I化合物, 其中亚烷基部分(为直链并含有1-6个碳原子)还可被一或两个 C_{1-2} -烷基基团或被 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基基团、在4位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或双- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基取代的哌嗪基或高哌嗪基或在1位被 $R_6O-CO-C_{1-4}$ -烷基或双- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -烷基取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂^革基取代, 其中在每种

30 情况下 R_5 和 R_6 如前文所定义, 该方法是:

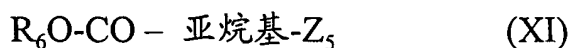
将通式 XII 的化合物



其中

$R_a - R_d$, A到C和X如前文所定义, 且

- 10 D' 表示 R_5NH 基团其中 R_5 如前文所定义、在 4 位未取代的哌嗪基或高哌嗪基、在 1 位未取代的吡咯烷基、哌啶基或六氢氮杂革基, 与通式 XI 的化合物反应,



其中

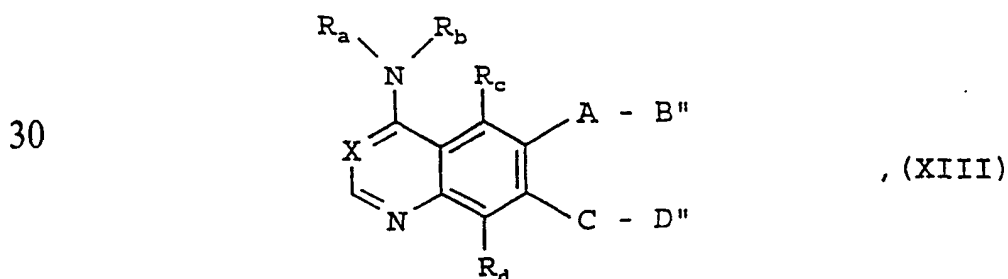
- 15 亚烷基部分为直链并含有 1-6 个碳原子, 还可被一或两个 C_{1-2} -烷基基团或 R_6O-CO 或 $R_6O-CO-C_{1-2}$ -烷基基团取代, 在每种情况下 R_6 如前文所定义, 且 Z_5 表示可替换的基团例如卤原子或取代的磺酰氧基基团, 例如氯或溴原子, 甲磺酰氧基, 丙磺酰氧基, 苯磺酰氧基或苄磺酰氧基基团。

- 20 该反应可选择地在一种溶剂或溶剂的混合物例如乙腈、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、二甲亚砷、环丁砷、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷中, 适当地在叔有机碱例如三乙胺或 N-乙基-二异丙胺(Hunig's 碱)的存在下进行, 其中这些有机碱可其中用作溶剂, 或在无机碱例如碳酸钠、碳酸钾或氢氧化钠溶液的存在下, 适合在 -20 到 200°C 的温度下进行, 优选在 0 到 150°C 下进行。

25

g) 为了制备其中至少一个 R_6 到 R_8 基团表示氢原子的通式 I 化合物,

将通式 XIII 的化合物



其中

$R_a - R_d$, A, C和X如前文所定义,

B"和 D" 具有与前文中 B 和 D 相同的定义, 前提是至少一个 B"或 D"基团含有 R_6O-CO 、 $(R_7O-PO-OR_8)$ 或 $(R_7O-PO-R_9)$ 基团, 其中 R_9 如前文所定义, 且至少一个 $R_6 - R_8$ 基团不代表氢原子, 通过水解、用酸处理、热解或氢解转化为通式 I 的化合物, 其中至少一个 $R_6 - R_8$ 基团代表氢原子。

水解适合在酸例如盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、或其混合物的存在下进行, 或在碱例如氢氧化锂、氢氧化钠、或氢氧化钾的存在下, 在适宜的溶剂例如水、水/甲醇、水/乙醇、水/异丙醇、甲醇、乙醇、水/四氢呋喃、或水/二噁烷中, 在-10 和 120℃的温度之间, 例如在室温与反应混合物的沸点温度之间进行。

如果式 X 的化合物的 B"或 D"含有例如叔丁氧羰基基团, 该叔丁基基团可以用酸例如三氟醋酸、甲酸、对甲苯磺酸、硫酸、盐酸、磷酸或多磷酸处理, 可选择地在惰性溶剂例如二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯、二乙醚、四氢呋喃或二噁烷中进行裂解, 优选在-10 和 120℃的温度之间, 例如在 0 - 60℃的温度之间进行, 或通过热解, 可选择地在惰性溶剂例如二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯、二乙醚、四氢呋喃或二噁烷中且优选在催化量的酸例如对甲苯磺酸、硫酸、磷酸或多磷酸的存在下, 优选在所用溶剂的沸腾温度下, 例如在 40 - 120℃的温度之间进行。在上述所提到的反应条件下, 任何存在的 N-叔丁氧基羰基氨基或 N-叔丁氧基羰基亚氨基基团都可以转变为相应的氨基或亚氨基基团。

如果式 X 的化合物的 B"或 D"含有例如苄氧羰基基团, 该苄基基团也可以在氢化催化剂例如钨/碳的存在下, 在适宜的溶剂例如甲醇、乙醇、乙醇/水、冰醋酸、乙酸乙酯、二噁烷或二甲基甲酰胺中, 优选在 0 到 50℃的温度之间, 例如在室温下, 在 1 - 5 巴的氢气压力下氢化裂解。在氢解中, 其它基团可其中发生转化, 例如硝基转变为氨基, 苄氧基转变为羟基, 而 N-苄基氨基, N-苄基亚氨基, N-苄氧基羰基氨基或 N-苄氧基羰基亚氨基基团转变为相应的氨基或亚氨基基团。

如果得到的本发明通式 I 的化合物含有羧基或羟基磷酸基基团, 该化合物可以通过酯化转变为相应的通式 I 的酯或

如果得到本发明通式 I 的化合物, 其中 B 或 D 表示可被或不被取代的 N-(2-羟基乙基)-甘氨酸或 N-(2-羟基乙基)-甘氨酸酯基团, 这些化合物可以通

过环化作用转变为相应的 2-氧代吗啉代化合物。

- 随后的酯化作用是在溶剂或溶剂的混合物例如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、苯、甲苯、氯苯、四氢呋喃、苯/四氢呋喃或二噁烷中或特别有利地在相应的醇中可选择地进行，可选择地在酸例如盐酸的存在下或在脱水剂的存在下，例如在氯甲酸异丁酯、亚硫酸氯、三甲基氯硅烷、硫酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、三氯化磷、五氧化磷、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-苯并三唑的存在下，且还可选择地在 4-二甲基氨基吡啶、N,N'-羰基二咪唑、或三苯基膦/四氯化碳的存在下，适合在 0 到 150℃ 的温度之间，优选在 0 到 80℃ 的温度之间进行。
- 10 随后酯的形成也可以通过下面的反应进行，即将含有羧基或羟基磷酰基的化合物与相应的烷基卤化物反应。

随后的分子内环化是在溶剂或溶剂的混合物例如乙腈、二氯甲烷、四氢呋喃、二噁烷或甲苯中，在酸例如盐酸或对甲苯磺酸的存在下，在 -10 到 120℃ 的温度之间可选择地进行。

- 15 在前面描述的反应中，任何出现的反应基团例如羟基、羧基、膦酰基、O-烷基-膦酰基、氨基、烷基氨基或亚氨基，都可在反应中通过常规的保护基加以保护，该保护基在反应后又可以断开。

例如，羟基的保护基可为三甲基硅基、乙酰基、苯甲酰基、甲基、乙基、叔丁基、三苯甲氧基、苄基、或四氢吡喃基，

- 20 羧基的保护基可为三甲基硅基、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基团例如甲基、乙基、异丙基或正丙基、苄基或苄基，且

- 25 氨基、烷基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、甲氧基苄基、或 2,4-二甲氧基苄基，此外，氨基的保护基为邻苯二甲酰基团。

- 所使用的任何保护基可在随后的过程中断开，例如通过在含水溶剂中水解，例如，在水、异丙醇/水、乙酸/水、四氢呋喃/水、或二噁烷/水中，在酸例如三氟乙酸、盐酸或硫酸的存在下，或在碱金属碱例如氢氧化钠或氢氧化钾的存在下，或在质子惰性的溶剂例如在三甲基碘硅烷的存在下水解，
- 30 在 0 到 120℃ 的温度之间，优选在 10 到 100℃ 的温度之间进行。

但是，苄基、甲氧基苄基或苄氧基羰基则在催化剂例如钨/碳的存在下，

在适宜的溶剂例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、或冰醋酸中与氢进行氢化裂解，可选择地在添加一种酸例如盐酸的条件下，在 0 到 100℃ 的温度之间，但优选在 20 到 60℃ 的温度之间，在 1-7 巴的氢气压力下，优选在 3-5 巴的氢压下氢化裂解。然而，2,4-二甲氧基苄基优选在三氟乙酸中在苯甲醚的存在下裂解。

叔丁基或叔丁氧羰基优选通过用酸例如三氟乙酸或盐酸处理而裂解，或用三甲基碘硅烷处理而裂解，可选择地使用溶剂例如二氯甲烷、二噁烷、甲醇或二乙醚。

三氟乙酰基优选通过用酸例如盐酸而裂解，可选择地在溶剂例如乙酸的存在下，在 50 到 120℃ 的温度下进行，或用氢氧化钠溶液处理，可选择地在溶剂例如四氢呋喃的存在下在 0 到 50℃ 的温度下进行裂解。

邻苯二甲酰基优选在胍或伯胺例如甲胺、乙胺或正丁胺的存在下，在溶剂例如甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯/水或二噁烷中，在 20 到 50℃ 的温度下裂解。

单一的烷基可用例如碘化钠从 O,O'-二烷基膦酰基中裂解，在溶剂例如丙酮、甲乙酮、乙腈或二甲基甲酰胺中，在 40 到 150℃ 的温度下，优选在 60 到 100℃ 的温度下进行。

使用三甲基碘硅烷、三甲基溴硅烷或三甲基氯硅烷/碘化钠，两个烷基均可从 O,O'-二烷基膦酰基中裂解，例如，在溶剂如二氯甲烷、氯仿或乙腈中，在 0℃ 至反应混合物的沸腾温度之间，但优选在 20℃ 到 60℃ 的温度下进行。

此外，得到的通式 I 的化合物可拆分成它们的对映体和 / 或非对映异构体，如前面所述。因此，例如，顺 / 反混合物可拆分成它们的顺式或反式异构体，且具有至少一个旋光活性的碳原子的化合物可被分离成它们的对映体。

因此，例如顺 / 反混合物可通过色谱法拆分成它们的顺式或反式异构体，得到的以外消旋物存在的通式 I 的化合物可通过本身已知的方法分离(参考 Allinger N. L. 和 Eliel E. L. I 在 "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971 中所述)成它们的光学对映体，而具有至少 2 个不对称碳原子的通式 I 的化合物可根据它们的物理 - 化学性质的差异使用本身已知的方法例如通过色谱法和 / 或部分结晶法，拆分成它们的非对映异构体，并且，如果这些化合物以外消旋的形式得到的话，它们可随后被拆分成上述的对映

体。

对映体优选通过在手性相的柱分离法分离，或通过从光学活性溶剂中重结晶而分离，或通过光学活性物质反应而分离，该活性物质与外消旋化合物特别是酸及活化的衍生物或其醇，形成盐或衍生物例如酯或酰胺，例如根据它们的溶解性的不同，分离这样得到的盐或衍生物的非对映体混合物，其中游离的对映体可从纯的非对映异构体的盐或衍生物中通过适宜的试剂的作用而被释放出来。通常使用的光学活性酸例如 D- 和 L-构型的酒石酸或二苯甲酰基酒石酸、二-O-甲苯酰基酒石酸、苹果酸、杏仁酸、樟脑磺酸、谷氨酸、天门冬氨酸、或奎尼酸。光学活性醇例如可以是(+) 或(-)-薄荷醇和例如酰胺中光学活性酰基可以是(+)-或 (-)-薄荷基氧基羰基。

此外，通式 I 的化合物可与无机或有机酸反应转变为它们的盐，特别是用于药学用途转变为生理上可接受的盐。可用于此用途的酸包括，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。

此外，如果如此得到的通式 I 的新化合物含有羧基、羟基磷酰基、磺基或 5-四唑基基团，如果需要的话，则它们可随后与无机或有机碱反应转变为它们的盐，特别是用于药学用途转变为生理学可接受的盐。用于此用途的碱包括例如氢氧化钠、氢氧化钾、精氨酸、环己胺、乙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺。

用作起始原料的通式 II - XIII 的化合物在一些情况下是文献中已知的，或可通过文献已知的方法得到（参见实施例 I 到 XVI）。

如前文所述，本发明的通式 I 化合物和它们的生理上可接受的盐具有有价值的药理学性质，特别是由表皮生长因子受体(EGF-R)介导的对信号转导的抑制作用，而这种作用是按如下实现的，例如通过抑制配体结合、受体二聚作用或酪氨酸激酶本身实现。它也可能阻塞信号到位于其下的组分的传输。

这些新化合物的生物学性质的研究如下：

可用表达人类的 EGF-R 细胞来证明 EGF-R 介导的信号传输的抑制作用，该细胞的存活和增殖依赖于 EGF 或 TGF- α 的刺激。在此使用了来源依赖于白介素-3(IL-3)的一种鼠源性细胞系，其被基因修饰以表达功能性人类 EGF-R。因此这些已知作为 F/L-HERc 的细胞的增殖可被鼠 IL-3 或被 EGF 刺激（参见 von Ruden, T. 等人在《胚胎学杂志》7, 2749-2756 (1988) 和 Pierce, J. H.等人在《科学》，239, 628-631 (1988)中的描述）。

用于 F/L-HERc 细胞的起始原料为细胞系 FDC-P₁, 其制备如 Dexter, T. M. 等人在《实验医学杂志》(J. Exp. Med.) 152, 1036-1047 (1980)中所述。或者, 然而也可使用其它生长因子依赖性细胞(参见, 例如 Pierce, J. H. 等人在《科学》(Science), 239, 628-631 (1988), Shibuya, H.等人在《细胞》(Cell) 70, 57-67 (1992)和 Alexander, W. S. 等人在《胚胎学杂志》(EMBO J.) 10, 3683-3691 (1991)中的描述)。为表达人类 EGF-R cDNA (参见 Ullrich, A. 等人在《自然》(Nature), 309, 418-425 (1984)中的描述), 可使用重组逆转录病毒, 如 von R~den, T. 等人在《胚胎学杂志》(EMBO J.) 7, 2749-2756 (1988)中所描述, 除了逆转录病毒的载体 LXS_N (参见 Miller, A. D. 等人在《生物技术》(BioTechniques), 7, 980-990 (1989)中的描述)用于 EGF-R cDNA 的表达, 细胞系 GP+E86 (参见 Markowitz, D. 等人在《病毒学杂志》(J. Virol.) 62, 1120-1124 (1988)中的描述)用作包装细胞。

按如下进行试验:

将 F/L-HERc 细胞在 RPMI/1640 培养基(Biowhittaker)中, 用 10 % 胎牛血清(FCS, Boehringer Mannheim)、2 mM 谷氨酰胺(BioWhittaker)、标准抗生素和 20 ng/ml 人类 EGF (Promega)补充, 于 37℃和 5 % CO₂ 下培养。为研究本发明的化合物的抑制活性, 在上述的培养基(200 μl)中, 在 96 - 孔盘中将每孔 1.5 x 10⁴ 个细胞培养成三份, 用 EGF (20 ng/ml) 或鼠的 IL-3 刺激细胞增殖。所用的 IL-3 是从细胞系 X63/0 mIL-3 (参见 Karasuyama, H. 等人在《欧洲免疫学杂志》(Eur. J. Immunol.) 18, 97-104 (1988)中的描述)的培养上清液中获得的。将本发明的化合物溶解在 100 % 的二甲亚砷(DMSO)中, 并加入到不同稀释度的培养物中, 最大 DM50 浓度为 1 %。培养物在 37℃下培养 48 小时。

为了测定本发明的化合物的抑制活性, 相关的细胞数目以 O.D. 为单位、用细胞滴度 96TM 含水非放射性细胞增殖测定法(Promega)测定。相关的细胞数目以对比细胞的百分数(没有抑制剂的 F/LHERc 细胞)计算, 而以 50% (IC₅₀)表示的抑制细胞增殖的活性物质的浓度可从此演化得来。得到的结果如下:

化合物 (实施例编号)	EGF-依赖的增殖的抑制 IC ₅₀ [nM]
1	46
1(2)	20
2	230
2(1)	39
3	45
3(1)	100
3(2)	70
3(4)	77
4	33

因此, 本发明的通式 I 的化合物通过酪氨酸激酶抑制信号的转导, 如人类 EGF 受体的实例所示, 因此可用于治疗由酪氨酸激酶机能亢进导致的病理生理学过程。这些疾病例如良性或恶性肿瘤, 特别是起源于上皮或神经上皮的肿瘤, 血管内皮细胞的转移和异常的增生(新血管生成)。

5 本发明的化合物也可用于预防和治疗气道和肺的疾病, 这些疾病伴随着由酪氨酸激酶刺激而导致的粘液生成的增加或改变, 例如气道的炎症性的疾病, 例如慢性支气管炎、慢性阻塞性支气管炎、哮喘、支气管扩张、变应性的或非变应性的鼻炎或窦炎、胞囊的纤维化、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺失、或咳嗽、肺气肿、肺纤维化、以及过度性的气道。

10 本发明的化合物也适用于治疗与酪氨酸激酶的断裂活性有关的胃肠道和胆管和胆囊疾病, 例如, 可在慢性炎症性改变中发现, 例如胆囊炎、局限性肠炎、溃疡性结肠炎、和胃肠道的溃疡, 或例如可发生在与分泌物增加有关的胃肠道的疾病, 例如巨大肥厚性胃炎、隐秘腺瘤及蛋白质丧失综合征、也可用于治疗鼻息肉和不同起源的胃肠道息肉, 例如大肠绒毛或腺瘤性息肉、还有家族性结肠息肉、加德纳综合症中的肠息肉、Peutz-Jeghers 综合症中的遍及整个胃肠道的息肉、炎症性假息肉、幼年性息肉、深层囊性结肠炎、和囊样肠积气症。

此外, 通式 I 的化合物及其生理上可接受的盐可用于治疗肾疾病, 特别在囊性变化中, 例如囊性肾; 用于治疗可在起源处特发或在综合症中发生的肾囊肿, 例如在 von-Hippel-Lindau 综合症中、在肾消耗病和海绵状肾中的结

核性硬化症；及其它由酪氨酸激酶异常功能导致的疾病，例如表皮过度增生症（牛皮癣）、炎性过程、免疫系统疾病、造血细胞的过度增生等。

本发明化合物由于其生物学性质，可以独自使用或与其它药理学活性化合物联合使用，例如用于肿瘤的治疗，可单独治疗或与其它抗肿瘤治疗剂联合使用，例如与拓扑异构酶抑制剂（例如依托泊苷）、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，顺铂、环磷酰胺、阿霉素）、激素拮抗剂（例如他莫昔芬）、代谢过程抑制剂（例如 5-FU 等）、细胞因子（例如干扰素）、抗体等合用。对于治疗呼吸道疾病，这些化合物可以独自使用或与其它气道治疗剂联合使用，例如含分泌溶素(secretolytic)、支气管溶素(broncholytic)和 / 或抗炎症的活性物质。对于治疗胃肠道区域的疾病，这些化合物也可以独自给药，或与一些物质联合给药，这些物质影响活动性或分泌作用或有抗炎作用。这些联合给药可以同时进行或顺序进行。

这些化合物可以独自给药或与其它活性物质联合给药，通过静脉内、皮下、肌肉、直肠内、腹膜内、或鼻内的途径给药，通过吸入或经皮或口服给药；而气雾剂特别适用于吸入给药。

用于医药用途的本发明化合物通常用于温血脊椎动物，特别是人类，按 0.01-100 mg/kg 体重的剂量，优选按 0.1-15 mg/kg 的剂量使用。将它们与一种或多种常规的惰性载体和 / 或稀释剂一起配制，例如与玉米淀粉、乳糖、葡萄糖、微晶纤维素、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例如硬脂肪、或常规盖仑制剂形式的其适宜混合物，例如普通或胞衣片剂、胶囊剂、粉剂、悬浮液、溶液、喷雾剂或栓剂。

下面的实施例用于对本发明进行举例说明，但不限制本发明。
起始化合物的制备：

实施例 I

4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-6-[3-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪基)-丙氧基]-7-甲氧基-2-喹唑啉

将 500 mg 4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-6-羟基-7-甲氧基-2-喹唑啉、600 mg 1-[3-(甲磺酰氧基)丙基]-4-叔丁氧基羰基-哌嗪(在三乙基胺存在下将 1-(3-羟丙基)-4-叔丁氧基羰基-哌嗪与甲磺酰酐反应制备而成)和 520 mg 碳酸钾置于 20 ml 二甲基甲酰胺中于 80℃ 搅拌 8 小时。再加入 300 mg 哌嗪基化合物

并于 80℃ 下继续搅拌 4 小时。通过蒸发浓缩该反应混合物、使残余物分在水和乙酸乙酯之间。通过蒸发浓缩有机相、并用乙酸乙酯通过硅胶柱上的色谱法纯化该残余物。

产率: 700 mg(理论值的 82%),

5 R_f 值: 0.29(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)

质谱: (M-H)=544, 546

按与实施例 I 类似的方法得到下列化合物:

(1) 4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-6-[3-(1-叔丁氧基羰基-4-哌嗪基)-丙氧基]-7-

10 甲氧基-喹唑啉

R_f 值: 0.70(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)

(2)(S)-4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[[1-(叔丁氧基羰基)-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7-

甲氧基-喹唑啉,

15 熔点: 178℃

质谱(ESI): m/z = 527, 529 [M-H]⁻

(3)(R)-4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[[1-(叔丁氧基羰基)-吡咯烷-2-基]甲氧基]-

7-甲氧基-喹唑啉,

20 R_f 值: 0.65(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)

质谱(EI): m/z = 528, 530 [M]⁺

(4)(S)-4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[[1-(叔丁氧基羰基)-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7-环戊氧基-喹唑啉,

25 R_f 值: 0.76(硅胶; 二氯甲烷/甲醇/浓缩氨水 = 90:10:0.1)

质谱(ESI): m/z = 555, 557 [M-H]⁻

(5)(S)-4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[[1-(叔丁氧基羰基)-吡咯烷-2-基]甲氧基]-7-环戊基甲氧基-喹唑啉,

30 熔点: 210 - 211.5℃

质谱(ESI): m/z = 569, 571 [M-H]⁻

实施例 II

4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-6-[3-(哌嗪基)-丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

5 将 5 ml 二氯甲烷中的 600 mg 4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-6-[3-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪基)丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉与 1.5 ml 三氟乙酸混合、并于室温下搅拌 2 小时。通过蒸发浓缩该反应混合物、并与 2N NaOH 混合。倾析掉粘性残余物，将残余物置于甲醇中，通过蒸发浓缩并用二乙醚研制。

产率：280 mg(理论值的 50%)，

R_f值：0.49(氧化铝；乙酸乙酯/甲醇/浓缩氨水 = 9:1:0.1)

10 质谱：(M+H)⁺=446, 448

按与实施例 II 类似的方法得到下列化合物：

(1) 4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-6-[3-(4-哌嗪基)-丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

R_f值：0.33(氧化铝；乙酸乙酯/甲醇/浓缩氨水 = 9:1:0.1)

15 质谱：(M+H)⁺=445, 447

(2)(S)-4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(吡咯烷-2-基)甲氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

熔点：143℃

质谱(ESI⁺): m/z = 429, 431 [M+H]⁺

20

(3)(R)-4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(吡咯烷-2-基)甲氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，

R_f值：0.21(硅胶；乙酸乙酯/甲醇/浓缩氨水 = 9:1:0.1)

(4)(S)-4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[(吡咯烷-2-基)甲氧基]-7-环戊氧基-喹
25 唑啉，

R_f值：0.18(硅胶；二氯甲烷/甲醇/浓缩氨水 = 90:10:0.1)

质谱(ESI⁻): m/z = 455, 457 [M-H]⁻

(5)(S)-4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[(吡咯烷-2-基)甲氧基]-7-环戊基甲氧
30 基-喹唑啉，

R_f值：0.36(硅胶；二氯甲烷/甲醇/浓缩氨水 = 90:10:0.1)

质谱(ESI^+): $m/z = 471, 473 [\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 III

N-(3-溴丙基)肌氨酸乙基酯和 N-(3-氯丙基)肌氨酸乙基酯

- 5 将 20 ml 乙腈中的 6.9 ml 1,3-二溴丙烷逐滴加入 50 ml 乙腈中的 2.4 g 盐酸肌氨酸乙基酯和 6 ml N-乙基-二异丙基胺中。在室温下搅拌过夜后, 通过蒸发浓缩该混合物, 使残余物分在乙酸乙酯和水之间。通过蒸发浓缩有机相、并通过硅胶柱上的色谱法纯化该残余物(乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)。

产率: 0.77 g,

- 10 R_f 值: 0.80(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)

质谱: $\text{M}^+ = 237, 239$ 和 $193, 195$

按与实施例 III 类似的方法得到下列化合物:

(1)(*S*)-N-(3-溴丙基)脯氨酸甲基酯和(*S*)-N-(3-氯丙基)脯氨酸甲基酯

- 15 R_f 值: 0.84(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)

质谱(EI): $m/z = 249, 251 [\text{M}]^+$ 和 $205, 207[\text{M}]^+$

(2)(*R*)-N-(3-溴丙基)脯氨酸甲基酯和(*R*)-N-(3-氯丙基)脯氨酸甲基酯

R_f 值: 0.84(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)

- 20 质谱(EI): $m/z = 249, 251 [\text{M}]^+$ 和 $205, 207[\text{M}]^+$

实施例 IV

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-溴甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 25 将 7.00 g 碳酸钾和 8.70 ml 二溴甲烷加入 350 ml 二甲基甲酰胺中的 3.50 g 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-羟基-7-甲氧基-喹唑啉中。于 85°C 搅拌该反应混合物 2 小时。然后通过蒸发浓缩该混合物、用甲醇搅拌油性残余物。对所形成的浅黄色沉淀物进行吸滤并干燥。

产率: 3.70 g(理论值的 81%),

R_f 值: 0.44(硅胶; 乙酸乙酯)

- 30 质谱(ESI^+): $m/z = 452, 454, 456[\text{M}+\text{H}]^+$

按与实施例 IV 类似的方法得到下列化合物:

(1) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(2-溴-乙氧基)-7-环戊氧基-喹唑啉

R_f 值: 0.74(硅胶; 二氯甲烷/甲醇/浓缩氨水 = 90:10:1)

质谱(ESI^-): $m/z = 478, 480, 482 [M-H]^+$

5

(2) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-(2-溴-乙氧基)-喹唑啉

R_f 值: 0.65(硅胶; 二氯甲烷/甲醇/浓缩氨水 = 90:10:0.1)

质谱(ESI^-): $m/z = 478, 480, 482 [M-H]^+$

10

实施例 V

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-羟基-7-甲氧基-喹唑啉

将 34.50 g 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-甲基羧氧基-7-甲氧基-喹唑啉与 35 ml 40% 氢氧化钠溶液混合。于室温下搅拌该反应混合物 3 小时。然后通过蒸发浓缩该混合物、将残余物置于水中并 2N 盐酸中和。对所形成的沉淀物进行

15

吸滤并于 50°C 在循环空气干燥器中干燥过夜。

产率: 28.30 g(理论值的 92%),

熔点: 299°C

质谱(ESI^+): $m/z = 346, 348 [M+H]^+$

20

按与实施例 V 类似的方法得到下列化合物:

(1) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-苄氧基-7-羟基-喹唑啉(该反应是用浓缩氨水在甲醇中进行的)

R_f 值: 0.54(硅胶; 二氯甲烷/甲醇 = 9:1)

质谱(ESI^+): $m/z = 396, 398 [M+H]^+$

25

(2) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-羟基-喹唑啉(该反应是用浓缩氨水在甲醇中进行的)

R_f 值: 0.53(硅胶; 二氯甲烷/甲醇/浓缩氨水 = 90:10:0.1)

质谱(ESI^+): $m/z = 374, 376 [M+H]^+$

30

实施例 VI

4-[(3-溴苯基)氨基]-6-甲基羧氧基-7-甲氧基-喹唑啉

将 13.0 ml 3-溴苯胺加入 600 ml 异丙醇中的 30.00 g 4-氯-甲基羧氧基-7-甲氧基-喹唑啉中。将该反应混合物回流约 4 小时。然后令该反应混合物冷却。对所形成的浅黄色沉淀物进行吸滤、用冷异丙醇彻底冲洗并干燥。

- 5 产率: 34.57 g(理论值的 75 %),
 熔点: 238°C
 质谱(ESI^+): $m/z = 388, 390[\text{M}+\text{H}]^+$

按与实施例 VI 类似的方法得到下列化合物:

- 10 (1) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-苄氧基-7-甲基羧氧基-喹唑啉
 熔点: 267 - 268°C
 质谱(ESI^+): $m/z = 438, 440 [\text{M}+\text{H}]^+$
- (2) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-甲基羧氧基-喹唑啉
- 15 R_f 值: 0.73(硅胶; 二氯甲烷/甲醇/浓缩氨水 = 90:10:0.1)
 质谱(ESI^+): $m/z = 416, 418 [\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 VII4-[(3-溴苯基)氨基]-6-环氧乙烷基甲氧基-7-甲氧基-喹唑啉

- 20 将 1.50 ml 表溴醇加入 50 ml 二甲基亚砷中的 5.00 g 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-羟基-7-甲氧基-喹唑啉和 4.75 g 碳酸钾中。将该反应混合物于 50°C 搅拌 2 天。然后用大约 150 ml 水稀释并进一步搅拌 2 小时。对所形成的沉淀物进行吸滤、并用乙酸乙酯作洗脱液通过硅胶柱上的色谱法进行纯化。
- 产率: 850 mg(理论值的 15 %),
- 25 熔点: 230-245°C
 质谱(ESI^+): $m/z = 402, 404[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 VIII2-(哌嗪-1-基)-琥珀酸二甲酯二盐酸盐

- 30 在 4.00 g 钯(10%活性炭)存在下于室温使 8.70 g 2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-琥珀酸二甲酯在 100 ml 甲醇和 4.50 ml 浓盐酸的混合物中氢化, 直至得到计算

量的氢(约 1 小时)。然后通过吸滤去除催化剂并通过蒸发浓缩滤液。剩下的是一种白色凝胶样固体。

产率: 4.18 g

R_f 值: 0.80(反相现成的 TLC 平板(E. Merck); 乙腈/水/三氟乙酸 = 1:1:1)

5 质谱(ESI^+): $m/z = 231 [M+H]^+$

按与实施例 VIII 相似的方法得到下列化合物:

(1) 3-(哌嗪-1-基)-戊二酸二甲酯二盐酸盐

R_f 值: 0.80(反相现成的 TLC 平板(E. Merck), 乙腈/水/三氟乙酸 = 1:1:1)

10 质谱(ESI^+): $m/z = 254 [M+H]^+$

实施例 IX:

2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-琥珀酸二甲酯

将 7.22 ml 马来酸二甲酯加入 15 ml 二噁烷中的 10.0 ml N-苄基-哌嗪中。

15 在室温下将该反应混合物搅拌半小时。然后再将混合物回流约 3 小时。通过吸滤去除催化剂并通过蒸发浓缩滤液。剩下的是一种白色凝胶样固体。将处理用的该反应混合物蒸发至干。留下一种慢慢地结晶的桔黄色油。

产率: 21.3 g(粗制品)

R_f 值: 0.85(硅胶; 二氯甲烷/甲醇/浓缩氨水溶液 = 90:10:0.5)

20 质谱(EI): $m/z = 320 [M]^+$

按与实施例 IX 相似的方法得到下列化合物:

(1) 3-(4-苄基-哌嗪-1-基)-戊二酸二甲酯(与戊二酸二甲酯反应)

R_f 值: 0.49(硅胶, 环己烷/乙酸乙酯 = 1:1)

25 质谱(EI): $m/z = 334 [M]^+$

实施例 X

4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-羟基-7-环戊氧基-喹唑啉

30 将 10 ml 四氟乙酸加入 1.95 g 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-苄氧基-7-环戊氧基-喹唑啉中、在室温下将所得到的深棕色溶液搅拌过夜。再加入 5 ml 三氟乙酸并在 50℃搅拌该混合物约 2.5 小时直至反应完成。真空浓缩该反应混

合物、用水稀释、并通过加入浓氨水将 pH 调至 8-9。用空吸过滤掉沉淀物，用水冲洗，并于 60℃ 真空干燥。

产率: 1.45 g(理论值的 92 %),

R_f 值: 0.56(硅胶, 二氯甲烷/甲醇 = 9:1)

5 质谱(ESI⁻): m/z = 372, 374[M-H]⁻

按与实施例 X 类似的方法得到下列化合物:

(1) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-羟基-7-环戊基甲氧基-喹唑啉

R_f 值: 0.73(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水 = 90:10:0.1)

10 质谱(ESI⁻): m/z = 386, 388[M-H]⁻

实施例 XI

4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-苄氧基-7-环戊氧基-喹唑啉

15 将 0.65 ml 溴环戊烷加入 6 ml N,N-二甲基甲酰胺中的 2.30 g 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-苄氧基-7-羟基-喹唑啉和 6.00 g 碳酸钾中、在室温下将反应混合物搅拌 18 小时。另外加入 3.00 g 碳酸钾和 4 滴溴环戊烷, 并在 50℃ 搅拌所得到的混合物 2.5 小时。将该反应混合物分配在乙酸乙酯和水之间, 并用乙酸乙酯提取含水层。用浓氯化钠水溶液冲洗混合的有机提取物, 经硫酸镁干燥并真空浓缩。用甲醇研制油性残余物, 过滤掉所得到的固体沉淀物,

20 用冷甲醇冲洗, 真空干燥。

产率: 2.09 g(理论值的 77 %),

R_f 值: 0.63(硅胶, 二氯甲烷/甲醇 = 9:1)

质谱(ESI⁻): m/z = 462, 464[M-H]⁻

25 按与实施例 XI 类似的方法得到下列化合物:

(1) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-苄氧基-7-环戊基甲氧基-喹唑啉

R_f 值: 0.84(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水 = 90:10:1)

质谱(ESI⁺): m/z = 478, 480[M+H]⁺

30 实施例 XII

4-氯-6-苄氧基-7-甲基羧氧基-喹唑啉

在 N,N-二甲基甲酰胺存在下由 6-苄氧基-7-甲基羧氧基-3H-喹唑啉-4-酮与亚硫酸氯反应制备。

产率：理论值的 98 %，

R_f值：0.86(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水 = 90:10:0.1)

5

按与实施例 XII 类似的方法得到下列化合物：

(1) 4-氯-6-环戊氧基-7-甲基羧氧基-喹唑啉

R_f值：0.69(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水 = 90:10:0.1)

10

实施例 XIII

6-苄氧基-7-甲基羧氧基-3H-喹唑啉-4-酮

在吡啶中由 6-苄氧基-7-羟基-3H-喹唑啉-4-酮与乙酰反应制备。

产率：理论值的 68 %，

熔点：231-233 °C

15

质谱(ESI⁺):m/z = 309[M-H]⁺

按与实施例 XIII 类似的方法得到下列化合物：

(1) 6-环戊氧基-7-甲基羧氧基-3H-喹唑啉-4-酮

R_f值：0.57(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水 = 90:10:0.1)

质谱(ESI⁺):m/z = 287[M-H]⁺

20

实施例 XIV

6-苄氧基-7-甲基羧氧基-3H-喹唑啉-4-酮

在乙醇中由 2-氨基-4-羟基-5-苄氧基-苯甲酸与甲脒醋酸盐反应制备。

产率：理论值的 72 %，

25

R_f值：0.45(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水 = 90:10:0.1)

质谱(ESI⁺):m/z = 267[M-H]⁺

按与实施例 XIV 类似的方法得到下列化合物：

(1) 6-环戊氧基-7-羟基-3H-喹唑啉-4-酮

30

R_f值：0.42(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水 = 90:10:0.1)

质谱(EI):m/z = 246[M]⁺

实施例 XV2-氨基-4-羟基-5-苄氧基-苯甲酸

在甲醇中由2-硝基-4-羟基-5-苄氧基-苯甲酸与阮内镍进行催化氢化作用

5 制备。

产率：理论值的 71%，

R_f 值：0.53(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水 = 90:10:0.1)

质谱(ESI⁻): m/z = 258[M-H]⁻

10 按与实施例 XV 类似的方法得到下列化合物：

(1) 2-氨基-4-羟基-5-环戊氧基-苯甲酸

R_f 值：0.38(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水 = 90:10:0.1)

质谱(ESI⁻): m/z = 236[M-H]⁻

15 实施例 XVI

2-硝基-4-羟基-5-苄氧基-苯甲酸

将 4.8 g 钠分批加入 120 ml 在冰水浴中冷却的二甲亚砷中的 20.30 g 6-硝基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸和 81.2 ml 苄基醇的混合物中。将该反应混合物加热至室温并搅拌约 21 小时。用 600 ml 水稀释棕红色溶液并用二氯甲烷提取。用浓盐酸使含水层酸化、再在室温下搅拌 2 小时。过滤掉沉淀物、用水冲洗、并干燥。

20 产率：18.63 g(理论值的 67%)，

熔点：172 - 175℃

质谱(ESI⁻): m/z = 288[M-H]⁻

25

按与实施例 XVI 类似的方法得到下列化合物：

(1) 2-硝基-4-羟基-5-环戊氧基-苯甲酸

R_f 值：0.61(硅胶，甲苯/1,4-二噁烷/乙醇/乙酸 = 90:10:10:6)

质谱(ESI⁻): m/z = 266[M-H]⁻

30

终产品的制备：

实施例 14-(3-氯-4-氟苯基氨基)-6-{3-[4-(甲氧基羰基-甲基)-哌嗪基]丙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

将 1 ml 乙腈中的 0.07 ml 溴乙酸甲酯逐滴加入 5 ml 乙腈中的 250 mg
 5 4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-6-[3-(哌嗪基)-丙氧基]-喹唑啉和 0.13 ml N-乙基-二异丙基胺中。在室温下搅拌 2 小时后通过蒸发浓缩该混合物、与水混合并用乙酸乙酯提取。用盐水溶液冲洗有机相、然后用硫酸镁干燥并通过蒸发浓缩。

产率: 150 mg(理论值的 51%),

R_f值: 0.54(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇/浓氨水 = 9:1:0.1)

10 质谱: (M-H)=516, 518

按与实施例 1 类似的方法得到下列化合物:

(1) 4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-6-{3-[1-(甲氧基羰基-甲基)-4-哌啶基]丙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

15 R_f值: 0.79(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇/浓氨水 = 9:1:0.1)

质谱: M⁺ = 516, 518

(2)(S)-4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-吡咯烷-2-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉,

20 R_f值: 0.68(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇/浓氨水 = 9:1:0.1)

质谱(EI): m/z = 514, 516 [M]⁺

(3)(R)-4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-吡咯烷-2-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉,

25 R_f值: 0.75(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)

质谱(EI): m/z = 514, 516 [M]⁺

(4)(S)-4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-({1-[(甲氧基羰基)甲基]-吡咯烷-2-基}甲氧基)-7-环戊氧基-喹唑啉,

30 R_f值: 0.59(硅胶; 二氯甲烷/甲醇/浓缩氨水 = 90:10:0.1)

质谱(ESI): m/z = 527, 529 [M-H]⁻

(5)(S)-4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-({1-[(甲氧基羰基)甲基]-吡咯烷-2-基}甲氧基)-7-环戊基-甲氧基-喹唑啉,

R_f值: 0.67(硅胶; 二氯甲烷/甲醇/浓缩氨水 = 90:10:0.1)

5 质谱(ESI): m/z = 541, 543 [M-H]⁻

实施例 2

4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-6-{3-[N-(乙氧基羰基-甲基)-N-甲基氨基丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

10 将5 ml 二甲基甲酰胺中的380 mg N-(3-溴丙基)肌氨酸乙酯和N-(3-氯丙基)肌氨酸乙酯的混合物逐滴加入5 ml 二甲基甲酰胺中的500 mg 4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-6-羟基-7-甲基-喹唑啉和220 mg 叔丁醇钾中。在80℃下搅拌3小时后并保持过夜、再加入110 mg 叔丁醇钾和190 mg 肌氨酸混合物,于80℃搅拌该反应混合物4小时。过滤,通过蒸发浓缩滤液,将残余物置于水中并用乙酸乙酯提取。分离掉有机相、干燥并通过蒸发浓缩。通过硅胶柱上的色谱法纯化该残余物。

产率: 390 mg(理论值的52%),

R_f值: 0.68(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇/浓氨水 = 9:1:0.1)

质谱: (M-H)=475, 477

20

按与实施例2类似的方法得到下列化合物:

(1)(S)-4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[3-(2-甲氧基羰基-吡咯烷-1-基)丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

R_f值: 0.38(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)

25 质谱(EI): m/z = 514, 516[M]⁺

(2)(R)-4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[3-(2-甲氧基羰基-吡咯烷-1-基)丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

R_f值: 0.68(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇/浓氨水 = 9:1:0.1)

30 质谱(EI): m/z = 514, 516[M]⁺

实施例 34-[(3-溴-苯基)氨基]-6-2-{4-[(乙氧基羰基)-甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

将 1.50 ml 二异丙基以胺和 1.10 ml 1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪加入 20 ml 乙腈中的 1.00 g 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-溴乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉中。在室温下搅拌该反应混合物。过滤掉所现成的沉淀物并通过蒸发浓缩滤液。将残余物置于乙酸乙酯中、用饱和碳酸氢钠溶液冲洗一次、再用水冲洗一次。将有机相经硫酸镁干燥并通过蒸发浓缩。用乙酸乙酯/乙醇/浓氨水溶液(9:1:0.1)作为洗脱液在硅胶柱上纯化该粗制品。

10 产率: 450 mg(理论值的 38%),

熔点: 155°C

质谱(EI): $m/z = 534, 545 [M]^+$

按与实施例 3 类似的方法得到下列化合物:

15 (1) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-甲基氨基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

R_f 值: 0.55(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)

质谱(EI): $m/z = 488, 490 [M]^+$

20 (2) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{N,N-二[(乙氧基羰基)甲基]-N-甲基氨基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

R_f 值: 0.38(硅胶; 乙酸乙酯)

质谱(EI): $m/z = 560, 562 [M]^+$

25 (3) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[1,2 二(甲氧基羰基)-乙基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

R_f 值: 0.61(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)

质谱(EI): $m/z = 601, 603 [M]^+$

30 (4) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(4-{1-[(甲氧基羰基)甲基]-2-(甲氧基羰基)-乙基}-哌嗪-1-基)乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

R_f 值: 0.51(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)

质谱(ESI^+): m/z = 616, 618 $[M+H]^+$

5 (5)(*R*)-4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{2-[2-(甲氧基羰基)-吡咯烷-1-基]-乙氧基}-7-环戊氧基-喹唑啉,

R_f 值: 0.65(硅胶; 二氯甲烷/甲醇/浓氨水 = 90:10:0.1)

质谱(ESI^-): m/z = 527, 529 $[M-H]^-$

10 (6)4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-乙氧基)-7-环戊氧基-喹唑啉,

R_f 值: 0.54(硅胶; 二氯甲烷/甲醇/浓氨水 = 90:10:0.1)

质谱(ESI^-): m/z = 570, 572 $[M-H]^-$

15 (7)4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-(2-{*N*-(2-羟基-2-甲基-丙-1-基)-*N*-[(乙氧基羰基)-甲基]-氨基}-乙氧基)-喹唑啉

R_f 值: 0.28(硅胶; 乙酸乙酯)

质谱(ESI^-): m/z = 573, 575 $[M-H]^-$

20 (8)4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-[2-6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基]-乙氧基]-喹唑啉(该化合物是通过用甲苯中的甲苯-4-磺酸处理实施例 3(7)制备的化合物而得到的)

R_f 值: 0.23(硅胶; 乙酸乙酯)

质谱(ESI^-): m/z = 527, 529 $[M-H]^-$

25 (9)4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-{2-[*N*-(2-氧代-四氢呋喃-3-基)-*N*-甲基-氨基]-乙氧基}-喹唑啉(通过将 3-溴-2-氢-呋喃-2-酮与 *N*-甲基苄基胺反应和随后氢解去除苄基来制备起始原料 3-甲基氨基-二氢-呋喃-2-酮)

R_f 值: 0.42(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)

质谱(ESI^+): m/z = 515, 517 $[M+H]^+$

30

(10)4-[(3-溴-苯基)氨基]-6-(2-{*N*-(2-羟基-2-甲基-丙-1-基)-*N*-[(乙氧基羰基)

基)甲基]-氨基}-乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(11)4-[(3-溴-苯基)氨基]-6-[2-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)--乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

- 5 R_f 值: 0.33(硅胶; 乙酸乙酯)
质谱(ESI): $m/z = 499, 500 [M+H]^+$

- (12)4-[(3-溴-苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代-四氢呋喃-4-基)-N-甲基-氨基]-乙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉(通过将 5H-呋喃-2-酮与 N-甲基苄基胺反应和随后
10 氢解去除苄基来制备起始原料 4-甲基氨基-二氢-呋喃-2-酮)

R_f 值: 0.38(硅胶; 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1)
质谱(ESI): $m/z = 485, 487 [M-H]^+$

实施例 4

- 15 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-2-羟基-丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

将 0.16 ml 的 1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪加入 5 ml 乙醇中的 500 mg 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-环氧乙烷基甲氧基-7-甲氧基-喹唑啉中。回流该反应混合物约 6 小时。然后通过蒸发浓缩该混合物, 用乙酸乙酯/乙醇/浓氨水溶液
20 (9:1:0.1)作为洗脱液通过硅胶柱上的色谱法纯化该粗制品。

产率: 97 mg(理论值的 14%),

熔点: 118-122°C

质谱(EI): $m/z = 573, 575 [M]^+$

- 25 实施例 5

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

- 将 0.19 ml 1N 氢氧化钠溶液加入 0.30 ml 四氢呋喃中的 100 mg 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
30 中。在室温下搅拌该反应混合物 3 小时。再加入 0.9 ml 1N 氢氧化钠溶液并搅拌该混合物过夜。然后用 1N 盐酸中和并蒸发浓缩。用乙酸乙酯研制该固

体残余物并吸滤。

产率: 100 mg(含约 0.5 当量氯化钠),

R_f 值: 0.50(反相现成的 TLC 平板(E. Merck); 乙腈/水/三氟乙酸 = 50:50:1)

质谱(ESI⁺): m/z = 534, 545 [M-H]⁺

5

下列混合物也可通过上述实施例所述的类似方法和文献中已知的其它方法得到:

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

10 (2) 4-[(3-甲基苯基)氨基]-6-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(3) 4-[(3-氯苯基)氨基]-6-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

15 (4) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(5) 4-[(吡啶-5-基)氨基]-6-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(6) 4-[(1-苯基乙基)氨基]-6-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

20 (7) 4-[(3-乙炔基苯基)氨基]-6-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(8) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

25 (9) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(10) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({1-[2-(乙氧基羰基)乙基]-哌啶-4-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(11) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({1-[3-(乙氧基羰基)丙基]-哌啶-4-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

30 (12) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-3-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(13)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-吡咯烷-2-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(14)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({1-[(二甲氧基磷酰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

5 (15)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(1-[(甲氧基)(甲基)磷酰基]甲基]-哌啶-4-基)甲氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

(16)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({1-[1,2-二(乙氧基羰基)乙基]-哌啶-4-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

10 (17)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(1-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-2-(乙氧基羰基)-乙基}-哌啶-4-基)甲氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

(18)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{1-[1-(甲氧基羰基)乙基]-哌啶-4-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(19)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{1-[(甲氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

15 (20)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(甲氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(21)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

20 (22)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(23)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{1-[1,2-二(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(24)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[1,2-二(乙氧基羰基)乙基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

25 (25)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(4-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-2-(乙氧基羰基)-乙基}-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(26)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(1-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-2-(乙氧基羰基)-乙基}-哌啶-4-基)乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

30 (27)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{2-[2-(甲氧基羰基)-吡咯烷-1-基]乙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

(28)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{2-[2-(乙氧基羰基)-哌啶-1-基]乙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

基-喹唑啉

(29)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{1-[(甲氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

5 (30)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{4-[(甲氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(31)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(32)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

10 (33)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}-2-羟基-丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(34)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{4-[(乙甲氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-2-羟基-丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

15 (35)4-[(3-甲基苯基)氨基]-6-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(36)4-[(3-氯苯基)氨基]-6-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(37)4-[(吡啶-5-基)氨基]-6-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

20 (38)4-[(1-苯基乙基)氨基]-6-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(39)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{3-[2-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基]丙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

25 (40)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{3-[3-(甲氧基羰基)-4-甲基-哌嗪-1-基]丙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

(41)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-{3-[3-(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-7-乙氧基-喹唑啉

(42)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉

30 (43)4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}乙氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉

(44) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉

(45) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-乙氧基-喹唑啉

5 (46) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}丙氧基)-7-乙氧基-喹唑啉

(47) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-4-基}丙氧基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉

10 (48) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{1-[(二甲氧基磷酰基)甲基]-哌啶-4-基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(49) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{4-[(二甲氧基磷酰基)-甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(50) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[3-(4-{[(甲氧基)(乙基)磷酰基]甲基}-哌嗪-4-基)丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

15 (51) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[3-(1-{[(甲氧基)(乙基)磷酰基]甲基}-哌嗪-4-基)丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

(52) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{4-[1,2-二(乙氧基羰基)-乙基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

20 (53) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[3-(1-{1-[(乙氧基羰基)-甲基]-2-(乙氧基羰基)-乙基}-哌嗪-4-基)-丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

(54) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(4-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-4-基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(55) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(4-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丁氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

25 (56) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-甲基氨基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(57) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{N,N-二[(乙氧基羰基)甲基]氨基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

30 (58) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-乙基氨基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(59) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-(环丙基甲基)-氨

基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(60) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-[[[(乙氧基羰基)甲基]-氨基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

5 (61) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-环丙基-氨基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(62) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{N-[(甲氧基羰基)甲基]-N-甲基氨基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(63) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{N-[(甲氧基羰基)甲基]-N-甲基氨基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

10 (64) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-{N,N-二[(甲氧基羰基)甲基]氨基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(65) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(3-[[[(乙氧基羰基)甲基]-氨基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

15 (66) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(4-{N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-甲基氨基}丁氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(67) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(4-{N,N-二[(乙氧基羰基)甲基]氨基}丁氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(68) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-({4-[(甲氧基羰基)甲基]-2-氧代-吗啉-6-基}甲氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

20 (69) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(4-甲基-2-氧代-吗啉-6-基)甲氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

(70) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[(2-氧代-吗啉-6-基)甲氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

71) 4-[(4-氨基-3,5-二溴-苯基)氨基]-6-(3-{4-[(甲氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

25 (72) 4-[(4-氨基-3,5-二溴-苯基)氨基]-6-(3-{1-[(甲氧基羰基)甲基]-哌嗪-4-基}丙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(73) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6,7-二(2-{N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-甲基氨基}乙氧基)-喹唑啉

30 (74) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6,7-二(3-{N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-甲基氨基}丙氧基)-喹唑啉

(75) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[3-(吗啉代)丙氧基]-7-[(乙氧基羰基)甲氧基]-

喹唑啉

(76) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(吗啉代)乙氧基]-7-[(乙氧基羰基)甲氧基]-喹唑啉

5 (77) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[(甲氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(78) 4-[(3-甲基苯基)氨基]-7-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(79) 4-[(3-氯苯基)氨基]-7-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

10 (80) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(81) 4-[(吡啶-5-基)氨基]-7-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

15 (82) 4-[(1-苯基乙基)氨基]-7-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(83) 4-[(3-乙炔基苯基)氨基]-7-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(84) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

20 (85) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[(己氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(86) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[2-(乙氧基羰基)乙基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

25 (87) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[3-(乙氧基羰基)丙基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(88) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-3-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(89) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-2-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

30 (90) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[(二甲氧基磷酰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

- (91) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(1-{[(甲氧基)(甲基)磷酰基]甲基}-哌啶-4-基)甲氧基]-6-甲氧基-喹唑啉
- (92) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[1,2-二(乙氧基羰基)乙基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉
- 5 (93) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(1-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-2-(乙氧基羰基)-乙基}-哌啶-4-基)甲氧基]-6-甲氧基-喹唑啉
- (94) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{1-[1-(甲氧基羰基)乙基]-哌啶-4-基}乙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉
- (95) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{1-[(甲氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}乙氧基)-10 6-甲氧基-喹唑啉
- (96) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{4-[(甲氧基羰基)甲基]-哌啶-1-基}乙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉
- (97) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-1-基}乙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉
- 15 (98) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}乙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉
- (99) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{1-[1,2-二(乙氧基羰基)乙基]-哌啶-4-基}乙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉
- (100) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{4-[1,2-二(乙氧基羰基)乙基]-哌啶-1-基}乙氧基)-20 6-甲氧基-喹唑啉
- (101) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[2-(4-{1-(乙氧基羰基)甲基]-2-(乙氧基羰基)-乙基}-哌啶-1-基)乙氧基]-6-甲氧基-喹唑啉
- (102) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[2-(1-{1-(乙氧基羰基)甲基]-2-(乙氧基羰基)-乙基}-哌啶-4-基)乙氧基]-6-甲氧基-喹唑啉
- 25 (103) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-{2-[2-(甲氧基羰基)-吡咯烷-1-基]-乙氧基}-6-甲氧基-喹唑啉
- (104) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-{2-[2-(乙氧基羰基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-6-甲氧基-喹唑啉
- (105) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{1-[(甲氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}-丙氧基)-30 6-甲氧基-喹唑啉
- (106) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(甲氧基羰基)甲基]-哌啶-1-基}-丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

基)-6-甲氧基-喹唑啉

(107) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(108) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}-丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

5 基)-6-甲氧基-喹唑啉

(109) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}-2-羟基-丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(110) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}-2-羟基-丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

10 (111) 4-[(3-甲基苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(112) 4-[(3-氯苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

15 (113) 4-[(吡啶-5-基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(114) 4-[(1-苯基乙基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(115) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-{3-[2-(甲氧基羰基)-吡咯烷-1-基]丙氧基}-6-甲氧基-喹唑啉

20 (116) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-{3-[3-(甲氧基羰基)-4-甲基-哌嗪-1-基]丙氧基}-6-甲氧基-喹唑啉

(117) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

25 (118) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}甲氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉

(119) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}乙氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉

(120) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉

30 (121) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-6-乙氧基-喹唑啉

(122) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}丙氧基)-6-乙氧基-喹唑啉

(123) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-喹唑啉

5 (124) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{1-[(二甲氧基磷酰基)甲基]-哌啶-4-基}丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(125) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[(二甲氧基磷酰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

10 (126) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(4-{[(甲氧基)(乙基)磷酰基]甲基}-哌嗪-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-喹唑啉

(127) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(1-{[(甲氧基)(乙基)磷酰基]甲基}-哌啶-4-基)丙氧基]-6-甲氧基-喹唑啉

(128) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{4-[1,2-二(乙氧基羰基)乙基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

15 (129) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(1-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-2-(乙氧基羰基)-乙基}-哌啶-4-基)丙氧基]-6-甲氧基-喹唑啉

(130) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(4-{1-[(乙氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}丁氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

20 (131) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(4-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丁氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(132) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-甲基氨基}乙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(133) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{N,N-二[(乙氧基羰基)甲基]氨基}乙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

25 (134) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-乙基氨基}乙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(135) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-(环丙基甲基)-氨基}乙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

30 (136) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{[(乙氧基羰基)甲基]-氨基}乙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(137) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-环丙基-氨基})

乙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(138) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(2-{N-[(甲氧基羰基)甲基]-N-甲基氨基}乙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

5 (139) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{N-[(甲氧基羰基)甲基]-N-甲基氨基}丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(140) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{N,N-二[(甲氧基羰基)甲基]氨基}丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(141) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(3-{[(乙氧基羰基)甲基]氨基}丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

10 (142) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(4-{N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-甲基氨基}丁氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(143) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-(4-{N,N-二[(乙氧基羰基)甲基]氨基}丁氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

15 (144) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-({4-[(甲氧基羰基)甲基]-2-氧代-吗啉-6-基}甲氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(145) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(4-甲氧基-2-氧代-吗啉-6-基)甲氧基]-6-甲氧基-喹唑啉

(146) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[(2-氧代-吗啉-6-基)甲氧基]-6-甲氧基-喹唑啉

20 (147) 4-[(4-氨基-3,5-二溴-苯基)氨基]-7-(3-{4-[(甲氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

(148) 4-[(4-氨基-3,5-二溴-苯基)氨基]-7-(3-{1-[(甲氧基羰基)甲基]-哌啶-4-基}丙氧基)-6-甲氧基-喹唑啉

25 (149) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[3-(吗啉代)丙氧基]-6-[(乙氧基羰基)甲氧基]-喹唑啉

(150) 4-[(3-溴苯基)氨基]-7-[2-(吗啉代)乙氧基]-6-[(乙氧基羰基)甲氧基]-喹唑啉

(151) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

30 (152) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[3-(2-氧代-吗啉-4-基)-丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

(153) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(3-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

(154) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-[2-(5,5-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

5 (155) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(156) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-环丁氧基-喹唑啉

10 (157) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-环戊氧基-喹唑啉

(158) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-环己氧基-喹唑啉

(159) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-环戊基甲氧基-喹唑啉

15 (160) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-环己基甲氧基-喹唑啉

(161) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(苄氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

20 (162) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(苄氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(163) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(2,3-二氢化茚氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(164) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(环己氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

25 (165) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-(2-{4-[(环己基甲氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

(166) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-环丙基甲氧基-7-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)喹唑啉

30 (167) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-环丁氧基-7-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-1-基}乙氧基)喹唑啉

(168) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-环戊氧基-7-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-

1-基}乙氧基)喹唑啉

(169) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-环戊基甲氧基-7-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-
哌嗪-1-基}乙氧基)喹唑啉

(170) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-环己基甲氧基-7-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-

5 哌嗪-1-基}乙氧基)喹唑啉

(171) 4-[(3-溴苯基)氨基]-6-环己氧基-7-(2-{4-[(乙氧基羰基)甲基]-哌嗪-
1-基}乙氧基)喹唑啉

(172) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧
基]-7-甲氧基-喹唑啉

10 (173) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧
基]-7-环丁氧基-喹唑啉

(174) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧
基]-7-环戊氧基-喹唑啉

15 (175) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧
基]-7-环己氧基-喹唑啉

(176) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧
基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

(177) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧
基]-7-环戊基甲氧基-喹唑啉

20 (178) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧
基]-7-环己基甲氧基-喹唑啉

(179) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代-四氢呋喃-4-基)-N-甲基-
氨基]-乙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

25 (180) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代-四氢呋喃-4-基)-N-甲基-
氨基]-乙氧基}-7-环戊氧基-喹唑啉

(181) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代-四氢呋喃-4-基)-N-甲基-
氨基]-乙氧基}-7-环戊基甲氧基-喹唑啉

(182) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代-四氢呋喃-3-基)-N-甲基-
氨基]-乙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

30 (183) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代-四氢呋喃-3-基)-N-甲基-
氨基]-乙氧基}-7-环戊氧基-喹唑啉

(184) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{2-[N-(2-氧代-四氢呋喃-4-基)-N-甲基-氨基]-乙氧基}-7-环戊基甲氧基-喹唑啉

(185) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[3-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

5 (186) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[3-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丙氧基]-7-环戊氧基-喹唑啉

(187) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[3-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丙氧基]-7-环戊基甲氧基-喹唑啉

10 (188) (R)-4-[(1-苯基-乙基)氨基]-6-[3-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丙氧基]-7-环戊氧基-喹唑啉

(189) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-甲氧基-喹唑啉

(190) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-环丁氧基-喹唑啉

15 (191) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-环戊氧基-喹唑啉

(192) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-环己氧基-喹唑啉

20 (193) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-环丙基甲氧基-喹唑啉

(194) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-环戊基甲氧基-喹唑啉

(195) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-环己基甲氧基-喹唑啉

25 (196) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-{2-[N-(2-氧代-四氢呋喃-4-基)-N-甲基-氨基]-乙氧基}-6-甲氧基-喹唑啉

(197) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-{2-[N-(2-氧代-四氢呋喃-4-基)-N-甲基-氨基]-乙氧基}-6-环戊氧基-喹唑啉

30 (198) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-{2-[N-(2-氧代-四氢呋喃-4-基)-N-甲基-氨基]-乙氧基}-6-环戊基甲氧基-喹唑啉

(199) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-{2-[N-(2-氧代-四氢呋喃-3-基)-N-甲基-

氨基]-乙氧基}-6-甲氧基-喹唑啉

(200) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-{2-[N-(2-氧代-四氢呋喃-3-基)-N-甲基-氨基]-乙氧基}-6-环戊氧基-喹唑啉

5 (201) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-{2-[N-(2-氧代-四氢呋喃-3-基)-N-甲基-氨基]-乙氧基}-6-环戊基甲氧基-喹唑啉

(202) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[3-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹唑啉

(203) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[3-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丙氧基]-6-环戊氧基-喹唑啉

10 (204) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[3-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)丙氧基]-6-环戊基甲氧基-喹唑啉

(205) (R)-4-[(1-苯基-乙基)氨基]-7-[3-(6,6-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)丙氧基]-6-环戊氧基-喹唑啉

15 实施例 6

含 75 mg 活性物质的包衣片

1 片心含:

	活性物质	75.0 mg
	磷酸钙	93.0 mg
20	玉米淀粉	35.5 mg
	聚乙烯吡咯烷酮	10.0 mg
	羟丙基甲基纤维素	15.0 mg
	硬脂酸镁	1.5 mg
		230.0 mg

25 制备:

将活性物质与磷酸钙、玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素和半数规定量的硬脂酸镁混合。在制片机中制造直径为 13 mm 的坯料 (blanks)、然后用适当的机器使这些坯料勉强通过 1.5 mm 筛目的筛子、并与剩余的硬脂酸镁混合。将这种颗粒在制片机中压成所需形状的药片。

30 片心重: 230mg

冲模: 9 mm 凸面体

用实际上含羟丙基甲基纤维素的薄膜对如此制备的片心进行包覆。将所得到的薄膜包衣片用蜂蜡上光。

包衣片重量: 245 mg

5 实施例 7

含 100 mg 活性物质的片剂

组合物

1 片含:

	活性物质	100.0 mg
10	乳糖	80.0 mg
	玉米淀粉	34.0 mg
	聚乙烯吡咯烷酮	4.0 mg
	硬脂酸镁	2.0 mg
		220.0 mg

15 制备方法:

将活性物质、乳糖和淀粉混合在一起并用聚乙烯吡咯烷酮水溶液使之均匀湿润。过筛(2.0 mm 筛目)该湿组合物后, 在 rack 型干燥器中于 50℃ 干燥, 再进行过筛(1.5 mm 筛目)并加入润滑剂。将所得混合物压成片剂。

片重: 220mg

20 直径: 10 mm 双平面均是刻面且一面有切口

实施例 8

含 150 mg 活性物质的片剂

组合物

25 1 片含:

	活性物质	150.0 mg
	乳糖粉	89.0 mg
	玉米淀粉	40.0 mg
	胶体硅石	10.0 mg
30	聚乙烯吡咯烷酮	10.0 mg
	硬脂酸镁	1.0 mg

300.0 mg

制备:—

用 20℃ 聚乙烯吡咯烷酮水溶液使混合有乳糖、玉米淀粉和硅石的活性物质湿润, 并通过 1.5 mm 筛目的筛子。将于 45℃ 干燥的颗粒再通过同样的筛子、并与规定量的硬脂酸镁混合。将该混合物压成片剂。

片剂重: 300mg

冲模: 10 mm 平面

实施例 9

10 含 150 mg 活性物质的硬胶囊
组合物

1 个胶囊含:

	活性物质	150.0 mg
	玉米淀粉(干)	约 180.0 mg
15	乳糖(粉剂)	约 87.0 mg
	硬脂酸镁	3.0 mg
		约 420.0 mg

制备:—

20 将活性物质与赋形剂混合, 并通过 0.75 mm 筛目的筛子、再用适合的装置均匀混合。将所得到的混合物包装成 1 号大小的硬胶囊。

胶囊填充物: 约 320mg

胶囊壳: 1 号大小硬胶囊

实施例 10

含 150 mg 活性物质的栓剂

25 1 个栓剂含:

	活性物质	150.0 mg
	聚乙二醇 1500	550.0 mg
	聚乙二醇 6000	460.0 mg
	聚氧乙烯山梨糖醇酐一硬脂酸酯	840.0 mg
30		2000.0 mg

制备:—

将熔化了活性物质的栓剂块均匀分布后，将熔化物注入冷冻的塑模中。

实施例 11

含 10 mg 活性物质的悬浮液

100 ml 悬浮液含：

5	活性物质	1.00 g
	羧甲基纤维素钠盐	0.10 g
	对羟基苯甲酸甲酯	0.05 g
	对羟基苯甲酸丙酯	0.01 g
	葡萄糖	10.00 g
10	甘油	5.00 g
	70% 山梨糖醇溶液	20.00 g
	调味剂	0.30 g
	蒸馏水	加至 100 ml

制备：—

- 15 将蒸馏水加热至 70℃。将对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯与甘油和羧甲基纤维素钠盐溶解并搅拌。将该溶液冷却至室温并加入活性物质，搅拌使其均匀分散。加入并溶解糖、山梨糖醇溶液和调味剂后，搅拌排空该悬浮液以除去空气。

5 ml 悬浮液含 50 mg 活性物质。

20 实施例 12

含 10 mg 活性物质的安瓿剂

组合物：

	活性物质	10.0 mg
	0.01N 盐酸	适量
25	双蒸馏水	加至 2.0 ml

制备：—

将活性物质溶解在需要量的 0.01 N HCl 中，用常用的盐使之等渗，过滤灭菌并转移至 2 ml 安瓿中。

实施例 13

30 含 50 mg 活性物质的安瓿剂

组合物：

活性物质	50.0 mg
0.01N 盐酸	适量
双蒸馏水	加至 10.0 ml

制备:—

- 5 将活性物质溶解在需要量的 0.01 N HCl 中，用常用的盐使之等渗，过滤灭菌并转移至 10 ml 安瓿中。

实施例 14

含 5 mg 活性物质用于粉状吸入的胶囊

1 个胶囊含:

10	活性物质	5.0 mg
	用于吸入的乳糖	15.0 mg
		20.0 mg

制备:—

- 15 将活性物质与用于吸入的乳糖混合。在制胶囊机中将该混合物装入胶囊中(空胶囊约重 50 mg)。

胶囊重: 70.0 mg

胶囊大小 = 3

实施例 15

含 2.5 mg 活性物质用于手提式喷雾器吸入的溶液

- 20 1 喷雾剂含:

活性物质	2.500 mg
氯苄烷铵	0.001 mg
1N 盐酸	适量
乙醇/水(50/50)	至 15.000 mg

- 25 制备:—

将活性物质和氯苄烷铵溶解在乙醇/水(50/50)中。用 1N 盐酸调节溶液的 pH。过滤所得到的溶液并转移至用于手提式喷雾器的适当容器(药筒)中。

内容物含量: 4.5 g