

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480034531.7

[51] Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年11月11日

[11] 授权公告号 CN 100558725C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.9.22

[21] 申请号 200480034531.7

[30] 优先权

[32] 2003.9.25 [33] GB [31] 0322409.4

[86] 国际申请 PCT/GB2004/004137 2004.9.22

[87] 国际公布 WO2005/030765 英 2005.4.7

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.22

[73] 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 B·C·巴拉姆 C·T·哈尔萨尔

L·F·A·亨内奎恩

[56] 参考文献

CN1343201 2002.4.3

审查员 陈真

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘玥

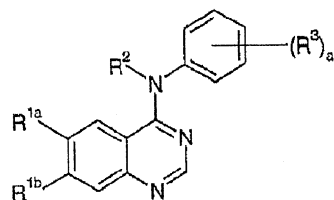
权利要求书 15 页 说明书 120 页

[54] 发明名称

作为抗增殖药物的喹啉衍生物

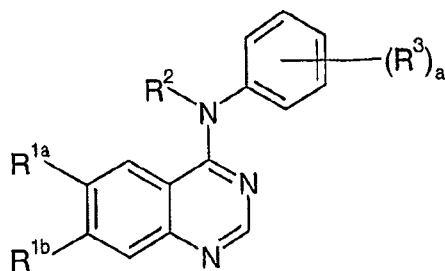
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的喹啉衍生物、其制备方法、包含它们的药物组合物及其在制备用于预防或治疗对 erbB 受体酪氨酸激酶抑制敏感的肿瘤的作用抗增殖药的药物中的用途,其中 R^{1a}、R^{1b}、R²、R³和 a 的含义如本发明说明书中定义。



(I)

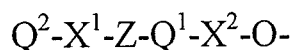
1. 一种下式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐:



I

其中:

R^{1a} 或 R^{1b} 之一为下式(i)基团:



(i)

其中 X² 和 X¹ 独立选自直接键或基团-[CR⁴R⁵]_m, 其中 m 为 1-6 的整数,

Z 为 C(O)、SO₂、-C(O)NR¹⁰-、-N(R¹⁰)C(O)-、-C(O)O-或-OC(O)-, 其中 R¹⁰ 为氢或(1-6C)烷基,

R⁴ 和 R⁵ 各自独立选自氢、羟基、(1-4C)烷基、卤代(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基, 或者 R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的碳原子一起形成(3-7)环烷基环, 前提条件是如果基团 R⁴ 或 R⁵ 为羟基, m 至少为 2, 与羟基连接的碳原子不再与另一个氧原子或氮原子连接;

Q¹ 为(3-7C)亚环烷基或杂环基, 其任选被 1-2 个选自以下的取代基取代: 卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、丙烯酰基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(2-6C)烯基硫基、(2-6C)炔基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(2-6C)烯基亚磺酰基、(2-6C)炔基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(2-6C)烯基磺酰基、(2-6C)

炔基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、氨基磺酰基、*N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷磺酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷磺酰基氨基、氨基甲酰基(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基(1-6C)烷基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基(1-6C)烷基、氨基磺酰基(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氧基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基羰基(1-6C)烷基；

Q^2 为杂芳基，其任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、丙烯酰基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(2-6C)烯基硫基、(2-6C)炔基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(2-6C)烯基亚磺酰基、(2-6C)炔基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(2-6C)烯基磺酰基、(2-6C)炔基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、氨基磺酰基、*N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷磺酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷磺酰基氨基、氨基甲酰基(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基(1-6C)烷基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基(1-6C)烷基、氨基磺酰基(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氧基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基羰基(1-6C)烷基，

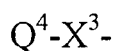
其中 Q^1 或 Q^2 上的任何(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基和(2-6C)烷酰基取代基任选带有一个或多个取代基例如 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 并且选自卤素、羟基和(1-6C)烷基和/或任选自以下的取代基: 氰基、硝基、羧基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、羟基(1-6C)烷氧基、(1-4C)烷氧基(1-6C)烷氧基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基和 NR^aR^b , 其中 R^a 为氢或(1-4C)烷基, R^b 为氢或(1-4C)烷基, 其中 R^a 或 R^b 中的任何(1-4C)烷基任选带有一个或多个取代基例如 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 并且选自卤素和羟基和/或任选自以下的取代基: 氰基、硝基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷氧基、羟基(1-4C)烷氧基和(1-2C)烷氧基(1-4C)烷氧基,

或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成 4 元环、5 元环或 6 元环, 所述环任选在可利用的环碳原子上带有 1-2 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 并且选自卤素、羟基、(1-4C)烷基和(1-3C)亚烷基二氧基, 可任选在任何可利用的环氮原子上带有选自以下的取代基: (1-4C)烷基、(2-4C)烷酰基和(1-4C)烷基磺酰基, 前提条件是所述环不因此被季铵化,

其中在 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起所形成的环上, 作为取代基存在的任何(1-4C)烷基或(2-4C)烷酰基, 任选带有一个或多个取代基例如 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 并且选自卤素和羟基和/或任选自以下的取代基: (1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

其中任何杂环基 Q^1 -基团任选带有 1-2 个氧代(=O)或硫代(=S)取代基;

R^{1a} 或 R^{1b} 中的另一个是选自以下的 R^1 基团: 氢、羟基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基或下式基团:

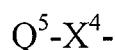


其中 X^3 为直接键或者选自 O 或 S, Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)

环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

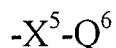
其中 R^1 取代基内任何(2-6C)亚烷基链上的相邻碳原子被插入链中的选自以下的基团所间隔开：O、S、SO、SO₂、N(R⁴)、CO、CH(OR⁴)、CON(R⁴)、N(R⁴)CO、SO₂N(R⁴)、N(R⁴)SO₂、CH=CH 和 C≡C，其中 R⁴ 为氢或(1-6C)烷基，

其中 R^1 取代基内的任何 CH₂=CH-或 HC≡C-基团在端基 CH₂=或 HC≡位置上任选带有选自以下的取代基：卤素、羧基、氨基甲酰基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基和二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基，或者选自下式基团：



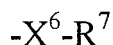
其中 X⁴ 为直接键或者选自 CO 和 N(R⁵)CO，其中 R⁵ 为氢或(1-6C)烷基，Q⁵ 为杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

其中 R^1 取代基内的任何烷基或亚烷基任选带有一个或多个卤素、(1-6C)烷基、羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷磺酰基氨基，或者选自下式基团：



其中 X⁵ 为直接键或者选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁶)、CO、CH(OR⁶)、CON(R⁶)、N(R⁶)CO、SO₂N(R⁶)、N(R⁶)SO₂、C(R⁶)₂O、C(R⁶)₂S 和 C(R⁶)₂N(R⁶)，其中 R⁶ 为氢或(1-6C)烷基，Q⁶ 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

其中 R¹ 上取代基内的任何杂环基任选带有 1、2 或 3 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)链烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷磺酰基氨基，或者选自下式基团：



其中 X⁶ 为直接键或者选自 O、N(R⁸)和 C(O)，其中 R⁸ 为氢或(1-6C)烷基，R⁷ 为卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

其中 R¹ 上取代基内的任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基；

R² 选自氢和(1-6C)烷基；

每个 R³ 可以相同或不同，并且选自卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、三氟甲基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基和 N,N-二

-(1-6C)烷基]氨磺酰基;

a 为 1、2、3、4 或 5;

条件是式 I 化合物不是任一下列化合物:

N-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)羰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺;

N-(3,4-二氯苯基)-7-([4-(咪喃-3-基羰基)吗啉-2-基]甲基)氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺;

7-[(4-[(2-氯吡啶-3-基)羰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺; 或

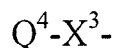
7-[(4-[(6-氯吡啶-3-基)羰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺。

2. 权利要求 1 的喹唑啉衍生物, 其中 X^2 为直接键。

3. 权利要求 1 或权利要求 2 的喹唑啉衍生物, 其中 R^{1a} 为权利要求 1 中定义的式(i)基团, R^{1b} 为权利要求 1 中定义的 R^1 基团。

4. 权利要求 1 或权利要求 2 的喹唑啉衍生物, 其中 R^{1a} 为权利要求 1 中定义的 R^1 基团, R^{1b} 为权利要求 1 中定义的式(i)基团。

5. 权利要求 1 或 2 的喹唑啉衍生物, 其中 R^1 选自氢、羟基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基或下式基团:



其中 X^3 为直接键或为 O 或 S, 特别是直接键或 O, Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基, 其中 R^1 取代基内的任何烷基或亚烷基任选带有一个或多个卤素、(1-6C)烷基、羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N,N*-二

-[(1-6C) 烷基] 氨磺酰基、(1-6C) 链烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C) 烷基-(1-6C) 链烷磺酰基氨基。

6. 权利要求 5 的喹唑啉衍生物，其中 R^1 为氢、(1-6C) 烷氧基和 (1-4C) 烷氧基(1-6C) 烷氧基，其中 R^1 内的任何(1-6C) 烷氧基任选带有 1、2 或 3 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自羟基、氟和氯。

7. 权利要求 5 的喹唑啉衍生物，其中 R^1 选自甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基甲氧基、2-羟基乙氧基、2-氟乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基或 3-羟基-3-甲基丁氧基。

8. 权利要求 5 的喹唑啉衍生物，其中 R^1 为甲氧基。

9. 权利要求 1 或 2 的喹唑啉衍生物，其中 X^1 适合为直接键或 (1-6C) 亚烷基。

10. 权利要求 9 的喹唑啉衍生物，其中 X^1 为直接键或亚甲基或亚乙基。

11. 权利要求 1 或 2 的喹唑啉衍生物，其中 Z 选自 $-C(O)-$ ； $-NR^{10}-C(O)-$ ，其中 R^{10} 为 H 或(1-6C) 烷基； $-O-C(O)-$ 。

12. 权利要求 11 的喹唑啉衍生物，其中 Z 为 $-C(O)-$ 。

13. 权利要求 11 的喹唑啉衍生物，其中 Z 选自 $-NH-C(O)-$ 和 $-O-C(O)-$ 。

14. 权利要求 1 或 2 的喹唑啉衍生物，其中 Q^1 为非芳族饱和或部分饱和 3-10 元单环杂环，所述杂环最多含有 5 个选自氧、氮和硫的杂原子，但不含有任何 O-O、O-S 或 S-S 键，并通过环碳原子或环氮原子连接在一起，前提条件是所述环不因此被季铵化。

15. 权利要求 1 或 2 的喹唑啉衍生物，其中 Q^1 选自氧杂环丙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、1,1-二氧化四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、四氢

噻吩基、四氢噻喃基、硫代吗啉基，更准确地讲包括例如四氢呋喃-3-基、四氢呋喃-2-基-、四氢吡喃-4-基、四氢噻吩-3-基、四氢噻喃-4-基、吡咯烷-3-基、吡咯烷-2-基、3-吡咯啉-3-基-、吗啉代、1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、哌啶子基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-基、高哌啶-3-基、高哌啶-4-基、哌嗪-1-基、1,4-氧氮杂环庚烷基或 1,2,3,6-四氢吡啶-4-基。

16. 权利要求 11 的喹唑啉衍生物，其中所述基团 Q^2-X^1-Z 连接到 Q^1 杂环原子的氮原子上。

17. 权利要求 1 或 2 的喹唑啉衍生物，其中 Q^2 为 5 元或 6 元杂芳基环，所述环任选含有一个或多个选自氧、氮或硫的杂原子。

18. 权利要求 17 的喹唑啉衍生物，其中 Q^2 选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、呋咱基、噻二唑基或四唑基。

19. 权利要求 1 或 2 的喹唑啉衍生物，其中 Q^2 为 9 元或 10 元双环杂芳基环系，其任选含有一个或多个选自氧、氮或硫的杂原子。

20. 权利要求 19 的喹唑啉衍生物，其中 Q^2 选自喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、咧啉基、异咧啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基或嘌呤基。

21. 权利要求 1 或 2 的喹唑啉衍生物，其中 Q^2 任选带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烷酰基和(1-4C)烷基磺酰基、(1-4C)烷基氨基、二[(1-4C)烷基]氨基、*N*-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基和 *N,N*-二[(1-4C)烷基]氨基甲酰基，

其中 Q^2 内的任何(1-4C)烷基或(2-4C)烷酰基任选带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、羟基和(1-6C)烷基和/或任选选自以下的取代基：氰基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基和 NR^aR^b ，其中 R^a 为氢或(1-4C)烷基， R^b 为氢或(1-4C)烷基，其中 R^a 或 R^b 中的任何(1-4C)烷基

任选带有一个或多个取代基例如 1、2 或 3 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素和羟基和/或任选自以下的取代基：氰基和(1-4C)烷氧基，

或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成不含氧的 4 元环、5 元环或 6 元环，所述环任选在可利用的环碳原子上带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、羟基、(1-4C)烷基和(1-3C)亚烷基二氧基，可任选在任何可利用的环氮原子上带有选自以下的取代基：(1-4C)烷基、(2-4C)烷酰基和(1-4C)烷基磺酰基，前提条件是所述环不因此被季铵化，

其中在 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起所形成的环上，作为取代基存在的任何(1-4C)烷基或(2-4C)烷酰基，任选带有一个或多个取代基例如 1、2 或 3 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素和羟基和/或任选自以下的取代基：(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基。

22. 权利要求 21 的喹唑啉衍生物，其中 Q^2 任选被 1-2 个基团取代，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烷酰基和(1-4C)烷基磺酰基、[(1-4C)烷基]氨基、二[(1-4C)烷基]氨基、*N*-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基和 *N,N*-二[(1-4C)烷基]氨基甲酰基，

其中 Q^2 上取代基内的任何(2-4C)烷酰基任选带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自羟基和(1-3C)烷基，

其中 Q^2 上取代基内的任何(1-4C)烷基任选带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自羟基、(1-4C)烷氧基和卤素，特别是氯，更特别是氟。

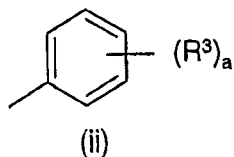
23. 权利要求 21 的喹唑啉衍生物，其中 Q^2 为未取代的，或者被以下基团取代：(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、卤素、氨基、硝基、氰基、氨基甲酰基、二-[(1-4C)烷基]氨基和 *N,N*-二[(1-4C)烷基]氨基甲酰基。

24. 权利要求 1 或 2 的喹唑啉衍生物，其中 R^2 为氢。

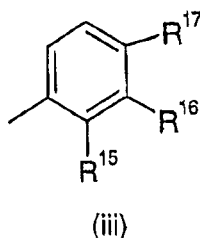
25. 权利要求 1 或 2 的喹唑啉衍生物, 其中 a 为 1、2 或 3。

26. 权利要求 1 或 2 的喹唑啉衍生物, 其中 R^3 位于苯胺基环的对位, 并且选自卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、三氟甲基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基。

27. 权利要求 1 或 2 的喹唑啉衍生物, 其中式(I)中的式(ii)基团:



为式(iii)基团:



其中 R^{15} 或 R^{17} 中的一个为氢, 另一个为卤素, R^{16} 为卤素。

28. 权利要求 27 的喹唑啉衍生物, 其中所述式(iii)基团为 3-氯-2-氟苯基或 3-氯-4-氟苯基。

29. 权利要求 1 的喹唑啉衍生物, 其选自下列化合物之一:

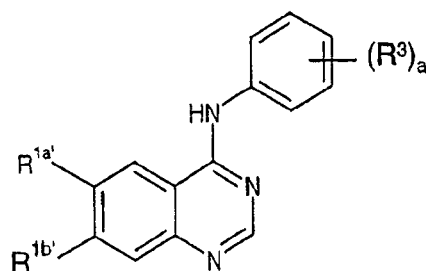
- (1) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-{[1-(异噁唑-5-基羰基)哌啶-4-基]氧基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (2) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({1-[(3-甲基异噁唑-5-基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- (3) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({1-[(3-甲基异噁唑-5-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- (4) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({1-[(5-甲基异噁唑-3-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- (5) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({1-[(5-甲基异噁唑-4-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;

- (6) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({1-[(3-甲基异噁唑-4-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- (7) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-({1-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (8) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{{1-(吡啶-3-基羰基)哌啶-4-基}氧基}喹唑啉-4-胺;
- (9) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{{1-(吡啶-2-基羰基)哌啶-4-基}氧基}喹唑啉-4-胺;
- (10) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-{{1-(2-糠酰基)哌啶-4-基}氧基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (11) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-{{1-(异噁唑-5-基羰基)哌啶-4-基}氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (12) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-({1-[(3-甲基异噁唑-5-基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- (13) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-{{1-(吡啶-3-基羰基)哌啶-4-基}氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (14) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-{{1-(2-糠酰基)哌啶-4-基}氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (15) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{{[(3*R*)-1-(2-噻吩基乙酰基)哌啶-3-基}氧基}喹唑啉-4-胺};
- (16) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-{{[(3*R*)-1-异烟酰基哌啶-3-基}氧基]-7-甲氧基喹唑啉-4-胺};
- (17) 6-({(3*R*)-1-[(2-氨基吡啶-3-基)羰基]哌啶-3-基}氧基)-*N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (18) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{{[(3*R*)-1-(1*H*-吡咯-2-基羰基)哌啶-3-基}氧基}喹唑啉-4-胺};
- (19) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{{[(3*R*)-1-(2-噻吩基羰基)哌啶-3-基}氧基}喹唑啉-4-胺};

- (20) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-{[(3*R*)-1-(2-糠酰基)哌啶-3-基]氧基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (21) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-{[(3*R*)-1-(3-糠酰基)哌啶-3-基]氧基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (22) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{[(3*R*)-1-(3-噻吩基羰基)哌啶-3-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- (23) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{[(3*R*)-1-(3-噻吩基乙酰基)哌啶-3-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- (24) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({(3*R*)-1-[(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)羰基]哌啶-3-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- (25) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({(3*R*)-1-[(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)乙酰基]哌啶-3-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- (26) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({(3*R*)-1-[(3-甲基异噁唑-5-基)乙酰基]哌啶-3-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- (27) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{[(3*R*)-1-(4-{*N,N*-二甲基氨基甲酰基}-1*H*-吡唑-1-基)乙酰基]哌啶-3-基}氧基}喹唑啉-4-胺;
- (28) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{[(3*R*)-1-(4-氰基-1*H*-吡唑-1-基)乙酰基]哌啶-3-基}氧基}喹唑啉-4-胺;
- (29) 4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-*N*-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)哌啶-1-甲酰胺;
- (30) 4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-*N*-2-噻吩基哌啶-1-甲酰胺;
- (31) 4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-*N*-3-噻吩基哌啶-1-甲酰胺。

30. 一种制备权利要求 1 限定的式 I 的喹唑啉衍生物的方法, 所述方法包括任一下述方法:

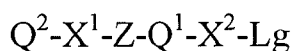
方法(a) 使下式 II 的化合物:



式 II

其中 R^3 和 a 如权利要求 1 中定义, $R^{1a'}$ 或 $R^{1b'}$ 中的一个为羟基, 另一个为权利要求 1 关于式(I)定义中的 R^1 基团, 只是必要时对所有官能团都进行保护,

与下式 III 的化合物反应:



式 III

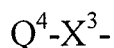
其中 Q^1 、 Q^2 、 Z 、 X^2 和 X^1 具有权利要求 1 中定义的任何含义, 只是必要时对所有官能团都进行保护, Lg 为可置换基团;

方法(b) 修饰如权利要求 1 中定义的式 I 的其它喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐中的取代基, 或者在如权利要求 1 中定义的式 I 的其它喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐中引入取代基, 只是必要时对所有官能团都进行保护;

方法(c) 在 Mitsunobu 条件下, 使以上方法(a)中定义的式 II 化合物与以上方法(a)中定义的式 III 化合物反应, 只是 Lg 为 OH ;

方法(d) 用于制备 R^1 基团为羟基的式 I 化合物, 所述方法包括使 R^1 为(1-6C)烷氧基的式 I 的喹唑啉衍生物发生裂解;

方法(e) 用于制备 R^1 为(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基或下式基团的式 I 化合物:

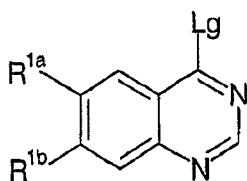


其中 X^3 为 O , Q^4 如权利要求 5 中定义; 所述方法包括使 R^1 为 OH 的式 I 化合物与式 R^1-Lg 化合物反应, 只是必要时对所有官能团都进行保护, 其中 R^1 为(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基或 Q^4 基团, 其中 Q^4 如权利要求 5 中定义, Lg 为可置换基团;

方法(f) 用于制备 Q^1 、 Q^2 或 R^1 是或含有(1-6C)烷氧基或取代的(1-6C)烷氧基或(1-6C)烷基氨基或取代的(1-6C)烷基氨基的式 I 化合物; 所述方法包括将 Q^1 、 Q^2 或 R^1 是或含有羟基或伯氨基或仲氨基的式 I 的喹唑啉衍生物适当烷基化;

方法(g) 用于制备 R^1 被 T 基团取代的式 I 化合物, 其中 T 选自(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基氨基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基和(1-6C)烷基磺酰基; 所述方法包括使式(I)的化合物与式 TH 的化合物反应, 所述式(I)的化合物中只是 R^1 基团被 $R^{1''}$ -Lg 基团置换, 其中 Lg 为可置换基团, $R^{1''}$ 为 R^1 基团, 只是其具有 Lg 而不是 T 基团, 此外, 必要时对所有官能团都进行保护; 式 TH 的化合物中 T 如上定义, 只是必要时对所有官能团都进行保护;

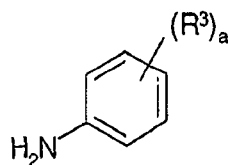
方法(h) 使下式 VI 的化合物:



式 VI

其中 R^{1a} 和 R^{1b} 具有权利要求 1 中所定义的任何含义, 只是必要时对所有官能团都进行保护, Lg 为可置换基团,

与下式 VII 的苯胺反应:



式 VII

其中 R^3 和 a 具有权利要求 1 中所定义的任何含义, 只是必要时对所有官能团都进行保护, 其中该反应方便在合适的酸存在下进行, 或者

方法(i) 用于制备 Q^1 为含氮杂环基并通过环氮连接到-Z-基团上的式 I 化合物; 所述方法包括使如权利要求 1 中定义的式 I 化合物与

式 Q^2-X^1-Z-Lg 化合物偶合, 所述式 I 的化合物中只是式(i)基团为式(x) $H-Q^1-X^2-O$ -基团, 必要时对所有官能团都进行保护; 所述式 Q^2-X^1-Z-Lg 化合物中 Z、 Q^2 和 X^1 如权利要求 1 中定义, Lg 为离去基团;

方法(j) 用于制备 Q^1 为含氮杂环基并通过环氮连接到-Z-基团上的权利要求 1 中定义的式 I 化合物, Z 为式 $-NR^{10}-C(O)-$ 基团; 所述方法包括使式 I 的化合物与式 $Q^2-X^1-N=C=O$ 化合物偶合, 所述式 I 的化合物中只是式(i)基团为式(x) $H-Q^1-X^2-O$ -基团, 必要时对所有官能团都进行保护, 所述式 $Q^2-X^1-N=C=O$ 化合物中 Q^2 和 X^1 如权利要求 1 中定义;

其后用常规方法除去所有存在的保护基团。

31. 权利要求 30 的方法, 其中 Lg 为选自羟基、氯或溴的离去基团。

32. 一种药物组合物, 所述组合物包含权利要求 1-29 中任一项限定的式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐以及药物可接受的稀释剂或载体。

33. 权利要求 1-29 中任一项限定的式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐在制备用于在温血动物体内产生抗增殖效应的药物中的用途。

34. 权利要求 1-29 中任一项限定的式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

35. 权利要求 1-29 中任一项限定的式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。

作为抗增殖药物的喹唑啉衍生物

本发明涉及某些具有抗肿瘤活性的新的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐，因此可用于人体或动物体的治疗方法。本发明也涉及所述喹唑啉衍生物的制备方法、包含它们的药物组合物及其在治疗方法中的用途，例如在制备用于预防或治疗温血动物(例如人)的实体瘤疾病的药物中的用途。

许多细胞增殖调节异常所致疾病(例如银屑病和癌症)的当前治疗方案，常使用抑制 DNA 合成和细胞增殖的化合物。迄今为止，用于该治疗的化合物通常对细胞都有毒性，但它们对快速分裂中的细胞例如肿瘤细胞的作用增强却是有益的。对这些细胞毒性抗肿瘤药物的备选方法目前正在研发之中，例如，选择性细胞信号传导途径抑制剂。这些类型的抑制剂很可能对表现出抗肿瘤细胞作用选择性提高具有潜力，因此可降低具有不需要的副作用的疗法的概率。

真核细胞不断地响应许多不同的胞外信号，这些信号使生物体内的细胞之间能够沟通。这些信号能调节各种细胞内的自然反应，包括增殖、分化、凋亡和运动。胞外信号呈各种可溶性因子形式，包括生长因子以及旁分泌因子和内分泌因子。通过与特异性跨膜受体相结合，这些配体将胞外信号整合到胞内信号传导途径，因此使信号跨过质膜进行传导，从而让各细胞响应其胞外信号。这些信号传导方法中的许多方法都利用蛋白质磷酸化作用的可逆过程，这些蛋白质参与促进这些不同的细胞反应。靶蛋白的磷酸化状态由特异性激酶和磷酸酶进行调节，这些特异性激酶和磷酸酶负责调节的蛋白质占由哺乳动物基因组编码的所有蛋白质的大约三分之一。由于磷酸化作用是信号传导过程中十分重要的调节机制，因此，这些胞内途径的异常变化将会导致异常细胞生长和分化，进而促进细胞转

化是意料之中的(有关综述参见 Cohen 等, Curr Opin Chem Biol, 1999, 3, 459-465)。

已经充分表明, 这些酪氨酸激酶中的许多突变成组成型活性形式, 和/或当过量表达时, 导致多种人体细胞发生转化。在绝大部分人类肿瘤中都存在这些突变和过量表达形式的激酶(有关综述参见 Kolibaba 等, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248)。由于酪氨酸激酶在各种组织的增殖和分化中起到重要作用, 因此在开发新的抗癌治疗时, 将更多的关注都集中在这些酶上。该酶家族分成两组——分别是受体酪氨酸激酶和非受体酪氨酸激酶, 例如 EGF 受体和 SRC 家族。许多研究(包括人类基因组计划(Human Genome Project))结果表明, 在人类基因组中已鉴定出大约 90 种酪氨酸激酶, 其中有 58 种是受体型酪氨酸激酶, 有 32 种是非受体型酪氨酸激酶。这些酪氨酸激酶可被划分为(compartmentalise) 20 种受体酪氨酸激酶和 10 种非受体酪氨酸激酶亚家族(Robinson 等, Oncogene, 2000, 19, 5548-5557)。

受体酪氨酸激酶在启动细胞复制的促有丝分裂信号的传输中具有特别重要的作用。这些酶为大分子糖蛋白, 它们能跨过细胞质膜, 具有其特异性配体的胞外结合域(例如表皮生长因子(EGF), 对于 EGF 受体而言)。配体的结合导致由受体的胞内部分所编码的受体激酶的酶活性被激活。该活性使靶蛋白中的关键氨基酸——酪氨酸磷酸化, 导致增殖信号跨过细胞质膜进行传导。

已经知道, 受体酪氨酸激酶的 erbB 家族, 包括 EGFR、erbB2、erbB3 和 erbB4, 常常参与驱动肿瘤细胞的增殖和存活(有关综述参见 Olayioye 等, EMBO J., 2000, 19, 3159)。可完成该过程的一种机制是, 使受体在蛋白质水平上过量表达, 这一般是基因扩增的结果。这已在许多常见的人类癌症中观察到(有关综述参见 Klapper 等, Adv. Cancer Res., 2000, 77, 25), 例如乳癌(Sainsbury 等, Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin 等, Oncogene Res., 1988, 3, 21; Slamon 等, Science, 1989,

244, 707; Klijn 等, Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73; 有关综述参见 Salomon 等, Crit. Rev. Oncol. Hemato, 1995, 19, 183)、非小细胞肺癌(NSCLC) (包括腺癌) (Cerny 等, Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi 等, Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch 等, Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender 等, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850)以及其它肺癌 (Hendler 等, Cancer Cell, 1989, 7, 347; Ohsalii 等, Oncol. Rep., 2000, 7, 603)、膀胱癌(Neal 等, Lancet, 1985, 366; Chow 等, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957, Zhau 等, Mol. Carcinog., 3, 254)、食道癌(Mukaida 等, Cancer, 1991, 68, 142)、胃肠癌例如结肠癌、直肠癌或胃癌(Bolen 等, Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapitanovic 等, Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross 等, Cancer Invest., 2001, 19, 554)、前列腺癌(Visakorpi 等, Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar 等, 2000, 32, 73; Scher 等, J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866)、白血病(Konaka 等, Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero 等, Cancer Genet. Cytogenet., 2001, 127, 174)、卵巢癌 (Hellstrom 等, Cancer Res., 2001, 61, 2420)、头颈部癌(Shiga 等, Head Neck, 2000, 22, 599)或胰腺癌(Ovotny 等, Neoplasma, 2001, 48, 188)。随着对更多人体肿瘤组织中受体酪氨酸激酶 erbB 家族的表达进行测试, 预期其普遍性和重要性在不久的将来会进一步阐明。

由于这些受体中的一种或多种的错误调节的结果, 人们普遍认为, 许多肿瘤在临床上变得更具攻击性, 因此与患者预后较差有关 (Brabender 等, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross 等, Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu 等, Bioassays, 2000, 22.7, 673)。除了这些临床发现之外, 大量临床前信息提示, 受体酪氨酸激酶的 erbB 家族参与细胞转化。其中包括下述观察结果: 许多肿瘤细胞系过量表达一种或多种 erbB 受体, EGFR 或 erbB2 当转染到非肿瘤细胞时有能力使这些细胞发生转化。这种致肿瘤潜力在转基因小鼠中得到进一步证实, 所用转基因小鼠因过量表达 erbB2 而在乳腺组织中自发性产生肿瘤。除此之外, 许多临床前研究已证明, 抗增殖效应可因通

过小分子抑制剂、显性失活剂或抑制性抗体敲除一个或多个 erbB 活性而诱导(有关综述参见 Mendelsohn 等, *Oncogene*, 2000, 19, 6550)。因此, 已经清楚地认识到, 这些受体酪氨酸激酶抑制剂作为哺乳动物癌细胞增殖的选择性抑制剂应当具有价值(Yaish 等 *Science*, 1988, 242, 933, Kolibaba 等, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi 等, 2000, *Oncogene*, 19, 5690-5701; Mendelsohn 等, 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565)。除了该临床前数据之外, 还发现使用抗 EGFR 和 erbB2 的抑制性抗体(分别是 c-225 和曲妥单抗(trastuzumab))在临床治疗所选实体瘤方面证明是有益的(有关综述参见 Mendelsohn 等, 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565)。

已对 erbB 型受体酪氨酸激酶成员的扩增和/或活性进行了检测, 因此表明其在诸如以下的非恶性增殖性疾病中起作用: 银屑病(Ben-Bassat, *Curr. Pharm. Des.*, 2000, 6, 933; Elder 等, *Science*, 1989, 243, 811)、良性前列腺增生(BPH) (Kumar 等, *Int. Urol. Nephrol.*, 2000, 32, 73)、动脉粥样硬化和再狭窄(Bokemeyer 等, *Kidney Int.*, 2000, 58, 549)。因此, 预期 erbB 型受体酪氨酸激酶抑制剂可用于治疗这些和其它非恶性过度细胞增殖性疾病。

欧洲专利申请公布号 EP 566 226 公开了某些作为受体酪氨酸激酶抑制剂的 4-苯胺基喹唑啉。

国际专利申请公布号 WO 96/33977、WO 96/33978、WO 96/33979、WO 96/33980、WO 96/33981、WO 97/30034、WO 97/38994 公开了某些在 4 位带有苯胺基取代基、在 6 位和/或 7 位也带有取代基的喹唑啉衍生物, 具有受体酪氨酸激酶抑制活性。

欧洲专利申请公布号 EP 837 063 公开了带有在喹唑啉环 6 位或 7 位含有芳基或杂芳基部分的芳基取代的 4-氨基喹唑啉衍生物。已证明, 该化合物可用于治疗过度增殖性疾病。

国际专利申请公布号 WO 97/30035 和 WO 98/13354 公开了某些 7 位取代的 4-苯胺基喹唑啉是血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制

剂。

WO 00/55141 公开了 6,7-取代的 4-苯胺基喹唑啉化合物，其特征在于 6 位和/或 7 位的取代基带有酯连接部分(RO-CO)。

WO 00/56720 公开了用于治疗癌症或变态反应的 6,7-二烷氧基-4-苯胺基喹唑啉化合物。

WO 02/41882 公开了 6 位和/或 7 位被取代吡咯烷基-烷氧基或哌啶基-烷氧基取代的 4-苯胺基喹唑啉化合物。

国际专利申请公布号 WO 2004/006846 公开了某些在 4 位带有苯胺基取代基且在 6 位和 7 位带有取代基的喹唑啉衍生物，能够调节酪氨酸激酶活性，特别是调节肝配蛋白(heparin)和 EGFR。WO 2004/006846 中公开的具体化合物是：*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)羰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺、*N*-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-(咪唑-3-基羰基)吗啉-2-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺、7-[(4-[(2-氯吡啶-3-基)羰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺和 7-[(4-[(6-氯吡啶-3-基)羰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺。

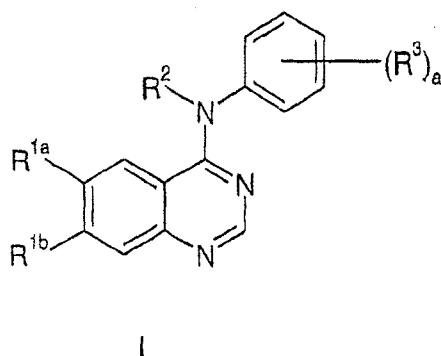
我们惊讶地发现，其它 4-(苯胺基)喹唑啉衍生物具有强效抗肿瘤活性。虽然不希望暗示本发明中所公开的化合物仅通过一种生物学方法证明其具有药理活性，但是据信本发明化合物通过抑制一个或多个参与导致肿瘤细胞增殖的信号转导步骤的受体酪氨酸激酶 erbB 家族，提供抗肿瘤效果。具体地说，据信，本发明的化合物通过抑制 EGFR 和/或 erbB2 受体酪氨酸激酶提供抗肿瘤效果。

一般而言，本发明的化合物对 erbB 受体酪氨酸激酶家族具有强效抑制活性，例如抑制 EGFR 和/或 erbB2 和/或 erbB4 受体酪氨酸激酶，同时对其它激酶的抑制活性较低。此外，本发明的某些化合物针对 EGFR 的功效基本上都优于针对 erbB2 酪氨酸激酶的功效。本发明也包括对所有 EGFR、erbB2 和 erbB4 受体酪氨酸激酶或它们的

组合有活性的化合物，因此提供治疗由这些受体酪氨酸激酶中的一种或多种介导的病征的潜力。

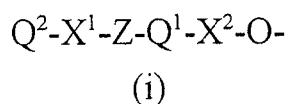
一般而言，本发明的化合物表现出有利的物理性能(例如高溶解度)，同时又保留高抗增殖活性。此外，许多本发明化合物在 hERG 试验中无活性或者仅有低活性。

根据本发明的第一方面，提供一种下式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐：



其中：

R^{1a} 或 R^{1b} 之一为下式(i)基团：



其中 X^2 和 X^1 独立选自直接键(direct bond)或基团 $-[CR^4R^5]_m-$ ，其中 m 为 1-6 的整数，

Z 为 $C(O)$ 、 SO_2 、 $-C(O)NR^{10}$ 、 $-N(R^{10})C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-OC(O)-$ ，其中 R^{10} 为氢或(1-6C)烷基，

R^4 和 R^5 各自独立选自氢、羟基、(1-4C)烷基、卤代(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基，或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成(3-7)环烷基环，前提条件是如果基团 R^4 或 R^5 为羟基， m 至少为 2，与羟基连接的碳原子不再与另一个氧原子或氮原子连接；

Q^1 为(3-7C)亚环烷基或杂环基，其任选被 1-2 个选自以下的取代基取代：卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、

羧基、氨基甲酰基、丙烯酰基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(2-6C)烯基硫基、(2-6C)炔基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(2-6C)烯基亚磺酰基、(2-6C)炔基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(2-6C)烯基磺酰基、(2-6C)炔基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、氨基磺酰基、*N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷磺酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷磺酰基氨基、氨基甲酰基(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基(1-6C)烷基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基(1-6C)烷基、氨基磺酰基(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氧基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基羰基(1-6C)烷基；

Q^2 为芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、丙烯酰基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(2-6C)烯基硫基、(2-6C)炔基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(2-6C)烯基亚磺酰基、(2-6C)炔基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(2-6C)烯基磺酰基、(2-6C)炔基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、氨基磺酰基、*N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷磺酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷磺酰基氨基、氨基甲酰基(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基(1-6C)烷基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基(1-6C)烷基、

氨磺酰基(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基(1-6C)烷基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氧基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基羰基(1-6C)烷基，

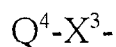
其中 Q^1 或 Q^2 上的任何(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基和(2-6C)烷酰基取代基任选带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、羟基和(1-6C)烷基和/或任选自以下的取代基：氰基、硝基、羧基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、羟基(1-6C)烷氧基、(1-4C)烷氧基(1-6C)烷氧基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基和 NR^aR^b ，其中 R^a 为氢或(1-4C)烷基， R^b 为氢或(1-4C)烷基，其中 R^a 或 R^b 中的任何(1-4C)烷基任选带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素和羟基和/或任选自以下的取代基：氰基、硝基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷氧基、羟基(1-4C)烷氧基和(1-2C)烷氧基(1-4C)烷氧基，

或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成 4 元环、5 元环或 6 元环，所述环任选在可利用的环碳原子上带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、羟基、(1-4C)烷基和(1-3C)亚烷基二氧基，可任选在任何可利用的环氮原子上带有选自以下的取代基(前提条件是所述环不因此被季铵化)：(1-4C)烷基、(2-4C)烷酰基和(1-4C)烷基磺酰基，

其中在 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起所形成的环上，作为取代基存在的任何(1-4C)烷基或(2-4C)烷酰基，任选带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素和羟基和/或任选自以下的取代基：(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基；

其中任何杂环基 Q^1 -基团任选带有 1-2 个氧代(=O)或硫代(=S)取代基；

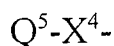
R^{1a} 或 R^{1b} 中的另一个是选自以下的 R^1 基团: 氢、羟基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基或下式基团:



其中 X^3 为直接键或者选自 O 或 S, Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

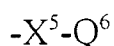
其中 R^1 取代基内任何(2-6C)亚烷基链上的相邻碳原子被插入链中的选自以下的基团所间隔开: O、S、SO、SO₂、N(R⁴)、CO、CH(OR⁴)、CON(R⁴)、N(R⁴)CO、SO₂N(R⁴)、N(R⁴)SO₂、CH=CH 和 C≡C, 其中 R^4 为氢或(1-6C)烷基,

其中 R^1 取代基内的任何 CH₂=CH-或 HC≡C-基团在端基 CH₂=或 HC≡位置上任选带有选自以下的取代基: 卤素、羧基、氨基甲酰基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基和二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基, 或者选自下式基团:



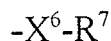
其中 X^4 为直接键或者选自 CO 和 N(R⁵)CO, 其中 R^5 为氢或(1-6C)烷基, Q^5 为杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

其中 R^1 取代基内的任何烷基或亚烷基任选带有一个或多个卤素、(1-6C)烷基、羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)链烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷磺酰基氨基, 或者选自下式基团:



其中 X^5 为直接键或者选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁶)、CO、CH(OR⁶)、CON(R⁶)、N(R⁶)CO、SO₂N(R⁶)、N(R⁶)SO₂、C(R⁶)₂O、C(R⁶)₂S 和 C(R⁶)₂N(R⁶)，其中 R⁶ 为氢或(1-6C)烷基，Q⁶ 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

其中 R¹ 上取代基内的任何杂环基任选带有 1、2 或 3 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)链烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)链烷磺酰基氨基，或者选自下式基团：



其中 X^6 为直接键或者选自 O、N(R⁸)和 C(O)，其中 R⁸ 为氢或(1-6C)烷基，R⁷ 为卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

其中 R¹ 上取代基内的任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基；

R² 选自氢和(1-6C)烷基；

每个 R^3 可以相同或不同，并且选自卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、三氟甲基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、*N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基和 *N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基；

a 为 1、2、3、4 或 5；

前提条件是：

(i) 如果 Q^2 为芳基，那么 R^{1a} 为以上定义的式(i)基团， R^{1b} 为以上定义的 R^1 基团；和

(ii) 式 I 化合物不是任一下列化合物：

N-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)羰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺；

N-(3,4-二氯苯基)-7-([4-(咪喃-3-基羰基)吗啉-2-基}甲基)氧基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺；

7-[(4-[(2-氯吡啶-3-基)羰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺；或

7-[(4-[(6-氯吡啶-3-基)羰基]吗啉-2-基}甲基)氧基]-*N*-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基)喹唑啉-4-胺。

在本说明书中，一般性术语“烷基”既包括直链烷基又包括支链烷基，例如丙基、异丙基和叔丁基和(3-8C)环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。然而，对于个别烷基，如“丙基”，则仅特指直链的形式，而对于个别支链烷基，如“异丙基”，则仅特指支链的形式，对于个别环烷基，如“环戊基”，则仅特指 5 元环。类似的惯例适用于其它一般性术语，例如，(1-6C)烷氧基包括甲氧基、乙氧基、环丙氧基和环戊氧基，(1-6C)烷基氨基包括甲基氨基、乙基氨基、环丁基氨基和环己基氨基，二-[(1-6C)烷基]氨基包括

二甲基氨基、二乙基氨基、*N*-环丁基-*N*-甲基氨基和 *N*-环己基-*N*-乙基氨基。

术语“芳基”是指芳族烃环系，包括例如苯基、茛基、茛满基、萘基和芴基。具体的芳基是苯基和萘基，优选苯基。

术语“杂环基”包括可以是单环或双环并且含有 3-15 个原子的环状结构，这些原子中至少一个、优选 1-4 个原子是氧、硫或氮等杂原子。环可以是芳环、非芳环或部分芳环，意指稠环系中有一个环可以是芳环或其它非芳环。这样的环状系统的具体实例包括呋喃基、苯并呋喃基、四氢呋喃基、苯并二氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、哌啶基、喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、吡嗪基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、嘌呤基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、吡咯基、吡咯烷基、吲哚基、吲哚啉基、异吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吲唑基、噁唑基、苯并噁唑基、异噁唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、吗啉基、4*H*-1,4-苯并噁嗪基、4*H*-1,4-苯并噻嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、呔唑基、噻二唑基、四唑基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、氧杂环丙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、四氢-1,4-噻嗪基、1,1-二氧化四氢-1,4-噻嗪基、高哌啶基、高哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基或硫代吗啉基。

当环中包括氮原子时，这些环如果要满足氮原子的成键要求，则可以带有氢原子或取代基例如 *N*-(C1-6)烷基，或者它们可以通过氮原子与环结构上的其余部分相连接。杂环基上的氮原子可以被氧化成相应的 *N*-氧化物。

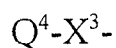
然而，术语“杂芳基”是指其性质完全是芳香性的杂环基。这样的环状系统的具体实例包括呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、嘌呤基、吡

嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、吡咯基、
 吲哚基、吲哚啉基、异吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吲
 唑基、噁唑基、苯并噁唑基、异噁唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异
 噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、呋咱基、噻二唑基、
 四唑基、二苯并呋喃基或二苯并噻吩基。

在本发明的一个实施方案中， R^{1a} 为式(i)基团， R^{1b} 为 R^1 基团。

在又一个实施方案中， R^{1a} 为 R^1 基团， R^{1b} 为式(i)基团。

R^1 基团的具体实例为氢、羟基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)
 炔氧基或下式基团：



其中 X^3 为直接键或为 O 或 S (特别是直接键或 O)， Q^4 为(3-7C)
 环烷基、(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-
 6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，其中 R^1 取代基内的任何烷基
 或亚烷基任选带有一个或多个卤素、(1-6C)烷基、羟基、氰基、氨基、
 羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)
 烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]
 氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)
 烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基
 氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N,N*-
 二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)链烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-
 6C)链烷磺酰基氨基。

特别是， R^1 -选自氢、(1-6C)烷氧基和(1-6C)烷氧基(1-6C)烷氧基，
 其中 R^1 内的任何(1-6C)烷氧基任选带有一个或多个羟基取代基(适合
 为 1 或 2 个)和/或选自以下的取代基：氨基、(1-4C)烷基氨基、二-[(1-4C)
 烷基]氨基、氨基甲酰基、*N*-(1-4C)烷基氨基甲酰基和 *N,N*-二-[(1-4C)
 烷基]氨基甲酰基、氨磺酰基、*N*-(1-4C)烷基氨磺酰基和 *N,N*-二-[(1-4C)
 烷基]氨磺酰基。

举例来说， R^1 选自氢、(1-6C)烷氧基和(1-4C)烷氧基(1-6C)烷氧

基, 其中 R^1 内的任何(1-6C)烷氧基任选带有 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 并且选自羟基、氟和氯, 例如 R^1 选自甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基甲氧基、2-羟基乙氧基、2-氟乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基或 3-羟基-3-甲基丁氧基。

特别是, R^1 选自氢、(1-4C)烷氧基和(1-4C)烷氧基(1-4C)烷氧基。举例来说, R^1 选自氢、甲氧基、乙氧基和 2-甲氧基乙氧基和 2-羟基乙氧基。 R^1 基团的具体实例为甲氧基。

在一个具体的实施方案中, X^2 或 X^1 为 $C(R^4R^5)_m$ 基团, 其中 R^4 和 R^5 可以相同或不同, 并且选自氢、(1-4C)烷基、羟基甲基、羟基乙基或卤代(C1-2)烷基, 例如 CH_2CH_2F 、 CH_2CHF_2 或 CH_2CF_3 。其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成(3-7C)环烷基环, 优选 R^4 基团和 R^5 基团位于同一碳原子上。因此, 该基团的一个具体实例是环丙基。

特别是, R^4 和 R^5 均为氢。 m 的值适合为 0、1 或 2。特别是, m 为 1 或 0。

在一个具体的实施方案中, X^2 为直接键。

X^1 适合为直接键或 N -(1-6C)亚烷基, 例如甲基或乙基, 特别是直接键。

Z 适合选自 $C(O)$ 、 SO_2 、 $-C(O)NR^{10}$ 、 $-NR^{10}-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 或 $-C(O)O-$, 其中 R^{10} 为氢或(1-3C)烷基, 例如甲基。

优选任何 R^{10} 基团为氢。

特别是, 式(I)化合物中, Z 选自 $C(O)$ 、 $-NR^{10}-C(O)-$ 和 $-O-C(O)-$ 。

在一个实施方案中, Z 为 $-NR^{10}-C(O)-$, 其中 R^{10} 为 H。

在又一个实施方案中, Z 为 $-O-C(O)-$ 。

优选 Z 为 $C(O)$ 。

当 Q^1 为(3-7C)环烷基时, 合适的 Q^1 基团例如是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或双环[2.2.1]庚基。

如果 Q^1 为杂环基, 则适合为非芳族饱和(即具有最大饱和度)或部分饱和(即环状系统保留一些不饱和度, 而不具有完全不饱和度) 3-10 元单环, 环中最多含有 5 个选自氧、氮和硫的杂原子(但不含任何 O-O、O-S 或 S-S 键), 并且通过环碳原子或环氮原子连接在一起(前提条件是所述环不因此被季铵化)。 Q^1 的合适基团包括例如氧杂环丙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、1,1-二氧化四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、硫代吗啉基, 更准确地讲包括例如四氢呋喃-3-基、四氢呋喃-2-基、四氢吡喃-4-基、四氢噻吩-3-基、四氢噻喃-4-基、吡咯烷-3-基、吡咯烷-2-基、3-吡咯啉-3-基、吗啉代、1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、哌啶子基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-基、高哌啶-3-基、高哌啶-4-基、哌嗪-1-基、1,4-氧氮杂环庚烷基或 1,2,3,6-四氢吡啶-4-基。杂环基中的氮原子或硫原子可以被氧化成相应的 N-氧化物或 S-氧化物, 例如 1,1-二氧化四氢噻吩基、1-氧代四氢噻吩基、1,1-二氧化四氢噻喃基或 1-氧代四氢噻喃基。该基团带有 1-2 个氧代或硫代取代基, 例如适合为 2-氧代吡咯烷基、2-氧代哌嗪基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧化吡咯烷基或 2,6-二氧化哌啶基。

Q^1 的具体基团包括例如非芳族饱和或部分饱和 3-7 元单环杂环基环, 环中含有 1 个环氮或硫杂原子及任选的 1-2 个选自氮、氧和硫的杂原子。这些环的实例包括氮杂环丁烷基、氧氮杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基或硫代吗啉基。

Q^1 的更具体基团包括例如非芳族饱和或部分饱和 3-7 元单环杂环基环, 环中含有 1 个环氮杂原子和任选的 1-2 个选自氮和硫的杂原

子, 该环通过环碳原子连接到 X^2-O 上, 例如氮杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、四氢噻喃基或硫代吗啉基。更特别是, Q^1 为含有 1-2 个环氮杂原子的非芳族饱和或部分饱和 4、5 或 6 元单环杂环基环, 该环通过环碳原子连接到 X^2-O 基团上, 更特别是吡咯烷-3-基、吡咯烷-2-基、3-吡咯啉-3-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-基、高哌啶-3-基、高哌啶-4-基、哌嗪-2-基、哌嗪-3-基或 1,2,3,6-四氢吡啶-4-基。杂环基中的氮原子可以被氧化成相应的 N-氧化物。

在一个具体的实施方案中, Q^1 为哌啶-4-基。

在又一个实施方案中, Q^1 为哌啶-3-基。

特别是当 Z 基团为羰基 $C(O)$ 时, 所述 Q^2-X^1-Z -基团适合连接到 Q^1 杂环基的氮原子上。

所述 Q^1 基团任选还带有取代基。

在一个实施方案中, 杂环基 Q^1 中的任何可利用的氮任选带有选自以下的取代基(其中这样的取代不会导致季铵化): 三氟甲基、氰基、氨基甲酰基、三氟甲基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基磺酰基、*N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、氨基甲酰基(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基(1-6C)烷基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氧基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基羰基(1-6C)烷基,

其中可利用的氮上任选取代基内的任何(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基和(2-6C)烷酰基任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基可以相同或不同, 并且选自氟、氯、羟基和(1-4C)烷基, 和/或

任选自以下的取代基：氰基、硝基、羧基、(1-4C)烷氧基、羟基(1-4C)烷氧基和 NR^aR^b ，其中 R^a 为氢或(1-4C)烷基， R^b 为氢或(1-4C)烷基。

Q^1 任选在环中任何可利用的碳原子上带有 1-2 (适合为 1)个选自以下的取代基：卤素、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(1-4C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、羟基(1-6C)烷基、氰基(1-6C)烷基、氨基(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基(1-6C)烷基。

Q^1 任选也带有 1-2 个氧代或硫代取代基。

然而，特别是， Q^1 不带有除 $\text{Q}^2\text{-X}^1\text{-Z}$ -基团以外的取代基。

其中 Q^2 为杂芳基，适合为 5 元或 6 元杂芳基环，所述环任选含有一个或多个选自氧、氮或硫的杂原子。具体地说， Q^2 选自呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、呋咱基、噻二唑基、四唑基，或者为 9 元或 10 元双环杂芳基环系，例如喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基或嘌呤基。

具体的实例包括 5 元环，例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、呋咱基、噻二唑基或四唑基。

其它实例包括 9 元或 10 元双环系，例如吲哚基、喹啉基、苯并呋喃基或苯并噻吩基。

更具体地讲， Q^2 选自异噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、吲哚基、喹啉基、苯并呋喃基或苯并噻吩基。

其中 Q^2 为芳基，适合选自苯基和萘基，特别是苯基。

Q^2 基团的合适取代基包括任选带有 1-2 个取代基的 Q^2 ，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烷酰基和(1-4C)烷基磺酰基、(1-4C)烷基氨基、二[(1-4C)烷基]氨基、*N*-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基和 *N,N*-二[(1-4C)烷基]氨基甲酰基，

其中 Q^2 内的任何(1-4C)烷基或(2-4C)烷酰基任选带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、羟基和(1-6C)烷基和/或任选选自以下的取代基：氰基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基和 NR^aR^b ，其中 R^a 为氢或(1-4C)烷基， R^b 为氢或(1-4C)烷基，其中 R^a 或 R^b 中的任何(1-4C)烷基任选带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素和羟基和/或任选选自以下的取代基：氰基和(1-4C)烷氧基，或者

R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成不含氧的 4 元环、5 元环或 6 元环，所述环任选在可利用的环碳原子上带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、羟基、(1-4C)烷基和(1-3C)亚烷基二氧基，可任选在任何可利用的环氮原子上带有选自以下的取代基(前提条件是所述环不因此被季铵化)：(1-4C)烷基、(2-4C)烷酰基和(1-4C)烷基磺酰基，

其中在 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起所形成的环上，作为取代基存在的任何(1-4C)烷基或(2-4C)烷酰基，任选带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素和羟基和/或任选选自以下的取代基：(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基。

Q^2 的取代基的具体实例包括 1-2 个基团，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素(特别是氯、溴和氟)、羟基、硝基、氨基、氰基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烷酰基和(1-4C)烷基磺酰基、[(1-4C)烷基]氨基、二[(1-4C)烷基]氨基、*N*-[(1-4C)烷基]

氨基甲酰基和 *N,N*-二[(1-4C)烷基]氨基甲酰基。

其中 Q^2 上取代基内的任何(2-4C)烷酰基任选带有 1-2 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 并且选自羟基和(1-3C)烷基,

其中 Q^2 上取代基内的任何(1-4C)烷基任选带有 1-2 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 并且选自羟基、(1-4C)烷氧基和卤素(特别是氯, 更特别是氟)。

Q^2 适合为未取代的, 或者被以下基团取代: (1-4C)烷基例如甲基、(1-4C)烷氧基例如甲氧基、卤素(特别是溴、氯或氟)、氨基、硝基、氰基、氨基甲酰基、二-[(1-4C)烷基]氨基例如二甲基氨基和 *N,N*-二[(1-4C)烷基]氨基甲酰基例如 *N,N*-二甲基氨基甲酰基。

Q^2 适合为任选被以下基团取代的杂芳基: (1-4C)烷基例如甲基、卤素(特别是溴、氯或氟)、氨基、硝基、氰基、[(1-4C)烷基]氨基、二-[(1-4C)烷基]氨基例如二甲基氨基、*N*-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基和 *N,N*-二[(1-4C)烷基]氨基甲酰基例如 *N,N*-二甲基氨基甲酰基。

Q^2 适合为任选被以下基团取代的芳基: (1-4C)烷基例如甲基、卤素(特别是溴、氯或氟)、氨基、硝基、[(1-4C)烷基]氨基、二-[(1-4C)烷基]氨基例如二甲基氨基、*N*-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基和 *N,N*-二[(1-4C)烷基]氨基甲酰基例如 *N,N*-二甲基氨基甲酰基。

R^2 适合为氢或(1-3C)烷基, 例如甲基, 但特别是氢。

在本发明的一个实施方案中, a 为 1、2 或 3。

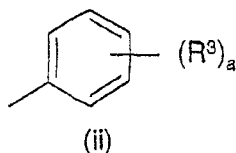
合适的 R^3 取代基的实例为卤素、氨基甲酰基、三氟甲基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基或 *N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基。

在一个具体的实施方案中, 如果 R^3 位于苯胺基环的对位, 那么其选自卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、三氟甲基、(1-6C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基。

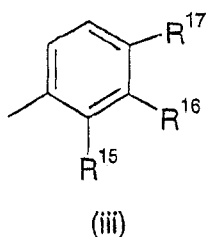
在一个具体的实施方案中, 至少一个 R^3 、最好是所有 R^3 基团都

为卤素，例如氯或氟。

式(I)中的下式(ii)基团：



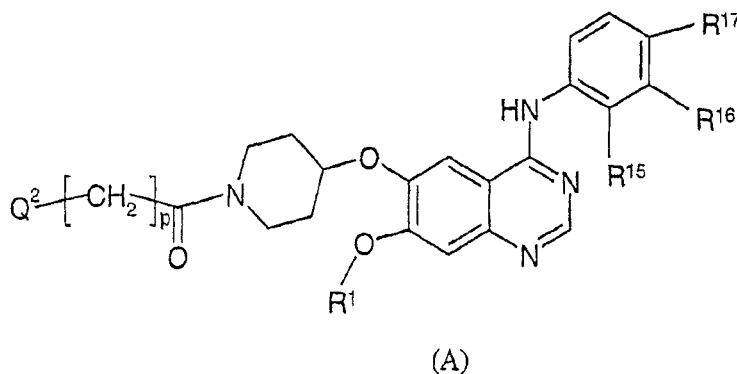
的具体实例是式(I)中的下式(iii)基团：



其中 R^{15} 或 R^{17} 中的一个为氢，另一个为卤素，例如氯或氟，优选氟， R^{16} 为卤素，例如氯或氟，特别是氯。

这些基团的具体实例是 3-氯-2-氟苯基或 3-氯-4-氟苯基，尤其是 3-氯-2-氟苯基。

在本发明的一个优选实施方案中，本发明化合物或其药物可接受的盐具有如下所示的通用结构式(A)



其中

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 如上文所定义；

R^1 为(1-4C)烷基；

p 为 0、1 或 2；

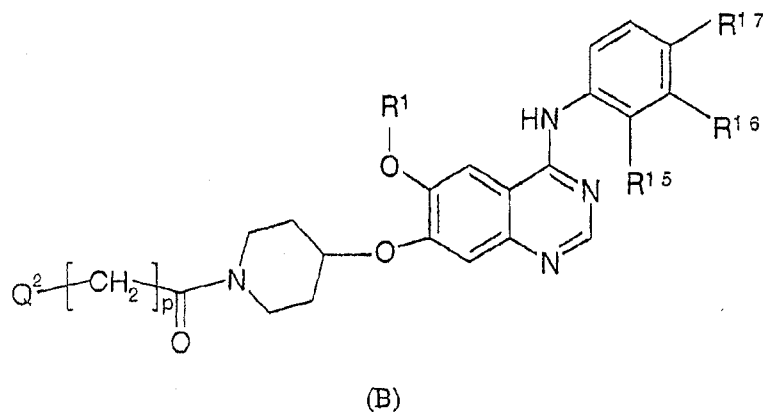
Q^2 为如上文所定义的芳基或杂芳基，其可以如上文所定义任选被取代。

在式(A)化合物或其药物可接受的盐中, R^1 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 p 和 Q^2 可具有上文中定义的任何含义, 或者如下列段落(a)-(n)中任一项所定义:

- (a) R^1 为甲基;
- (b) R^{15} 为氢、氟或氯;
- (c) R^{15} 为氟;
- (d) R^{16} 为氟或氯;
- (e) R^{16} 为氟;
- (f) R^{17} 为氢、氟或氯;
- (g) R^{17} 为氢;
- (h) p 为 0 或 1;
- (i) p 为 0;
- (j) p 为 1;
- (k) Q^2 为任选取代的 5 元或 6 元或 9 元或 10 元杂芳基环(如上文所定义);
- (l) Q^2 为选自以下的杂芳基环: 异噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、吲哚基、喹啉基、苯并呋喃基和苯并噻吩基, 其中所述环可任选被以下基团取代: 卤素(特别是溴、氯或氟)、氨基、硝基、氰基、(1-4C)烷基、[(1-4C)烷基]氨基、二-[(1-4C)烷基]氨基例如二甲基氨基、*N*-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基和 *N,N*-二[(1-4C)烷基]氨基甲酰基例如 *N,N*-二甲基氨基甲酰基;
- (m) Q^2 为任选被以下基团取代的苯基: 卤素(特别是溴、氯或氟)、氨基、硝基、氰基、(1-4C)烷基、[(1-4C)烷基]氨基、二-[(1-4C)烷基]氨基例如二甲基氨基、*N*-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基和 *N,N*-二[(1-4C)烷基]氨基甲酰基例如 *N,N*-二甲基氨基甲酰基;
- (n) Q^2 为苯基。

特别是, 上式(A)的化合物中, R^1 为甲基, R^{15} 为氟, R^{16} 为氯, R^{17} 为氢, p 为 0 或 1, Q^2 为如上文所定义或者如以上段落(a)-(n)中任一项所定义的芳基或杂芳基。

在本发明的又一个优选的实施方案中, 本发明化合物或其药物可接受的盐具有如下所示的通用结构式(B):



其中

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 如上文所定义;

R^1 为(1-4C)烷基;

p 为 0、1 或 2;

Q^2 为如上文所定义的杂芳基, 其可以如上文所定义任选被取代。

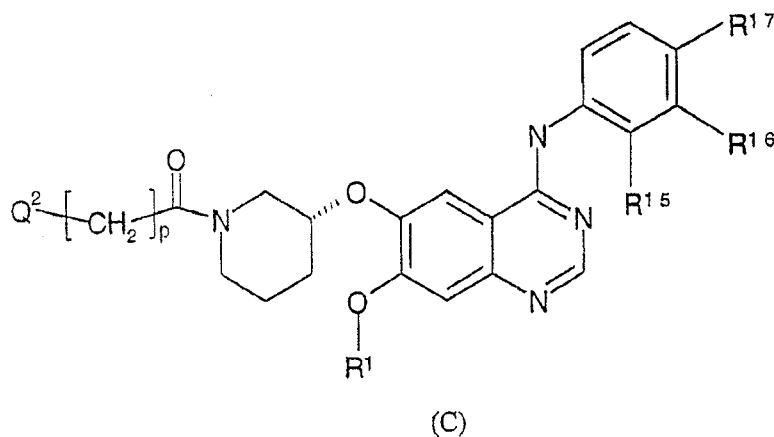
在式(B)的化合物或其药物可接受的盐中, R^1 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 p 和 Q^2 可具有上文中定义的任何含义, 或者如下列段落(a)-(l)中任一项所定义:

- (a) R^1 为甲基;
- (b) R^{15} 为氢、氟或氯;
- (c) R^{15} 为氟;
- (d) R^{16} 为氟或氯;
- (e) R^{16} 为氟;
- (f) R^{17} 为氢、氟或氯;
- (g) R^{17} 为氢;
- (h) p 为 0 或 1;

- (i) p 为 0;
- (j) p 为 1;
- (k) Q^2 为任选取代的 5 元或 6 元或 9 元或 10 元杂芳基环(如上文所定义);
- (l) Q^2 为选自以下的杂芳基环: 异噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、吲哚基、喹啉基、苯并呋喃基和苯并噻吩基, 其中所述环可任选被以下基团取代: 卤素(特别是溴、氯或氟)、氨基、硝基、氰基、(1-4C)烷基、[(1-4C)烷基]氨基、二-[(1-4C)烷基]氨基例如二甲基氨基、*N*-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基和 *N,N*-二[(1-4C)烷基]氨基甲酰基例如 *N,N*-二甲基氨基甲酰基。

特别是, 上式(B)的化合物中, R^1 为甲基, R^{15} 为氟, R^{16} 为氯, R^{17} 为氢, p 为 0 或 1, Q^2 为如上文所定义或者如以上段落(k)或(l)所定义的杂芳基。

在本发明的又一个优选的实施方案中, 本发明化合物或其药物可接受的盐具有如下所示的通用结构式(C):



其中

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 如上文所定义;

R^1 为(1-4C)烷基;

p 为 0、1 或 2;

Q^2 为如上文所定义的芳基或杂芳基, 其可以如上文所定义任选

被取代。

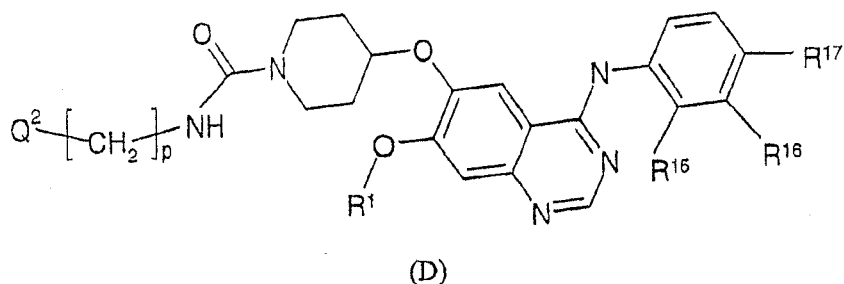
在式(C)的化合物或其药物可接受的盐中, R^1 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 p 和 Q^2 可具有上文中定义的任何含义, 或者如下列段落(a)-(n)中任一项所定义:

- (a) R^1 为甲基;
- (b) R^{15} 为氢、氟或氯;
- (c) R^{15} 为氟;
- (d) R^{16} 为氟或氯;
- (e) R^{16} 为氟;
- (f) R^{17} 为氢、氟或氯;
- (g) R^{17} 为氢;
- (h) p 为 0 或 1;
- (i) p 为 0;
- (j) p 为 1;
- (k) Q^2 为任选取代的 5 元或 6 元或 9 元或 10 元杂芳基环(如上文所定义);
- (l) Q^2 为选自以下的杂芳基环: 异噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、吲哚基、喹啉基、苯并呋喃基和苯并噻吩基, 其中所述环可任选被以下基团取代: 卤素(特别是溴、氯或氟)、氨基、硝基、氰基、(1-4C)烷基、[(1-4C)烷基]氨基、二-[(1-4C)烷基]氨基例如二甲基氨基、*N*-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基和 *N,N*-二[(1-4C)烷基]氨基甲酰基例如 *N,N*-二甲基氨基甲酰基;
- (m) Q^2 为任选被以下基团取代的苯基: 卤素(特别是溴、氯或氟)、氨基、硝基、氰基、(1-4C)烷基、[(1-4C)烷基]氨基、二-[(1-4C)烷基]氨基例如二甲基氨基、*N*-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基和 *N,N*-二[(1-4C)烷基]氨基甲酰基例如 *N,N*-二甲基氨基甲酰基;

(n) Q^2 为苯基。

特别是, 上式(C)的化合物中, R^1 为甲基, R^{15} 为氟, R^{16} 为氯, R^{17} 为氢, p 为 0 或 1, Q^2 为如上文所定义或者如以上段落(k)-(n)中任一项所定义的芳基或杂芳基。

在本发明的又一个优选的实施方案中, 本发明化合物或其药物可接受的盐具有如下所示的通用结构式(D):



其中

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 如上文所定义;

R^1 为(1-4C)烷基;

p 为 0、1 或 2;

Q^2 为如上文所定义的芳基或杂芳基, 其可以如上文所定义任选被取代。

在式(D)的化合物或其药物可接受的盐中, R^1 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 p 和 Q^2 可具有上文中定义的任何含义, 或者如下列段落(a)-(o)中任一项所定义:

- (a) R^1 为甲基;
- (b) R^{15} 为氢、氟或氯;
- (c) R^{15} 为氟;
- (d) R^{16} 为氟或氯;
- (e) R^{16} 为氟;
- (f) R^{17} 为氢、氟或氯;
- (g) R^{17} 为氢;
- (h) p 为 0、1 或 2;

- (i) p 为 0;
- (j) p 为 1;
- (k) p 为 2;
- (l) Q^2 为任选取代的 5 元或 6 元或 9 元或 10 元杂芳基环(如上文所定义);
- (m) Q^2 为选自以下的杂芳基环: 异噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、吲哚基、喹啉基、苯并呋喃基和苯并噻吩基, 其中所述环可任选被以下基团取代: 卤素(特别是溴、氯或氟)、氨基、硝基、氰基、(1-4C)烷基、[(1-4C)烷基]氨基、二-[(1-4C)烷基]氨基例如二甲基氨基、*N*-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基和 *N,N*-二[(1-4C)烷基]氨基甲酰基例如 *N,N*-二甲基氨基甲酰基;
- (n) Q^2 为任选被以下基团取代的苯基: 卤素(特别是溴、氯或氟)、氨基、硝基、氰基、(1-4C)烷基、[(1-4C)烷基]氨基、二-[(1-4C)烷基]氨基例如二甲基氨基、*N*-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基和 *N,N*-二[(1-4C)烷基]氨基甲酰基例如 *N,N*-二甲基氨基甲酰基;
- (o) Q^2 为苯基。

特别是, 上式(D)的化合物中, R^1 为甲基, R^{15} 为氟, R^{16} 为氯, R^{17} 为氢, p 为 0、1 或 2, Q^2 为如上文所定义或者如以上段落(l)-(o)中任一项所定义的芳基或杂芳基。

对于任何如本说明书上下文中定义的式(I)的各种基团, 合适的基团包括:

| | |
|-------------|-------------------------|
| 对于卤素: | 氟、氯、溴和碘; |
| 对于(1-6C)烷基: | 甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、戊基和己基; |
| 对于(1-4C)烷基: | 甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基; |

| | |
|-------------------------------|--|
| 对于(1-6C)烷氧基: | 甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基; |
| 对于(2-8C)烯基: | 乙烯基、异丙烯基、烯丙基和丁-2-烯基; |
| 对于(2-8C)炔基: | 乙炔基、2-丙炔基和丁-2-炔基; |
| 对于(2-6C)烯氧基: | 乙烯氧基和烯丙氧基; |
| 对于(2-6C)炔氧基: | 乙炔氧基和2-丙炔氧基; |
| 对于(1-6C)烷硫基: | 甲硫基、乙硫基和丙硫基; |
| 对于(2-6C)烯基硫基: | 乙烯基硫基和烯丙基硫基; |
| 对于(2-6C)炔基硫基: | 乙炔基硫基和2-丙炔基硫基; |
| 对于(1-6C)烷基亚磺酰基: | 甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰基; |
| 对于(2-6C)烯基亚磺酰基: | 乙烯基亚磺酰基和烯丙基亚磺酰基; |
| 对于(2-6C)炔基亚磺酰基: | 乙炔基亚磺酰基和2-丙炔基亚磺酰基; |
| 对于(1-6C)烷基磺酰基: | 甲基磺酰基和乙基磺酰基; |
| 对于(2-6C)烯基磺酰基: | 乙烯基磺酰基和烯丙基磺酰基; |
| 对于(2-6C)炔基磺酰基: | 乙炔基磺酰基和2-丙炔基磺酰基; |
| 对于(1-6C)烷基氨基: | 甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基和丁基氨基; |
| 对于二-[(1-6C)烷基]氨基: | 二甲基氨基、二乙基氨基、 <i>N</i> -乙基- <i>N</i> -甲基氨基和二异丙基氨基; |
| 对于(1-6C)烷氧基羰基: | 甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基和叔丁氧羰基; |
| 对于 <i>N</i> -(1-6C)烷基氨基甲酰基: | <i>N</i> -甲基氨基甲酰基、 <i>N</i> -乙基氨基甲酰基、 <i>N</i> -丙基氨基甲酰基和 <i>N</i> -异丙基氨基甲酰基; |
| 对于 <i>N,N</i> -二-[(1-6C)烷基]氨基 | <i>N,N</i> -二甲基氨基甲酰基、 <i>N</i> -乙基- <i>N</i> - |

| | |
|--------------------------------------|---|
| 基甲酰基: | 甲基氨基甲酰基和 <i>N,N</i> -二乙基氨基甲酰基; |
| 对于(2-6C)烷酰基: | 乙酰基、丙酰基和异丁酰基; |
| 对于(2-6C)烷酰基氧基: | 乙酰氧基和丙酰氧基; |
| 对于(2-6C)烷酰基氨基: | 乙酰氨基和丙酰氨基; |
| 对于 <i>N</i> -(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基: | <i>N</i> -甲基乙酰氨基和 <i>N</i> -甲基丙酰氨基; |
| 对于 <i>N</i> -(1-6C)烷基氨基磺酰基: | <i>N</i> -甲基氨基磺酰基、 <i>N</i> -乙基氨基磺酰基和 <i>N</i> -异丙基氨基磺酰基; |
| 对于 <i>N,N</i> -二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基: | <i>N,N</i> -二甲基氨基磺酰基和 <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -乙基氨基磺酰基; |
| 对于(1-6C)链烷磺酰基氨基: | 甲磺酰基氨基和乙烷磺酰基氨基; |
| 对于 <i>N</i> -(1-6C)烷基-(1-6C)链烷磺酰基氨基: | <i>N</i> -甲基甲磺酰基氨基和 <i>N</i> -甲基乙烷磺酰基氨基; |
| 对于氨基-(1-6C)烷基: | 氨基甲基、2-氨基乙基、1-氨基乙基和3-氨基丙基; |
| 对于(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基: | 甲基氨基甲基、乙基氨基甲基、1-甲基氨基乙基、2-甲基氨基乙基、2-乙基氨基乙基和3-甲基氨基丙基; |
| 对于二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基: | 二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲基、1-二甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基和3-二甲基氨基丙基; |
| 对于卤代-(1-6C)烷基: | 氯甲基、2-氯乙基、1-氯乙基和3-氯丙基; |
| 对于羟基-(1-6C)烷基: | 羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基和3-羟基丙基; |
| 对于羟基-(1-6C)烷氧基: | 羟基甲氧基、2-羟基乙氧基、1-羟基 |

- 对于(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基:
- 乙氧基和 3-羟基丙氧基;
- 甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基和 3-甲氧基丙基;
- 对于氰基-(1-6C)烷基:
- 氰基甲基、2-氰基乙基、1-氰基乙基和 3-氰基丙基;
- 对于氨基(2-6C)烷酰基:
- 氨基乙酰基和 2-氨基丙酰基;
- 对于(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷酰基:
- 甲基氨基乙酰基和 3-(甲基氨基)丙酰基;
- 对于 *N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷酰基:
- 二甲基氨基乙酰基和 3-(二甲氨基)丙酰基;
- 对于(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基:
- 乙酰氨基甲基、丙酰氨基甲基和 2-乙酰氨基乙基;
- 对于 *N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基(1-6C)烷基:
- N*-甲基乙酰氨基甲基、*N*-甲基丙酰氨基甲基、2-(*N*-甲基乙酰氨基)乙基和 2-(*N*-甲基丙酰氨基)乙基;
- 对于(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基:
- 甲氧羰基氨基甲基、乙氧羰基氨基甲基、叔丁氧羰基氨基甲基和 2-甲氧羰基氨基乙基;
- 对于氨基甲酰基(1-6C)烷基:
- 氨基甲酰基甲基、1-氨基甲酰基乙基、2-氨基甲酰基乙基和 3-氨基甲酰基丙基;
- 对于 *N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基(1-6C)烷基:
- N*-甲基氨基甲酰基甲基、*N*-乙基氨基甲酰基甲基、*N*-丙基氨基甲酰基甲基、1-(*N*-甲基氨基甲酰基)乙基、2-(*N*-甲基氨基甲酰基)乙基和 3-(*N*-甲基氨基甲酰基)丙基;
- 对于 *N,N*-二-(1-6C)烷基氨基
- N,N*-二甲基氨基甲酰基甲基、*N,N*-二

基甲酰基(1-6C)烷基:

乙基氨基甲酰基甲基、*N*-甲基,*N*-乙基氨基甲酰基甲基、1-(*N,N*-二甲基氨基甲酰基)乙基、1-(*N,N*-二乙基氨基甲酰基)乙基、2-(*N,N*-二甲基氨基甲酰基)乙基、2-(*N,N*-二乙基氨基甲酰基)乙基和 3-(*N,N*-二甲基氨基甲酰基)丙基;

对于氨基磺酰基(1-6C)烷基:

氨基磺酰基甲基、1-氨基磺酰基乙基、2-氨基磺酰基乙基和 3-氨基磺酰基丙基;

对于 *N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基:

N-甲基氨基磺酰基甲基、*N*-乙基氨基磺酰基甲基、*N*-丙基氨基磺酰基甲基、1-(*N*-甲基氨基磺酰基)乙基、2-(*N*-甲基氨基磺酰基)乙基和 3-(*N*-甲基氨基磺酰基)丙基;

对于 *N,N*-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基:

N,N-二甲基氨基磺酰基甲基、*N,N*-二乙基氨基磺酰基甲基、*N*-甲基,*N*-乙基氨基磺酰基甲基、1-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)乙基、1-(*N,N*-二乙基氨基磺酰基)乙基、2-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)乙基、2-(*N,N*-二乙基氨基磺酰基)乙基和 3-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)丙基;

对于(2-6C)烷酰基(1-6C)烷基:

乙酰基甲基、丙酰基甲基、2-乙酰基乙基和 2-丙酰基乙基;

对于(2-6C)烷酰基氧基(1-6C)烷基:

乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、2-乙酰氧基乙基和 3-乙酰氧基丙基;

对于(1-6C)烷氧基(1-6C)烷基 $S(O)_q$:

2-甲氧基乙基磺酰基、2-甲氧基乙基亚磺酰基和 2-甲氧基乙基硫基;

对于氨基(1-6C)烷基 $S(O)_q$:

2-氨基乙基磺酰基、2-氨基乙基亚磺

| | |
|--|---|
| | 酰基和 2-氨基乙硫基; |
| 对于 <i>N</i> -(1-6C)烷基氨基(1-6C)烷基 S(O) _q : | 2-(甲基氨基)乙基磺酰基、2-(乙基氨基)乙基亚磺酰基和 2-(甲基氨基)乙硫基; 和 |
| 对于 <i>N,N</i> -二[(1-6C)烷基]氨基(1-6C)烷基 S(O) _q : | 2-(二甲氨基)乙基磺酰基、3-(二甲氨基)丙基磺酰基、2-(二乙氨基)乙基亚磺酰基和 2-(<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -乙基氨基)乙硫基。 |

人们知道, 如果 R¹ 为被例如氨基取代的基团(1-6C)烷氧基而得到例如 2-氨基乙氧基时, 则(1-6C)烷氧基连接到喹唑啉环上。类似的惯例适用于本文中定义的其他基团。

在本说明书中, 如果提及(1-4C)烷基, 不用说, 该基团就是指最多含有 4 个碳原子的烷基。技术人员将会理解, 该基团的代表性实例是以上(1-6C)烷基部分中列出的、最多含有 4 个碳原子的基团, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。同样, 提及(1-3C)烷基是指最多含有 3 个碳原子的烷基, 例如甲基、乙基、丙基和异丙基。类似的惯例适用于上文中列出的其它基团, 例如(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基和(2-4C)烷酰基。

在式 I 化合物中, 氢原子位于喹唑啉环的 2 位、5 位和 8 位。

人们知道, 由于某些上述式 I 化合物有一个或多个不对称取代的碳和/或硫原子而以旋光形式或外消旋形式存在, 因此所述式 I 化合物可以对映体纯、非对映体混合物或外消旋体存在, 并且可以进行分离。本发明包括在其定义范围内、具有上述活性的式(I)化合物的任何外消旋、旋光、对映体纯、非对映体混合物、立体异构体或其混合物。通过本领域众所周知的标准有机化学技术, 例如通过用旋光原料进行合成, 或者通过拆分外消旋体, 可以合成旋光体。同样, 上面提到的活性可以用下面提到的标准实验室技术进行评价。

本发明涉及具有抗增殖活性的式 I 化合物的所有互变异构体。

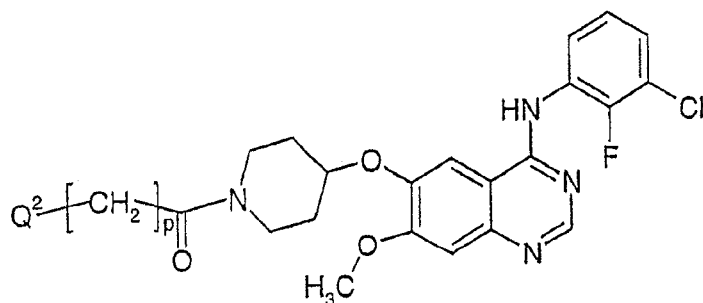
人们还知道，某些式 I 化合物可以溶剂化形式以及非溶剂化形式存在，例如以水合形式存在。人们还知道，本发明包括所有具有抗增殖活性的溶剂化形式。


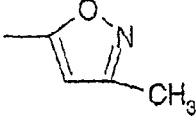

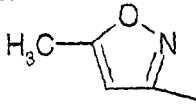
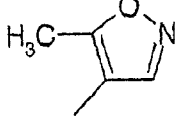
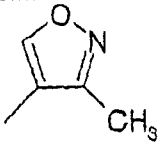
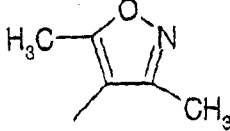
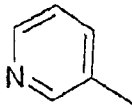
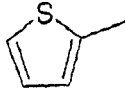
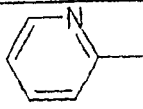
人们还知道，某些式 I 化合物可具有多晶型现象，本发明包括所有具有抗增殖活性的这样的形式。

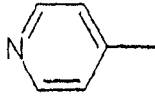
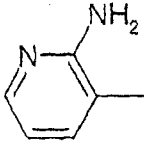
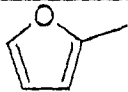
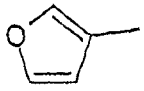
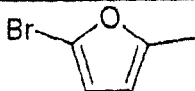
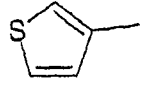
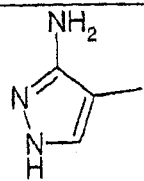
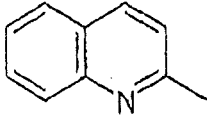
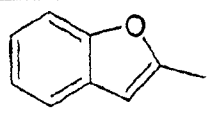
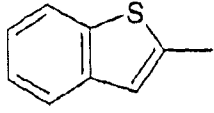
式 I 化合物的合适药物可接受的盐，例如是式 I 化合物的酸加成盐，例如式 I 化合物与盐酸、氢溴酸、硫酸、三氟乙酸、柠檬酸或马来酸等无机酸或有机酸形成的酸加成盐；或者酸性极强的式 I 化合物的盐，例如碱金属盐或碱土金属盐，例如钙盐或镁盐或铵盐，或者甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺等有机碱的盐。

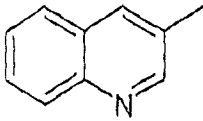
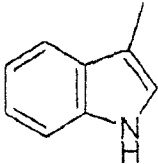

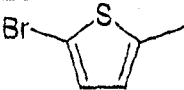
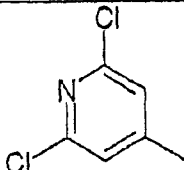
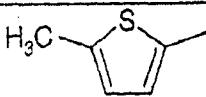
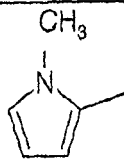
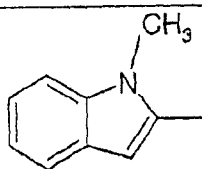
优选的本发明化合物是从例如选自下表 I-V 中列出的化合物中选出的式 I 的喹唑啉衍生物。

表 I



| 化合物编号 | Q ² | p |
|-------|---|---|
| 1 |  | 0 |
| 2 |  | 1 |
| 3 |  | 0 |
| 4 |  | 0 |
| 5 |  | 0 |
| 6 |  | 0 |
| 7 |  | 0 |
| 8 |  | 0 |
| 9 |  | 1 |
| 10 |  | 0 |

| 化合物编号 | Q ² | P |
|-------|---|---|
| 11 |  | 0 |
| 12 |  | 0 |
| 13 |  | 0 |
| 14 |  | 0 |
| 15 |  | 0 |
| 16 |  | 0 |
| 17 |  | 0 |
| 18 |  | 0 |
| 19 |  | 0 |
| 20 |  | 0 |

| 化合物编号 | Q ² | P |
|-------|---|---|
| 21 |  | 0 |
| 22 |  | 0 |
| 23 |  | 1 |
| 24 |  | 0 |
| 25 |  | 0 |
| 26 |  | 0 |
| 27 |  | 0 |
| 28 |  | 0 |

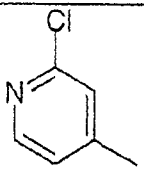
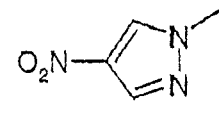
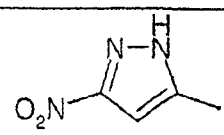
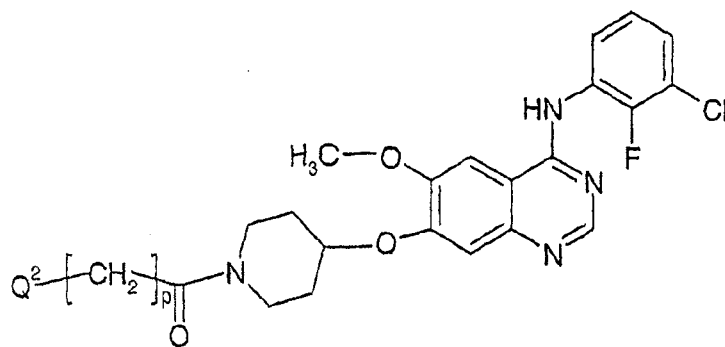
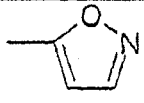
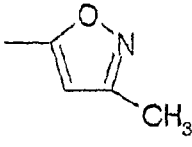
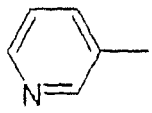
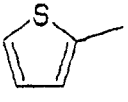
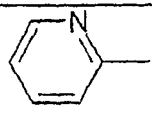
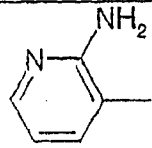
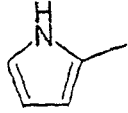
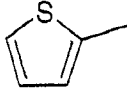
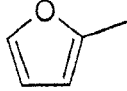
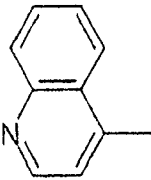
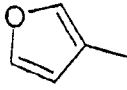
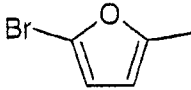
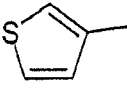
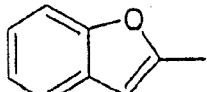
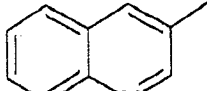
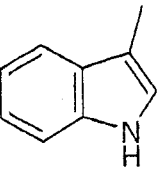
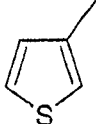
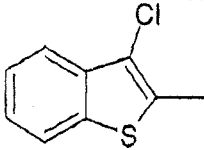
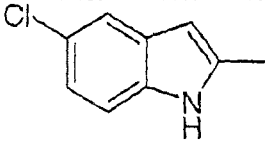
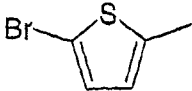
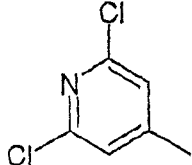
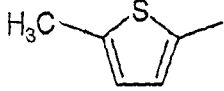
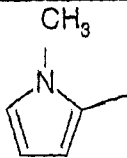
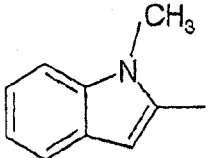
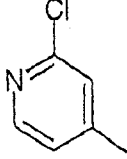
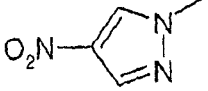
| 化合物编号 | Q ² | P |
|-------|---|---|
| 29 |  | 0 |
| 30 |  | 1 |
| 31 |  | 0 |

表 II



| 化合物编号 | Q ² | P |
|-------|---|---|
| 32 |  | 0 |
| 33 |  | 1 |
| 34 |  | 0 |
| 35 |  | 1 |
| 36 |  | 0 |
| 37 |  | 0 |
| 38 |  | 0 |

| 化合物编号 | Q ² | P |
|-------|---|---|
| 39 |  | 0 |
| 40 |  | 0 |
| 41 |  | 0 |
| 42 |  | 0 |
| 43 |  | 0 |
| 44 |  | 0 |
| 45 |  | 0 |
| 46 |  | 0 |
| 47 |  | 0 |
| 48 |  | 1 |

| 化合物编号 | Q ² | p |
|-------|---|---|
| 49 |  | 0 |
| 50 |  | 0 |
| 51 |  | 0 |
| 52 |  | 0 |
| 53 |  | 0 |
| 54 |  | 0 |
| 55 |  | 0 |
| 56 |  | 0 |
| 57 |  | 1 |

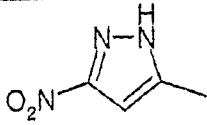
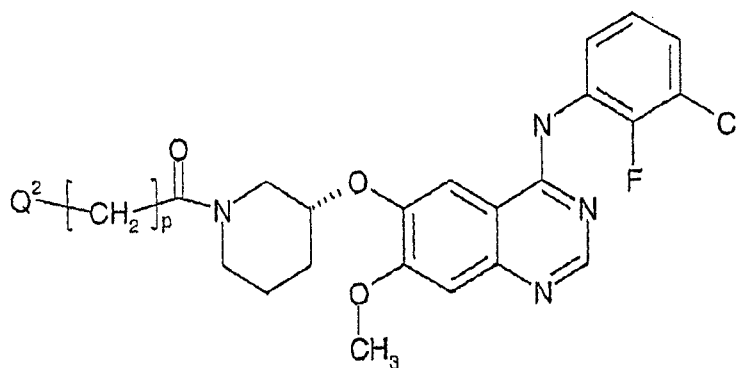
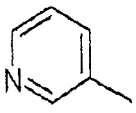
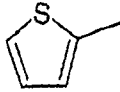
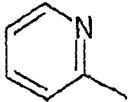
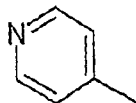
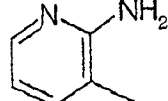
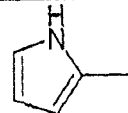
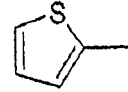
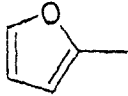
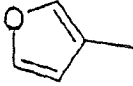
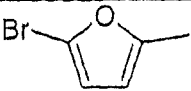
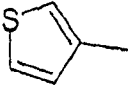
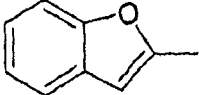
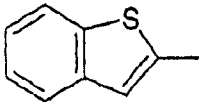
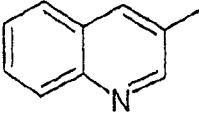
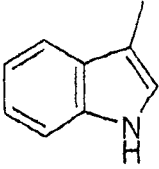
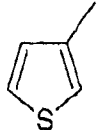
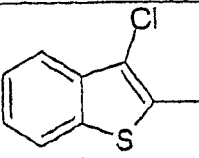
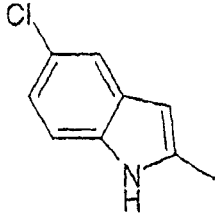
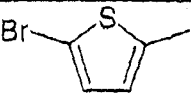
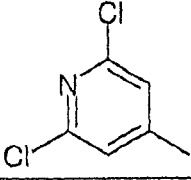
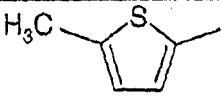
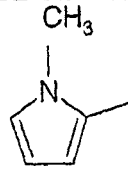
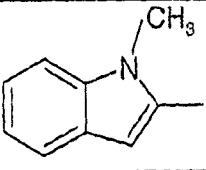
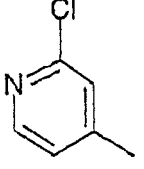
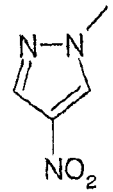
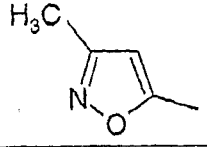
| 化合物编号 | Q ² | P |
|-------|---|---|
| 58 |  | 0 |

表 III



| 化合物编号 | Q ² | P |
|-------|---|---|
| 59 |  | 0 |
| 60 |  | 1 |
| 61 |  | 0 |
| 62 |  | 0 |
| 63 |  | 0 |
| 64 |  | 0 |
| 65 |  | 0 |

| 化合物编号 | Q ² | P |
|-------|---|---|
| 66 |  | 0 |
| 67 |  | 0 |
| 68 |  | 0 |
| 69 |  | 0 |
| 70 |  | 0 |
| 71 |  | 0 |
| 72 |  | 0 |
| 73 |  | 0 |
| 74 |  | 1 |
| 75 |  | 0 |

| 化合物编号 | Q ² | p |
|-------|--|---|
| 76 |  <chem>Cc1c[nH]c2ccc(Cl)cc12</chem> | 0 |
| 77 |  <chem>Cc1cc(Br)s1</chem> | 0 |
| 78 |  <chem>Cc1cc(Cl)nc(Cl)c1</chem> | 0 |
| 79 |  <chem>Cc1cc(C)s1</chem> | 0 |
| 80 |  <chem>Cc1c[nH]c1C</chem> | 0 |
| 81 |  <chem>Cc1c[nH]c2ccccc12C</chem> | 0 |
| 82 |  <chem>Cc1cc(Cl)nc1</chem> | 0 |
| 83 |  <chem>Cc1c[nH]n1[N+](=O)[O-]</chem> | 1 |
| 84 |  <chem>Cc1cc(C)o[nH]1</chem> | 1 |

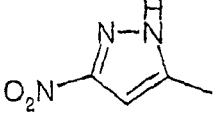
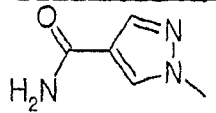
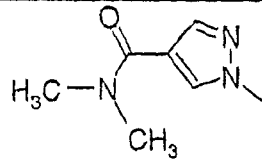
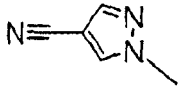
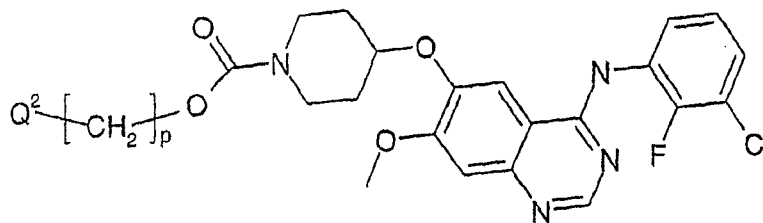
| 化合物编号 | Q ² | p |
|-------|---|---|
| 85 |  | 0 |
| 86 |  | 1 |
| 87 |  | 1 |
| 88 |  | 1 |

表 IV



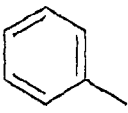
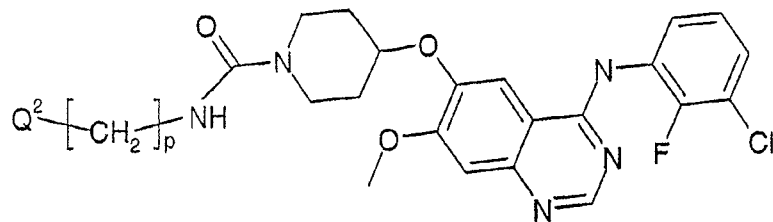
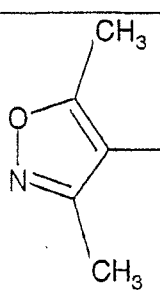
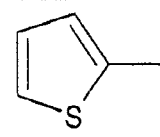
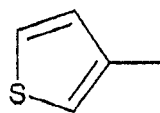
| 化合物编号 | Q ² | p |
|-------|---|---|
| 89 |  | 0 |

表 V



| 化合物编号 | Q ² | P |
|-------|----------------|---|
| 90 | | 0 |
| 91 | | 1 |
| 92 | | 0 |
| 93 | | 2 |
| 94 | | 0 |
| 95 | | 0 |

| 化合物编号 | Q ² | P |
|-------|---|---|
| 96 |  | 0 |
| 97 |  | 0 |
| 98 |  | 0 |

再一方面，本发明提供选自以下的化合物：

- (1) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-{{1-(异噁唑-5-基羰基)哌啶-4-基}氧基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺；
- (2) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({1-[(3-甲基异噁唑-5-基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺；
- (3) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({1-[(3-甲基异噁唑-5-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺；
- (4) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({1-[(5-甲基异噁唑-3-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺；
- (5) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({1-[(5-甲基异噁唑-4-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺；
- (6) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({1-[(3-甲基异噁唑-4-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺；
- (7) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-({1-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺；
- (8) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{{1-(吡啶-3-基羰基)哌啶-4-基}氧基}喹唑啉-4-胺；
- (9) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{{1-(吡啶-2-基羰基)哌啶-4-基}氧基}喹唑啉-4-胺；

- 基}喹唑啉-4-胺;
- (10) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-{[1-(2-糠酰基)哌啶-4-基]氧基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (11) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-{[1-(异噁唑-5-基羰基)哌啶-4-基]氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (12) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-({1-[(3-甲基异噁唑-5-基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- (13) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-{[1-(吡啶-3-基羰基)哌啶-4-基]氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (14) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-{[1-(2-糠酰基)哌啶-4-基]氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (15) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{[(3*R*)-1-(2-噻吩基乙酰基)哌啶-3-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- (16) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-{[(3*R*)-1-异烟酰基哌啶-3-基]氧基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (17) 6-({(3*R*)-1-[(2-氨基吡啶-3-基)羰基]哌啶-3-基}氧基)-*N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (18) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{[(3*R*)-1-(1*H*-吡咯-2-基羰基)哌啶-3-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- (19) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{[(3*R*)-1-(2-噻吩基羰基)哌啶-3-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- (20) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-{[(3*R*)-1-(2-糠酰基)哌啶-3-基]氧基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (21) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-{[(3*R*)-1-(3-糠酰基)哌啶-3-基]氧基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- (22) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{[(3*R*)-1-(3-噻吩基羰基)哌啶-3-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- (23) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-{[(3*R*)-1-(3-噻吩基乙酰基)哌啶-3-

- 基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- (24) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-((3*R*)-1-[(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)羰基]哌啶-3-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- (25) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-((3*R*)-1-[(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)乙酰基]哌啶-3-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- (26) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-((3*R*)-1-[(3-甲基异噁唑-5-基)乙酰基]哌啶-3-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- (27) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-[(3*R*)-1-(4-{*N,N*-二甲基氨基甲酰基}-1*H*-吡唑-1-基乙酰基)哌啶-3-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- (28) *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-[(3*R*)-1-(4-氟基-1*H*-吡唑-1-基乙酰基)哌啶-3-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- (29) 4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-*N*-苯基哌啶-1-甲酰胺;
- (30) *N*-苄基-4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-甲酰胺;
- (31) 4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-*N*-[4-(二甲氨基)苯基]哌啶-1-甲酰胺;
- (32) 4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-*N*-(2-苯乙基)哌啶-1-甲酰胺;
- (33) 4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-*N*-(3,4-二甲氧基苯基)哌啶-1-甲酰胺;
- (34) 4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-*N*-(3-氟苯基)哌啶-1-甲酰胺;
- (35) 4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-*N*-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)哌啶-1-甲酰胺;
- (36) 4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-*N*-2-噻吩基哌啶-1-甲酰胺;
- (37) 4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-*N*-3-噻

吩基哌啶-1-甲酰胺。

本发明的另一方面提供一种制备式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐的方法。人们将会认识到，在某些下述方法中，某些取代基可能需要进行保护以防止其不需要的反应。资深化学家知道，何时需要这种保护，如何将这类保护基团连接到位，随后如何将其除去。

对于保护基团的实例，可参见该专业的许多普通教科书，例如‘Protective Group in Organic Synthesis’，Theodora Green (出版社：John Wiley & Sons)。可以用文献中介绍的任何常规方法除去保护基团，或者用资深化学家已知适合除去所述保护基团任何常规方法除去保护基团，对方法的选择主要取决于既能有效除去分子中的保护基团，又对分子中的其余基团的干扰最小。

因此，如果反应物包括例如氨基、羧基或羟基等基团，那么可能需要在本文中提到的某些反应中对这些基团进行保护。

对于氨基或烷基氨基的合适保护基团有例如酰基，如乙酰基等烷酰基，如甲氧羰基、乙氧羰基或叔丁氧羰基等烷氧羰基，如苄氧羰基等芳基甲氧羰基，或如苯甲酰基等芳酰基。对于上述保护基团的脱保护条件必须随保护基团的选择而变化。因此，酰基如烷酰基或烷氧羰基或芳酰基，可以例如通过用合适的碱如氢氧化锂或氢氧化钠等碱金属氢氧化物水解脱去。或者，如叔丁氧羰基等酰基可以通过用合适的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理脱去，如苄氧羰基等芳基甲氧羰基可以例如通过在催化剂如披钨碳存在下氢化或通过用路易斯酸如三(三氟乙酸)硼处理脱去。对于伯氨基的合适的替代保护基团有例如邻苯二甲酰基，其可以通过用烷基胺如二甲基氨基丙胺或用胍处理脱去。

对于羟基的合适保护基团有例如酰基，如乙酰基等烷酰基、苯甲酰基等芳酰基、或苄基等芳基甲基。对于以上保护基团的脱保护条件将必须随着保护基团的选择而变化。因此，例如烷酰基或芳酰

基等酰基可以例如通过用合适的碱如氢氧化锂或氢氧化钠等碱金属氢氧化物水解脱去。或者，苄基等芳基甲基可以例如经催化剂如披钨碳存在下的氢化脱去。

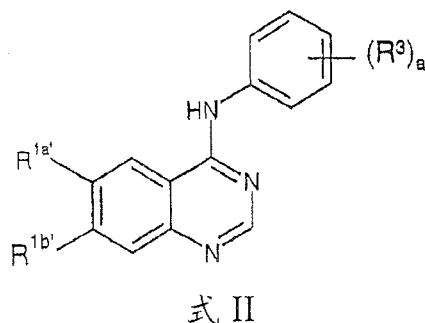
对于羧基的合适保护基团有例如酯化基团，例如可以通过例如用氢氧化钠等碱水解脱去的甲基或乙基，或者可以通过例如用三氟乙酸等有机酸类的酸处理脱去的叔丁基，或者可以通过经催化剂如披钨碳存在下的氢化脱去的苄基。也可以用树脂作为保护基团。

采用化学领域熟知的常规技术，可以在合成的任何方便的阶段除去保护基团。

式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐，可以用适合制备化学相关化合物的任何已知方法来制备。这些方法当用于制备式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐时，作为本发明的另一特征提供，并且在下述代表性实施例中举例说明。必需原料可通过标准有机化学方法来获取(参见例如 *Advanced Organic Chemistry* (Wiley-Interscience), Jerry March)。这些原料的制备方法在所附非限制性实施例部分中有描述。或者，必需原料可通过普通有机化学技术人员已知的类似方法来获取。有关制备必需原料或相关化合物(适合于制备必需原料)的信息也可以在以下专利和申请出版物中找到：WO 94/27965、WO 95/03283、WO 96/33977、WO 96/33978、WO 96/33979、WO 96/33980、WO 96/33981、WO 97/30034、WO 97/38994、WO 01/66099、US 5,252,586、EP 520 722、EP 566 226、EP 602 851 和 EP 635 507，所述专利和申请出版物通过引用结合到本文中。

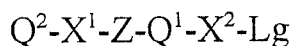
本发明也提供式 I 的喹唑啉衍生物或药物可接受的盐的制备方法，所述方法包括如下所述的方法(a)-(i) (其中各变量如上定义，除非另有说明)：

方法(a) 使下式 II 的化合物:



其中 R^3 和 a 如式(I)中定义, $R^{1a'}$ 或 $R^{1b'}$ 中的一个为羟基, 另一个为如式(I)中定义的 R^1 基团, 只是必要时对所有官能团都进行保护,

与下式 III 的化合物反应:



式 III

其中 Q^1 、 Q^2 、 Z 、 X^2 和 X^1 具有上文所定义的任何含义, 只是必要时对所有官能团都进行保护, Lg 为可置换基团, 其中该反应方便在合适的碱存在下进行,

其后用常规方法除去所有存在的保护基团。

方便的可置换基团 Lg 例如是卤素、链烷磺酰氧基或芳基磺酰氧基, 例如氯、溴、甲磺酰氧基、4-硝基苯磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基(适合为甲磺酰氧基、4-硝基苯磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基)。

该反应最好在碱存在下进行。合适的碱例如是有机胺碱, 例如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、*N*-甲基吗啉或二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯, 或者例如碱金属或碱土金属碳酸盐或氢氧化物, 例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化钾。或者, 这样的碱例如是碱金属氢化物, 例如氢化钠, 金属氮化物或碱土金属氮化物, 例如氮化钠或二(三甲基甲硅烷基)氮化钠或碱性极强的碱金属卤化物, 例如氟化铯或碘化钠。该反应适合在诸如以下的惰性溶剂或稀释剂存在下进行: 烷醇或酯溶剂, 例如甲醇、乙醇、2-丙醇或乙酸乙酯; 卤化溶剂, 例如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳; 醚溶剂, 例如四氢呋喃或 1,4-二噁烷; 芳烃溶

剂,例如甲苯;或(适合为)偶极非质子溶剂,例如 *N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、*N*-甲基吡咯烷-2-酮或二甲亚砜。该反应方便在诸如以下的温度范内进行: 10-150°C (或溶剂的沸点), 适合在 20-90°C 的范围内。

当 X^2 为直接键时, 特别合适的碱是氟化铯。该反应适合在 *N,N*-二甲基乙酰胺或 *N,N*-二甲基甲酰胺等惰性偶极非质子溶剂中进行。该反应适合在 25-85°C 下进行。

方法(b) 修饰如上文所定义的式 I 的其它喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐中的取代基, 或者在如上文所定义的式 I 的其它喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐中引入取代基, 只是必要时对所有官能团都进行保护, 其后用常规方法除去所有存在的保护基团。

将一种取代基转化成另一种取代基的方法是本领域已知的。例如烷硫基可以被氧化成烷基亚磺酰基或烷基磺酰基, 氨基甲酰基可以转化成氰基(例如通过使氨基甲酰基取代基与三氟乙酸酐在合适的碱如三乙胺存在下反应), 氰基还原成氨基, 硝基还原成氨基, 羟基烷基化生成甲氧基, 羰基转变成硫代羰基(例如用 Lawesson 试剂), 溴基团转变成烷硫基, 氨基可以酰化成烷酰基氨基(例如通过与合适的酰氯或酸酐反应), 或者烷酰基氧基可以水解成羟基(例如乙酰氧基乙酰基可以转化成羟基乙酰基)。方便的时候, 一种 R^1 基团可以在式 I 化合物制备的最后一步转化成另一种 R^1 基团。在式 I 化合物制备的最后一步, 在 Q^1 基团上引入取代基也是可行的。例如当式 I 化合物含有伯氨基或仲氨基例如 Q^1 环中的 NH 基团时, 通过使含有伯氨基或仲氨基的式 I 化合物与式 R-Lg 化合物反应, 可以在伯氨基或仲氨基的氮原子上引入取代基, 其中 Lg 为可置换基团(例如氯或溴等卤素), R 为所需要的取代基(例如(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基、氰基、氰基(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基、氨基甲酰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、氨基甲酰基(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基(1-6C)烷基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基

(1-6C)烷基氨磺酰基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基或基团 Q^2-X^3- ，其中 Q^2-X^3- 如上文所定义，所述基团可以如上文所定义任选被取代)。方便在合适的碱(例如方法(a)中描述的碱，例如碳酸钾、碘化钠或二异丙基乙胺)存在下，方便在惰性溶剂或稀释剂(例如方法(a)中描述的惰性溶剂和稀释剂例如 *N,N*-二甲基乙酰胺、甲醇、乙醇或二氯甲烷)存在下，进行上述反应。方便的时候，当 Q^1 或 Q^2 带有例如被如上文所定义的 NR^aR^b 基团取代的(2-6C)烷酰基或(1-6C)烷基磺酰基时，可以通过 Q^1 或 Q^2 带有基团式 Lg-(2-6C)烷酰基或 Lg-(1-6C)烷基磺酰基的式 I 化合物与式 NHR^aR^b 化合物反应而引入 NR^aR^b 基团，其中 Lg 为合适的可置换基团例如氯，其中该反应方便在合适的碱存在下、在合适的惰性溶剂或稀释剂中进行。例如，可以通过使 Q^1 或 Q^2 被氯乙酰基取代的式 I 化合物与吡咯烷反应，在 Q^1 或 Q^2 上引入吡咯烷-1-基乙酰基，类似的方法可用于在 Q^1 或 Q^2 上引入吗啉代乙酰基、*N*-甲氨基乙酰基、*N,N*-二甲氨基乙酰基等取代基。同样，可以通过使 Q^1 或 Q^2 带有 3-氯丙基磺酰基取代基的式 I 化合物与二甲胺反应，在 Q^1 或 Q^2 上引入 3-(*N,N*-二甲氨基)丙基磺酰基取代基。修饰取代基或者将一种取代基转变成另一种取代基的其它实例是本领域技术人员熟知的，所附的非限制性实施例中记载了其它方法。

方法(c) 在 Mitsunobu 条件下，使如上文所定义的式 II 化合物与如上文定义的式 III 化合物反应，只是 Lg 为 OH，其后用常规方法除去所有存在的保护基团。

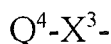
合适的 Mitsunobu 条件包括例如在合适的叔膦和偶氮二羧酸二烷基酯存在下，在有机溶剂例如 THF 或者适合为二氯甲烷中，温度范围为 0°C-60°C，但适合在环境温度下进行反应。合适的叔膦包括例如三正丁基膦或者适合为三苯基膦。合适的偶氮二羧酸二烷基酯包括例如偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)或者适合为偶氮二羧酸二叔丁酯。Mitsunobu 反应的细节参见 Tet. Letts., 31, 699, (1990); The

Mitsunobu Reaction, D.L. Hughes, Organic Reactions, 1992, 第 42 卷, 335-656; Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L. Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, 第 28 卷, 127-164.

方法(d) 通过使 R^1 为(1-6C)烷氧基的式 I 喹唑啉衍生物裂解, 制备 Q^1 为羟基的式 I 化合物。

裂解反应, 可方便地通过多种已知的转化方法中的任一种完成。可以通过用乙硫醇钠等碱金属(1-6C)烷基硫化物处理喹唑啉衍生物, 或者例如用二苯基磷化锂等碱金属二芳基磷化物处理喹唑啉衍生物, 可以使 R^1 为(1-6C)烷氧基的式 I 化合物进行裂解反应。或者, 例如, 用硼或铝三卤化物例如三溴化硼处理喹唑啉衍生物, 或者使喹唑啉衍生物与有机酸或无机酸例如三氟乙酸反应, 可以方便地进行裂解反应。该反应适合在如上文定义的合适惰性溶剂或稀释剂中进行。优选的裂解反应是用吡啶盐酸盐处理式 I 的喹唑啉衍生物。适合在 10-150°C 温度范围内, 例如 25-80°C, 进行该裂解反应。

方法(e) 用于制备 R^1 为(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基或下式基团的式 I 化合物:



其中 X^3 为 O, Q^4 如上定义; 所述方法包括使 R^1 为 OH 的式 I 化合物 (只是必要时对所有官能团都进行保护) 与式 R^1-Lg 化合物反应, 其中 R^1 为(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基或 Q^4 基团, 其中 Q^4 如上定义, Lg 为可置换基团, 其中该反应方便在合适的碱存在下进行;

其后用常规方法除去所有存在的保护基团。

合适的可置换基团 Lg 如上文方法 a 中所定义, 例如为氯或溴。该反应适合在合适的碱存在下进行。合适的溶剂、稀释剂和碱包括例如上文方法(a)中描述的溶剂、稀释剂和碱。

方法(f) 用于制备 Q^1 、 Q^2 或 R^1 含有(1-6C)烷氧基或取代的(1-6C)烷氧基或(1-6C)烷基氨基或取代的(1-6C)烷基氨基的式 I 化合物; 所述方法包括方便在如上文方法 a 中定义的合适碱存在下, 将 Q^1 、 Q^2

或 R¹ 含有羟基或伯氨基或仲氨基的式 I 喹唑啉衍生物适当烷基化。

合适的烷基化剂是例如本领域已知的用于将羟基烷基化为烷氧基或取代的烷氧基，或者用于将氨基烷基化为烷基氨基或取代的烷基氨基，例如烷基或取代的烷基卤化物，例如(1-6C)烷基氯化物、溴化物或碘化物或取代的(1-6C)烷基氯化物、溴化物或碘化物的任何试剂，该反应方便在如上文定义的合适碱存在下，使用如上文定义的合适惰性溶剂或稀释剂，在某一温度范围内反应，例如反应温度为 10-140℃，方便在环境温度或接近环境温度下进行。类似的程序可用于在 Q¹、Q² 或 R¹ 上引入任选取代的(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基和(1-6C)链烷磺酰基氨基。

为了方便地制备 Q¹、Q² 或 R¹ 含有(1-6C)烷基氨基或取代的(1-6C)烷基氨基的式 I 化合物，可以采用还原性胺化反应，其中使用甲醛或(2-6C)烷醇醛(例如乙醛或丙醛)。例如，为了制备 Q¹、Q² 或 R¹ 含有 N-甲基的式 I 化合物，可以使含有 N-H 基团的相应化合物在合适的还原剂存在下与甲醛反应。合适的还原剂例如是氢化物还原剂，例如甲酸、碱金属氢化铝例如氢化铝锂或者适合为碱金属硼氢化物例如硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙基硼氢化钠、三甲氧基硼氢化钠和三乙酰氧基硼氢化钠。该反应方便在以下条件下进行：在合适的惰性溶剂或稀释剂例如四氢呋喃和乙醚存在下，使用更强的还原剂例如氢化铝锂，例如二氯甲烷或质子溶剂例如甲醇和乙醇，较弱的还原剂例如三乙酰氧基硼氢化钠和氰基硼氢化钠。当还原剂是甲酸时，使用甲酸水溶液，方便地进行该反应。在某一温度范围内，例如 10-100℃，例如 70-90℃，方便在环境温度或接近环境温度下，进行该反应。方便的时候，当还原剂是甲酸时，被烷基化的 NH 基团上的叔丁氧羰基等保护基团(例如原料合成时引入的)可以在该反应过程中在原位除去。

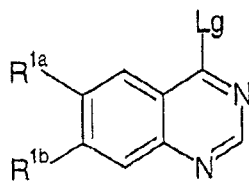
方法(g) 用于制备 R¹ 被 T 基团取代的式 I 化合物，其中 T 选自(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基氨基、(1-6C)烷

硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基和(1-6C)烷基磺酰基；所述方法包括使式(I)的化合物(只是 R¹ 基团被 R^{1''}-Lg 基团置换，其中 Lg 为可置换基团(例如氯或溴)，R^{1''}为 R¹ 基团，只是其具有 Lg 而不是 T 基团，此外，必要时对所有官能团都进行保护)，与式 TH 的化合物反应，其中 T 如上定义，只是必要时对所有官能团都进行保护；

其后用常规方法除去所有存在的保护基团。该反应方便在合适的碱存在下进行。该反应方便在合适的情性溶剂或稀释剂中进行。合适的碱、溶剂和稀释剂例如是方法(a)中描述的碱、溶剂和稀释剂。适合在例如 10-150°C、例如 30-60°C 进行该反应。

人们将会认识到，本发明化合物不同环取代基中的某些取代基，可以通过标准芳族取代反应引入，或者在上述方法之前或者紧接其后通过常规官能团修饰产生，因此这些也包括在本发明方法这方面中。这样的反应和修饰包括例如通过芳族取代反应引入取代基，取代基的还原，取代基的烷基化，取代基的氧化。这些方法步骤中所用的试剂和反应条件是化学领域众所周知的。芳族取代反应的具体实例包括用浓硝酸引入硝基；用例如酰基卤和 Lewis 酸(例如三氯化铝)在 Friedel Crafts 条件下引入酰基；用烷基卤和 Lewis 酸(例如三氯化铝)在 Friedel Crafts 条件下引入烷基；引入卤素基团。

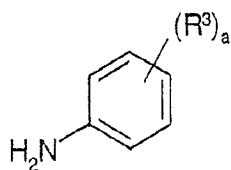
方法(h) 使下式 VI 的化合物：



式 VI

其中 R^{1a} 和 R^{1b} 具有上文所定义的任何含义，只是必要时对所有官能团都进行保护，Lg 为如上文所定义的可置换基团，

与下式 VII 的苯胺反应:



式 VII

其中 R^3 和 a 具有上文所定义的任何含义, 只是必要时对所有官能团都进行保护, 其中该反应方便在合适的酸存在下进行,

其后用常规方法除去所有存在的保护基团。

Lg 所表示的合适可置换基团如上文所定义, 特别是卤素, 例如氯。

该反应方便在诸如以下的合适惰性溶剂或稀释剂存在下进行: 醇或酯溶剂, 例如甲醇、乙醇、异丙醇或乙酸乙酯; 卤化溶剂, 例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳; 醚溶剂, 例如四氢呋喃或 1,4-二噁烷; 芳族溶剂, 例如甲苯; 或偶极非质子溶剂, 例如 *N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、*N*-甲基吡咯烷-2-酮乙腈或二甲亚砜。该反应方便在诸如 10-250°C、方便在 40-120°C 的温度范围内进行, 或者在回流温度下使用溶剂或稀释剂。在质子溶剂例如异丙醇存在下, 方便在酸例如氯化氢气体存在下, 在乙醚或二噁烷或盐酸例如 4M 氯化氢/二噁烷溶液中, 在上述条件下, 使式 VI 化合物方便地与式 VII 化合物反应。或者, 该反应可以方便地在以下条件下进行: 使用非质子溶剂例如二噁烷或偶极非质子溶剂例如 *N,N*-二甲基乙酰胺或乙腈, 在酸例如氯化氢气体/乙醚或二噁烷或盐酸存在下。可以使 Lg 为卤素的式 VI 化合物与式 VII 化合物在没有酸的情况下反应。在该反应中, 卤素离去基团 Lg 的置换反应导致在原位生成酸 HLg 及发生自催化反应。方便在合适的惰性有机溶剂例如异丙醇、二噁烷或 *N,N*-二甲基乙酰胺中进行该反应。该反应的合适条件如上所述。

或者, 可以使式 VI 化合物与式 VII 化合物在合适的碱存在下反应。该反应的合适碱如上文方法(a)中所定义。方便在惰性溶剂或稀

释剂中,例如在方法(i)中提到的溶剂或稀释剂中,进行该反应。

方法(i) 用于制备 Q^1 为含氮杂环基并通过环氮连接到-Z-基团上的式 I 化合物;所述方法包括使如上所定义的式 I 化合物(只是式(i)基团为式(x) $H-Q^1-X^2-O$ -基团,必要时对所有官能团都进行保护)与式 Q^2-X^1-Z-Lg 化合物偶合,其中 Z、 Q^2 和 X^1 如上所定义, Lg 为如上文所定义的离去基团(例如-OH 或卤素,例如氯);其后用常规方法除去所有存在的保护基团。

该反应特别适合当 Z 为 C(O)且 Lg 为-OH 时,那么式 Q^2-X^1-Z-Lg 化合物就是式 $Q^2-X^1-C(O)-OH$ 的甲酸。

方便在合适的偶合剂例如碳二亚胺(例如 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺)或合适的肽偶合剂例如六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓(HATU)存在下,进行该偶合反应。方便在惰性溶剂例如卤化溶剂例如二氯甲烷或偶极非质子溶剂例如 *N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮中,进行该偶合反应。适合在合适的碱例如有机胺例如二异丙基乙胺或 4-二甲氨基吡啶存在下,进行该偶合反应。该偶合反应适合在-25℃至 150℃、方便在环境温度进行。

该反应也特别适合当 Z 为-O-C(O)-且 Lg 为氯时,那么式 Q^2-X^1-Z-Lg 化合物就是式 $Q^2-X^1-O-C(O)-Cl$ 的氯甲酸酯。

方法(j) 用于制备 Q^1 为含氮杂环基并通过环氮连接到-Z-基团上的式 I 化合物, Z 为式- $NR^{10}-C(O)$ -基团(其中 R^{10} 优选为 H);所述方法包括使如上文所定义的式 I 化合物(只是式(i)基团为式(x) $H-Q^1-X^2-O$ -基团,必要时对所有官能团都进行保护)与式 $Q^2-X^1-N=C=O$ 化合物偶合,其中 Q^2 和 X^1 如上所定义;其后用常规方法除去所有存在的保护基团。

该偶合反应方便在惰性溶剂,例如卤化溶剂,例如二氯甲烷中进行。该偶合反应适合在-25℃至 150℃,方便在环境温度下进行。

适当时,这些方法中的任一方法之后,除去所有保护基团,得

到式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐。

除去保护基团的合适方法是众所周知的，在本文中也有讨论。例如，为了制备 R^{1a} 或 R^{1b} 含有伯氨基或仲氨基的式 I 化合物，将 R^{1a} 或 R^{1b} 含有被保护的伯氨基或仲氨基的相应式 I 化合物进行裂解。

氨基的合适保护基团例如有上文对于氨基所公开的任何保护基团。在上文中也公开了这样的氨基保护基的合适的裂解方法。具体地说，合适的保护基团是低级烷氧羰基，例如叔丁氧羰基，其可以在常规反应条件下，例如酸催化水解条件下，例如在三氟乙酸存在下被裂解。

本领域技术人员将会认识到，为了在可选择及某些情况下更方便地获得本发明化合物，上面提到的各方法步骤可以按不同的顺序进行，和/或各反应可以在总路线的不同阶段进行(即化学转化可以在不同的上文相关中间体上用特定的反应进行)。

如果需要式 I 的喹唑啉衍生物的药物可接受的盐例如酸加成盐，采用常规方法，可以通过使所述喹唑啉衍生物与合适的酸反应而制得所述盐。为了便于在制备过程中分离出所述化合物，所述化合物可以制备成盐形式，所得盐不是药物可接受的盐。所得盐可通过常规技术修饰成化合物的药物可接受的盐。这些技术包括例如离子交换技术或者在药物可接受的抗衡离子存在下使化合物再沉淀。例如在合适的酸例如 HCl 存在下再沉淀，得到盐酸的酸加成盐。

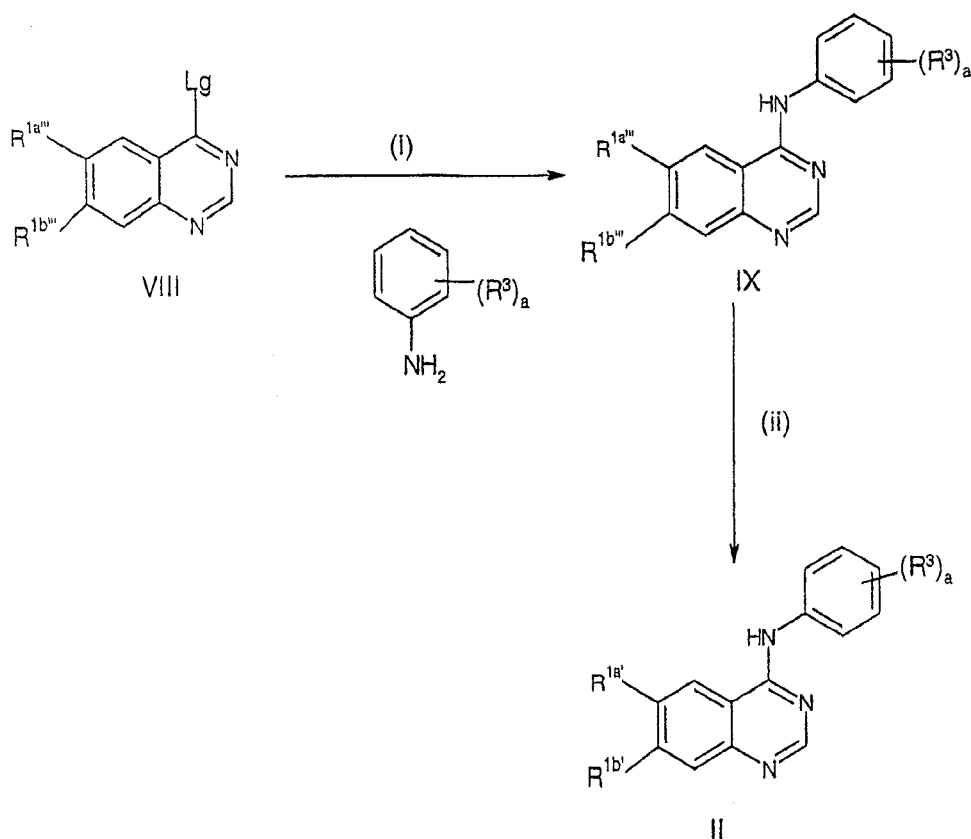
如上所述，某些本发明化合物可以含有一个或多个手性中心，因此，可以立体异构体存在(例如当 Q^1 含有吡咯烷-3-基时)。立体异构体可以用色谱法或分级结晶等常规技术进行分离。对映体可以通过用分级结晶、拆分或 HPLC 分离外消旋体而分离出来。非对映体可以通过非对映立体异构体的不同物理性能进行分离，例如通过分级结晶、HPLC 或快速色谱法而分离出来。或者，使用手性原料，在不会引起外消旋化或差向异构表异构化的条件下，通过手性合成制得特定立体异构体，或者用手性试剂通过衍生化制得特定立体异构

体。异构体的手性合成和分离的合适实例在实施例部分有描述。当特定立体异构体进行分离时，其分离产物适合基本上不含其它立体异构体，例如以重量计其它立体异构体的含量小于 20%，特别是小于 10%，更特别是小于 5%。

在上面的段落中，“惰性溶剂”是指不会与原料、试剂、中间体或产物反应并且不会负面影响所需产物收率的溶剂。

原料的制备

式 II 化合物是市售的，或者可以用现有技术中描述的常规技术或类似方法制备。特别是，上文中列举的那些专利和申请，例如 WO96/15118、WO01/66099 和 EP 566 226。例如，式 II 化合物可以按照反应流程 1 来制备：



反应流程 1

其中 R^3 和 a 如上文所定义， $R^{1a''}$ 或 $R^{1b''}$ 中的一个为 O-Pg 基团，其中 Pg 为羟基保护基，另一个为如上文所定义的 R^1 ，只是必要时对

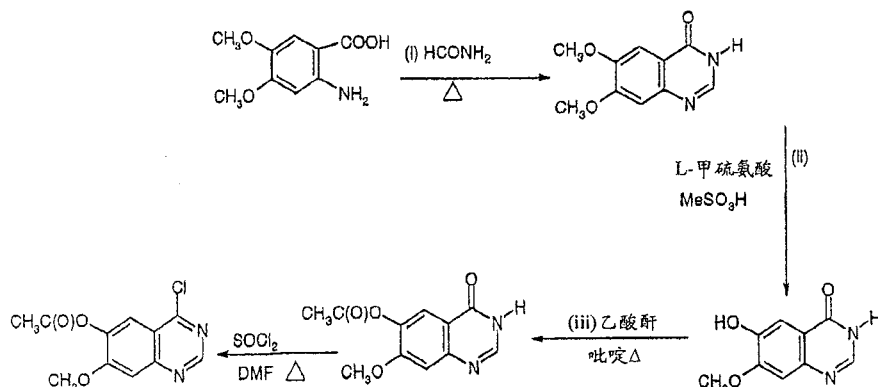
所有官能团都进行保护, $R^{1a'}$ 和 $R^{1b'}$ 如上文式(II)中所定义, 只是必要时对所有官能团都进行保护。

(i) 反应适合在以下条件下进行: 在惰性质子溶剂(例如烷醇例如异丙醇)、非质子溶剂(例如二噁烷)或偶极非质子溶剂(例如 N,N -二甲基乙酰胺)中, 在酸例如氯化氢气体/乙醚或二噁烷或盐酸存在下, 在上文方法(i)中所述的类似条件下。

或者, 反应可以在上述一种惰性溶剂中在碳酸钾等碱存在下进行。上述反应方便在例如 $0-150^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内、适合在反应溶剂的回流温度或接近反应溶剂的回流温度下进行。

(ii) Pg 的裂解可以在这些反应的标准条件下进行。例如, 当 Pg 为烷酰基例如乙酰基时, 可以在甲醇铵溶液存在下加热裂解。

式 VIII 化合物是已知的, 或者可以采用类似化合物的已知制备方法来制备。如果式(VIII)化合物不是市售的, 则可以通过从标准化学技术中选出的技术, 类似于已知的结构上类似的化合物的合成的技术, 或类似于实施例部分描述的方法的技术, 制备式(VIII)化合物。例如, 标准化学技术请参见 Houben Weyl 所介绍的技术。根据实施例, 采用反应流程 2 中所示的方法, 可以制备式 VIII 化合物, 其中 R^{1b} 基团为 R^1 基团, 并且这是甲氧基, Lg 为氯, Pg 为乙酰基:



反应流程 2

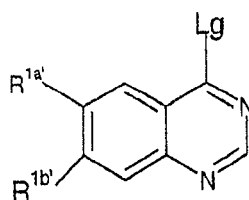
反应流程 2 是由技术人员总结出来的, 适用于本说明书中未具体说明的化合物(例如为了在喹唑啉环的 7 位上引入不是甲氧基的取代基)。

式 III 化合物是市售的，或者可以用标准技术来制备。

式 IV 化合物可以用上述方法(e)来制备，例如用方法(a)中制备的化合物为原料。

式 V 化合物可以用例如方法(a)或方法(d)来制备，其中 R^1 所表示的基团用合适的可置换基团 Lg 例如氯或溴适当官能化。

式 VI 化合物可以用本领域众所周知的常规方法来制备。例如，除去反应流程 1 中如上所述的式 VIII 化合物的羟基保护基 Pg，得到下式 X 的化合物：



X

其中 R^{1a} 和 R^{1b} 如上文式(II)所定义。Pg 保护基团可以用常规技术从式 X 化合物除去。

然后，可以采用类似于方法(a)或方法(d)中所描述的条件，使式 X 化合物与如上文所定义的式 III 化合物偶合。

上述方法中所使用的某些新中间体及其制备方法作为本发明的另一特征提供。特别是，包括完全基团(i)的任何中间体都是新的。

生物学试验

用以下试验测定本发明化合物作为 erb-酪氨酸激酶抑制剂、体外 KB 细胞(人鼻咽癌细胞)增殖抑制剂和裸鼠的体内 LoVo 肿瘤细胞(结肠直肠腺癌)异种移植物生长抑制剂的效应。

a) 蛋白酪氨酸激酶磷酸化试验

该试验测定试验化合物抑制 EGFR 酪氨酸激酶使含有酪氨酸的多肽底物磷酸化的能力。

对 EGFR、erbB2 和 erbB4 (检索号分别为 X00588、X03363 和

L07868)的重组胞内片段在杆状病毒/Sf21 系统中进行克隆和表达。用冰冷的裂解缓冲液(20mM *N*-2-羟乙基哌嗪-*N'*-2-乙磺酸(HEPES)(pH7.5)、150mM NaCl、10%甘油、1% Triton X-100、1.5mM MgCl₂、1mM 乙二醇-双(β-氨基乙醚) *N',N',N',N'*-四乙酸(EGTA)加上蛋白酶抑制剂处理这些细胞,然后离心澄清,制得裂解液。

根据该重组蛋白将合成肽(由谷氨酸、丙氨酸和酪氨酸按 6:3:1 的比率形成的随机共聚物组成)磷酸化的能力,测定该重组蛋白的组成型激酶活性。准确地讲,Maxisorb™ 96 孔免疫板用合成肽(100μl 含 0.2μg 肽的磷酸缓冲盐溶液(PBS)并于 4℃孵育过夜)包被。在室温下,各板用 PBS-T (含 0.5%吐温 20 的磷酸缓冲盐溶液)洗涤,然后用 50mM HEPES (pH 7.4)洗涤,以去除任何过量的未结合的合成肽。在肽包被板中,将 100mM HEPES (pH 7.4)、腺苷三磷酸(ATP) (以对于各酶的 *K_m* 浓度)、10mM MnCl₂、0.1mM Na₃VO₄、0.2mM DL-二硫苏糖醇(DTT)、0.1% Triton X-100 与试验化合物的 DMSO (终浓度为 2.5%)溶液一起于 22℃孵育 20 分钟,对 EGFR、ErbB2 或 ErbB4 酪氨酸激酶活性进行评价。弃去该试验的液体组分终止反应,然后用 PBS-T 洗涤各板。

用免疫学方法检测该反应的固定化磷酸-肽产物。首先,将该板与来源于小鼠的抗磷酸酪氨酸第一抗体(4G10, Upstate Biotechnology)一起在室温下孵育 90 分钟。然后充分洗涤,各板用辣根过氧化物酶(HRP)缀合的绵羊抗小鼠第二抗体(NXA931, Amersham)在室温下处理 60 分钟。再次洗涤后,用 2,2'-连氮-二-[3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸盐]二铵盐晶体(ABTS™, Roche)作为底物,通过比色法测定板的各孔中的 HRP 活性。

用 Molecular Devices ThermoMax 微量培养板读出仪,测量 405nm 的吸光度,可以定量测定显色反应,因而测得酶活性。给定化合物的激酶抑制用 IC₅₀ 值表示。通过计算该试验中需要抑制 50%磷酸化作用的化合物浓度,求出该 IC₅₀ 值。根据阳性对照值(溶媒加上 ATP)

和阴性对照值(溶媒减去 ATP), 计算出磷酸化的范围。

b) EGFR 驱动的 KB 细胞增殖试验

该试验测定试验化合物抑制 KB 细胞(人鼻咽癌细胞, 得自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)增殖的能力。

将 KB 细胞(人鼻咽癌细胞, 得自 ATCC)在 Dulbecco 改良 Eagle 培养基(Dulbecco's modified Eagle's Medium, DMEM)中于 37°C/7.5% CO₂ 空气培养箱内进行培养, 该培养基中含有 10%胎牛血清、2mM 谷氨酰胺和非必需氨基酸。用胰蛋白酶/乙二胺四乙酸(EDTA), 收集母瓶(stock flask)中的细胞。用血细胞计数器测定细胞密度, 用锥虫蓝溶液测定细胞活力, 然后以密度为 1.25×10^3 细胞/孔接种到装有 DMEM 的 96 孔板中, DMEM 中含有 2.5%经活性炭吸附的血清(charcoal stripped serum)、1mM 谷氨酰胺和非必需氨基酸, 该板于 37°C 7.5% CO₂ 孵育, 然后放置 4 小时。

细胞贴壁到板上后, 用含有或不含 EGF (终浓度为 1ng/ml)及含有或不含化合物(其中二甲亚砜(DMSO)的终浓度为 0.1%)的溶液处理, 然后孵育 4 天。孵育后, 加入 50 μ l 溴化 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓(MTT) (母液为 5mg/ml), 2 小时后测定细胞数。用吸管尖吸出 MTT 溶液, 把板轻轻拍干, 加入 100 μ l DMSO 溶解细胞。

用 Molecular Devices ThermoMax 微量培养板读出仪, 读出 540nm 的溶解细胞的吸光度。增殖抑制用 IC₅₀ 值表示。通过计算需要抑制 50% 增殖的化合物浓度, 求出该 IC₅₀ 值。根据阳性对照值(溶媒加上 EGF)和阴性对照值(溶媒减去 EGF), 计算出增殖的范围。

c) 克隆(Clone) 24 磷酸-erbB2 细胞试验

该免疫荧光终点试验测定试验化合物抑制 MCF7 (乳癌)衍生细胞

系中 erbB2 磷酸化的能力, 该细胞系如下产生: 采用标准方法, 用全长 erbB2 基因转染 MCF7 细胞, 得到过量表达全长野生型 erbB2 蛋白的细胞系(在下文称为‘克隆 24’细胞)。

将克隆 24 细胞在含有 10%胎牛血清、2mM 谷氨酰胺和 1.2mg/ml G418 的生长培养基(无酚红(Dulbecco 改良 Eagle 培养基, DMEM)中, 于 37°C/7.5% CO₂ 空气培养箱内进行培养。细胞用 PBS (磷酸缓冲盐溶液(pH7.4), Gibco, 产品目录号 10010-015)洗涤一次后, 从 T75 母瓶收获, 然后用 2ml 胰蛋白酶(1.25mg/ml)/ 乙二胺四乙酸(EDTA) (0.8mg/ml)溶液进行收获。将所得细胞重悬于生长培养基中。用血细胞计数器测定细胞密度, 用锥虫蓝溶液测定细胞活力, 然后用生长培养基进一步稀释, 以密度为 1×10^4 细胞/孔(以 100 μ l 计)接种到底部透明的 96 孔板(Packard, 产品目录号 6005182)中。

3 天后, 弃去各孔中的生长培养基, 更换为 100 μ l 试验培养基(无酚红 DMEM、2mM 谷氨酰胺、1.2mg/ml G418), 培养基中加有或者不加 erbB 抑制剂化合物。将该板放回培养箱中保温 4 小时, 然后向各孔中加入 20 μ l 含 20%甲醛的 PBS 溶液, 将该板在室温下放置 30 分钟。用多道移液器去除该固定液, 向各孔中加入 100 μ l PBS, 然后用多道移液器将其去除, 再向各孔中加入 50 μ l PBS。将各板密封, 于 4°C 最多保存 2 周。

在室温下进行免疫染色。各孔用 200 μ l PBS/吐温 20 (把 1 小袋 PBS/吐温干粉(Sigma, 产品目录号 P3563)加入到 1L 双蒸水中而制得)及板冲洗器洗涤 1 次, 然后加入 200 μ l 封闭液(5% Marvel 脱脂奶粉(Nestle)的 PBS/吐温 20), 孵育 10 分钟。用板冲洗器去除封闭液, 加入 200 μ l 0.5% Triton X-100/PBS 以透化细胞。10 分钟后, 各板用 200 μ l PBS/吐温 20 洗涤, 然后再一次加入 200 μ l 封闭液, 孵育 15 分钟。用板冲洗器去除封闭液后, 向各孔中加入 30 μ l 兔多克隆抗磷酸 ErbB2 IgG 抗体(表位磷酸-Tyr 1248, SantaCruz, 产品目录号 SC-12352-R, 用封闭液按 1:250 进行稀释), 孵育 2 小时。然后用板冲洗器去除各孔

中的该第一抗体溶液，再用两份 200 μ l PBS/吐温 20 进行洗涤。然后向各孔中加入 30 μ l Alexa-Fluor 488 山羊抗兔 IgG 第二抗体(Molecular Probes, 产品目录号 A-11008, 用封闭液按 1:750 进行稀释)。从此时开始，只要有可能，各板应避光，在此阶段将各板用黑色底胶带密封。各板孵育 45 分钟，然后用板冲洗器去除第二抗体溶液，再用两份 200 μ l PBS/吐温 20 进行洗涤。向各板中加入 100 μ l PBS，孵育 10 分钟，然后用板冲洗器将其去除。向各板中再加入 100 μ l PBS，无需长时间孵育，用板冲洗器将其去除。向各孔中加入 50 μ l PBS，各板用黑色底胶带再密封，于 4 $^{\circ}$ C 最多保存 2 周，然后进行分析。

用 Acumen Explorer Instrument (Acumen BioScience Ltd.)，一种可通过激光扫描快速定量测定图像特征的读板仪，测量各孔的荧光信号。该仪器用于测量预设置阈值以上的荧光物体数量，这提供对 erbB2 蛋白的磷酸化状态的度量。将用各化合物所获得的荧光剂量反应数据输出到合适的软件包(例如 Origin)，进行曲线拟合分析。erbB2 磷酸化抑制用 IC₅₀ 值表示。通过计算需要抑制 50% erbB2 磷酸化信号的化合物浓度，求出该 IC₅₀ 值。

d) 体内异种移植试验

该试验测定试验化合物抑制雌性 Swiss 无胸腺小鼠(Alderley Park, *nu/nu* 基因型)的 LoVo 肿瘤(结肠直肠腺癌，得自 ATCC)生长的能力。

繁育雌性 Swiss 无胸腺小鼠(*nu/nu* 基因型)，放在 Alderley Park 的负压隔离室(PFI Systems Ltd.)内。把小鼠关在有隔板的笼子内，12 小时光/暗周期，提供无菌的食物和水，不限量供应。所有手术都在小鼠至少 8 周龄时进行。给每只小鼠皮下注射 100 μ l 含有 1×10^7 新鲜培养细胞的无血清培养基，在供体小鼠后肋建立 LoVo 肿瘤细胞(结肠直肠腺癌，得自 ATCC)异种移植物。植入后第 5 天，将小鼠随机分成 7 组，然后每天给予 0.1ml/10g 体重的化合物或溶媒对照进行治疗。每周两次用双侧游标测径器测量肿瘤，运用公式(长 \times 宽) $\times \sqrt{\text{长}}$

x 宽) $\times (\pi/6)$ 评价肿瘤体积, 其中长是肿瘤的最大直径, 宽是相应的垂直长度。通过比较对照组和治疗组的肿瘤体积的平均变化, 计算自研究开始起的生长抑制, 运用学生氏 t 检验(Students t test)评价这两组间的统计学显著性。

e) hERG 编码钾通道抑制试验

该试验测定试验化合物抑制尾电流流过人 ether-a-go-go 相关基因(human ether-a-go-go-related-gene, hERG)编码钾通道的能力。

让表达 hERG 编码通道的人胚肾(HEK)细胞在极限必需培养基 Eagle (EMEM; Sigma-Aldrich, 产品目录号 M2279)中生长, 该培养基中补充了 10%胎牛血清(Labtech International; 产品目录号 4-101-500)、10% M1 无血清添加剂(Egg Technologies; 产品目录号 70916)和 0.4mg/ml 遗传霉素(Geneticin) G418 (Sigma-Aldrich; 产品目录号 G7034)。各实验开始前 1-2 天, 采用标准组织培养方法, 用 Accutase (TCS Biologicals)使细胞从组织培养瓶上脱落。然后将其放到 12 孔板各孔内的玻璃盖玻片上静止, 用 2ml 生长培养基覆盖。

对于记录的各细胞, 在室温($\sim 20^\circ\text{C}$)下, 将含有细胞的玻璃盖玻片放在含有溶液的 Perspex 腔的底部(参见下文)。将该腔固定至倒置相差显微镜的载物台上。将盖玻片放到腔内后, 立即使溶液从重力自流贮池灌注到腔内, 为时 2 分钟, 速度为 $\sim 2\text{ml}/\text{min}$ 。此后, 停止灌注。

使用 P-97 微量加液器拆卸装置(Sutter Instrument Co.), 将用硼硅酸盐玻璃管材制成的膜片(patch)移液管(GC120F, Harvard Apparatus)内, 装满移液管液(参见下文)。该移液管通过银/氯化银金属丝与膜片钳放大器(Axopatch 200B, Axon Instruments)的镜台上面(headstage)相连。镜台上的地线与接地电极相连。将由银/氯化银构成的金属丝埋入含有 0.85%氯化钠的 3%琼脂内。

记录下膜片钳技术全细胞构型中的细胞。 “试运转(break-in)”

后,即在钳制电位为-80mV(根据放大器设置),适当调整串联电阻和电容控制器后,运用电生理学软件(*Clampex Axon Instruments*)设置钳制电位(-80mV)及传递电压方案。该方案每15秒应用一次,由1秒步进至+40mV、再1秒步进至-50mV组成。对各施加的电压方案的电流响应经放大器在1kHz低滤过。将来自放大器的类似信号与数字转换器的类似信号数字化,在线获取滤过信号。然后用执行 *Clampex* 软件(*Axon Instruments*)的计算机捕捉数字信号。在钳制电位和步进至+40mV期间,在1kHz取电流样。对于电压方案的其余部分,将取样速度设置至5kHz。

浴液和移液管液的组成、pH和摩尔渗透压浓度制成下表。

| 盐 | 移液管液(mM) | 浴液(mM) |
|---------------------|----------|--------|
| NaCl | - | 137 |
| KCl | 130 | 4 |
| MgCl ₂ | 1 | 1 |
| CaCl ₂ | - | 1.8 |
| HEPES | 10 | 10 |
| 葡萄糖 | - | 10 |
| Na ₂ ATP | 5 | - |
| EGTA | 5 | - |

| 参数 | 移液管 | 浴 |
|---------------|-----------|---------|
| pH | 7.18-7.22 | 7.40 |
| 调节 pH | 1M KOH | 1M NaOH |
| 摩尔渗透压浓度(mOsm) | 275-285 | 285-295 |

运用 *Clampex* 软件(*Axon Instruments*),在线记录 hERG 编码钾通道尾电流在从+40mV 步进至-50mV 后的振幅。在尾电流振幅稳定后,向细胞中加入含溶媒的浴液及试验物。假如溶媒应用对尾电流振幅没有显著影响,则绘制化合物的累积浓度效应曲线。

定量测定不同浓度的试验化合物的效应，表示为在给定浓度的试验化合物存在下的尾电流振幅占在溶媒存在下的百分比。

运用标准数据拟合软件包，将根据浓度-效应得出的百分抑制值拟合成四参数希尔方程(four parameter Hill equation)，求出试验化合物功效(IC_{50})。如果在最高试验浓度所观测到的抑制水平没有超过50%，则没有得到功效值，只能采用该浓度下的百分抑制值。

虽然预期式 I 化合物的药理学特性随结构变化而变化，但是，一般而言，式 I 化合物所具有的活性在以上试验(a)、(b)和(c)中的一个或多个中的以下浓度或剂量下得以证明：

试验(a):- IC_{50} 的范围，例如，0.001-10 μ M；

试验(b):- IC_{50} 的范围，例如，0.001-10 μ M；

试验(c):- IC_{50} 的范围，例如，0.01-10 μ M；

试验(d):- 活性的范围，例如，1-200 mg/kg/天；

根据实施例，采用上述试验(a) (用于抑制酪氨酸激酶蛋白磷酸化)和试验(b)，本文实施例中描述的代表性化合物的 IC_{50} 结果见下表 VI。

表 VI

| 实施例 | 化合物编号 | IC_{50} (nM)试验(a) (酪氨酸激酶蛋白磷酸化的抑制) | IC_{50} (nM)试验(b) (EGFR 驱动的 KB 细胞增殖试验) |
|-----|----------|--|---|
| 1 | 1 (表 1) | <1 | 17 |
| 10 | 10 (表 1) | 14 | 16 |
| 33 | 33 (表 2) | 15 | 47 |
| 34 | 34 (表 2) | 43 | 87 |
| 60 | 60 (表 3) | <1 | 30 |
| 96 | 96 (表 5) | <1 | 17 |

按照本发明的再一方面，提供一种药物组合物，所述组合物包含如上文定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐以及药物可接受的稀释剂或载体。

本发明组合物可以为适用于口服的形式(例如作为片剂、锭剂、硬胶囊剂或软胶囊剂、水性或油性混悬剂、乳剂、可分散的散剂或颗粒剂、糖浆剂或酞剂); 适用于局部应用的形式(例如作为乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、或水性或油性溶液剂或混悬剂); 适用于经吸入法给药的形式(例如作为微细粉剂或液体气雾剂); 适用于经吹入法给药的形式(例如作为微细粉剂); 或适用于胃肠外给药的形式(例如作为用于静脉内、皮下或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液剂，或者作为用于直肠给药的栓剂)。

可以通过常规方法，采用本领域众所周知的常规药用赋形剂，获得本发明的组合物。因此，计划用于口服的组合物可以含有例如一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

与一种或多种赋形剂混合制备单一剂型的活性成分的用量，将必定根据待治疗宿主和具体给药途径而变化。例如，计划用于人的口服制剂一般含有例如 0.5mg 至 0.5g (更适合 0.5-100mg, 例如 1-30mg) 活性成分以及合适常规用量的赋形剂，所述赋形剂用量可以占总组合物的约 5% 至约 98% (重量)。

用于治疗或预防目的的式 I 化合物的剂量大小自然会按照众所周知的药学原则，根据以下因素而变动：疾病的性质和严重程度、动物或病人的年龄和性别以及给药途径。

在将式 I 化合物用于治疗目的或预防目的时，一般给予的日剂量在例如 0.1mg/kg 体重至 75mg/kg 体重范围内是可接受的，必要时以分次剂量给予。一般而言，当采用胃肠外途径给药时将使用较低剂量。因此，例如，对于静脉内给药，一般使用的剂量在例如 0.1mg/kg 体重至 30mg/kg 体重范围。同样，对于经吸入法给药，将使用的剂量在例如 0.05mg/kg 体重至 25mg/kg 体重范围。然而，优选口服给药，

特别是用片剂形式进行口服给药。通常，单位剂型将含有约 0.5mg 至 0.5g 的本发明化合物。

我们发现，本发明的化合物具有抗增殖特性，例如抗癌特性，据信，这是由于其 erbB 家族受体酪氨酸激酶抑制活性、特别是 EGF 受体(erbB1)酪氨酸激酶的抑制所致。此外，某些本发明化合物抗 EGF 受体酪氨酸激酶的功效显著优于抗其它酪氨酸激酶例如 erbB2 的功效。这些化合物具有足够强的抗 EGF 受体酪氨酸激酶的功效，因此它们以足够剂量使用时，可以抑制 EGF 受体酪氨酸激酶，同时又表现出几乎没有抗其它酪氨酸激酶例如 erbB2 的活性，或者其活性显著较低。这些化合物可用于选择性抑制 EGF 受体酪氨酸激酶，因而可用于有效治疗例如 EGF 所致的肿瘤。

因此，预期本发明的化合物可用于治疗单独或部分由 erbB 受体酪氨酸激酶(尤其是 EGF 受体酪氨酸激酶)介导的疾病或医学病症，也就是说，本发明化合物可用于在需要这种治疗的温血动物体内产生 erbB 受体酪氨酸激酶抑制效应。因此，本发明的化合物提供治疗恶性细胞的方法，其特征在于抑制一个或多个受体酪氨酸激酶的 erbB 家族。具体地说，本发明化合物可用于通过单独或部分抑制 erbB 受体酪氨酸激酶而产生抗增殖和/或促凋亡和/或抗侵入效应。准确地说，预期本发明的化合物可用于预防或治疗对抑制一个或多个 erbB 受体酪氨酸激酶例如 EGF 和/或 erbB2 和/或 erbB4 受体酪氨酸激酶(尤其是 EGF 受体酪氨酸激酶)敏感的肿瘤，这些激酶参与驱动这些肿瘤细胞增殖和存活的信号转导步骤。因此，本发明的化合物通过提供抗增殖效应，预期可用于治疗银屑病、良性前列腺增生(BPH)、动脉粥样硬化和再狭窄和/或癌症，特别是用于治疗 erbB 受体酪氨酸激酶敏感性癌症。所述良性或恶性肿瘤可以影响任何组织，包括非实体瘤例如白血病、多发性骨髓瘤或淋巴瘤，也包括诸如以下的实体瘤：胆管癌、骨癌、膀胱癌、脑癌/CNS 癌、乳癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈部癌、肝癌、肺癌、神经元癌、食管癌、卵巢癌、

胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌和外阴癌。

按照本发明的该方面，提供用作药物的式 I 化合物或其药物可接受的盐。

按照本发明的再一方面，提供用于在温血动物(例如人)体内产生抗增殖效应的式 I 化合物或其药物可接受的盐。

因此，按照本发明的该方面，提供如上文定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐在制备用于在温血动物(例如人)体内产生抗增殖效应的药物中的用途。

按照本发明该方面的另一特征，提供一种在需要这种治疗的温血动物(例如人)体内产生抗增殖效应的方法，所述方法包括给予所述动物有效量的如上文所定义式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐。

按照本发明的再一方面，提供如上文定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐在制备用于预防或治疗对抑制 erbB 受体酪氨酸激酶例如 EGFR 和/或 erbB2 和/或 erbB4 (尤其是 EGFR)敏感的肿瘤的药物中的用途，这些激酶参与导致肿瘤细胞增殖的信号转导步骤。

按照本发明该方面的另一特征，提供一种用于预防或治疗对抑制一个或多个受体酪氨酸激酶的 erbB 家族例如 EGFR 和/或 erbB2 和/或 erbB4 (尤其是 EGFR)敏感的肿瘤的方法，这些激酶参与导致肿瘤细胞增殖和/或存活的信号转导步骤，所述方法包括给予所述动物有效量的如上文定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐。

按照本发明该方面的另一特征，提供用于预防或治疗对抑制 erbB 受体酪氨酸激酶例如 EGFR 和/或 erbB2 和/或 erbB4 (尤其是 EGFR)敏感的肿瘤的式 I 化合物或其药物可接受的盐，这些激酶参与导致肿瘤细胞增殖的信号转导步骤。

按照本发明的再一方面，提供如上文定义的式 I 的喹唑啉衍生

物或其药物可接受的盐在制备用于提供 EGFR 和/或 erbB2 和/或 erbB4 (尤其是 EGFR)酪氨酸激酶抑制效应的药物中的用途。

按照本发明该方面的另一特征,提供一种提供 EGFR 和/或 erbB2 和/或 erbB4 (尤其是 EGFR)酪氨酸激酶抑制效应的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的如上文定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐。

按照本发明该方面的另一特征,提供用于提供 EGFR 和/或 erbB2 和/或 erbB4 (尤其是 EGFR)酪氨酸激酶抑制效应的式 I 化合物或其药物可接受的盐。

按照本发明的另一特征,提供如上文定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐在制备用于提供选择性 EGFR 酪氨酸激酶抑制效应的药物中的用途。

按照本发明该方面的另一特征,提供一种用于提供选择性 EGFR 酪氨酸激酶抑制效应的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的如上文定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐。

按照本发明该方面的另一特征,提供用于提供选择性 EGFR 激酶抑制效应的式 I 化合物或其药物可接受的盐。

“选择性 EGFR 激酶抑制效应”,是指式 I 的喹唑啉衍生物抗 EGFR 酪氨酸激酶的功效优于抗其它激酶的功效。具体地说,某些本发明化合物抗 EGFR 受体酪氨酸激酶的功效优于抗其它酪氨酸激酶例如其它 erb-B 受体酪氨酸激酶、特别是 erbB2 受体酪氨酸激酶的功效。例如,根据合适的试验中的相对 IC_{50} 值(例如对于如上所述的给定试验化合物,将得自克隆 24 磷酸-erbB2 细胞试验(测定细胞的 erbB2 酪氨酸激酶抑制活性)的 IC_{50} 值与得自 KB 细胞试验(测定细胞的 EGFR 酪氨酸激酶抑制活性)的 IC_{50} 值进行比较)的测定,本发明的选择性 EGFR 激酶抑制剂抗 EGFR 酪氨酸激酶的功效是抗 erbB2 受体酪氨酸激酶功效的至少 5 倍,优选至少 10 倍。

按照本发明的再一方面,提供如上文定义的式 I 的喹唑啉衍生

物或其药物可接受的盐在制备用于治疗癌症、例如选自以下的癌症的药物中的用途：白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、胆管癌、骨癌、膀胱癌、脑癌/CNS 癌、乳癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈部癌、肝癌、肺癌、神经元癌、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌和外阴癌。

按照本发明该方面的另一特征，提供一种用于治疗需要这种治疗的温血动物(例如人)的癌症(例如选自以下的癌症：白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、胆管癌、骨癌、膀胱癌、脑癌/CNS 癌、乳癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈部癌、肝癌、肺癌、神经元癌、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌和外阴癌)的方法，所述方法包括给予所述动物有效量的如上文定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药物可接受的盐。

按照本发明的再一方面，提供用于治疗癌症(例如选自白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、胆管癌、骨癌、膀胱癌、脑癌/CNS 癌、乳癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈部癌、肝癌、肺癌、神经元癌、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌和外阴癌)的式 I 化合物或其药物可接受的盐。

如上所述，特定疾病的治疗性治疗或预防性治疗所需的剂量大小可以变动，并取决于待治疗宿主、给药途径和待治疗疾病的严重程度。

上文定义的抗增殖治疗方法可用作唯一的疗法，或者除本发明喹唑啉衍生物外，还包括常规手术或放疗或化疗。这样的化疗可以包括一种或多种下列抗肿瘤药：

(i) 医学肿瘤学用抗增殖药/抗肿瘤药及其联合药物，例如烷化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝基脲)；抗代谢药(例如抗叶酸药，例如氟嘧啶如 5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氧蝶呤、阿糖胞苷和羟基脲)；抗肿瘤抗生素(例

如蒽环类药物，如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素 D 和光辉霉素); 抗有丝分裂药(例如长春花属生物碱如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨和紫杉类生物碱(taxoids)如泰素(taxol)和泰索帝(taxotere)); 和拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼白毒素如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、托泊替康和喜树碱);

(ii) 细胞抑制剂，例如抗雌激素药(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和 iodoxyfene)、雌激素受体下调药(例如氟维司群)、抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮)、LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑(vorazole)和依西美坦)和 5 α -还原酶抑制剂例如非那雄胺;

(iii) 抑制癌细胞浸润的药物，例如金属蛋白酶抑制剂，如马立马司他和尿激酶纤溶酶原激活物受体功能抑制剂;

(iv) 生长因子功能抑制剂，例如所述抑制剂包括生长因子抗体、生长因子受体抗体(例如抗 erbb2 抗体曲妥单抗[Herceptin™]和抗 erbb1 抗体西妥昔单抗[C225])、法呢基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂，例如其它表皮生长因子家族抑制剂(例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂，例如 *N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼(gefitinib), AZD1839)、*N*-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼(erlotinib), OSI-774)和 6-丙烯酰胺-*N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，例如血小板衍生生长因子家族抑制剂和例如肝细胞生长因子家族抑制剂;

(v) 抗血管生成药，例如抑制血管内皮生长因子作用的抗血管生成药(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗[Avastin™]、化合物诸如国际专利申请 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 和

WO 98/13354 中公开的那些化合物)和通过其它机制起作用的化合物(例如利诺胺、整联蛋白 $\alpha v\beta 3$ 功能抑制剂和血管生长抑素);

(vi) 血管损伤剂, 例如考布他汀 A4 和公开于以下国际专利申请中的化合物: WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 和 WO 02/08213;

(vii) 反义疗法, 例如针对以上所列靶的反义疗法, 例如 ISIS 2503、抗 ras 反义疗法;

(viii) 基因疗法, 包括例如异常基因例如异常 p53 或异常 BRCA1 或 BRCA2、GDEPT (基因定向酶前药疗法)置换疗法, 例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的治疗和提高患者对化疗或放疗耐受性的疗法, 例如多药耐药性基因疗法; 和

(ix) 免疫疗法, 包括例如增加患者肿瘤细胞免疫原性的离体疗法和体内疗法, 例如用细胞因子例如白介素 2、白介素 4 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子进行转染, 降低 T 细胞无反应性的疗法、使用转染免疫细胞例如细胞因子转染的树突细胞的疗法、使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的疗法和使用抗独特型抗体的疗法。

通过同时、序贯或独立给予不同的治疗组分, 可以实现所述联合疗法。所述组合产品使用上文描述的剂量范围内的本发明化合物和在其经批准剂量范围内的其它药用活性剂。

按照本发明的该方面, 提供一种用于联合治疗癌症的联合药物, 所述联合药物包含如上文定义的式 I 的喹唑啉衍生物和如上文定义的其他抗肿瘤药。

式 I 化合物的价值除了主要作为治疗药物用于温血动物(包括人)外, 还可以用于需要抑制 erbB 受体酪氨酸蛋白激酶的效应。因此, 式 I 化合物还可用作药理学标准用于开发新的生物学试验及新药的研发。

下面, 本发明将用以下非限制性实施例加以说明(除非另有说明):

(i) 温度以摄氏温度($^{\circ}\text{C}$)表示;在室温或环境温度下,即在 18-25 $^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内进行操作;

(ii) 有机溶液经无水硫酸镁干燥;采用减压旋转蒸发器(600-4000 帕斯卡(Pascals); 4.5-30mmHg), 浴温最高为 60 $^{\circ}\text{C}$, 蒸发溶剂;

(iii) 色谱法是指硅胶快速色谱法;薄层色谱法(TLC)在硅胶板上进行;

(iv) 一般而言,反应进程用 TLC 和/或分析型 LCMS 跟踪,反应时间仅用于说明;

(v) 最终产物具有令人满意的质子核磁共振(NMR)谱和/或质谱数据;

(vi) 所给出的收率仅用以说明目的,不一定是通过过多实验所能获得的收率;如需要更多原料可重复制备;

(vii) NMR 数据以主要特征质子的 δ 值形式给出,相对于四甲基硅烷(TMS)作为内标的 ppm,在 300MHz 或 400MHz 下测定,用全氘二甲亚砜(DMSO-d_6)作为溶剂,除非另有说明;使用以下缩写词: s, 单峰; d, 双重峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; b, 宽峰;

(viii) 化学符号具有其常用的含义;使用 SI 单位和符号;

(ix) 溶剂比按体积/体积(v/v)给出;和

(x) 在以下条件下进行质谱(MS): 电子能量为 70 电子伏特,采用化学电离(CI)方式,使用直接暴露探头;通过电喷雾实施电离;给出 m/z 值;通常,仅报告显示母体质量的离子;除非另有说明,引用的质量离子是 $(\text{MH})^+$;或者,在以下条件下进行质谱(MS): 使用 Waters 或 Micromass 电喷雾 LC-MS (除非另有说明)的正离子方式(+)或负离子方式(-);也给出 m/z 值;通常,仅报告显示母体质量的离子;除非另有说明,引用的质量离子也是 $(\text{MH})^+$ 。

(xi) 除非另有说明,含有不对称取代碳和/或硫原子的化合物未进行拆分;

(xii) 当按以上实例中类似的方法描述合成时,用量是用于以上

实例中的毫摩尔比当量；

(xvi) 使用下列缩写词：

DMSO 二甲亚砜；

THF 四氢呋喃；

HATU 六氟磷酸 *O*-(7-氯杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓

DIPEA 二异丙基乙胺

DMA *N,N*-二甲基乙酰胺

DCM 二氯甲烷

MeOH 甲醇

AcOH 乙酸

TBTU 六氟磷酸 *O*-(1*H*-苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓

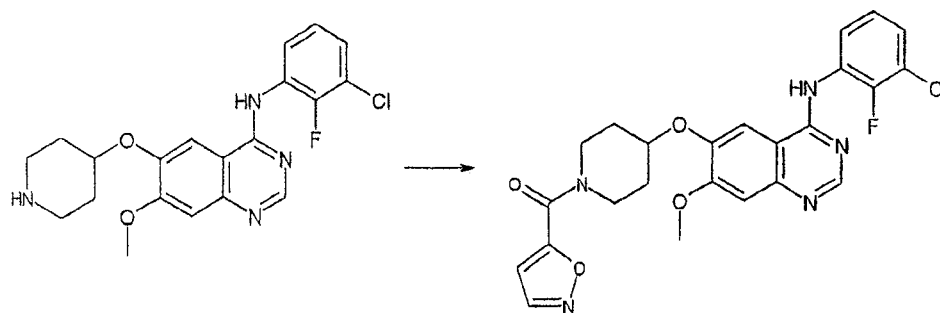
EDCI 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺

LCMS 液相色谱质谱仪

(xvii) 当按生成酸加成盐(例如 HCl 盐)描述合成时, 未证实盐的比化学计量。

实施例 1

表 1 中化合物 1 的制备



将 HATU (0.31g) 加入到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐(300mg)、二异丙基乙胺(0.45ml)和异噁唑-5-甲酸(0.110g)的二氯甲烷(9ml)溶液中。将所得混合物在室温下搅

拌 2.5 小时。加入二氯甲烷(20ml), 有机层用氢氧化钠水溶液(2M, 30ml) 和水(30ml)洗涤。然后所得粗产物用快速柱色谱法纯化, 用甲醇/二氯甲烷(2.5/97.5)洗脱。将含所需产物的流分蒸发至白色泡沫状物, 然后用乙醚(20ml)研磨, 得到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-[[1-(异噁唑-5-基羰基)哌啶-4-基]氧基]-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(0.110g, 白色固体)。¹H NMR 谱: (DMSO *d*₆ 373K) 1.88 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.78 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.28 (br s, 1H); 质谱: (M+H)⁺ 498。

原料的制备

如下制备 6-(哌啶-4-基氧基)-4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉二盐酸盐原料:

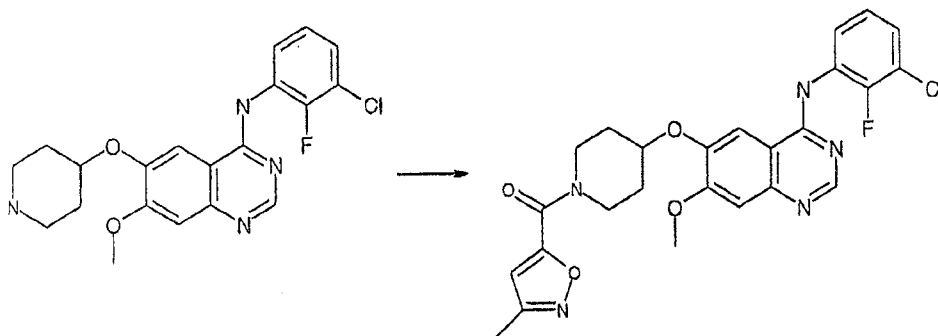
将 6-乙酰氧基-4-氯-7-甲氧基喹唑啉(WO01/66099 的实施例 25-5; 10.0g, 39.6mmol)分批加入到搅拌的 7N 甲醇铵溶液(220ml, 冰/水浴中冷却至 10℃)中。搅拌 1 小时后, 过滤沉淀, 用乙醚洗涤, 高真空下彻底干燥, 得到 4-氯-6-羟基-7-甲氧基喹唑啉(5.65g, 67.8%); ¹H NMR 谱: (DMSO *d*₆) 3.96 (s, 3H); 7.25 (s, 1H); 7.31 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 质谱: (M+H)⁺ 211。

在 5℃、氮气氛下, 将偶氮二羧酸二叔丁酯(9.22g)的二氯甲烷(20ml)溶液缓慢加入到 4-氯-6-羟基-7-甲氧基喹唑啉(5.63g)、4-羟基-1-叔丁氧羰基哌啶(8.06g)和三苯基膦(10.5g)的二氯甲烷(100ml)搅拌悬浮液中。使反应混合物在 16 小时内升温至室温。然后真空蒸发反应混合物, 吸附到硅胶上, 所得产物用异己烷/乙酸乙酯/三乙胺(75/24/1, 然后 70/29/1)洗脱。合并含所需产物的流分并真空蒸发, 得到 4-[(4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.3g, 白色固体); ¹H NMR 谱: (DMSO *d*₆) 1.40 (s, 9H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.89 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); 质谱: (M+H)⁺ 394。

将 4.0M HCl/二噁烷(4.0ml)加入到 4-[(4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.62g)和 3-氯-2-氟苯胺(1.08g)的异丙醇(50ml)悬浮液中。将反应混合物进行搅拌并在 100℃加热 2 小时。趁热过滤黄色沉淀,依次用异丙醇、乙醚洗涤,真空干燥,得到 6-(哌啶-4-基氧基)-4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基喹唑啉的二盐酸盐(2.38g); ^1H NMR 谱: (DMSO d_6) 1.84-1.99 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 2H), 3.12-3.33 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.84-8.94 (m, 2H), 8.99-9.11 (m, 1H); 质谱: $(\text{M}+\text{H})^+$ 403。

实施例 2

表 1 中化合物 3 的制备



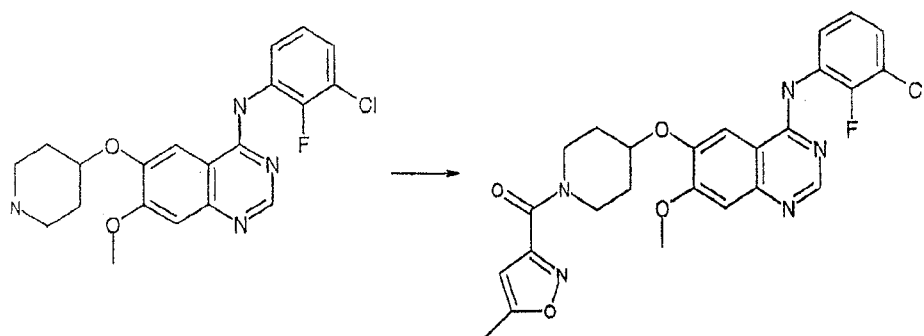
将 HATU (0.31g)加入到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐(300mg)、二异丙基乙胺(0.45ml)和 3-甲基-5-异噁唑甲酸(0.126g)的二氯甲烷(9ml)溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 2.5 小时。加入二氯甲烷(20ml),有机层用氢氧化钠水溶液(2M, 30ml)和水(30ml)洗涤。然后所得粗产物用快速柱色谱法纯化,用甲醇/二氯甲烷(2.5/97.5)洗脱。将含所需产物的流分蒸发至白色泡沫状物,然后用乙醚(20ml)研磨,得到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({1-[(3-甲基异噁唑-5-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺(0.145g, 白色固体)。 ^1H NMR 谱: (DMSO d_6 373K) 1.89 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.82 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.39

(s, 1H), 9.28 (br s, 1H); 质谱: $(M+H)^+$ 512。

原料按照以上实施例 1 所述的方法来制备。

实施例 3

表 1 中化合物 4 的制备

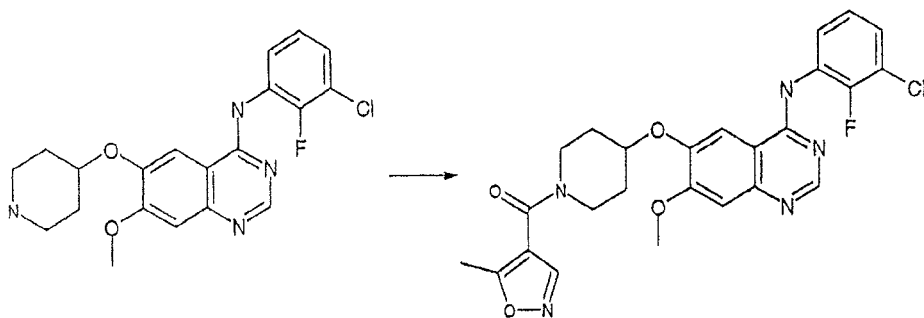


将 HATU (0.31g) 加入到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐(300mg)、二异丙基乙胺(0.45ml)和 5-甲基-3-异噁唑甲酸(0.127g)的二氯甲烷(9ml)溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 2.5 小时。加入二氯甲烷(20ml),有机层用氢氧化钠水溶液(2M, 30ml)和水(30ml)洗涤。然后所得粗产物用快速柱色谱法纯化,用甲醇/二氯甲烷(2.5/97.5)洗脱。将含所需产物的流分蒸发至白色泡沫状物,然后用乙醚(20ml)研磨,得到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({1-[(5-甲基异噁唑-3-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺(0.115g, 白色固体)。¹H NMR 谱: (DMSO *d*₆ 373K) 1.87 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.80 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.26 (br s, 1H); 质谱: $(M+H)^+$ 512。

原料按照以上实施例 1 所述的方法来制备。

实施例 4

表 1 中化合物 5 的制备

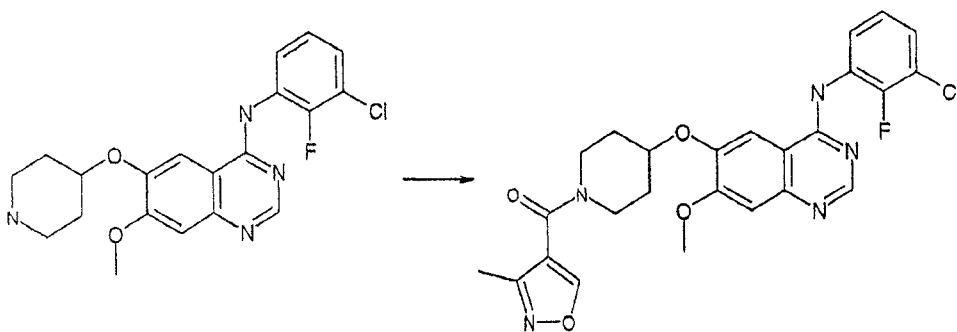


将 HATU (0.31g) 加入到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐(300mg)、二异丙基乙胺(0.45ml)和 5-甲基-4-异噁唑甲酸(0.127g)的二氯甲烷(9ml)溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 2.5 小时。加入二氯甲烷(20ml),有机层用氢氧化钠水溶液(2M, 30ml)和水(30ml)洗涤。然后所得粗产物用快速柱色谱法纯化,用甲醇/二氯甲烷(2.5/97.5)洗脱。将含所需产物的流分蒸发至白色泡沫状物,然后用乙醚(20ml)研磨,得到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-({1-[(5-甲基异噁唑-4-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺(0.138g, 白色固体)。¹H NMR 谱: (DMSO *d*₆, 373K) 1.83 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.79 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.27 (br s, 1H); 质谱: (M+H)⁺ 512。

原料按照以上实施例 1 所述的方法来制备。

实施例 5

表 1 中化合物 6 的制备

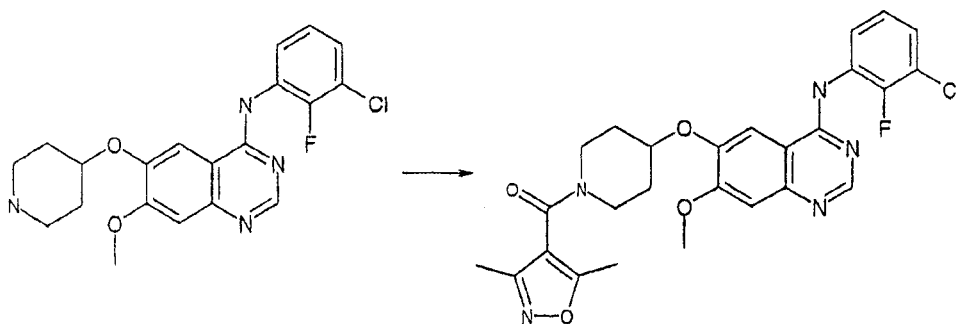


将 HATU (0.31g)加入到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐(300mg)、二异丙基乙胺(0.45ml)和 3-甲基-4-异噁唑甲酸(0.128g)的二氯甲烷(9ml)溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 2.5 小时。加入二氯甲烷(20ml),有机层用氢氧化钠水溶液(2M, 30ml)和水(30ml)洗涤。然后所得粗产物用快速柱色谱法纯化,用甲醇/二氯甲烷(2.5/97.5)洗脱。将含所需产物的流分蒸发至白色泡沫状物,然后用乙醚(20ml)研磨,得到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(1-[(3-甲基异噁唑-4-基)羰基]哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-胺(0.068g, 白色固体)。¹H NMR 谱: (DMSO *d*₆, 373K) 1.86 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.79 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H); 质谱: (M+H)⁺ 512。

原料按照以上实施例 1 所述的方法来制备。

实施例 6

表 1 中化合物 7 的制备



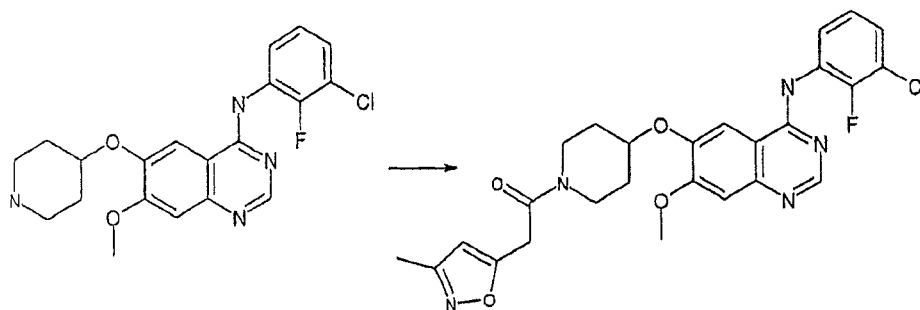
将 HATU (0.31g)加入到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐(300mg)、二异丙基乙胺(0.45ml)和 3,5-二甲基-4-异噁唑甲酸(0.141g)的二氯甲烷(9ml)溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 2.5 小时。加入二氯甲烷(20ml),有机层用氢氧化钠水溶液(2M, 30ml)和水(30ml)洗涤。然后所得粗产物用快速柱色谱法纯化,用甲醇/二氯甲烷(2.5/97.5)洗脱。将含所需产物的流分蒸发至白色泡沫状物,然后用乙醚(20ml)研磨,得到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-(1-

[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺 (0.107g, 白色固体)。¹H NMR 谱: (DMSO *d*₆ 373K) 1.80 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H); 质谱: (M+H)⁺ 526。

原料按照以上实施例 1 所述的方法来制备。

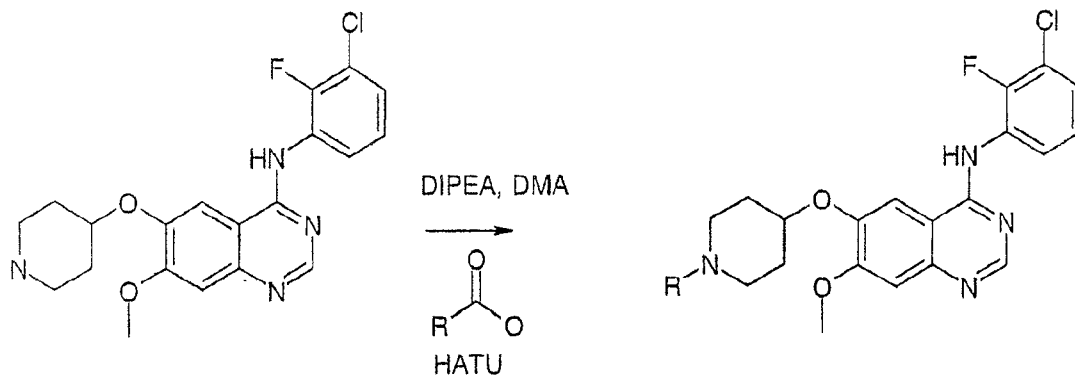
实施例 7

表 1 中化合物 2 的制备



将 HATU (0.31g) 加入到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐(300mg)、二异丙基乙胺(0.45ml)和 3-甲基-5-异噁唑乙酸(0.135g)的二氯甲烷(9ml)溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 2.5 小时。加入二氯甲烷(20ml), 有机层用氢氧化钠水溶液(2M, 30ml)和水(30ml)洗涤。然后所得粗产物用快速柱色谱法纯化, 用甲醇/二氯甲烷(2.5/97.5)洗脱。将含所需产物的流分蒸发至白色泡沫状物, 然后用乙醚(20ml)研磨, 得到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(1-[(3-甲基异噁唑-5-基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺(0.269g, 白色固体)。¹H NMR 谱: (DMSO *d*₆ 373K) 1.79 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.77 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.28 (br s, 1H); 质谱: (M+H)⁺ 526。

原料按照以上实施例 1 所述的方法来制备。

实施例 8-31**表 1 中化合物 8-31 的制备**通用方法

在室温下，将固体 HATU (119mg, 0.815mmol) 和 DIPEA (0.171ml, 0.96mmol) 溶于无水 DMA (0.5ml) 中，然后加入到 (3-氯-2-氟苯基)-[7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)-喹唑啉-4-基]-胺二盐酸盐 (100mg, 0.24mmol) 和甲酸 (0.36mmol) 的 DMA (0.5ml) 溶液中。将所得溶液在室温下搅拌过夜。粗制反应混合物用质量触发 (mass-triggered) 制备型 LCMS 纯化。

含有所需化合物的各流分在 *Genevac* 中进行蒸发，将残余物溶于 10% (v/v) MeOH/DCM (0.4ml) 中，用 6ml 15% (v/v) Et₂O/戊烷稀释，置于 4℃ 过夜。所得沉淀经过滤收集并干燥至恒重，得到所需要的酰胺，为非晶形固体或结晶固体。

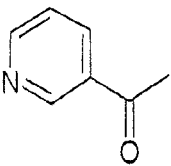
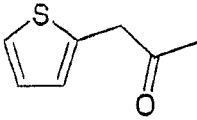
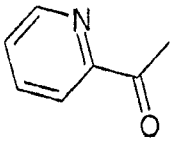
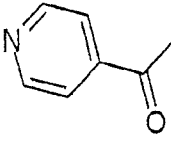
质量触发制备型 LCMS 的标准纯化条件

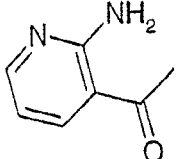
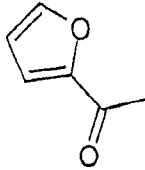
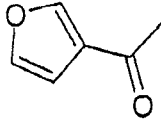
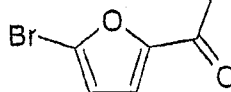
柱子: ThermoHypersil Keystone B-Basic 5 μ 21 mm x 100 mm

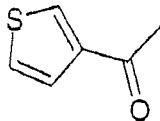
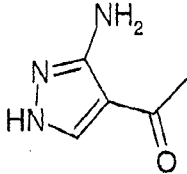
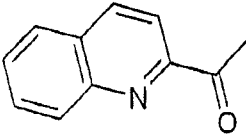
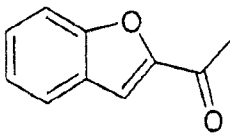
洗脱液: 7.5 分钟梯度 20%→95% 乙腈/水 (缓冲液 2g/L (NH₄)₂CO₃, pH 8.9)。

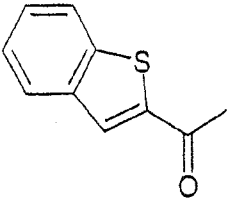
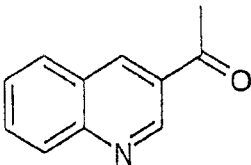
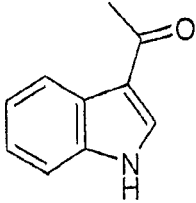
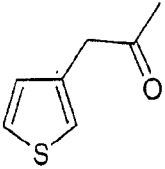
流速: 25 ml/min。

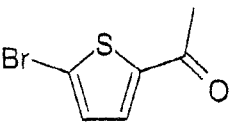
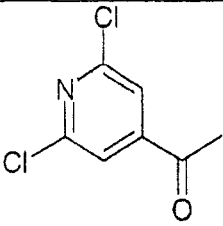
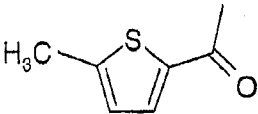
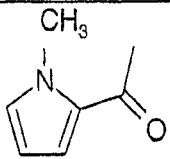
原料按照以上实施例 1 所述的方法来制备。

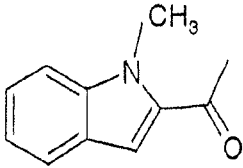
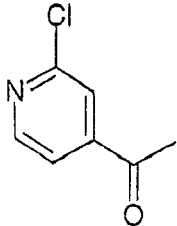
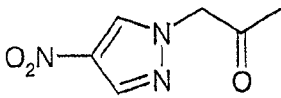
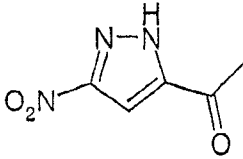
| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAd) | 收率 |
|---------------|---|-------|---|----|
| 8 |  | 508.2 | 1.82-2.01 (m, 2H); 2.04-2.28 (m, 2H); 3.35-3.46 (m, 1H); 3.58-3.75 (m, 2H); 3.96-4.10 (m, 1H); 4.05 (s, 3H); 4.95 (M, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (dd, 1H); 8.15 (dd, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.69 (d, 1H); 8.93 (s, 1H); 9.02 (d, 1H); 9.14 (s, 1H). | 30 |
| 9 |  | 527.1 | 1.64-1.74 (m, 2H); 1.98-2.09 (m, 2H); 3.37-3.57 (m, 2H); 3.80-3.94 (m, 2H); 4.02 (dd, 2H); 4.04 (s, 3H); 4.85 (bs, 1H); 6.97 (s, 1H); 6.98 (dd, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.37-7.44 (m, 2H); 7.59 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 35 |
| 10 |  | 508.1 | 1.80-1.95 (m, 2H); 2.05-2.25 (m, 2H); 3.38-3.47 (m, 1H); 3.62-3.75 (m, 2H); 3.94-4.04 (m, 1H); 4.06 (s, 3H); 4.94 (bs, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.59 (ddd, 1H); 7.75-7.71 (m, 2H); 7.80 (d, 1H); 8.15 (ddd, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.73 (d, 1H); 8.92 (s, 1H). | 30 |
| 11 |  | 508.2 | 1.81-1.90 (m, 1H); 1.90-1.99 (m, 1H); 2.03-2.13 (m, 1H); 2.18-2.26 (m, 1H); 3.26-3.34 (m, 1H); 3.47-3.56 (m, 1H); 3.65-3.74 (m, 1H); 3.94-4.03 (m, 1H); 4.05 (s, 3H); 4.94 (bs, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.69 (ddd, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.19 (d, 2H); 8.92 (s, 1H); 9.08 (d, 2H). | 31 |

| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAd) | 收率 |
|---------------|---|-------|--|----|
| 12 |  | 523.2 | 1.71-2.01 (m, 2H); 2.01-2.33 (m, 2H); 3.27-3.46 (m, 1H); 3.48-3.72 (m, 2H); 3.88-4.03 (m, 1H); 4.05 (s, 3H); 4.92 (bs, 1H); 6.99 (dd, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.69 (ddd, 1H); 8.03-8.10 (m, 2H); 8.15 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 19 |
| 13 |  | 497.2 | 1.79-1.92 (m, 2H); 2.10-2.23 (m, 2H); 3.58-3.77 (m, 2H); 3.91-4.09 (m, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.93 (bs, 1H); 6.63 (dd, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.59 (ddd, 1H); 7.69 (ddd, 1H); 7.83 (dd, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 28 |
| 14 |  | 497.1 | 1.77-1.88 (m, 2H); 2.09-2.18 (m, 2H); 3.54-3.63 (m, 2H); 3.86-3.98 (m, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.92 (bs, 1H); 6.70 (dd, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.41 (ddd, 1H); 7.59 (ddd, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 7.73 (dd, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 33 |
| 15 |  | 575.1 | 1.79-1.90 (m, 2H); 2.11-2.21 (m, 2H); 3.59-3.74 (m, 2H); 3.91-4.02 (m, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.92 (bs, 1H); 6.76 (d, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (dd, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 41 |

| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAd) | 收率 |
|---------------|---|-------|--|----|
| 16 |  | 513.1 | 1.77-1.90 (m, 2H); 2.06-2.21 (m, 2H); 3.44-3.64 (3, 2H); 3.65-4.11 (m, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.92 (bs, 1H); 7.27 (dd, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.59 (ddd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.69 (ddd, 1H); 7.83 (dd, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 37 |
| 17 |  | 512.2 | 1.82-1.94 (m, 2H); 2.11-2.23 (m, 2H); 3.56-3.68 (m, 2H); 3.92-4.02 (m, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.95 (bs, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.59 (ddd, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.93 (s, 1H). | 37 |
| 18 |  | 558.2 | 1.81-1.97 (m, 2H); 2.10-2.18 (m, 1H); 2.19-2.29 (m, 1H); 3.44-3.55 (m, 1H); 3.70-3.80 (m, 2H); 4.02-4.11 (m, 1H); 4.06 (s, 3H); 4.96 (bs, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.59 (ddd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.72 (ddd, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.88 (ddd, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.59 (d, 1H); 8.92 (s, 1H). | 22 |
| 19 |  | 547.2 | 1.84-1.95 (m, 2H); 2.16-2.26 (m, 2H); 3.64-3.84 (m, 2H); 3.96-4.10 (m, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.96 (bs, 1H); 7.35 (dd, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.42 (ddd, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.46 (ddd, 1H); 7.59 (ddd, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.69 (ddd, 1H); 7.76 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 31 |

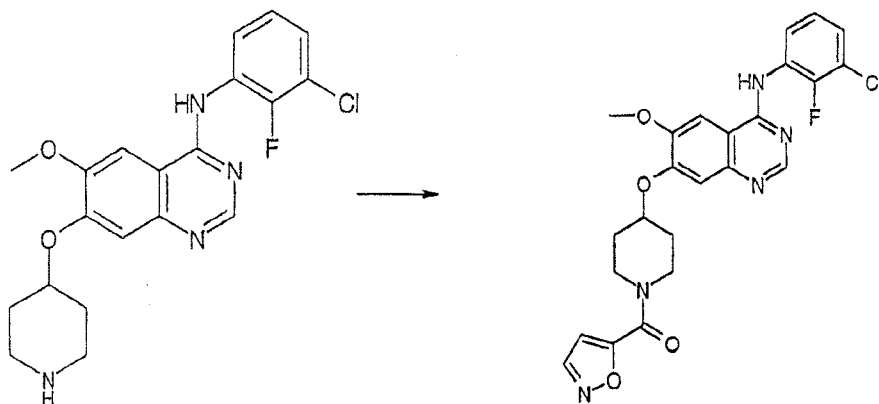
| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAd) | 收率 |
|---------------|---|-------|--|----|
| 20 |  | 563.2 | 1.84-1.97 (m, 2H); 2.15-2.26 (m, 2H); 3.65-3.80 (m, 2H); 3.97-4.05 (m, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.96 (bs, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.41 (ddd, 1H); 7.44-7.50 (m, 2H); 7.59 (ddd, 1H); 7.69 (ddd, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.94 (dd, 1H); 8.03 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.93 (s, 1H). | 43 |
| 21 |  | 558.2 | 1.89-2.02 (m, 2H); 2.07-2.19 (m, 1H); 2.20-2.31 (m, 1H); 3.47-3.60 (m, 1H); 3.67-3.86 (m, 2H); 4.01-4.14 (m, 1H); 4.07 (s, 3H); 4.98 (bs, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.99 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 8.93 (s, 1H); 9.26 (s, 1H); 9.49 (d, 1H). | 28 |
| 22 |  | 546.2 | 1.79-1.89 (m, 2H); 2.13-2.22 (m, 2H); 3.55-3.66 (m, 2H); 3.98-4.09 (m, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.92 (bs, 1H); 7.13 (dd, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.59 (ddd, 1H); 7.69 (ddd, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 36 |
| 23 |  | 527.2 | 1.57-1.74 (m, 2H); 1.91-2.00 (m, 1H); 2.00-2.08 (m, 1H); 3.37-3.57 (m, 2H); 3.74-3.86 (m, 1H); 3.76 (d, 1H); 3.81 (d, 1H); 3.85-3.95 (m, 1H); 4.04 (s, 3H); 4.82 (bs, 1H); 7.03 (dd, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.41 (ddd, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.91 (s, 1H). | 39 |

| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAd) | 收率 |
|---------------|---|-------|--|----|
| 24 |  | 591.1 | 1.81-1.93 (m, 2H); 2.11-2.22 (m, 2H); 3.61-3.74 (m, 2H); 3.89-3.98 (m, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.93 (bs, 1H); 7.26 (bs, 1H); 7.33 (bs, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (bs, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 43 |
| 25 |  | 578.2 | 1.80-1.95 (m, 2H); 2.03-2.12 (m, 1H); 2.13-2.22 (m, 1H); 3.26-3.36 (m, 1H); 3.48-3.58 (m, 1H); 3.60-3.70 (m, 1H); 3.87-3.98 (m, 1H); 4.05 (s, 3H); 4.91 (bs, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.72 (s, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 39 |
| 26 |  | 527.2 | 1.79-1.91 (m, 2H); 2.10-2.21 (m, 2H); 2.49 (s, 3H); 3.19-3.72 (m, 2H); 3.91-4.02 (m, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.93 (bs, 1H); 6.83 (dd, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.41 (ddd, 1H); 7.59 (ddd, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.93 (s, 1H). | 18 |
| 27 |  | 510.2 | 1.76-1.87 (m, 2H); 2.09-2.20 (m, 2H); 3.53-3.66 (m, 2H); 3.71 (s, 3H); 3.49-4.06 (m, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.91 (bs, 1H); 6.05 (dd, 1H); 6.38 (dd, 1H); 6.90 (dd, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.42 (ddd, 1H); 7.59 (ddd, 1H); 7.69 (ddd, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 35 |

| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAd) | 收率 |
|---------------|---|-------|--|----|
| 28 |  | 560.3 | 1.83-1.95 (m, 2H); 2.12-2.26 (m, 2H); 3.64-3.75 (m, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.95-4.10 (m, 2H); 4.07 (s, 3H); 4.96 (bs, 1H); 6.74 (s, 1H); 7.12 (dd, 1H); 7.27 (dd, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.59 (ddd, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.69 (ddd, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.93 (s, 1H). | 33 |
| 29 |  | 542.2 | 1.78-1.94 (m, 2H); 2.02-2.13 (m, 1H); 2.13-2.23 (m, 1H); 3.25-3.38 (m, 1H); 3.47-3.57 (m, 1H); 3.61-3.71 (m, 1H); 3.88-4.00 (m, 1H); 4.05 (s, 3H); 4.91 (bs, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.69 (dd, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.53 (d, 1H); 8.92 (s, 1H). | 14 |
| 30 |  | 556.2 | 1.71-1.81 (m, 1H); 1.85-1.96 (m, 1H); 2.04-2.13 (m, 1H); 2.14-2.23 (m, 1H); 3.42-3.56 (m, 2H); 3.75-3.91 (m, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.91 (bs, 1H); 5.36 (s, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.42 (ddd, 1H); 7.59 (ddd, 1H); 7.69 (ddd, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 8.93 (s, 1H). | 30 |
| 31 |  | 542.2 | 1.82-1.98 (m, 2H); 2.11-2.23 (m, 2H); 3.64-3.74 (m, 2H); 3.85-3.99 (m, 2H); 4.05 (s, 3H); 3.94 (bs, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.59 (ddd, 1H); 7.69 (ddd, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.93 (s, 1H). | 54 |

实施例 32

表 II 中化合物 32 的制备



将 HATU (0.31g) 加入到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐(300mg)、二异丙基乙胺(0.45ml)和异噁唑-5-甲酸(0.110g)的二氯甲烷(9ml)溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 2.5 小时。加入二氯甲烷(20ml), 有机层用氢氧化钠水溶液(2M, 30ml)和水(30ml)洗涤。然后所得粗产物用快速柱色谱法纯化, 用甲醇/二氯甲烷(2.5/97.5)洗脱。将含所需产物的流分蒸发至白色泡沫状物, 然后用乙醚(20ml)研磨, 得到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-{{[1-(异噁唑-5-基羰基)哌啶-4-基]氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-胺(0.045g, 白色固体)。¹H NMR 谱: (DMSO *d*₆, 373K) 1.86 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.92 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H); 质谱: (M+H)⁺ 498。

原料的制备

步骤 1

7-(苄氧基)-*N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基喹唑啉-4-胺盐酸盐

将 4.0M HCl/二噁烷(4.0ml)加入到 7-(苄氧基)-4-氯-6-甲氧基喹唑啉(60g, 0.2mol) [按 WO98/13354 实施例 1 所述的方法制备]和 3-氯-2-氟苯胺(31.96g, 0.22mol)的乙腈(1200ml)搅拌悬浮液中。将反应混合物在 80°C 加热 1 小时, 然后静置过夜。加入乙腈(500ml), 将所得沉淀

过滤，用乙腈(3 x 500ml)洗涤并真空干燥，得到 7-(苄氧基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基喹唑啉-4-胺盐酸盐 **2** (85.45g, 96%, 米色固体); ^1H NMR 谱: (DMSO d_6) 4.02 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.30-7.60 (m, 9H), 7.65 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 11.8 (s, 1H); 质谱: (M+H) $^+$ 410.27。

步骤 2

4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-甲氧基喹唑啉-7-酚

将 7-(苄氧基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基喹唑啉-4-胺盐酸盐 **2** (85.45g, 0.192mol)的三氟乙酸(300ml)溶液在 80℃加热 1 小时。将反应混合物蒸发至干，残余物重新溶于甲醇(200ml)中。然后将该溶液滴加到搅拌的饱和碳酸钠水溶液(500ml)中。所得沉淀经过滤收集，用乙腈洗涤并真空干燥。趁热(100℃)纯化固体粗产物，用丁酮(500ml)和 MeOH (100ml)混合物研磨，过滤，干燥，得到 4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-甲氧基喹唑啉-7-酚 **3** (45g, 73%, 奶油色固体); ^1H NMR 谱: (DMSO d_6): 3.98 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); 质谱: (M+H) $^+$ 319.98。

步骤 3

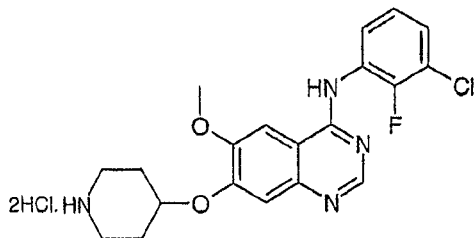
4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-甲氧基喹唑啉-7-基}氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-甲氧基喹唑啉-7-酚(**3**, 500mg, 1.565mmol)溶于 DMA (20ml)中。加入(4-甲磺酰氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(436.6mg, 1.565mmol)和氟化铯(236.3mg, 1.565mmol)，边搅拌边将混合物加热至 60℃。18 小时后，按相同的量再向反应混合物中加入 4-甲磺酰氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯和氟化铯，在 60℃继续再加热 18 小时。蒸发溶剂，使残余物在饱和碳酸氢钠水溶液(50ml)和 EtOAc (2x50ml)之间分配。合并有机层，经 MgSO_4 干燥并蒸发。然后所得粗产物用柱色谱法纯化，用极性逐渐增加的二氯甲烷/EtOAc (100/0

→0/100)混合物洗脱。将含所需产物的流分合并，真空蒸发，得到 4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-甲氧基喹唑啉-7-基}氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(757mg, 96%, 无色泡沫状物); $^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO- d_6): 1.52 (s, 9H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.02-2.20 (m, 2H), 3.20-3.45 (m, 2H), 3.75-3.92 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.95 (m, 1H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.55-7.70 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.73 (s, 1H); 质谱: (M+H) $^+$ 503.08。

步骤 5

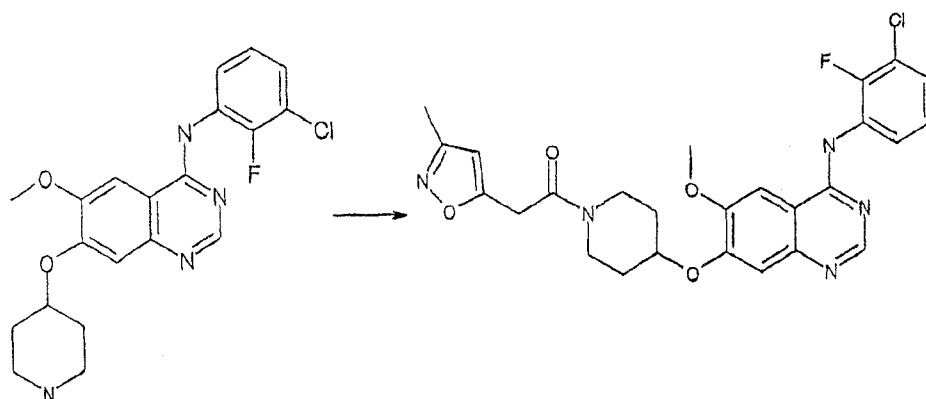
N-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐



将三氟乙酸(50ml)加入到 4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-6-甲氧基喹唑啉-7-基}氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(750mg, 1.49mmol)的二氯甲烷(1ml)和三乙基硅烷(1ml)溶液中，搅拌所得溶液 1 小时。减压蒸发反应混合物，将残余物重新溶于 EtOAc (5ml)中。然后该溶液用 1M HCl/乙醚(1ml)处理，再用更多的乙醚(50ml)处理，得到重质白色沉淀。所得固体经离心收集，真空干燥，得到 N-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐 **5** (750mg, 白色固体); $^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO- d_6): 2.00-2.20 (m, 2H), 2.25-2.45 (m, 2H), 3.15-3.50 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 5.02 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.60-7.85 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.56 (bs, 2H); 质谱: (M+H) $^+$ 403.08。

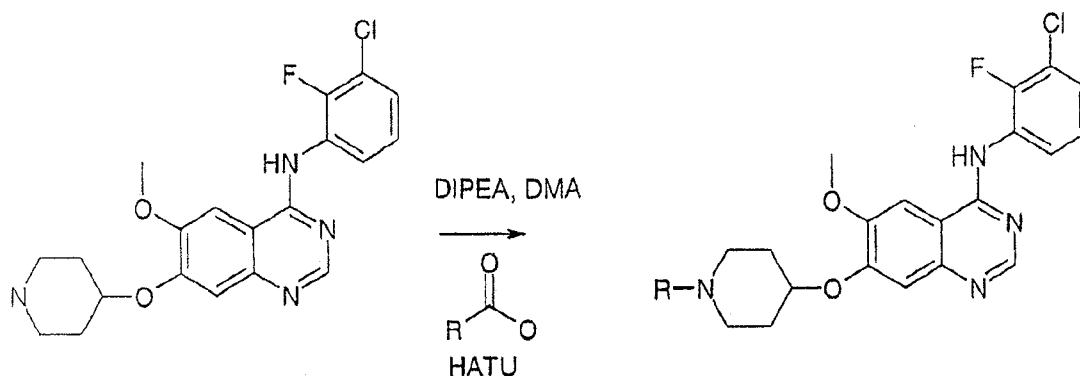
实施例 33

表 II 中化合物 33 的制备



将 HATU (0.31g) 加入到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐 **5** (300mg)、二异丙基乙胺(0.45ml)和 3-甲基-5-异噁唑乙酸(0.135g)的二氯甲烷(9ml)溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 2.5 小时。加入二氯甲烷(20ml)，有机层用氢氧化钠水溶液(2M, 30ml)和水(30ml)洗涤。然后所得粗产物用快速柱色谱法纯化，用甲醇/二氯甲烷(4/96)洗脱。将含所需产物的流分蒸发至白色泡沫状物，然后用乙醚(20ml)研磨，得到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-({1-[(3-甲基异噁唑-5-基)羰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺(0.224g, 白色固体)。¹H NMR 谱: (DMSO *d*₆) 1.54-1.76 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.92 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.63 (br s, 1H); 质谱: (M+H)⁺ 526。

原料按照以上实施例 32 所述的方法来制备。

实施例 34-58**表 II 中化合物 34-58 的制备****通用方法**

在室温下,将固体 HATU (119mg, 0.815mmol)和 DIPEA (0.171ml, 0.96mmol)溶于无水 DMA (0.5ml)中,然后加入到(3-氯-2-氟苯基)-[6-甲氧基-7-(哌啶-4-基氧基)-喹唑啉-4-基]-胺二盐酸盐(100mg, 0.24mmol)和甲酸(0.36mmol)的 DMA (0.5ml)溶液中。将所得溶液在室温下搅拌过夜。粗制反应混合物用质量触发制备型 LCMS 纯化。

将含有所需化合物的各流分在 *Genevac* 中蒸发,将残余物溶于 10% (v/v) MeOH/DCM (0.4ml)中,用 6ml 15% (v/v) Et₂O/戊烷稀释,置于 4℃过夜。所得沉淀经过滤收集并干燥至恒重,得到所需要的酰胺,为非晶形固体或结晶固体。

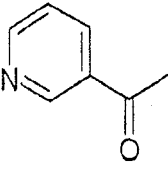
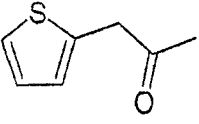
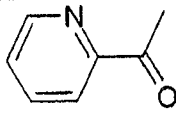
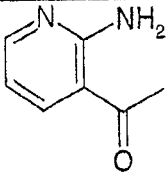
原料按照以上实施例 32 所述的方法来制备。

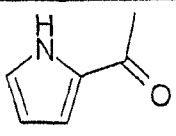
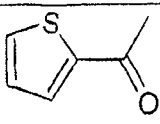
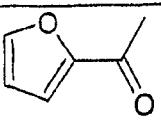
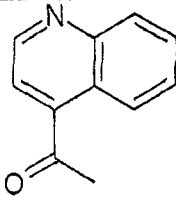
质量触发制备型 LCMS 的标准纯化条件

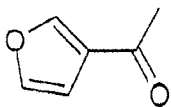
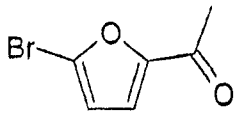
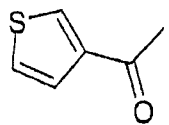
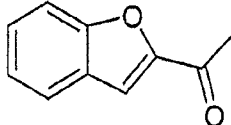
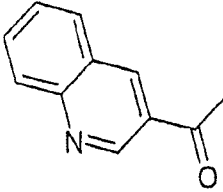
柱子: ThermoHypersil Keystone B-Basic 5 μ 21 mm x 100 mm

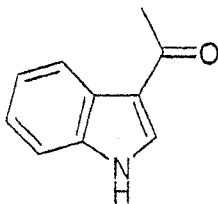
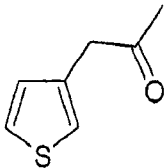
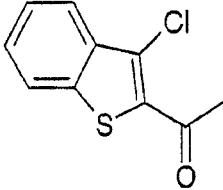
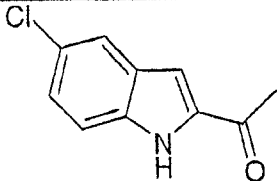
洗脱液: 7.5 分钟梯度 20%→95%乙腈/水(缓冲液 2g/L (NH₄)₂CO₃, pH 8.9)。

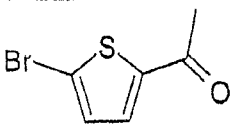
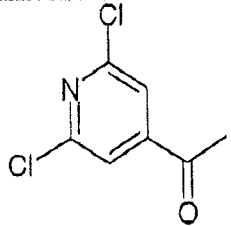
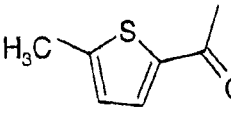
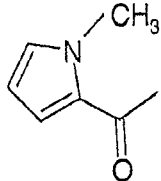
流速: 25 ml/min。

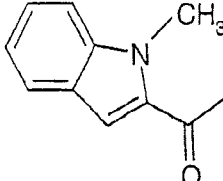
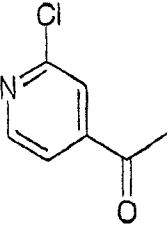
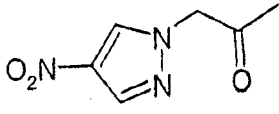
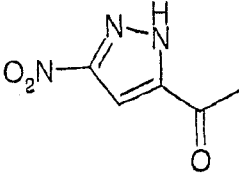
| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFA-d) | 收率 |
|---------------|---|-------|--|----|
| 34 |  | 508.1 | 1.84-2.01 (m, 2H); 2.04-2.29 (m, 2H); 3.35-3.48 (m, 1H); 3.56-3.71 (m, 2H); 3.99-4.12 (m, 1H); 4.04 (s, 3H); 5.02 (bs, 3H); 7.40 (ddd, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.67 (ddd, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.17 (dd, 1H); 8.71 (s, 1H); 8.92 (d, 1H); 9.04 (d, 1H); 9.16 (s, 1H). | 67 |
| 35 |  | 527.1 | 1.64-1.75 (m, 2H); 2.00-2.11 (m, 2H); 3.36-3.44 (m, 1H); 3.49-3.56 (m, 1H); 3.83-3.90 (m, 1H); 3.91-3.99 (m, 1H); 5.02 (bs, 5H); 4.91 (bs, 1H); 6.95-7.01 (m, 2H); 3.36-3.43 (m, 2H); 7.46 (s, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.66 (dd, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.90 (s, 1H). | 15 |
| 36 |  | 508.1 | 1.80-1.95 (m, 2H); 2.06-2.16 (m, 1H); 2.17-2.27 (m, 1H); 3.39-3.49 (m, 1H); 3.62-3.73 (m, 2H); 3.99-4.11 (m, 1H); 4.04 (s, 3H); 5.02 (bs, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.64-7.74 (m, 2H); 7.82-7.87 (m, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.16-8.23 (m, 1H); 8.73-8.78 (m, 1H); 8.98 (s, 1H). | 37 |
| 37 |  | 523.1 | 1.76-2.31 (m, 4H); 3.30-3.46 (m, 1H); 3.47-3.68 (m, 2H); 3.94-4.11 (m, 1H); 4.03 (m, 3H); 4.99 (bs, 1H); 6.99 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.67 (ddd, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.09 (dd, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 9 |

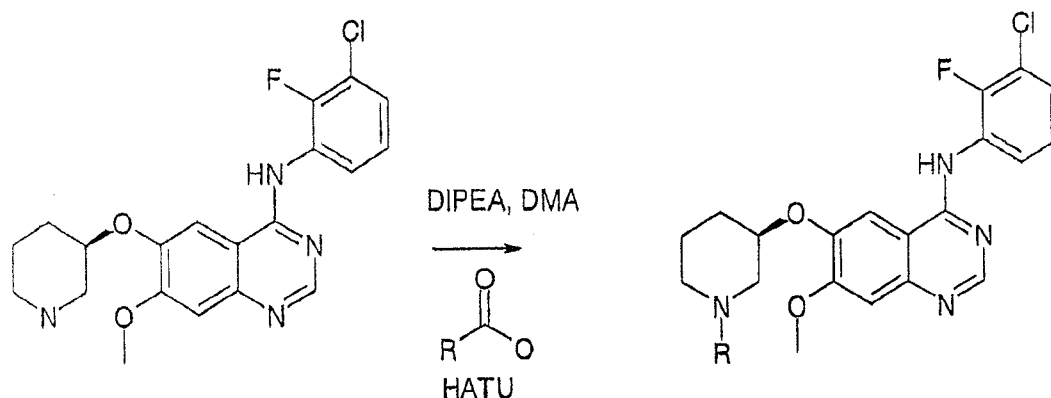
| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAc) | 收率 |
|---------------|---|-------|--|----|
| 38 |  | 496.1 | 1.77-1.87(m, 2H); 2.12-2.22 (m, 2H); 3.59-3.70 (m, 2H); 4.04 (s, 3H); 4.06-4.16 (m, 2H); 4.95-5.02 (m, 1H) 6.14 (dd, 1H); 6.54 (d, 1H); 6.92 (bs, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.67 (ddd, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.93 (s, 1H). | 20 |
| 39 |  | 513.1 | 1.79-1.91 (m, 2H); 2.12-2.23 (m, 2H); 3.57-3.69 (m, 2H); 3.95-4.07 (m, 2H); 4.04 (s, 3H); 4.99 (bs, 1H); 7.14 (dd, 1H); 7.41 (ddd, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 7.76 (dd, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 11 |
| 40 |  | 497.1 | 1.77-1.90 (m, 2H); 2.11-2.21 (m, 2H); 3.54-3.74 (m, 2H); 3.94-4.08 (m, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.99 (bs, 1H); 6.64 (dd, 1H); 7.04 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 7.84 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 5 |
| 41 |  | 558.2 | 1.59-1.70 (m, 0.5H); 1.81-1.97 (m, 1H); 1.98-2.13 (m, 1.5H); 2.28-2.40 9m, 1H); 3.20-3.34 (m, 1H); 3.37-3.48 (m, 1H); 3.68-3.76 (m, 0.5H); 3.77-3.85 (m, 0.5H); 4.01 (s, 1.5H); 4.04 (1.5H); 4.14-4.22 (m, 0.5H); 4.23-4.32 (m, 0.5); 5.01 (bs, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.50-7.61 (m, 2H); 7.64-7.70 (dd, 1H); 7.99-8.06 (m, 1H); 8.10-8.26 (m, 4H); 8.36 (d, 1H); 8.91 (s, 1H); 8.45 (s, 0.5H); 8.46 (s, 0.5H). | 43 |

| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAd) | 收率 |
|---------------|---|-------|--|----|
| 42 |  | 497.1 | 1.74-1.88 (m, 2H); 2.08-2.20 (m, 2H); 3.48-3.59 (m, 2H); 3.84-4.06 (m, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.97 (bs, 1H); 6.71 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.67 (ddd, 1H); 7.74 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.91 (s, 1H). | 89 |
| 43 |  | 577.1 | 1.79-1.91 (m, 2H); 2.12-2.22 (m, 2H); 3.53-3.74 (m, 2H); 3.95-4.05 (m, 2H); 4.03 (m, 3H); 4.99 (bs, 1H); 6.77 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 48 |
| 44 |  | 513.1 | 1.77-1.90 (m, 2H); 2.06-2.21 (m, 2H); 3.44-3.64 (3, 2H); 3.65-4.11 (m, 2H); 4.06 (s, 3H); 4.92 (bs, 1H); 7.27 (dd, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.59 (ddd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.69 (ddd, 1H); 7.83 (dd, | 47 |
| 45 |  | 547.1 | 1.80-1.93 (m, 2H); 2.14-2.24 (m, 2H); 3.54-3.84 (m, 2H); 3.97-4.10 (m, 2H); 4.01 (s, 3H); 5.00 (bs, 1H); 7.32 (dd, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.55 (ddd, 1H); 7.61-7.66 (m, 2H); 7.73 (d, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.89 (s, 1H). | 53 |
| 46 |  | 558.2 | 1.88-2.01 (m, 2H); 2.06-2.33 (m, 2H); 3.46 (3.85 (m, 3H); 4.04 (s, 3H); 4.09-4.22 (m, 1H); 5.05 (bs, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.16 (dd, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.37 (d, 1H); 8.92 (s, 1H); 9.20 (s, 1H); 9.44 (d, 1H). | 42 |

| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAc) | 收率 |
|---------------|---|-------|--|----|
| 47 |  | 546.2 | 1.80-1.89 (m, 2H); 2.14-2.22 (m, 2H); 3.54-3.63 (m, 2H); 4.02-4.11 (m, 2H); 4.04 (s, 3H); 4.98 (bs, 1H); 7.14 (dd, 1H); 7.19 (dd, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.67 (ddd, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 15 |
| 48 |  | 527.1 | 1.55-1.71 (m, 2H); 1.93-2.09 (m, 2H); 3.29-3.40 (m, 1H); 3.41-3.50 (m, 1H); 3.73-3.85 (m, 1H); 3.75 (d, 1H); 3.80 (d, 1H); 3.89-3.99 (m, 1H); 4.00 (s, 3H); 4.88 (bs, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.52-7.59 (m, 2H); 7.60-7.68 (m, 2H); 8.09 (s, 1H); 8.90 (s, 1H). | 43 |
| 49 |  | 597.1 | 1.80-1.94 (m, 2H); 2.08-2.30 (m, 2H); 3.34-3.58 (m, 1H); 3.60-3.79 (m, 2H); 3.99-4.13 (m, 1H); 4.03 (s, 3H); 5.01 (bs, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.55-7.63 (m, 3H); 7.67 (dd, 1H); 7.89 (dd, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.81 (s, 1H). | 27 |
| 50 |  | 580.2 | 1.82-1.95 (m, 2H); 2.16-2.26 (m, 2H); 3.63-3.83 (m, 2H); 4.04 (s, 3H); 4.08-4.19 (m, 2H); 5.03 (bs, 1H); 6.94 (s, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.65-7.70 (m, 2H); 8.13 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 31 |

| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAD) | 收率 |
|---------------|---|-------|---|----|
| 51 |  | 593.1 | 1.81-1.92 (m, 2H); 2.11-2.22 (m, 2H); 3.57-3.69 (m, 2H); 3.93-4.04 (m, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.99 (bs, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 35 |
| 52 |  | 578.1 | 1.80-1.94 (m, 2H); 2.03-2.12 (m, 1H); 2.13-2.22 (m, 1H); 3.28-3.38 (m, 1H); 3.45-3.65 (m, 2H); 3.96-4.03 (m, 1H); 4.03 (s, 3H); 4.98 (bs, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.368 (ddd, 1H); 7.72 (s, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.91 (s, 1H). | 41 |
| 53 |  | 527.2 | 1.78-1.88 (m, 2H); 2.11-2.21 (m, 2H); 2.48 (s, 3H); 3.56-3.67 (m, 2H); 3.96-4.06 (m, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.98 (bs, 1H); 6.84 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.92 (s, 1H). | 21 |
| 54 |  | 510.2 | 1.77-1.88 (m, 2H); 2.11-2.21 (m, 2H); 3.51-3.62 (m, 2H); 3.71 (s, 3H); 3.99-4.09 (m, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.97 (bs, 1H); 6.06 (dd, 1H); 6.38 (dd, 1H); 6.90 (bs, 1H); 7.41 (dds, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.67 (ddd, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 34 |

| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAc) | 收率 |
|---------------|---|-------|---|----|
| 55 |  | 560.2 | 1.82-1.93 (m, 2H); 2.11-2.27 (m, 2H); 3.58-3.69 (m, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.93-4.16 (m, 2H); 4.04 (s, 3H); 5.02 (bs, 1H); 6.74 (s, 1H); 7.12 (dd, 1H); 7.27 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.67 (dd, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 34 |
| 56 |  | 542.1 | 1.80-1.95 (m, 2H); 2.03-2.13 (m, 1H); 2.14-2.25 (m, 1H); 3.29-3.39 (m, 1H); 3.48-3.65 (m, 2H); 3.97-4.07 (m, 1H); 4.03 (s, 3H); 4.99 (bs, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.50 (bs, 2H); 7.58 (ddd, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.67 (dd, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.53 (d, 1H); 8.92 (s, 1H). | 20 |
| 57 |  | 556.2 | 1.69-1.79 (m, 1H); 1.85-1.95 (m, 1H); 2.06-2.24 (m, 2H); 3.37-3.46 (m, 1H); 3.46-3.56 (m, 1H); 3.76-3.85 (m, 1H); 3.86-3.95 (m, 1H); 4.03 (s, 3H); 4.98 (bs, 1H); 5.36 (s, 2H); 7.41 (ddd, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.92 (s, 1H). | 10 |
| 58 |  | 542.1 | 1.83-1.99 (m, 2H); 2.15-2.24 (m, 2H); 3.61-3.75 (m, 2H); 3.98-4.07 (m, 2H); 4.04 (s, 3H); 5.03 (bs, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.67 (dd, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.93 (s, 1H). | 21 |

实施例 59-85表 III 中化合物 59-85 的制备通用方法

在室温下,将固体 HATU (119mg, 0.815mmol)和 DIPEA (0.171ml, 0.96mmol)溶于无水 DMA (0.5ml)中,然后加入到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-[(3*R*)-哌啶-3-基氧基]-喹唑啉-4-基-胺二盐酸盐(100mg, 0.24mmol)和甲酸(0.36mmol)的 DMA (0.5ml)溶液中。将所得溶液在室温下搅拌过夜。粗制反应混合物用质量触发制备型 LCMS 纯化。

含有所需化合物的各流分在 *Genevac* 中进行蒸发,将残余物溶于 10% (v/v) MeOH/DCM (0.4ml)中,用 6ml 15% (v/v) Et₂O/戊烷稀释,置于 4℃过夜。所得沉淀经过滤收集并干燥至恒重,得到所需要的酰胺,为非晶形固体或结晶固体。

质量触发制备型 LCMS 的标准纯化条件

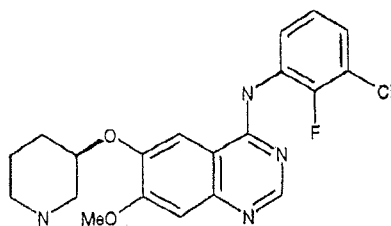
柱子: ThermoHypersil Keystone B-Basic 5μ 21 mm x 100 mm

洗脱液: 7.5 分钟梯度 20%→95%乙腈/水(缓冲液 2g/L (NH₄)₂CO₃, pH 8.9)。

流速: 25 ml/min。

原料的制备

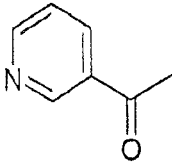
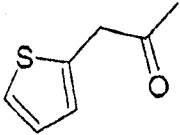
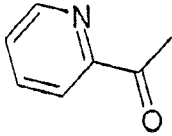
N-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-[(3*R*)-哌啶-3-基氧基]喹唑啉盐酸盐

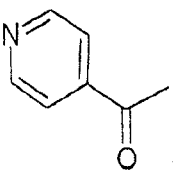
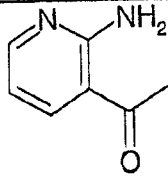
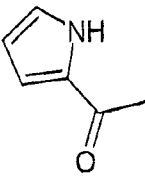


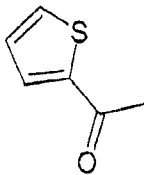
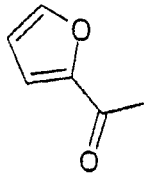
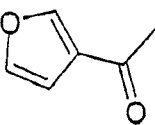
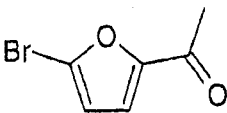
将 HCl (1.77ml, 4M 的二噁烷溶液) 加入到溶于乙腈(70ml)的 4-氯-7-甲氧基-6-[(3*R*)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-基氧基]喹唑啉(1.77g)和 3-氯-2-氟苯胺(0.69g)中。将混合物加热至 70℃ 过夜。然后加入 HCl (1.77ml, 4M 的二噁烷溶液), 将混合物再加热 1.5 小时。将反应混合物冷却, 所得沉淀经过滤收集, 得到 4-(3-氯-2-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-[(3*R*)-哌啶-3-基氧基]喹唑啉盐酸盐(1.814g, 92%, 白色固体); $^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO_d₆) 1.70-1.95 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 1H); 2.10-2.25 (m, 1H), 2.95-3.10 (m, 1H), 3.10-3.65 (m, 3H + H₂O); 4.03 (s, 3H); 4.95-5.10 (m, 1H); 7.35 (m, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.53 (m, 1H); 7.64 (m, 1H), 8.84 (s, 2H); 9.10 (bs, 2H); 12.10 (bs, 1H); 质谱: (M+H)⁺: 403。

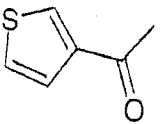
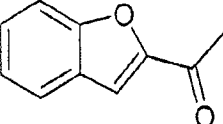
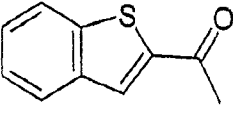
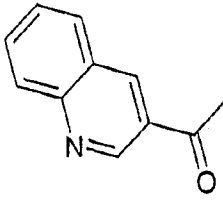
如下制备 4-氯-7-甲氧基-6-[(3*R*)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-基氧基]喹唑啉原料:

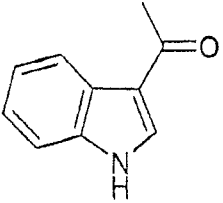
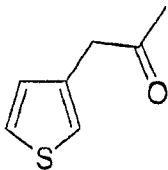
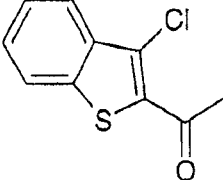
将偶氮二羧酸二乙酯(5.7ml)加入到 4-氯-6-羟基-7-甲氧基喹唑啉(4.39g; 按实施例 1 (原料的制备)所述的方法制备)、三苯基膦(8.2g)和 (3*S*)-1-(叔丁氧羰基)-3-羟基哌啶(市售产品, CAS 注册号 143900-44-1) (6.29g)的二氯甲烷(130ml)中, 将反应混合物在 40℃ 搅拌 6 小时。让其在 -18℃ 静置过夜, 然后过滤。滤液用快速柱色谱法纯化, 用丙酮/异己烷/三乙胺(17/82/1)洗脱, 得到 4-氯-7-甲氧基-6-[(3*R*)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-基氧基]喹唑啉(0.794g, 48%, 白色固体); 质谱: (M+H)⁺ 394。

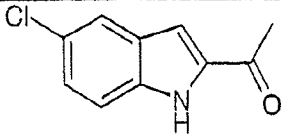
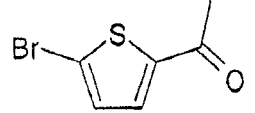
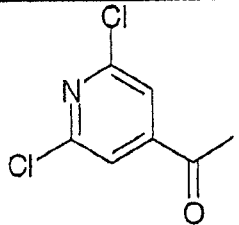
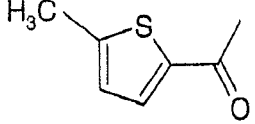
| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAc) | 收率 |
|---------------|---|-------|---|----|
| 59 |  | 508.1 | 1.53-1.72 (m, 1H); 1.76-1.96 (m, 1H); 1.97-2.09 (m, 1H); 2.11-2.23 (m, 1H); 3.18-3.29 (m, 0.7H); 3.38-3.53 (m, 0.6H); 3.65-3.73 (m, 0.7H); 3.74-3.81 (m, 0.3H); 3.84-3.93 (m, 0.7H); 4.06 (s, 2.1H); 3.12 (s, 0.9H); 4.23-4.32 (m, 0.3H); 4.33-4.42 (m, 0.7H); 4.75 (bs, 7H); 4.91 (bs, 0.3H); 7.37-7.45 (m, 2H); 7.56 (dd, 0.7H); 7.61 (dd, 0.3H); 7.94 (s, 0.7H); 8.01 (dd, 0.7H); 8.1 (dd, 0.3H); 8.26 (s, 0.3H); 8.53 (d, 0.7H); 8.61 (d, 0.7H); 8.88-8.96 (m, 1.6H); 8.99 (s, 0.3H); 9.04 (bs, 1H) | 48 |
| 60 |  | 527.1 | 1.50-1.62 (m, 1H); 1.73-2.03 (m, 2H); 2.07-2.19 (m, 1H); 3.43-4.08 (m, 6H); 4.03 (s, 3H); 4.72 (bs, 1H); 6.81 (d, 0.5H); 6.88 (dd, 0.5H); 6.95-7.01 (m, 1H); 7.30 (d, 0.5H); 7.33-2.46 (m, 2.5H); 7.54-7.60 (m, 1H); 7.64-7.71 (m, 1H); 8.13 (s, 0.5H); 8.17 (s, 0.5H); 8.92 (s, 0.5H); 8.93 (s, 0.5H). | 33 |
| 61 |  | 508.1 | | 43 |

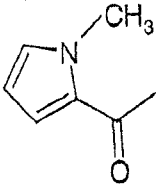
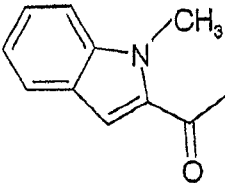
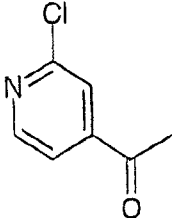
| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAd) | 收率 |
|---------------|---|-------|---|----|
| 62 |  | 508.1 | 1.50-1.60 (m, 0.4H); 1.63-1.72 (m, 0.6H); 1.74-1.94 (m, 1H); 1.97-2.23 (m, 2H); 3.17-3.28 (m, 0.6H); 3.30-3.39 (m, 1H); 3.61-3.78 (m, 1.4H); 4.08 (s, 1.2 H); 4.14 (s, 1.8H); 4.38 (d, 1H); 4.75 (bs, 0.6H); 4.95 (bs, 0.4H); 7.35-7.46 (m, 2H); 7.56 (dd, 0.6H); 7.62 (dd, 0.4H); 7.68 (dd, 1H); 7.96 (s, 0.6H); 8.03 (d, 0.8H); 8.11 (d, 1.2H); 8.26 (s, 0.4H); 8.93 (s, 0.6H); 8.94 (s, 0.4H); 8.98 (d, 1.2H); 8.10 (d, 0.8H). | 48 |
| 63 |  | 523.2 | 1.52-1.72(m, 1H); 1.78-1.92 (m, 1H); 1.97-2.24 (m, 2H); 3.12-4.01 (m, 3H); 4.08 (s, 3H); 4.18-4.39 (m, 1H); 4.72 (m, 0.6H); 4.92 (m, 0.4H); 6.71 (bs, 0.6H); 7.05 (bs, 0.4H); 7.37 (bs, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.57 (bs, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 7.83-7.97 (m, 2H); 8.12 (bs, 0.6H); 8.24 (bs, 0.4H); 8.92 (s, 1H). | 57 |
| 64 |  | 496.1 | 1.59-1.70 (m, 1H); 1.88-2.00 (m, 2H); 2.14-2.24 (m, 1H); 3.65-3.85 (m, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.02-4.09 (m, 2H); 4.74 (bs, 1H); 6.04 (bs, 1H); 6.49 (bs, 1H); 6.82 (bs, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.41 (ddd, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.91 (s, 1H). | 31 |

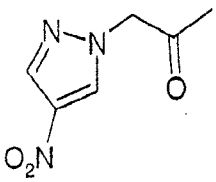
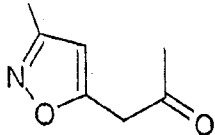
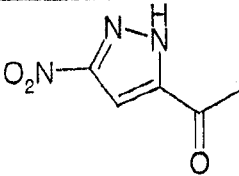
| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAc) | 收率 |
|---------------|---|-------|--|----|
| 65 |  | 513.1 | 1.58-1.69 (m, 1H); 1.86-2.21 (m, 3H); 3.42-3.71 (m, 1H); 3.80-4.01 (m, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.02-4.25 (m, 1H); 4.78 (bs, 1H); 7.04 (bs, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.37-7.45 (m, 2H); 7.58 (dd, 1H); 7.64 (bs, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 8.09 (bs, 1H); 8.91 (s, 1H). | 46 |
| 66 |  | 497.1 | 1.59-1.70 (m, 1H); 1.87-2.05 (m, 2H); 2.10-2.23 (m, 1H); 3.37-3.62 (m, 1H); 3.77-3.72 (m, 1H); 3.96 (d, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.05-4.35 (m, 1H); 4.77 (bs, 1H); 6.31-6.75 (bs, 1H); 6.93 (bs, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.44-7.82 (bs, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 8.10 (bs, 1H); 8.92 (s, 1H). | 48 |
| 67 |  | 497.1 | 1.55-1.66 (m, 1H); 1.73-2.28 (m, 3H); 3.23-3.43 (m, 1H); 3.51-4.17 (m, 3H); 4.03 (s, 3H); 4.75 (bs, 1H); 6.63 (s, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.41 (ddd, 1H); 6.46-6.83 (m, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 7.86-8.31 (m, 2H); 8.92 (s, 1H). | 45 |
| 68 |  | 577.1 | 1.58-1.70 (m, 1H); 1.88-2.22 (m, 3H); 3.16-3.45 (m, 1H); 3.88 (dd, 1H); 3.92-4.11 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.29-4.54 (m, 1H); 4.78 (bs, 1H); 6.38-6.61 (bs, 1H); 6.95 (bs, 1H); 7.29 (bs, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 8.08 (bs, 1H); 8.91 (s, 1H). | 55 |

| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAc) | 收率 |
|---------------|---|-------|--|----|
| 69 |  | 513.1 | 1.55-1.68 (m, 1H); 1.82-2.22 (m, 3H); 3.18-4.25 (m, 4H); 4.05 (s, 3H); 4.65-4.87 (m, 1H); 7.05-7.25 (bs, 1H); 7.34 (bs, 2H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (bs, 1H); 7.62-7.77 (bs, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.81 (bs, 0.6H); 8.23 (bs, 0.4H); 8.92 (s, 1H). | 20 |
| 70 |  | 547.2 | 1.62-1.72 (m, 1H); 1.95-2.18 (m, 3H); 3.12-3.25 (m, 1H); 3.73-3.87 (m, 1H); 4.01 (s, 3H); 4.28-4.40 (m, 1H); 4.74 (bs, 1H); 4.83-4.95 (m, 1H); 6.95-7.82 (m, 10H); 8.71 (bs, 1H). | 52 |
| 71 |  | 563.1 | 1.63-1.73 (m, 1H); 1.90-2.29 (m, 3H); 3.15-3.42 (m, 0.6H); 3.70-3.90 (m, 1.4H); 4.00-4.10 (m, 1H); 4.02 (s, 3H); 4.22-4.44 (m, 0.6); 4.53-4.93 (m, 1.4H); 7.08-8.03 (m, 10H); 8.66-8.96 (bs, 1H). | 52 |
| 72 |  | 558.2 | 1.54-1.77 (m, 1H); 1.89-2.24 (m, 3H); 3.17-3.30 (m, 0.7H); 3.47-3.57 (m, 0.3H); 3.57-3.63 (m, 0.3H); 3.71 (d, 0.7H); 3.86 (d, 0.3H); 4.05-4.13 (m, 0.7H); 4.16 (s, 3H); 4.24 (4.33 (m, 0.3H); 4.45-4.55 (m, 0.7H); 4.67 (m, 0.7H); 4.92 (0.3H); 7.28-8.42 (m, 9H); 8.78 (bs, 1.4H); 8.95 (bs, 0.6H); 8.22 (s, 0.7H); 8.25 (s, 0.3H). | 53 |

| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAd) | 收率 |
|---------------|---|-------|--|----|
| 73 |  | 546.2 | 1.59-1.68 (m, 1H); 1.91-2.04 (m, 2H); 2.11-2.20 (m, 1H); 3.47-3.58 (m, 1H); 3.84-3.97 (m, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.15-4.26 (m, 1H); 4.73 (bs, 1H); 7.06-7.15 (m, 2H); 7.23 (bs, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.64-7.70 (m, 2H); 7.94-8.04 (m, 1H); 8.89 (s, 1H). | 35 |
| 74 |  | 527.2 | 1.42-1.58 (m, 1H); 1.68-1.82 (m, 1H); 1.85-1.97 (m, 1H); 2.02-2.15 (m, 1H); 3.42-3.52 (m, 1H); 3.54-3.71 (m, 2.5H); 3.71-3.89 (m, 1.9H); 4.04 (s, 1.2H); 4.06 (s, 1.8H); 4.10 (dd, 0.6H); 4.64 (bs, 0.4 H); 4.73 (bs, 0.6H); 6.93 (d, 0.4H); 7.02 (d, 0.6H); 7.15 (d, 0.4H); 7.30 (d, 0.6H); 7.35 (s, 0.4H); 7.36 (s, 0.6H); 7.37-7.44 (m, 1.4H); 7.50 (dd, 0.6H); 7.56-7.63 (m, 1H); 7.66-7.72 (m, 1H); 8.10 (s, 0.4H); 8.14 (s, 0.6H); 8.91 (s, 0.6H); 8.92 (s, 0.4H). | 17 |
| 75 |  | 597.2 | 1.52-1.75 (m, 1H); 1.88-2.19 (m, 3H); 3.20-3.32 (m, 0.6H); 3.39-3.50 (m, 0.4H); 3.51-3.62 (m, 0.4H); 3.67-3.79 (m, 1H); 4.08 (s, 3H); 4.17-4.25 (m, 0.6H); 4.32-4.43 (m, 1H); 4.64 (bs, 0.6H); 4.91 (bs, 0.4H); 7.22-7.46 (m, 4H); 7.54-7.73 (m, 3.2H); 7.72-7.81 (bs, 0.6H); 7.81-7.84 (bs, 0.4H); 8.09-8.16 (bs, 0.4H); 8.20-8.26 (bs, 0.4H); 8.75 (bs, 0.6H); 8.92 (bs, 0.4H). | 13 |

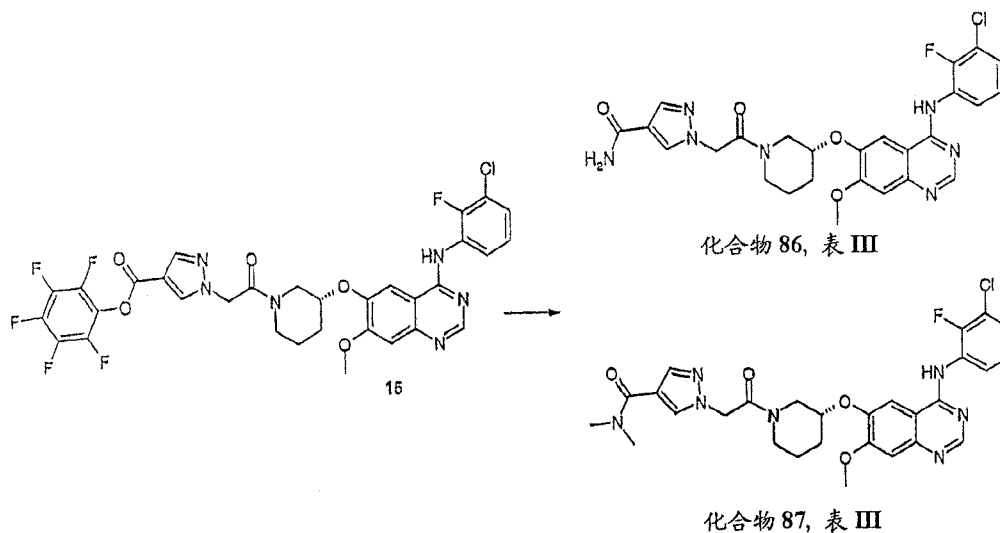
| 实施例/ 化合物编号 | R | MH ⁺ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAc) | 收率 |
|---------------|---|-----------------|---|----|
| 76 |  | 580.2 | 162-1.72 (m, 1H); 1.94-2.22 (m, 3H); 3.02-5.04 (m, 5H); 4.01 (s, 3H); 6.29-7.90 (m, 9H); 8.80 (s, 1H). | 33 |
| 77 |  | 593.1 | 1.58-1.69 (m, 1H); 1.85-1.97 (m, 1H); (1.98-2.18 (m, 2H); 3.22-3.61 (bs, 1H); 3.81 (d, 1H); 3.96-4.14 (bs, 1H); 4.02 (s, 3H); 4.14-4.39 (m, 1H); 4.76 (bs, 1H); 7.02-7.20 (bs, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.92-8.13 (bs, 1H); 8.92 (s, 1H). | 43 |
| 78 |  | 576.1 | 1.50-1.58 (m, 0.3H); 1.62-1.70 (m, 0.7H); 1.75-1.90 (m, 1H); 1.92-2.23 (m, 2H); 3.08 (dd, 0.7H); 3.29-3.36 (m, 0.3H); 3.37-3.44 (m, 0.3H); 3.54-3.64 (m, 1H); 3.90 (d, 0.7H); 4.09 (s, 2.1H); 4.14 (s, 0.9H); 4.35 (dd, 0.3H); 4.43 (d, 0.7H); 4.75 (bs, 0.7H); 4.92 (bs, 0.3H); 7.37-7.45 (m, 2H); 7.50-7.58 (m, 2.7H); 7.61 (dd, 0.3H); 7.68 (ddd, 1H); 7.87 (s, 0.7H); 8.23 (s, 0.3H); 8.93 (s, 1H). | 37 |
| 79 |  | 527.2 | 1.56-1.67 (m, 1H); 1.85-2.05 (m, 2H); 2.07-2.20 (m, 1H); 2.37 (bs, 3H); 3.40-3.70 (m, 1H); 3.81-3.96 (m, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.03-4.23 (m, 1H); 4.75 (bs, 1H); 6.61-6.77 (bs, 1H); 7.19 (bs, 1H); 7.32 (bs, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (ddd, 1H); 8.07 (bs, 1H); 8.91 (s, 1H). | 35 |

| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAd) | 收率 |
|---------------|---|-------|--|----|
| 80 |  | 510.1 | 1.56-1.66 (m, 1H); 1.83-1.94 (m, 1H); 1.95-2.05 (m, 1H); 2.06-2.17 (m, 1H); 3.43-3.56 (m, 1H); 3.62 (s, 3H); 3.79 3.86(m, 1H); 3.85-3.95 (m, 1H); 4.01 (s, 3H); 4.13-4.24 (m, 1H); 4.76 (bs, 1H); 5.96 (bs, 1H); 6.34 (dd, 1H); 6.78 (bs, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (ddd, 1H); 8.10 (bs, 1H); 8.91 (s, 1H). | 59 |
| 81 |  | 560.1 | 1.58-1.69 (m, 1H); 1.86-1.98 (m, 1H); 2.00-2.13 (m, 2H); 3.17-3.40 (m, 1H); 3.57-3.74 (m, 4H); 4.03 (s, 3H); 4.15-4.39 (m, 1H); 4.40-4.51 (m, 1H); 4.59-4.85 (m, 1H); 6.53 (bs, 1H); 6.76-7.76 (m, 9H); 8.79 (bs, 1H). | 52 |
| 82 |  | 542.1 | 1.49-1.58 (0.3H); 1.61-1.71 (m, 0.7H); 1.78-1.91 (m, 1H); 1.94-2.21 (m, 2H); 3.06-3.15 (m, 0.7H); 3.28-3.42 (m, 0.6H); 3.53-3.66 (m, 1H); 3.84-3.93 (m, 0.7H); 4.08 (s, 0.9H); 4.13 (s, 2.1H); 4.31-4.44 (m, 1H); 4.73 (bs, 0.7H); 4.91 (bs, 0.3H); 7.34-7.45 (m, 3.7H); 7.48 (s, 0.3H); 7.54 (dd, 0.7H); 7.61 (dd, 0.3H); 7.68 (ddd, 1H); 7.85 (s, 0.7H); 8.23 (s, 0.3H); 8.33 (d, 0.7H); 8.56 (d, 0.3H); 8.92 (s, 1H). | 23 |

| 实施例/ 化合物编号 | R | MH+ | NMR δ en ppm (DMSO + TFAd) | 收率 |
|---------------|---|-------|---|----|
| 83 |  | 556.1 | 1.49-1.81 (1.6H); 1.84-2.23 (m, 2.4H); 3.35-3.44 (m, 0.6H); 3.54-3.52 (m, 1H); 3.75-3.90 (m, 2.4H); 4.03 (s, 1.2H); 4.09 (s, 1.8H); 4.71 (bs, 0.4H); 4.81 (bs, 0.4H); 5.19-5.47 (m, 2H); 7.33 (s, 0.4H); 7.39 (0.6H); 7.41 (dd, 1H); 7.55-7.62 (m, 1H); 7.65-7.72 (m, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.24 (s, 0.4H); 8.26 (s, 0.6H); 8.71 (s, 0.4H); 8.76 (s, 0.6H); 8.91 (s, 0.4H); 8.92 (s, 0.6H). | 51 |
| 84 |  | 526.1 | 1.49-2.17 (m, 4H); 2.19 (s, 1.5H); 2.22 (s, 1.5H); 3.37-3.46 (m, 0.5H); 3.54-3.61 (m, 1H); 3.71-3.78 (m, 1H); 3.82-3.86 (m, 1H); 3.86-3.99 (m, 1.5H); 4.00-4.08 (m, 1H); 4.03 (s, 1.5H); 4.05 (s, 1.5H); 4.71 (bs, 0.5H); 4.76 (bs, 0.5H); 6.17 (s, 0.5H); 6.20 (s, 0.5H); 7.34 (s, 0.5H); 7.37 (s, 0.5H); 7.38-7.45 (m, 1H); 7.54-7.62 (m, 1H); 7.66-7.72 (m, 1H); 8.13 (s, 0.5H); 8.15 (s, 0.5H); 8.91 (s, 0.5H); 8.92 (s, 0.5H). | 28 |
| 85 |  | 542.1 | 1.64-1.73 (m, 1H); 1.83-2.23 (m, 3H); 3.18-3.28 (m, 0.7H); 3.66-3.92 (m, 1.6H); 4.01 (bs, 3H); 4.08-4.18 (m, 0.3H); 4.27-4.36 (m, 0.7H); 4.37-4.45 (m, 0.7H); 4.81 (bs, 1H); 7.20 (s, 0.7H); 7.26 (s, 0.7H); 7.32-7.40 (m, 0.6H); 7.42 (dd, 1H); 7.55 (dd, 0.7H); 7.56-7.63 (m, 0.3H); 7.68 (dd, 1H); 7.98 (bs, 0.7H); 8.23 (bs, 0.3H); 8.92 (s, 1H). | 57 |

实施例 86 和 87**表 III 中化合物 86 和 87 的制备**

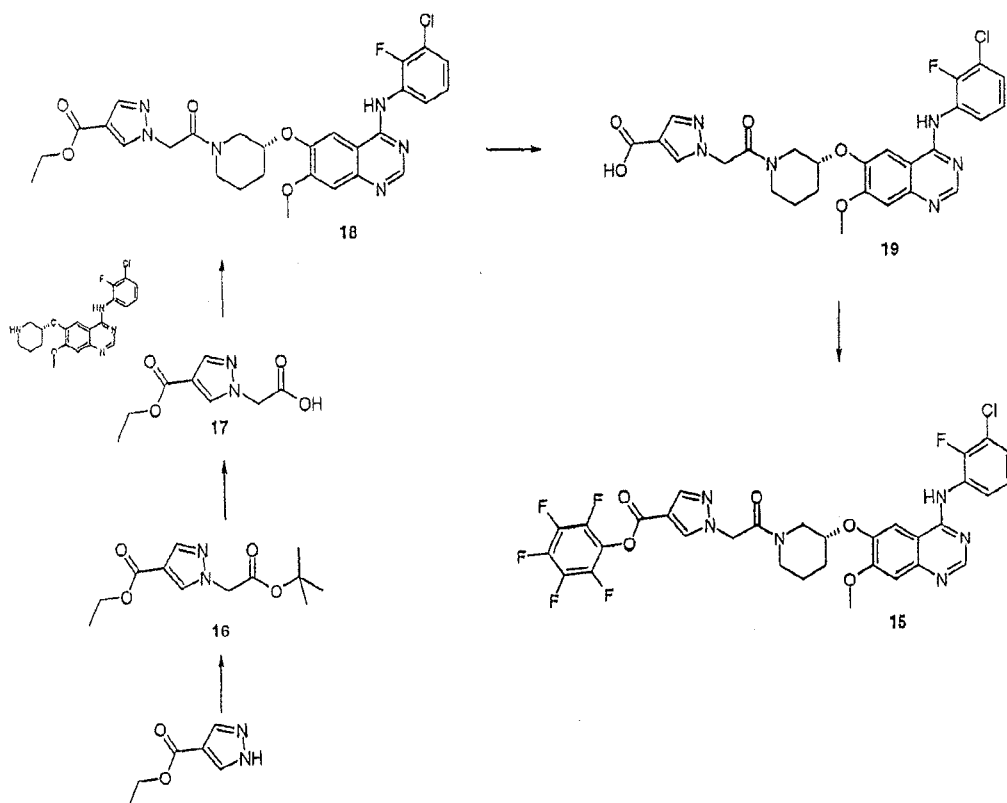
如下制备化合物 86 和 88:



在 0℃, 向 **15** (0.20g, 0.28mmol) 的 DMF (1ml) 搅拌溶液中, 加入浓氨水(1ml)。将反应混合物搅拌 10 分钟, 浓缩, 用快速色谱法纯化(用 100% DCM→5% 7N NH₃-MeOH/DCM 进行梯度洗脱), 得到化合物 **86** (0.12g, 77%, 白色固体); ¹H NMR 谱: (DMSO-d₆): δ en ppm 1.47-1.82 (m, 2H), 1.91-2.18 (m, 2H), 3.43-3.84 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.55 和 4.73 (m, 1H), 5.11-5.33 (m, 2H), 6.99 (br s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.63 (s, 1H); 质谱: (M+H)⁺ 554.13。

在 0℃, 向 **15** (0.20g, 0.28mmol) 的 DMF (1ml) 搅拌溶液中, 加入 2.0 M 的二甲胺/四氢呋喃溶液(1.4ml)。将反应混合物搅拌 1 小时, 浓缩, 用快速色谱法纯化(用 100% DCM→5% 7N NH₃-MeOH/DCM 进行梯度洗脱), 得到化合物 **87** (0.042g, 26%, 白色固体); ¹H NMR 谱: (DMSO-d₆): δ en ppm 1.46-1.78 (m, 2H), 1.91-2.21 (m, 2H), 2.89-3.16 (m, 6H), 3.56-3.86 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.47 和 4.71 (m, 1H), 5.11-5.32 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.90-7.99 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 9.61 (s, 1H); 质谱: (M+H)⁺ 582.20。

如下制备中间体 **15**:



在 0℃, 在 5 分钟内, 向 1*H*-吡唑甲酸乙酯(540mg, 3.85mmol)和碳酸钾(800mg, 5.78mmol)的 DMF (5ml)搅拌悬浮液中, 加入溴乙酸叔丁酯(0.63ml, 4.24mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌 2 小时。反应混合物用乙醚(100ml)稀释, 用水(3 x 20ml)洗涤, 干燥(MgSO₄)并浓缩, 得到米色油状物, 然后用硅胶快速色谱法纯化(用戊烷-DCM 50/50 洗脱), 得到 **16** (950mg, 97%, 无色油状物); ¹H NMR 谱: (CDCl₃): δ en ppm 1.35 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 4.30 (q, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.97 (s, 1H)。

在 0℃, 将 **16** (950mg, 3.7mmol)加入到含有 1ml 茴香硫醚的三氟乙酸(10ml)中。使反应混合物升温至室温并搅拌 4 小时, 蒸发至干, 残余物用戊烷(50ml)研磨, 固体经过滤收集, 用戊烷(2 x 50ml)洗涤并在 40℃干燥至恒重, 得到 **17** (736mg, 100%); ¹H NMR 谱: (CDCl₃): δ en ppm 1.34 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 4.81 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)。

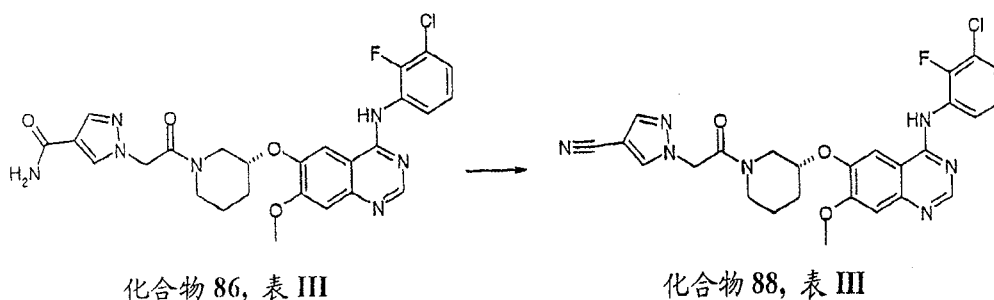
在 0℃, 在 5 分钟内, 向 **17** (950mg, 3.7mmol)、DIPEA (1.43g, 11.1mmol) 和 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-[(3*R*)-哌啶-3-基氧基]喹唑啉(1.50g, 3.70mmol) [按实施例 59-85 所述的方法制备]/DCM (5ml) 搅拌溶液中, 加入固体 TBTU (1.78g, 5.55mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌 2 小时。所得黄色溶液用 DCM (50ml) 稀释, 用 2N NaOH (2 x 10ml) 洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发至干, 得到 **18** (2.1g, 100%, 米色泡沫状物), 其无需进一步纯化就可直接使用; 质谱: (M+H)⁺ 583.13。

向 **18** (2g, 3.45mmol) 的乙醇(5ml) 搅拌溶液中加入 1N NaOH 溶液 (5.6ml, 5.6mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌 16 小时。蒸发除去乙醇, 水溶液的 pH 用 10% w/v 硫酸氢钾溶液降至 2。将所得沉淀溶于 DCM (2ml) 中, 用硅胶快速色谱法纯化(用 DCM-MeOH-AcOH 90/9/1 洗脱), 得到 **19** (0.761g, 40%, 黄色泡沫状物); ¹H NMR 谱: (DMSO-d₆): δ en ppm 1.45-1.82 (m, 2H), 1.86-2.19 (m, 2H), 3.56-3.86 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.56 和 4.71 (m, 1H), 5.10-5.33 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H), 8.38 (s, 1H); 质谱: (M+H)⁺ 555.12。

在 0℃, 向 **19** (0.7g, 1.26mmol) 和五氟苯酚(0.30g, 1.64mmol) 的 DMF (5ml) 搅拌溶液中, 加入固体 EDCI (0.265g, 1.39mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌 16 小时。所得溶液用硅胶快速色谱法纯化(用 100% 戊烷→100% DCM 进行梯度洗脱), 得到 **15** (0.592g, 65%, 白色泡沫状物), 其无需进一步纯化就可直接使用; 质谱: (M+H)⁺ 721.18。

实施例 88

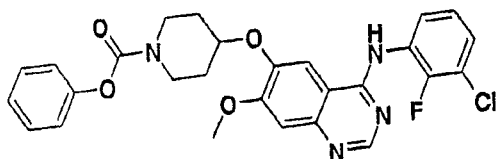
表 III 中化合物 88 的制备



在 0℃, 在 5 分钟内, 向化合物 **86** (0.08g, 0.145mmol——按照以上实施例 86 所述的方法制备) 的三乙胺(0.146g, 1.45mmol) 搅拌溶液中, 加入三氟乙酸酐(0.152g, 0.725mmol)。使所得溶液升温至室温并搅拌 2 小时。浓缩溶液, 残余物用质量触发制备型 LCMS 纯化, 得到化合物 **87** (0.04g, 53%, 白色固体); $^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO- d_6): δ en ppm 1.53-1.99 (m, 4H), 2.08-2.15 (m, 2H), 3.56-3.96 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.47 和 4.74 (m, 1H), 5.20-5.44 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.57 (s, 1H); 质谱: (M+H) $^+$ 534.15。

实施例 89

表 IV 中化合物 **89** (4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-甲酸苯酯)的制备

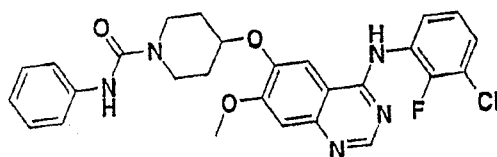


将氯甲酸苯酯(43mg, 0.25mmol)滴加到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(100mg, 0.25mmol) [按实施例 1 所述的方法制备]和二异丙基乙胺(50 μ l, 0.30mmol)的二氯甲烷(2ml)混合物中。将混合物在室温下搅拌 18 小时。真空蒸发溶剂后, 残余物用 DMF (1ml)稀释, 在制备型 HPLC-MS 系统的 HPLC 柱(C18, 5 微米, 直径 19mm, 长度 100mm)上纯化, 用含有 2g/L 甲酸铵的水和乙腈混合物(梯度溶液)洗脱, 得到标题化合物(76mg, 57%, 固体)。NMR 谱(DMSO- d_6) 1.81 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.78 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.38 (s, 1H); 质谱: MH $^+$ 523。

实施例 90-98**表 V 中化合物 90-98 的制备****通用方法:**

将相应的异氰酸酯(0.3mmol)滴加到 *N*-(3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(100mg, 0.25mmol) [按实施例 1 所述的方法制备]的二氯甲烷(2ml)混合物中。将混合物在室温下搅拌 18 小时。真空蒸发溶剂, 残余物用 DMF (1ml)稀释, 在制备型 HPLC-MS 系统的 HPLC 柱(C18, 5 微米, 直径 19mm, 长度 100mm)上纯化, 用含有 2g/L 甲酸铵的水和乙腈混合物(梯度溶液)洗脱, 得到下列化合物:

化合物 90 - (4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-*N*-苄基哌啶-1-甲酰胺)

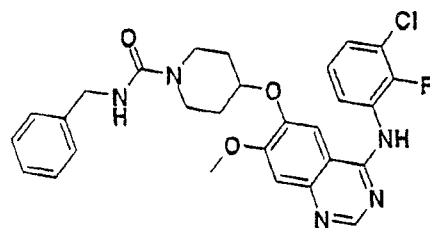


90mg, 70%; 原料异氰酸酯: 异氰酸苯酯。

NMR 谱(DMSO- d_6) 1.72 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.93 (m, 1H); 7.30-7.20 (m, 4H), 7.55-7.45 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.60 (m, 1H);

质谱: MH^+ 522。

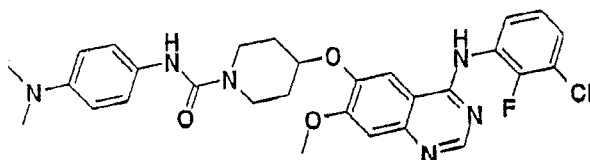
化合物 91 - (*N*-苄基-4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)哌啶-1-甲酰胺)



26mg, 19%; 原料异氰酸酯: 异氰酸苄酯。

NMR 谱(DMSO- d_6) 1.63 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (d, 2H), 4.72 (m, 1H), 7.30-7.10 (m, 8H), 7.51 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H); 质谱: MH^+ 536。

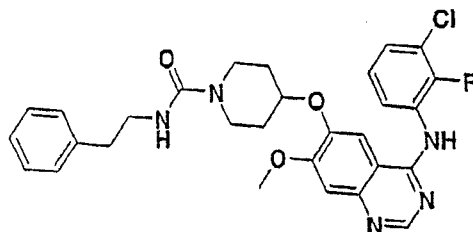
化合物 92 - (4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-*N*-[4-(二甲氨基)苯基]哌啶-1-甲酰胺)



68mg, 49%; 原料异氰酸酯: 异氰酸 4-二甲氨基苯酯。

NMR 谱(DMSO- d_6) 1.70 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 3.30 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.66 (d, 2H); 7.24 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.60 (s, 1H); 质谱: MH^+ 565。

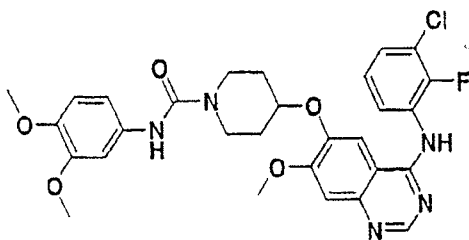
化合物 93 - (4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-*N*-(2-苯乙基)哌啶-1-甲酰胺)



57mg, 42%; 原料异氰酸酯: 异氰酸苯乙酯。

NMR 谱(DMSO- d_6) 1.60 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.69 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.29 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 9.60 (s, 1H); 质谱: MH^+ 550。

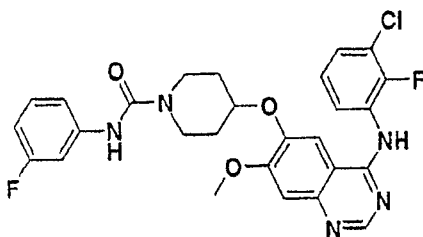
化合物 94 - (4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-
N-(3,4-二甲氧基苯基)哌啶-1-甲酰胺)



45mg, 31%; 原料异氰酸酯: 异氰酸 3,4-二甲氧基苯酯。

NMR 谱(DMSO-d₆) 1.70 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.60 (m, 1H); 质谱: MH⁺ 582。

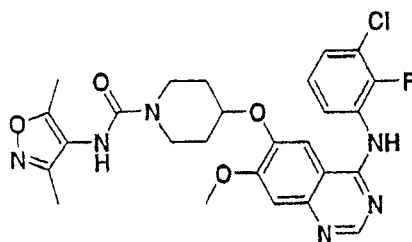
化合物 95 - (4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-
N-(3-氟苯基)哌啶-1-甲酰胺)



108mg, 81%; 原料异氰酸酯: 异氰酸 3-氟苯酯。

NMR 谱(DMSO-d₆) 1.72 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.77 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.60 (m, 1H); 质谱: MH⁺ 540。

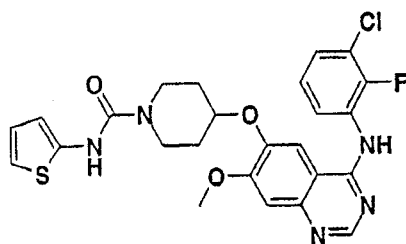
化合物 96 - (4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-
N-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)哌啶-1-甲酰胺)



106mg, 79%; 原料异氰酸酯: 异氰酸 3,5-二甲基异噁唑-4-基酯。

NMR 谱(DMSO- d_6) 1.70 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.60 (m, 1H); 质谱: MH^+ 541。

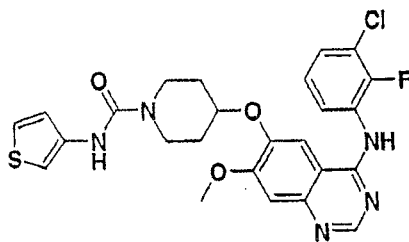
化合物 97 - (4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-
N-2-噻吩基哌啶-1-甲酰胺)



81mg, 62%; 原料异氰酸酯: 异氰酸 2-噻吩基酯。

NMR 谱(DMSO- d_6) 1.70 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.60 (m, 1H); 9.73 (m, 1H); 质谱: MH^+ 528。

化合物 98 - (4-({4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹唑啉-6-基}氧基)-
N-3-噻吩基哌啶-1-甲酰胺)



61mg, 47%; 原料异氰酸酯: 异氰酸 3-噻吩基酯。

NMR 谱(DMSO- d_6) 1.70 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.98 (s, 1H); 质谱: MH^+ 528。