

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



(43) 国际公布日  
2009年5月22日 (22.05.2009)

PCT

(10) 国际公布号  
WO 2009/062402 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 239/91 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)  
C07C 237/42 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
A61K 31/505 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01)  
A61P 15/14 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)  
A61P 15/00 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2008/001859

(22) 国际申请日: 2008年11月7日 (07.11.2008)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
200710047915.8  
2007年11月7日 (07.11.2007) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海特化医药科技有限公司 (TOPHARMAN SHANGHAI CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区川沙路1088号, Shanghai 201209 (CN)。中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市太原路294号, Shanghai 200031 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 沈敬山 (SHEN, Jing-shan) [CN/CN]; 中国上海市太原路294号, Shanghai

200031 (CN)。郑金 (ZHENG, Jin) [CN/CN]; 中国上海市太原路294号, Shanghai 200031 (CN)。赖庆林 (LAI, Qinglin) [CN/CN]; 中国上海市太原路294号, Shanghai 200031 (CN)。王震 (WANG, Zhen) [CN/CN]; 中国上海市太原路294号, Shanghai 200031 (CN)。张金凤 (ZHANG, Jinfeng) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区川沙路1088号, Shanghai 201209 (CN)。田广辉 (TIAN, Guanghui) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区川沙路1088号, Shanghai 201209 (CN)。段宏亮 (DUAN, Hongliang) [CN/CN]; 中国上海市太原路294号, Shanghai 200031 (CN)。

(74) 代理人: 北京金信立方知识产权代理有限公司 (KINGSOUND & PARTNERS); 中国北京市海淀区紫竹院路116号嘉豪国际中心B座11层, Beijing 100097 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,

[见续页]

(54) Title: QUINAZOLINONE DERIVATIVES, THE PREPARATION METHODS AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 喹唑啉酮衍生物及其制备方法和用途

(57) Abstract: The quinazolinone derivatives, the preparation methods and uses thereof. The quinazolinone compounds having the structure of general formula (I), or their pharmaceutical acceptable salts. Most of these compounds have strong activities of inhibiting PDE5, and have highly selectivity of PDE 6 which is distributed on the retina. So the present compounds are expected to exhibit good safety and effectiveness and have broad uses in clinic.

(57) 摘要:

本发明涉及医药技术领域, 具体涉及一种喹唑啉酮衍生物及其制备方法和用途。本发明公开了一种具有如结构通式 (I) 喹唑啉酮化合物, 或者其药学上可以接受的盐。这些化合物中多数具有很强的 PDE5 抑制活性, 且相对于分布在视网膜的 PDE6 有非常突出的选择性。因此本发明提供的化合物可望在临床上表现出良好的安全性和有效性, 临床应用前景广阔。

WO 2009/062402 A1



SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

**根据细则4.17的声明:**

— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))

**本国际公布:**

— 包括国际检索报告。

## 喹唑啉酮衍生物及其制备方法和用途

### 技术领域

本发明涉及医药技术领域，具体涉及一种喹唑啉酮衍生物及其制备方法和用途。

### 背景技术

磷酸二酯酶（phosphodiesterase, PDE）包括 11 个酶系（PDE1-PDE11），它们通过水解 cAMP 或 cGMP，而使细胞内第二信使的活性降低。根据所阻断的特殊的 PDE 底物的特异性，PDE 5 抑制剂能增加细胞内 cAMP 水平、cGMP 水平，或同时增加 cAMP 和 cGMP 的水平。这些抑制剂属竞争性抑制剂，因为它们模拟 cAMP 和 cGMP 的结构，而 cAMP 和 cGMP 是 PDE 的天然底物。与 cAMP 和 cGMP 不同的是，抑制剂不被 PDE 降解。已知 PDE 涉及广泛的细胞功能活动。PDE 5 是 cGMP 特异，并且在阴茎海绵体平滑肌细胞高表达的磷酸二酯酶。PDE 5 抑制剂通过在性刺激过程中维持阴茎海绵体和供应血管平滑肌细胞内充分的 cGMP 水平，增加海绵窦的扩张，从而增强勃起功能。

数十年来，非选择性 PDE 抑制剂如：咖啡因、茶碱和 3-异丁基-1-甲基磺嘌呤（IBMX）已被用于环核苷酸（cNMP）生理作用和 PDE 活性的研究。虽属同类药物，但上述抑制剂缺乏特异性，它们阻断几乎所有已知的 PDE 的催化活性，在治疗的同时可能伴发过多的不良反应。

PDE 5 抑制剂通过抑制 PDE 5 酶活性、影响 PDE 5 表达及代谢等调节 PDE 5 活性从而影响人体生理和病理过程，理论上，PDE 5 抑制剂可影响所有与 PDE 5 有关的生理病理过程。

第一个上市的 PDE5 抑制剂——西地那非（Sildenafil），在临床用于男性勃起功能障碍，对女性的性功能障碍和原发性高血压也有效。研发中的 PDE5 抑制剂还用于糖尿病消化道症状、胰岛素耐受和高血脂。

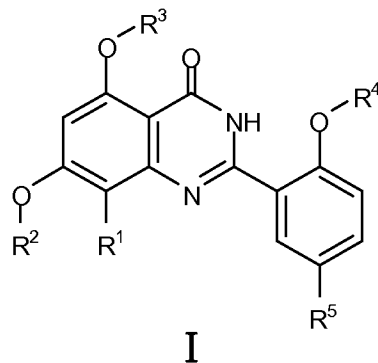
尽管西地那非取得了较显著的临床疗效，但由于其对 PDE5 以外的其他磷酸二酯酶（PDE）同工酶也有不同程度的抑制作用，临床表现出头痛、潮红、消化不良、鼻塞、视物模糊、光敏、视物色淡等毒副作用。一方面，这些副作用与剂量相关，

因此发现作用更强的 PDE5 抑制剂，才有可能减低剂量、降低毒副作用；另一方面，视觉紊乱症状是西地那非对存在于视网膜的 VI 型磷酸二酯酶（PDE6）也有抑制作用的结果，所以提高选择性，尤其相对于 PDE6 的选择性，是寻找新的 PDE5 抑制剂的又一目标。

### 发明内容

本发明所要解决的技术问题是提供一种新的 PDE5 抑制剂，为此本发明公开了一种喹唑啉酮衍生物，并公开了其制备方法及其组合物和应用。

一种具有下列结构通式（I）喹唑啉酮化合物，或者其可药用盐，



其中：

$R^1$  为 H,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_3-C_6$  环烷基,  $C_1-C_3$  卤代烷基, 卤素, 羟基, 被  $C_1-C_3$  烷氧基取代的羟基, 烷氧基, 氨基, 酰胺基;

$R^2$ ,  $R^3$  和  $R^4$  为 H,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_3-C_6$  环烷基,  $C_1-C_3$  卤代烷基, 被  $C_1-C_3$  烷氧基取代的  $C_1-C_3$  烷基, 或被  $C_3-C_6$  环烷基取代的  $C_1-C_3$  烷基;

$R^5$  为 H, OH, 卤素, 硝基, 羧基, CN,  $SO_2NR^6R^7$ ,  $CO(CH_2)_mNR^6R^7$ ,  $OR^8$ ,  $NR^9R^{10}$ , 五元糖, 六元糖,  $COR^{11}$ ,  $NHCOOR^{11}$ ,  $COOR^{11}$ ;

$R^6$  和  $R^7$  各自独立地为 H,  $C_1-C_6$  烷基,  $COR^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ , 被取代基取代的  $C_1-C_3$  烷基, 取代基选自 OH, 胍基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $C_3-C_6$  环烷基,  $NR^{12}R^{13}$ , Ar 或 Het;  $R^6$  和  $R^7$  能与他们相连的氮原子共同构成吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑或吡唑, 其中该含氮杂环可选择性的被  $R^{14}$  取代;

$R^8$  为苄基, 酰基, 磺酰基;

$R^9$  和  $R^{10}$  各自独立地为 H, 五元糖, 六元糖, 酰基, 磺酰基,  $C(Y)NR^{15}R^{16}$ ;

$R^{11}$  为 H,  $C_1-C_6$  烷基;

$R^{12}$  和  $R^{13}$  各自独立地为 H,  $C_1-C_6$  烷基; 或  $R^{12}$ 、 $R^{13}$  与它们相连的氮原子共同

构成 Het;

$R^{14}$  为  $C_1-C_6$  烷基, 该烷基可任选被 OH、 $C_1-C_3$  烷氧基取代;

$R^{15}$  和  $R^{16}$  各自独立地代表 H、 $C_1-C_6$  烷基;  $R^{15}$  和  $R^{16}$  可以与它们相连的氮原子共同构成 4~8 元杂环基, 该杂环基为吗啉基、硫吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或哌嗪基, 上述杂环基并且可以选择性地被选自 OH、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_3-C_6$  环烷基、芳基和 Het 中的一个或者多个取代基取代;

上述各项中,

$m = 0, 1, 2$ ;

Y 代表 O、S、 $NR^{14}$ ;

Ar 代表被一个或二个取代基取代的芳基, 取代基选自卤素、 $NH_2$ 、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $CONH_2$ 、CN、 $SO_2NH_2$ ;

Het 代表含有 1-4 个杂原子的 5 和 6 元杂环, 杂原子选自 N、S 和 O。

优选的式 I 化合物中,

$R^1$  为 H,  $C_1-C_6$  烃基,  $C_3-C_6$  环烷基,  $C_1-C_3$  卤代烷基, 卤素, 羟基, 被  $C_1-C_3$  烷氧基取代的羟基, 烷氧基, 氨基, 酰胺基;

$R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  各自独立地为 H,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  烯基,  $C_3-C_6$  环烷基,  $C_1-C_6$  卤代烷基或卤素;

$R^5$  为 H, OH, 卤素, 硝基, 羧基, CN,  $SO_2NR^6R^7$ ,  $CO(CH_2)_mNR^6R^7$ ,  $OR^8$ ,  $NR^9R^{10}$ , 五元糖, 六元糖,  $COR^{11}$ ,  $NHCOOR^{11}$ ,  $COOR^{11}$ ;

$R^6$  和  $R^7$  各自独立地为 H,  $C_1-C_6$  烷基,  $COR^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ , 被取代基取代的  $C_1-C_3$  烷基, 取代基选自 OH, 胍基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $C_3-C_6$  环烷基,  $NR^{12}R^{13}$ , Ar 或 Het;  $R^6$  和  $R^7$  能与它们相连的氮原子共同构成吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑或吡唑, 其中该含氮杂环可选择性的被  $R^{14}$  取代;

$R^8$  为苄基, 酰基, 磺酰基;

$R^9$  和  $R^{10}$  各自独立地为 H, 五元糖, 六元糖, 酰基, 磺酰基,  $C(Y)NR^{15}R^{16}$ ;

$R^{11}$  为 H,  $C_1-C_6$  烷基;

$R^{12}$  和  $R^{13}$  各自独立地为 H,  $C_1-C_6$  烷基; 或  $R^{12}$ 、 $R^{13}$  与它们相连的氮原子共同构成 Het;

$R^{14}$  为  $C_1-C_6$  烷基, 该烷基可任选被 OH、 $C_1-C_3$  烷氧基取代;

$R^{15}$  和  $R^{16}$  各自独立地代表 H、 $C_1$ - $C_6$  烷基； $R^{15}$  和  $R^{16}$  可以与它们相连的氮原子共同构成 4~8 元杂环基，该杂环基为吗啉基、硫吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或哌嗪基，上述杂环基并且可以选择性地被选自 OH、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、芳基和 Het 中的一个或者多个取代基取代；

上述各项中，

$m = 0, 1, 2$ ;

Y 代表 O、S、 $NR^{14}$ ;

Ar 代表被一个或二个取代基取代的芳基，取代基选自卤素、 $NH_2$ 、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基、 $CONH_2$ 、CN、 $SO_2NH_2$ ;

Het 代表含有 1-4 个杂原子的 5 和 6 元杂环，杂原子选自 N、S 和 O。

再优选的式 I 化合物中，

$R^1$  为 H， $C_1$ - $C_6$  烷基， $C_1$ - $C_6$  烯基或卤素；

$R^2$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基；

$R^3$  为 H 或  $C_1$ - $C_6$  烷基；

$R^4$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基；

$R^5$  为 H，OH，卤素，硝基，羧基，CN， $SO_2NR^6R^7$ ， $CO(CH_2)_mNR^6R^7$ ， $OR^8$ ， $NR^9R^{10}$ ，乙酰基；

$R^6$  和  $R^7$  各自独立地为 H， $C_1$ - $C_6$  烷基，被取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基，取代基选自 OH，胍基， $C_1$ - $C_4$  烷氧基， $C_3$ - $C_6$  环烷基， $NR^{12}R^{13}$ ，Ar 或 Het； $R^6$  和  $R^7$  能与它们相连的氮原子共同构成吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑或吡唑，其中该含氮杂环可选择性的被  $R^{14}$  取代；

$R^8$  为苄基，乙酰基，异丙酰基，甲磺酰基，对甲苯磺酰基；

$R^9$  和  $R^{10}$  各自独立地为 H，五元糖，六元糖，酰基，甲磺酰基，对甲苯磺酰基， $C(Y)NR^{15}R^{16}$ ；

$R^{12}$  和  $R^{13}$  各自独立地为 H， $C_1$ - $C_6$  烷基；或  $R^{12}$ 、 $R^{13}$  与它们相连的氮原子共同构成 Het；

$R^{14}$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基，该烷基可任选被 OH、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基取代；

$R^{15}$  和  $R^{16}$  各自独立地代表 H、 $C_1$ - $C_6$  烷基； $R^{15}$  和  $R^{16}$  可以与它们相连的氮原子共同构成哌啶基、吡咯烷基或哌嗪基，上述杂环基并且可以选择性地被选自 OH、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、芳基和 Het 中的一个或者多个取代基取代；

上述各项中，

$m = 0, 1, 2$ ;

Y 代表 O、S、NR<sup>14</sup>;

Ar 代表被一个或二个取代基取代的芳基，取代基选自卤素、NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、CONH<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

Het 代表含有 1-4 个杂原子的 5 和 6 元杂环，杂原子选自 N、S 和 O。

特别优选的式 I 化合物中，

R<sup>1</sup> 为 H，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烯基或卤素;

R<sup>2</sup> 为 H 或甲基;

R<sup>3</sup> 为 H 或甲基;

R<sup>4</sup> 为乙基或正丙基;

R<sup>5</sup> 为 H，OH，卤素，硝基，羧基，乙酰基，CN，SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>，CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>，COCH<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>，OR<sup>8</sup>，NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自独立地为 H，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基，被取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基，取代基选自 OH，胍基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基，NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>; R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 能与它们相连的氮原子共同构成吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑或吡唑，其中该含氮杂环可选择性的被 R<sup>14</sup> 取代;

R<sup>8</sup> 为苄基，乙酰基，异丙酰基，甲磺酰基，对甲苯磺酰基;

R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 各自独立地为 H，葡萄糖，甘露糖，乙酰基，异丙酰基，甲磺酰基，对甲苯磺酰基，C(Y)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>;

R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 各自独立地为 H，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; 或 R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup> 与它们相连的氮原子共同构成吗啉、哌啶、吡咯烷杂环;

R<sup>14</sup> 为甲基，乙基或者丙基;

R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 各自独立地代表 H、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基; R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 可以与它们相连的氮原子共同构成哌啶基、吡咯烷基或哌嗪基;

上述各项中，

Y 代表 O、S、NR<sup>14</sup>。

本发明优选的具体化合物包括:

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(3-吗啉-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-二乙胺基乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-二甲胺基乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-羟乙基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-甲基-N-(3-吡咯烷-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-乙氧基乙基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-乙基-N-(3-哌啶-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-乙基-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-(2-羟乙氧基)乙基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-甲基-N-(2-二甲胺基乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(吡啶-3-甲基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[[1-(4-吡啶甲基)-1-(2-吗啉-1-基)乙基]氨基磺酰基]苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-苄基-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-苄基-N-(3-吗啉-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-甲基-N-(N-乙基吡咯烷-2-甲基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-乙基-N-(N-乙基吡咯烷-2-甲基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-丙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-氯-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-氟-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮;

8-乙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-碘-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮;

8-甲基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮;

8-乙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮;

8-丙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮;

8-丁基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮;

8-丁基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮;

8-乙烯基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹啉  
-4(3H)-酮;

8-烯丙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹啉  
-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-氯-喹啉  
-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-氟-喹啉  
-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-碘-喹啉  
-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-喹啉-4(3H)-酮;

8-甲基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-喹啉  
-4(3H)-酮;

8-乙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-喹啉  
-4(3H)-酮;

8-丙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-喹啉  
-4(3H)-酮;

8-丁基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-喹啉  
-4(3H)-酮;

8-乙烯基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-喹啉  
-4(3H)-酮;

2-[2-丙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-碘-喹啉  
-4(3H)-酮;

2-[2-丙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-碘-喹啉-4(3H)-  
酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-羟乙基)-N-(2-胍基-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧  
基-8-溴-喹啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-苯基-N-(2-胍基-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-  
溴-喹啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(吡啶-3-甲基)-N-(3-胍基-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二

甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-苄基-N-(2-胍基-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(吡啶-4-甲基)-N-(3-胍基-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-乙基-N-(2-胍基-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-丙氧基-5-(乙酰胺基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[1-(2-甲基-3-乙基)硫脲基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[2-(1-乙基-2-二乙基)胍基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-乙氧基-5-乙酰基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N,N-二-(4-甲基苯磺酰)-胺基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[(N,N-二甲基磺酰)胺基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-丙氧基-5-(2-甲基丙酰胺基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(4-甲基苯磺酰)胺基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-乙氧基-5-氰基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-乙氧基-5-苯甲氧基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-乙氧基-5-羟基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-丙氧基-5-乙酰氧基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-丙氧基-5-(4-甲基苯磺酰酯基)-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-丙氧基-5-苯甲酰氧基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-丙氧基-5-(N,N-二乙基)-胺基酰基-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-丙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-丙氧基-5-葡萄糖基胺基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-丙氧基-5-甘露糖基胺基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(N'-乙基硫脲基)]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(N'-乙基脲基)]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(N'-苯基硫脲基)]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(N'-甲基硫脲基)]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-{2-[1-乙基-2-(2-甲基乙基)]胍基}-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[2-(1,3-二乙基)胍基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[2-(1-乙基-2-苯基甲基)胍基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[2-(1-乙基-2-哌啶基)胍基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-丙氧基-5-溴-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-丙氧基-5-羧基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-丙氧基-5-乙酰基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-丙氧基-5-(2-甲基-丙酰氧基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮。

除通式 ( I ) 所表示的化合物以外, 本发明还包括这些化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的前药和医药活性代谢物, 和这些代谢物在药学上可接受的盐。

式 I 的化合物可含有一个或多个手性中心, 因此可存在立体异构体, 即对映异构体或非对映异构体, 及其混合物。本发明包括式 I 混合物的单个立体异构体及其混合物。

式 I 的化合物可存在互变异构体的形式, 而本发明包括了其混合物和单一的互变异构体。

本发明包括式 I 化合物的可药用的盐。优选的盐是甲磺酸盐和盐酸盐。

本发明另一方面还公开了一种药物组合物, 含有有效量的通式 ( I ) 所示化合

物和药学上可接受的载体。

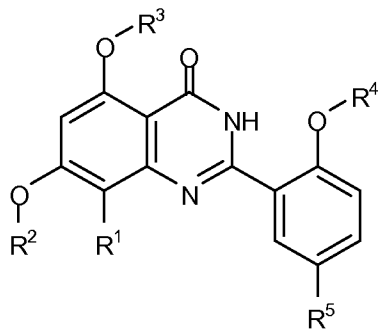
本发明也包括式 I 化合物的可药用氧化物及其可药用盐和可药用溶剂化物。

此外，本发明还提供了式 I 化合物或其可药用盐，或它们的可药用溶剂化物，或其可药用的组合物作为人用药物的用途。

本发明还提供了式 I 化合物或其可药用盐，或它们的可药用溶剂化物，在制备 PDE5 抑制剂药物中的用途。

本发明也提供了式 I 化合物或其可药用盐，或它们的可药用溶剂化物，或其可药用的组合物，在制备用来治疗或预防男性勃起功能障碍、良性前列腺增生、女性性功能障碍、早产、痛经、膀胱出口梗阻、失禁、不稳定的和变异的 Prinzmetal 心绞痛、高血压、肺动脉高压、充血性心衰、肾衰竭、动脉粥样硬化、中风、周围血管疾病、雷诺氏症、炎症性疾病、支气管炎、慢性哮喘、过敏性哮喘、过敏性鼻炎、青光眼、以及特征为肠蠕动障碍的疾病（例如应激性肠综合症）的人用药物中的用途。

本发明还提供了所述式 I 化合物的制备方法。(A):制备式 I (I -A, I -B, I -C) 化合物及其药用盐的方法：

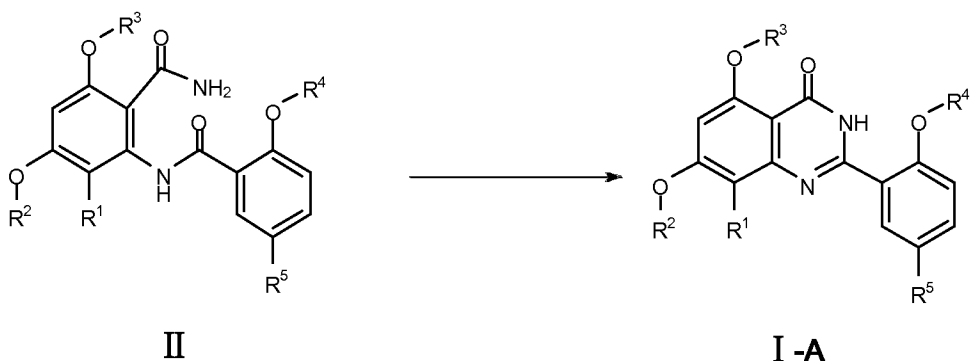


### I

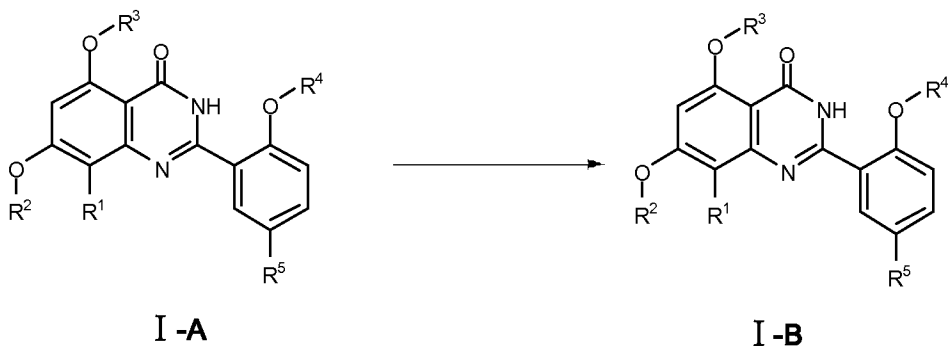
其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 如权利要求 1 中的定义。其包括：

(i) 第一类部分式 I -A (R<sup>1</sup> 为卤素, R<sup>3</sup> 不为 H, R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 如权利要求 1 中的定义) 化合物可由式 2 化合物在碱的存在下, 温度通常 30-200°C, 适当的溶剂中进行反应 1-12 小时制得。优选的碱包括碱金属烷氧化物 (优选叔丁醇钾、乙醇钠)、碱金属或碱土金属氢化物、胺 (优选三乙胺)、胺的金属盐、氢氧化物 (优选氢氧化钠)、碳酸盐和碳酸氢盐; 优选的溶剂包括醇 (例如叔丁醇、乙醇、甲醇、异丙醇、乙二醇、乙二醇单甲醚)、芳烃 (例如苯、甲苯、氯苯)、吡啶、卤代烃、乙

脞、四氢呋喃、二氧六环、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮等。

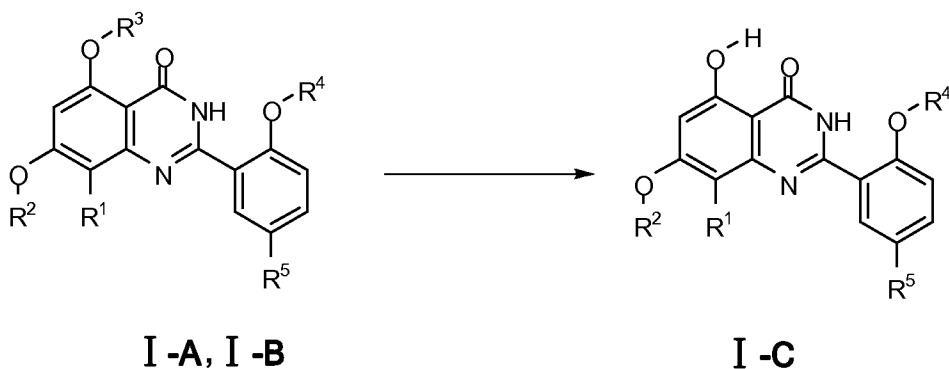


(ii) 第二类部分式 I-B ( $R^1$  不为卤素,  $R^3$  不为 H,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  如权利要求 1 中的定义) 化合物可由相应的第一类部分式 I-A 中的化合物与烃基金属试剂(烃基金属试剂可以是 CuI,  $\text{CH}_3\text{ZnCl}/[(t\text{-Bu})_3\text{P}]_2\text{Pd}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{ZnI}/[(t\text{-Bu})_3\text{P}]_2\text{Pd}$ ,  $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{ZnI}/[(t\text{-Bu})_3\text{P}]_2\text{Pd}$ ,  $[(t\text{-Bu})_3\text{P}]_2\text{Pd}$  等)在适当的溶剂(溶剂优选 N,N-二甲基甲酰胺, 二甲亚砜, 乙二醇单甲醚, N-甲吡咯烷酮)中加热制得。反应方程式:



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  如上述定义

(iii) 第三类部分式 I-C ( $R^3$  为 H) 可由其相应的第一类部分式 I-A 或 I-B 中的化合物在适当的溶剂(溶剂优选二氯甲烷, 三氯甲烷)中与去烷基化试剂反应得到(去烷基试剂优选三氯化铝, 三溴化硼, 四氟化硼)。反应方程式:



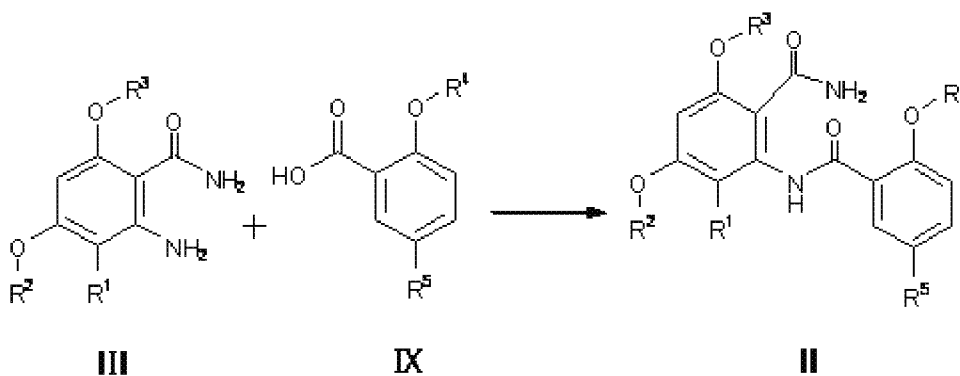
其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  如上述定义。

(B):式 II 化合物通常可由式 III 化合物与式 IX 化合物的反应来制备。

操作方法一：先用亚硫酸氯、草酰氯、氯甲酸乙酯等将式 IX 化合物的羧基转化为酰氯或混合酸酐，再与式 III 化合物反应得到相应的酰胺 II。酰化反应通常在去酸剂存在下，在常用溶剂中进行。优选的去酸剂包括有机碱（优选三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶）和无机碱（优选氢氧化物、碳酸盐）。优选的溶剂包括烷烃类（优选石油醚、正己烷、环己烷）、卤代烃（优选二氯甲烷或氯仿）、醚（优选四氢呋喃、二氧六环、乙醚）、芳香类溶剂（优选甲苯）、以及醇类（优选叔丁醇、异丙醇）。

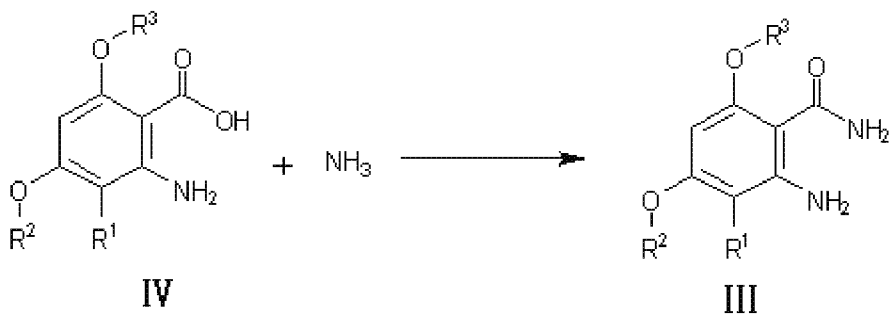
操作方法二，采用羧酸和胺直接缩合得到酰胺 II。反应通常在活化剂或脱水剂存在下，在无水惰性溶剂中进行。优选的活化剂或脱水剂包括 DCC、EDCI、EEDQ、CDI、HOBt 等。优选的溶剂包括卤代烃（优选二氯甲烷或氯仿）、醚（优选四氢呋喃、二氧六环、乙醚）、芳烃（优选苯、甲苯）、极性非质子溶剂（二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺），或这些溶剂的混合物。

反应方程式：



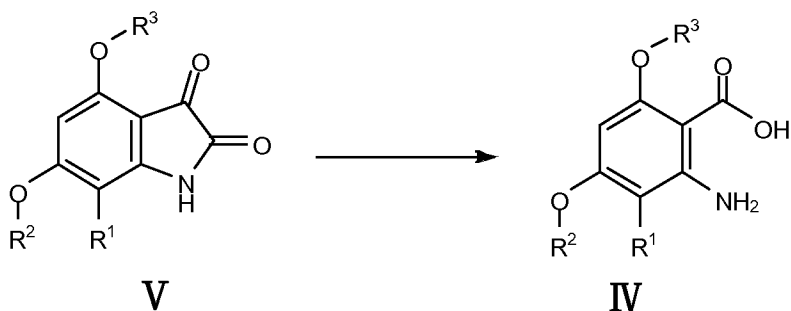
其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 如上述定义。

(C):式 III 化合物通常可由式 IV 化合物与 NH<sub>3</sub> 缩合反应来制备。反应通常在活化剂或脱水剂存在下，在无水惰性溶剂中进行。优选的活化剂或脱水剂包括 DCC、EDCI、EEDQ、CDI、HOBt 等。优选的溶剂包括卤代烃（优选二氯甲烷或氯仿）、醚（优选四氢呋喃、二氧六环、乙醚）、芳烃（优选苯、甲苯）、极性非质子溶剂（二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺），或这些溶剂的混合物。反应方程式：



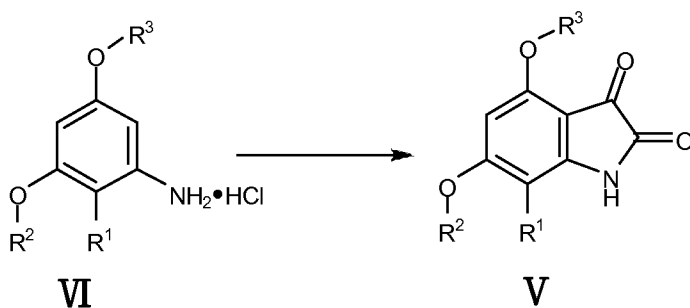
其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 如上述定义。

(D):式IV化合物通常可由式V化合物在 5%-10% NaOH 溶液中, 与 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 反应制得。反应方程式:



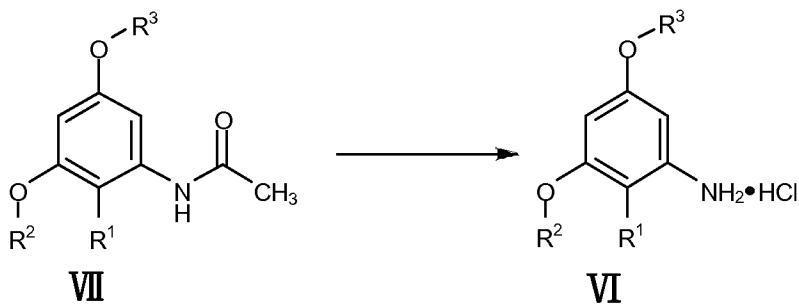
其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 如上述定义。

(E):式V化合物通常可由式VI化合物与草酰氯在适当溶剂(溶剂优选二氯甲烷, 三氯甲烷, 1,3-二氯丙烷)中反应制得, 温度通常 30-100°C。反应方程式:



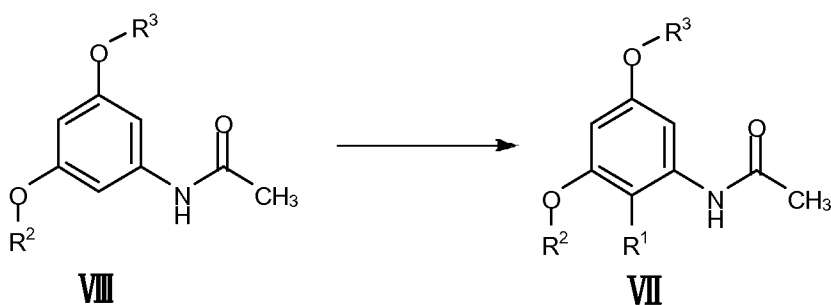
其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 如上述定义。

(F):式VI化合物通常可由式VII化合物在 HCl/MeOH 溶液中回流来制备。



其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 如上述定义。

(G):式VII化合物通常可由式VIII化合物与适当卤代试剂 (卤代试剂可为 NBS,NCS, F-TEDA-BF<sub>4</sub>, NaI/t-BuOCl)在适当溶剂(溶剂优选乙腈, 二氯甲烷, 三氯甲烷, 1,3-二氯丙烷)中反应制得, 温度通常-20-50°C。



其中 R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 如上述定义。

式IX、式VIII化合物可按文献方法制备或商购。

本发明人设计和合成了一系列新的喹唑啉酮衍生物 I, 这些化合物中多数具有比西地那非更强的 PDE5 抑制活性, 且相对于分布在视网膜的 PDE6 有更高的选择性。因此本发明提供的化合物可望在临床上表现出更佳的安全性和有效性, 临床应用前景广阔。

### 具体实施方式

以下结合具体实施例, 进一步阐明本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照制造厂商所建议的条件。除非特别说明, 比例和百分比基于重量。

本发明所使用的部分术语定义如下:

“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

“烷基”当作一基团或一基团的一部分时是指直链或者带有支链的脂肪烃基团。优先选择烷基为 C1-C14 的烷基；更优先选择为：C1-C10 烷基；最优先选择为 C1-C6，除非另有指明。直链或和带有支链的 C1-C6 烷基的实例包括，但不限于：甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、特丁基、己基等。

“烯基”作为一基团或一基团的一部分时是指至少含有一个碳-碳双键的脂肪烃基团，可为直链也可以带有支链。优先选择具有 C2-C14 的烯基。C2-C12 则更好；最为优先选择的是 C2-C6 的烯基。该基团可在其主链中含有多个双键且其构象可各自为 E 或 Z。烯基基团的例子包括，但不限于：乙烯基、丙烯基等。

“环烷基”是指饱和或部分饱和的单环、稠环或螺环之碳环。以 3-9 个碳原子组成的环为优先选择。实例包括，但不限于：环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

“芳基”作为一基团或一基团的部分是指：（1）芳香性的单环或稠环；优先选择具有 5-12 个碳原子的芳香性碳环（环原子均为碳的环状构造）。芳基的实例包括，但不限于：苯基，萘基；（2）可以连接部分饱和的碳环，例如：苯基和 C5-7 环烷基或 C5-7 环烯基基团系互相稠合而形成一环状结构。实例包括，但不限于：四氢萘基，茛基或氢茛基等。芳基基团可被一个或多个取代基取代。

本发明包括通式（I）所表示的化合物及其可能的各种异构型式。包括：非镜像异构体、镜像异构体、互变异构体和“E”或“Z”构型异构体的几何异构体等。任何具有一定基础的化学工作者均可以分离出上述光学纯或者立体异构纯的化合物。

本发明包括通式（I）所表示的化合物及其可能的消旋体或/和镜像异构物/或/和非镜像异构物的混合物。

此外，通式（I）所表示的化合物在应用上也涵盖该化合物的溶剂化及非溶剂化型式。因此，各式均包括具有所指明构造的化合物，包括其水合及无水合型式。

术语“可药用盐”是指上述化合物能保持原有生物活性并且适合于医药用途的某些盐类。通式（I）所表示的化合物的药学上可接受的盐有两种形成形式：一是与酸形成的盐；另一是与碱或者碱金属形成的盐。与通式（I）所表示的化合物形成可药用盐的酸包括无机酸和有机酸。合适的无机酸包括：盐酸，硫酸和磷酸。合适的有机酸可选自脂肪族、环脂肪族、芳香性、杂环羧酸和磺酸类有机酸；其实例包括但不限于：甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、甘醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、甘氨酸、精氨酸、柠檬酸、反丁烯二酸、烷基磺酸、芳基磺酸等。与通式（I）

所表示的化合物形成药学上可接受的盐的碱金属包括：锂、钠、钾、镁、钙、铝、锌等；与通式（I）所表示的化合物形成药学上可接受的盐的碱包括：胆碱、二乙醇胺、吗啉等。

“前药”是一种通式（I）所表示的衍生物，借助于在体内代谢的方式将其于活体内转化（例如：藉由水解，还原或氧化）成通式（I）所表示的化合物。例如，可以将通式（I）所表示的、含有羟基基团的化合物与酸反应制备成相应的酯。相应的酯即为前药，可以再活体内水解母体药物。适合来制备“前药”的酸包括但不限于：乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、草酸、水杨酸、琥珀酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、亚甲基-双- $\beta$ -羟基萘酸、龙胆酸、羟乙基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等。

通式（I）所表示的化合物的给药方式可以是胃肠道给药也可以是非胃肠道给药。胃肠道给药：经口或经直肠。非胃肠道给药方式包括：皮下，肌肉，静脉内和皮肤内等途径。通常，通式（I）所表示的活性化合物，在给药时，可以使用药学上可接受的载体或稀释剂。

“治疗有效量”或“治疗量”均是指足以产生疗效的量。有效量可分一或多次给药。通常，有效量足以缓和、改善、稳定、减慢或延迟疾病的进一步发展。

同时，本发明也提供了含有所述式 I 化合物的可药用的组合物。该组合物由一种或多种式 I 化合物（或其可药用盐，或它们的可药用溶剂化物）与至少一种可药用辅料组成。药用辅料的选择因施用途径和作用特点而异，通常是填充剂、稀释剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂等。

本发明的组合物可以口服、注射（静脉、肌肉、皮下和冠状动脉内）、舌下、经颊、经直肠、经尿道、经阴道、经鼻、吸入或局部途径施用。优选的途径是口服。

式 I 化合物在上述组合物中的所占的比例为总重量的 0.1%~99.9%，优选 1%~99%。

本发明还提供了式 I 化合物的可药用的组合物的制备方法。通常将式 I 化合物与可药用辅料相混合，经常规的制备方法制成适于一定途径施用的形式（剂型）。剂型包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、软膏、膜剂、霜剂、气雾剂、注射剂、栓剂等。优选片剂和胶囊剂。

片剂和胶囊剂的组方可含有一种或多种式 I 以及一种或多种常用辅料，例如淀

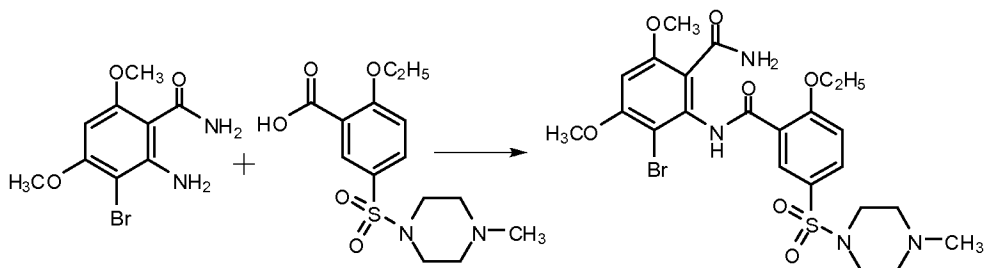
粉、蔗糖、乳糖、葡萄糖、微晶纤维素、甘露糖等填充剂；羧甲基纤维素、明胶、海藻酸盐和聚乙烯吡咯烷酮等粘合剂；甘油等润湿剂；琼脂、乙基纤维素、羧甲基淀粉钠、碳酸钙等崩解剂；硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇等润滑剂。

本发明化合物的使用剂量一般为每天 1~500mg，优选 10~100mg，分单次或多次使用。但在必要时，可适当偏离上述剂量。专业人员可根据具体情况和专业知  
识，确定最佳剂量。这些情况包括疾病的严重程度、患者的个体差异、制剂的特性和给药途径等。

下列实施例进一步解释了本发明的化合物及其中间体的合成方法，但并不限制本发明的范围。<sup>1</sup>H NMR 在 Mercury-400 或 Mercury-300 核磁共振波谱仪（Varian 公司）上完成。常规缩写如下：s，单峰；d，双峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br，宽峰。

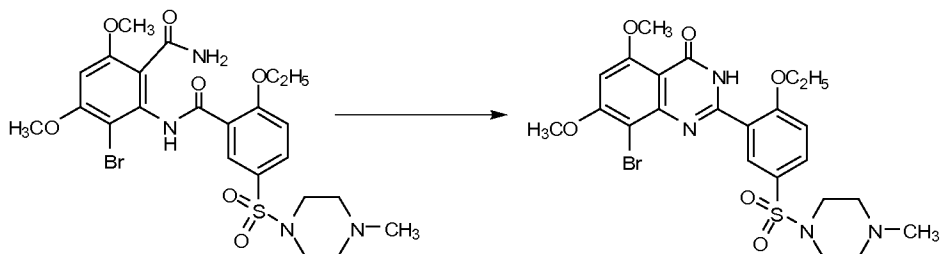
实施例 1 2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹啉-4(3H)-酮

步骤 1: 2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯甲酰氨基]-5,7-二甲氧基-8-溴苯甲酰氨基



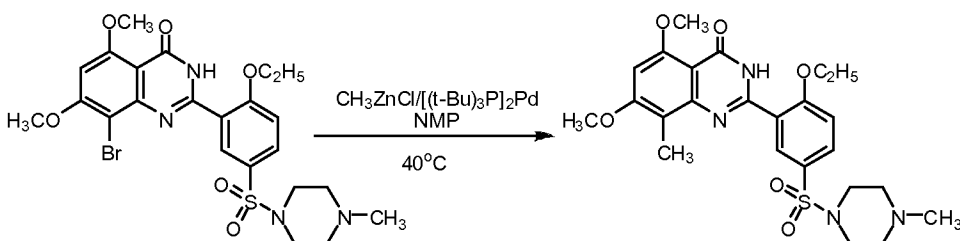
将 2-乙氧基-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)磺酰基]苯甲酸 (0.34g, 1mmol) 溶于 20ml 二氯甲烷，加羰基二咪唑(CDI, 3mmol)，于室温下搅拌 0.5h，再向该混合液中加入 2-氨基-4,6-二甲氧基-3-溴苯甲酰氨基 (0.28g, 1mmol)，继续搅拌 1-6h，用 TLC 检测反应终点。反应毕，混合液以氯化铵溶液和饱和食盐水洗，二氯甲烷相用无水硫酸镁干燥，然后减压浓缩至干，残留固体用乙醇重结晶得产物白色粉末 0.51g，产率 86%。

步骤 2: 制备 2-{2-乙氧基-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)磺酰基]苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹-4(3H)-酮



将叔丁醇钾 (0.06g, 0.55mmol) 和步骤 1 产物 (0.3g, 0.5mmol) 先后加入叔丁醇 (15ml) 中, 于搅拌下加热该混悬液至回流, 约 30min 后变澄清, 继续回流 10h。停止加热, 冷至室温后加入水 (20ml), 以 4% 稀醋酸调至中性, 然后冷却至 5-10°C。有白色固体析出, 过滤, 冷水 (3×10ml) 洗, 烘干, 用甲醇/乙酸乙酯重结晶得产物 0.22g, 产率 76%。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 10.56(brs, 1H), 9.17(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88(dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.37(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.21(m, 4H), 2.57(m, 4H), 2.34(s, 3H), 1.63(t, J = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 2 8-甲基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹啉-4(3H)-酮

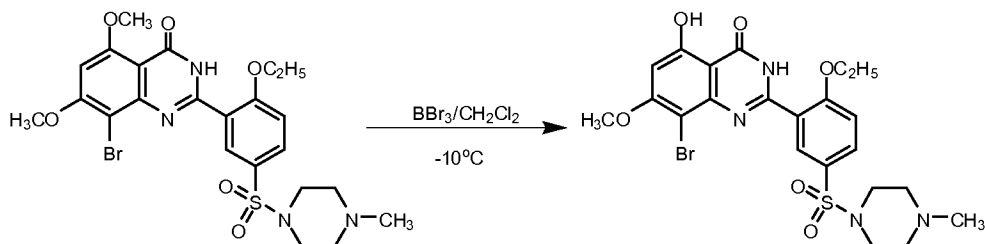


无水氯化锌 408mg(3.0mmol)溶于 5mL 干燥 NMP 中, 冰浴冷却下, 滴加 2mL 2mol/L 甲基氯化镁(2.0mmol)THF 溶液, 转室温搅拌 1 小时得甲基锌试剂。

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹啉-4(3H)-酮 567mg(1.0mmol)混于 5mL 干燥 NMP 中, 加入上述制备的甲基锌试剂, 氮气保护下加[(t-Bu)<sub>3</sub>P]<sub>2</sub>Pd 25mg(0.05mmol), 转 40°C 加热 4 小时, 降至室温, 加 10mL 二氯甲烷、20mL 水分液, 水相用 3mL 二氯甲烷萃取 1 次, 合并有机相, 依次用 2mL 水、饱和食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH) 分离得浅黄色 8-甲基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹啉-4(3H)-酮(10b)固体 411mg, 产率 82%。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 10.44(brs, 1H), 8.93(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.35(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.02(s, 3H), 3.98(s, 3H), 3.12(m, 4H), 2.51(m, 4H), 2.44(s,

3H), 2.28(s, 3H), 1.63(t, J = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 3 2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-溴-喹啉-4(3H)-酮



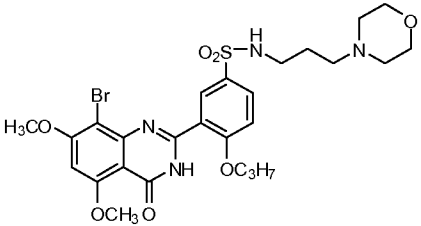
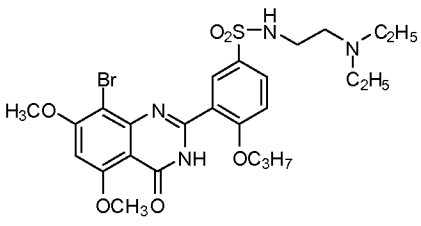
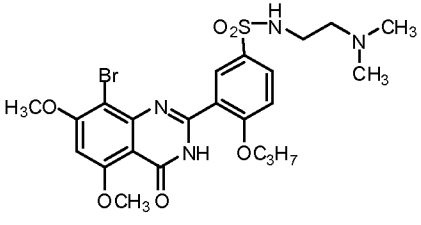
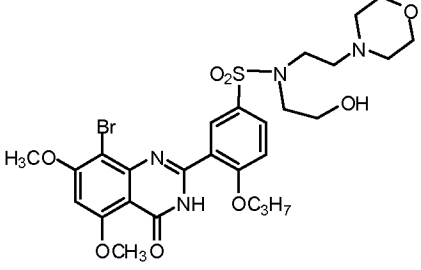
取实施例 1 化合物 (0.57g, 1.0mmol) 溶于 20mL 干燥二氯甲烷,  $-10^{\circ}\text{C}$  冷却搅拌下滴加 2mL 的三溴化硼(104  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol) 二氯甲烷溶液, 继续搅拌 4 小时, 加 1mL 乙醚, 继续搅拌 30 分钟, 加 20mL 二氯甲烷和 50mL 5%  $\text{NaHCO}_3$  分液, 水相用 10mL 二氯甲烷萃取 1 次, 合并有机相, 依次用 5mL 5%  $\text{NaHCO}_3$ 、饱和食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 用石油醚/二氯甲烷重结晶得浅黄色固体 0.45g, 产率 82%。

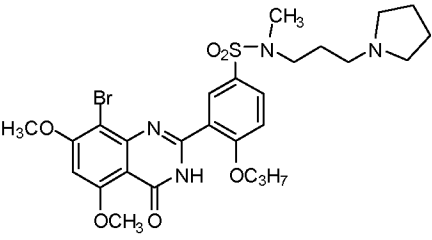
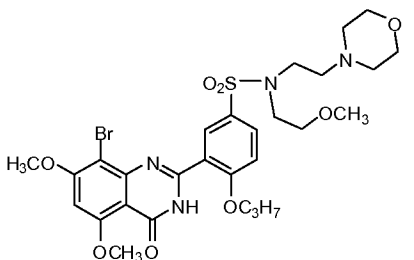
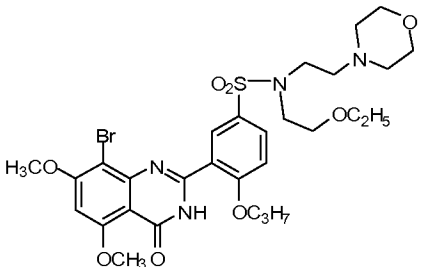
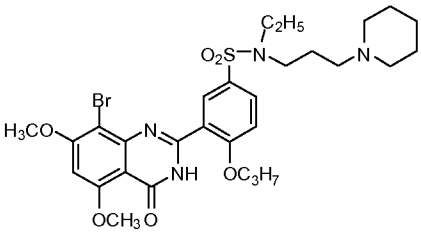
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  11.62(s, 1H), 10.82(brs, 1H), 9.11(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90(dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.17(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 4.41(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.00(s, 3H), 3.18(m, 4H), 2.56(m, 4H), 2.31(s, 3H), 1.67(t, J = 7.0 Hz, 3H)。

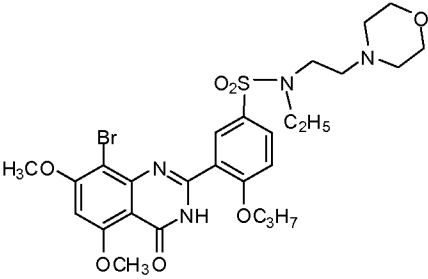
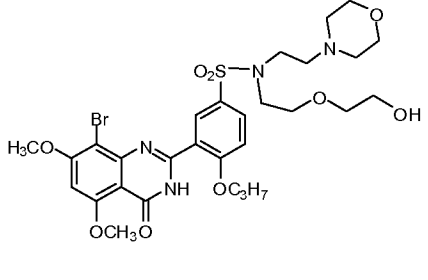
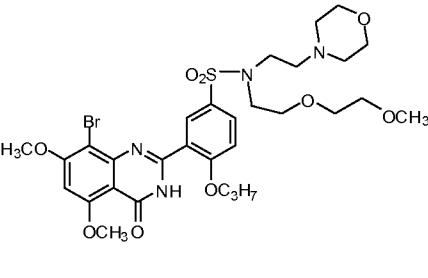
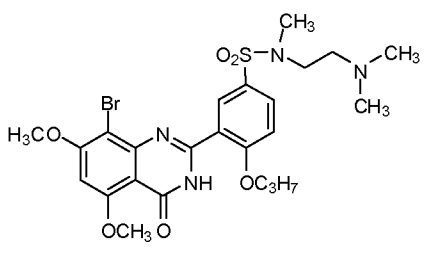
#### 实施例 4~50

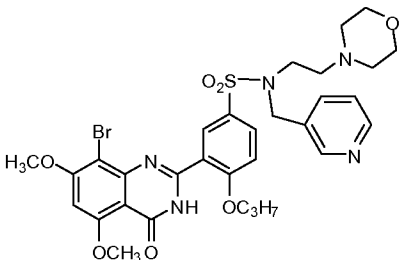
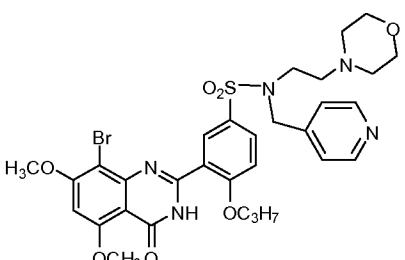
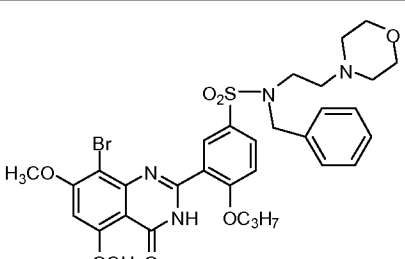
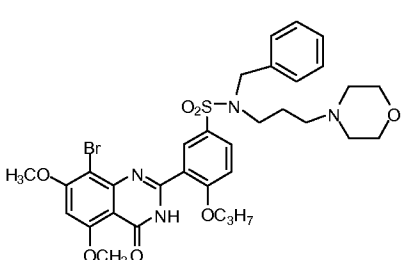
按照实施例 1, 2 或者 3 的相同方法, 采用不同取代基的起始原料, 制备实施例 4~50 的化合物(如无特别标明, NMR 数据所用溶剂无特别说明均为  $\text{CDCl}_3$ )。

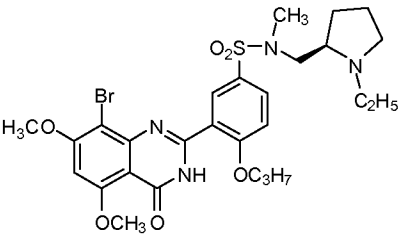
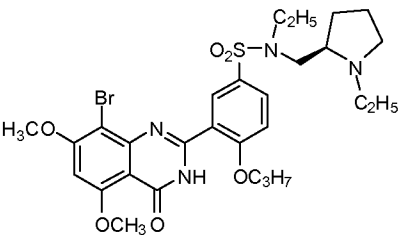
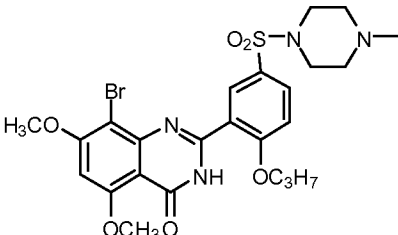
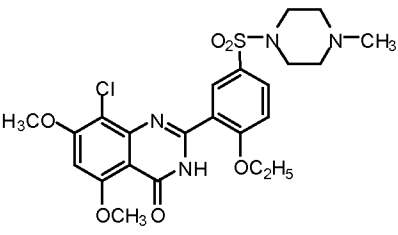
| 实施例 | 结构式 | 命名和 $^1\text{H-NMR}$ 数据 ( $\delta$ )   |
|-----|-----|--|
| 4   |     | 2-{2-丙氧基-5-[N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹啉-4(3H)-酮<br>$10.74(\text{brs}, 1\text{H}), 9.19(\text{d}, J = 2.3 \text{ Hz}, 1\text{H}), 8.01(\text{dd}, J = 8.9, 2.3 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.14(\text{d}, J = 8.9 \text{ Hz}, 1\text{H}), 6.54(\text{s}, 1\text{H}), 5.31(\text{brs}, 1\text{H}), 4.26(\text{t}, J = 6.4 \text{ Hz}, 2\text{H}), 4.05(\text{s}, 3\text{H}), 4.03(\text{s}, 3\text{H}), 3.62(\text{t}, J = 4.4 \text{ Hz}, 4\text{H}), 3.12(\text{m}, 2\text{H}), 2.47(\text{m}, 2\text{H}), 2.33(\text{t}, J = 4.4 \text{ Hz}, 4\text{H}), 2.03(\text{m}, 2\text{H}), 1.18(\text{t}, J = 7.4 \text{ Hz}, 3\text{H})$ |

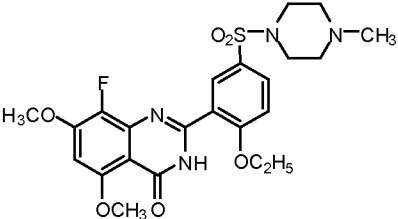
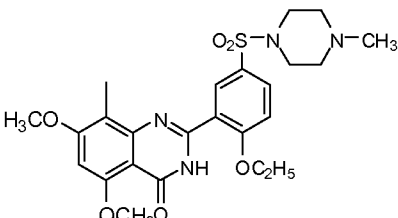
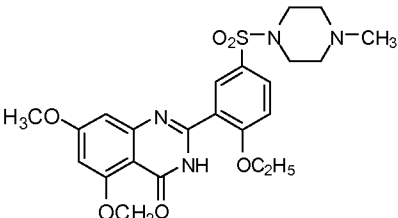
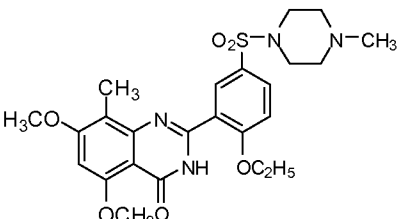
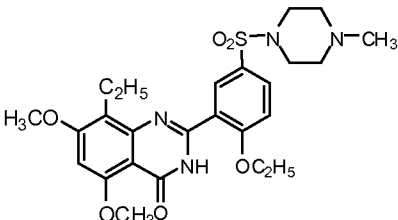
|   |   |   |
|---|---|---|
| 5 |    | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-(3-吗啉-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹啉-4(3H)-酮</p> <p>10.73(brs, 1H), 9.13(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99(dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.25(t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.70(t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.21(t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.44(m, 6H), 2.02(m, 2H), 1.71(m, 2H), 1.18(t, J = 7.6 Hz, 3H)</p>  |
| 6 |    | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-(2-二乙胺基乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹啉-4(3H)-酮</p> <p>10.74(brs, 1H), 9.20(d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.01(dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.26(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.05(t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.53(t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.40(q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.03(m, 2H), 1.18(t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.91(t, J = 7.1 Hz, 6H)</p>   |
| 7 |  | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-(2-二甲胺基乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹啉-4(3H)-酮</p> <p>10.75(brs, 1H), 9.20(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.02(dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.26(t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.08(t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.39(t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.12(s, 6H), 2.03(m, 2H), 1.18(t, J = 7.5 Hz, 3H)</p>  |
| 8 |  | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-(2-羟乙基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹啉-4(3H)-酮</p> <p>10.67(brs, 1H), 9.13(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95(dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.15(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 6.25(brs, 1H), 4.26(t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.06(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.84(t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.75(t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.37(t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.27(t, J = 4.3 Hz, 2H), 2.73(t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.60(m, 4H), 2.03(m, 2H), 1.18(t, J = 7.5 Hz, 3H)</p> |

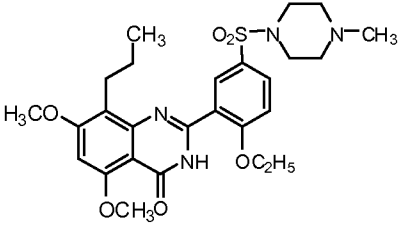
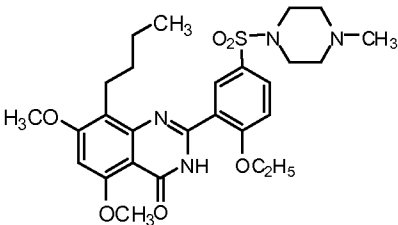
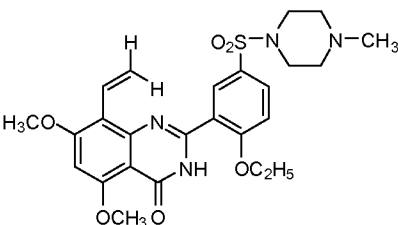
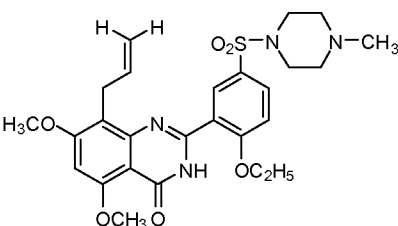
|    |   |   |
|----|---|---|
| 9  |    | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-甲基-N-(3-吡咯烷-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.70(brs, 1H), 9.10(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.94(dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.25(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.20(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.84(s, 3H), 2.51(m, 6H), 2.02(m, 2H), 1.80(m, 6H), 1.18(t, J = 7.5 Hz, 3H)</p>   |
| 10 |    | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.74(brs, 1H), 9.16(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98(dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.26(t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.06(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.65(t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.58(t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.46(m, 4H), 3.29(s, 3H), 2.63(t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.47(t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.03(m, 2H), 1.18(t, J = 7.4 Hz, 3H)</p> |
| 11 |  | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-(2-乙氧基乙基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.73(brs, 1H), 9.16(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.26(t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.63(m, 6H), 3.45(m, 6H), 2.64(m, 2H), 2.48(m, 4H), 2.03(m, 2H), 1.15(m, 6H)</p>   |
| 12 |  | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-乙基-N-(3-哌啶-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.74(brs, 1H), 9.13(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96(dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 5.31(brs, 1H), 4.25(t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.31(m, 4H), 2.37(m, 6H), 2.02(m, 2H), 1.84(m, 2H), 1.58(m, 4H), 1.42(m, 2H), 1.18(m, 6H)</p>  |

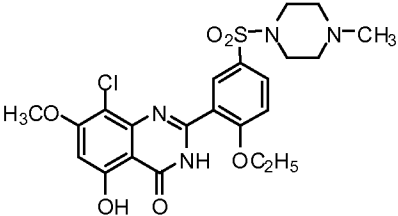
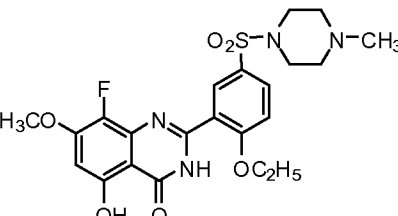
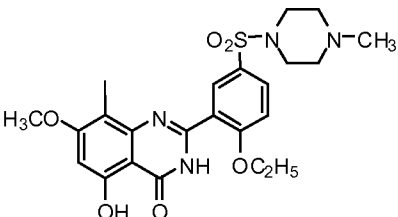
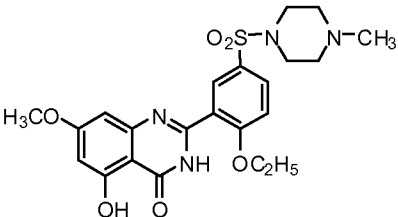
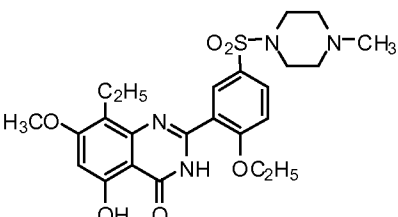
|    |   |   |
|----|---|---|
| 13 |    | 2-{2-丙氧基-5-[N-乙基-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮<br>10.73(brs, 1H), 9.14(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.25(t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.65(t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.38(m, 4H), 2.61(t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.48(t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.03(m, 2H), 1.20(m, 6H)                 |
| 14 |    | 2-{2-丙氧基-5-[N-(2-(2-羟乙氧基)乙基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮<br>10.73(brs, 1H), 9.14(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.26(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.68(m, 8H), 3.52(m, 6H), 2.67(m, 2H), 2.46(m, 4H), 2.03(m, 2H), 1.18(t, J = 7.3 Hz, 3H)                             |
| 15 |   | 2-{2-丙氧基-5-[N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮<br>10.73(brs, 1H), 9.16(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.26(t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.65(m, 6H), 3.57(m, 2H), 3.46(m, 6H), 3.07(s, 3H), 2.63(m, 2H), 2.46(m, 4H), 2.03(m, 2H), 1.18(t, J = 7.5 Hz, 3H) |
| 16 |  | 2-{2-丙氧基-5-[N-甲基-N-(2-二甲胺基乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮<br>10.72(brs, 1H), 9.12(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.02(dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.26(t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.25(t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.90(s, 3H), 2.54(t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.25(s, 6H), 2.03(m, 2H), 1.18(t, J = 7.4 Hz, 3H)                  |

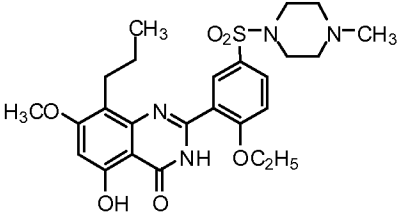
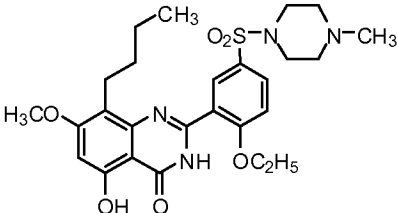
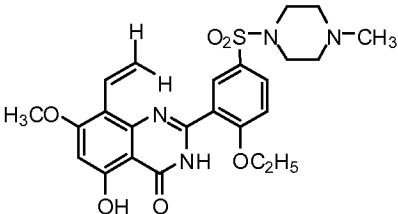
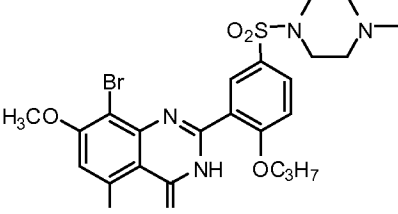
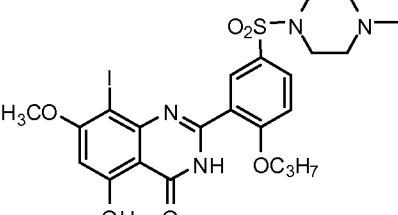
|    |   |   |
|----|---|---|
| 17 |    | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-(吡啶-3-甲基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.74(brs, 1H), 9.21(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53(m, 2H), 8.00(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.15(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.56(s, 2H), 4.28(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.54(t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.36(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.36(t, J = 6.8, 2H), 2.25(t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.04(m, 2H), 1.19(t, J = 7.5 Hz, 3H)</p>  |
| 18 |    | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-(吡啶-4-甲基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.74(brs, 1H), 9.21(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53(m, 2H), 8.00(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.15(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.56(s, 2H), 4.28(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.54(t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.36(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.36(t, J = 6.8, 2H), 2.25(t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.04(m, 2H), 1.19(t, J = 7.5 Hz, 3H).</p> |
| 19 |  | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-苄基-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.75(brs, 1H), 9.22(d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.01(dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.33(m, 5H), 7.14(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.55(s, 2H), 4.27(t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.06(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.53(m, 4H), 3.34(m, 2H), 2.33(m, 2H), 2.23(m, 4H), 2.04(m, 2H), 1.19(t, J = 7.6 Hz, 3H)</p>  |
| 20 |  | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-苄基-N-(3-吗啉-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.74(brs, 1H), 9.19(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.99(dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.31(m, 5H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.44(s, 2H), 4.27(t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.55(m, 4H), 3.27(m, 2H), 2.17(m, 6H), 2.04(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.19(t, J = 7.6 Hz, 3H).</p>   |

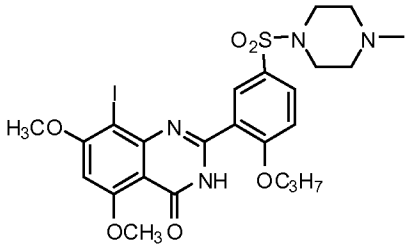
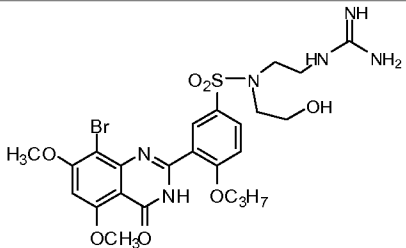
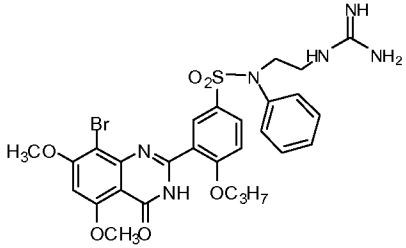
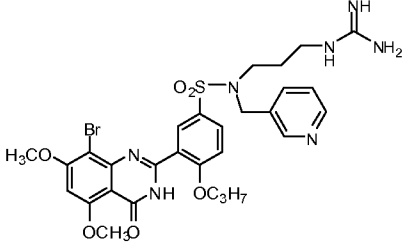
|    |   |  |
|----|---|--|
| 21 |    | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-甲基-N-(N-乙基吡咯烷-2-甲基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.68(brs, 1H), 9.09(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.25(t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.13(m, 1H), 3.06(m, 2H), 2.91(s, 3H), 2.82(m, 1H), 2.69(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.18(m, 1H), 2.02(m, 2H), 1.81(m, 4H), 1.17(t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.07(t, J = 7.2 Hz, 3H)</p> |
| 22 |    | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-乙基-N-(N-乙基吡咯烷-2-甲基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.71(brs, 1H), 9.13(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.96(dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.11(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.25(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.35(m, 2H), 3.19(m, 2H), 3.12(m, 1H), 2.83(m, 1H), 2.72(m, 1H), 2.31(m, 1H), 2.18(m, 1H), 2.02(m, 2H), 1.83(m, 4H), 1.17(m, 6H), 1.08(t, J = 7.2 Hz, 3H)</p>             |
| 23 |  | <p>2-[2-丙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.70(brs, 1H), 9.12(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89(dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.15(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.26(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.15(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.27(s, 3H), 2.03(m, 2H), 1.18(t, J = 7.3 Hz, 3H)</p>  |
| 24 |  | <p>2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-氯-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.62(brs, 1H), 9.06(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89(dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.14(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 4.37(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.19(m, 4H), 2.56(m, 4H), 2.31(s, 3H), 1.63(t, J = 7.0 Hz, 3H)</p>   |

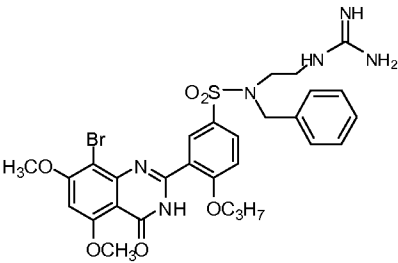
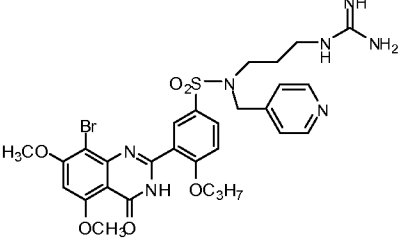
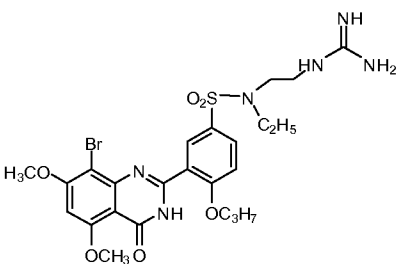
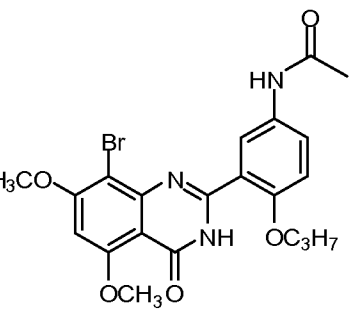
|    |   |   |
|----|---|---|
| 25 |    | <p>2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-氟-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.54(brs, 1H), 8.92(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55(d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.36(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.00(s, 3H), 3.12(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.27(s, 3H), 1.62(t, J = 7.0 Hz, 3H)</p>  |
| 26 |    | <p>2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-碘-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.68(brs, 1H), 9.19(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89(dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 4.38(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.04(m, 6H), 3.16(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.26(s, 3H), 1.64(t, J = 7.0 Hz, 3H)</p>   |
| 27 |   | <p>2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.53(brs, 1H), 8.89(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84(dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.15(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84(d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.47(d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.36(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.17(m, 4H), 2.60(m, 4H), 2.34(s, 3H), 1.63(t, J = 7.0 Hz, 3H)</p>                   |
| 28 |  | <p>8-甲基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.44(brs, 1H), 8.93(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.35(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.02(s, 3H), 3.98(s, 3H), 3.12(m, 4H), 2.51(m, 4H), 2.44(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.63(t, J = 7.0 Hz, 3H)</p>                                      |
| 29 |  | <p>8-乙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.46(brs, 1H), 8.95(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 4.30(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.01(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.23(m, 4H), 3.04(q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.67(m, 4H), 2.39(s, 3H), 1.63(t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.16(t, J = 7.5 Hz, 3H)</p> |

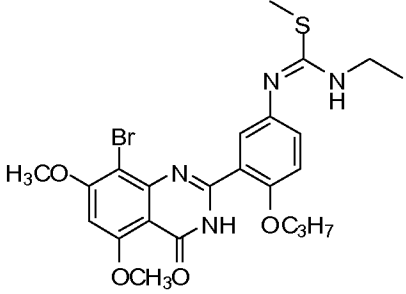
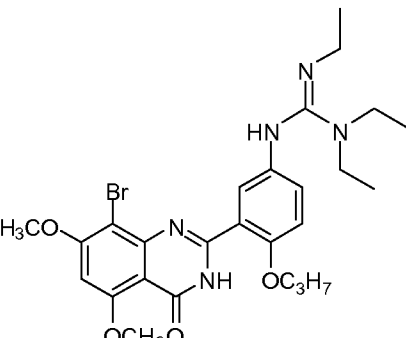
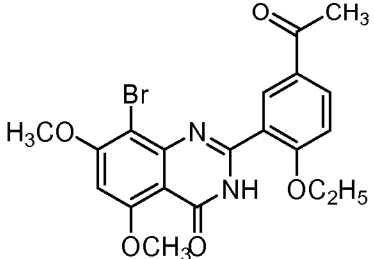
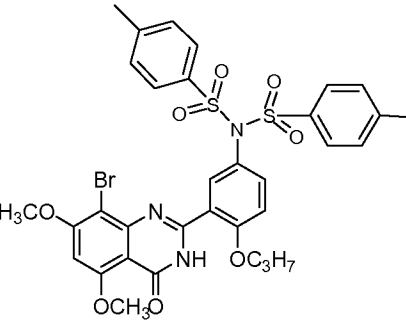
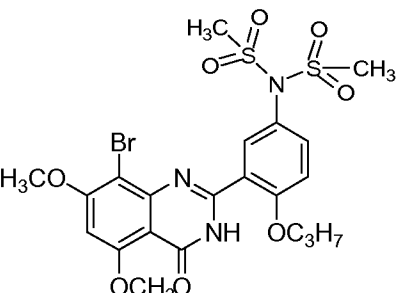
|    |   |   |
|----|---|---|
| 30 |    | <p>8-丙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.50(brs, 1H), 8.95(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 4.36(q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.01(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.17(m, 4H), 2.99(t, J = 7.7Hz, 2H), 2.60(m, 4H), 2.34(s, 3H), 1.72-1.48(m, 5H), 0.98(t, J = 7.3 Hz, 3H)</p>   |
| 31 |    | <p>8-丁基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.49(brs, 1H), 8.94(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85(dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 4.36(q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.01(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.08(m, 4H), 3.03(t, J = 7.6Hz, 2H), 2.48(m, 4H), 2.26(s, 3H), 1.63(t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.57-1.33(m, 4H), 0.93(t, J = 7.2Hz, 3H)</p>                                 |
| 32 |   | <p>8-乙烯基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.52(brs, 1H), 8.89(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.48(dd, J = 18.1, 12.1 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 6.18(dd, J = 18.1, 2.8 Hz, 1H), 5.53(dd, J = 12.1, 2.8 Hz, 1H), 4.36(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.11(m, 4H), 2.49(m, 4H), 2.26(s, 3H), 1.62(t, J = 7.0 Hz, 3H)</p> |
| 33 |  | <p>8-烯丙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.50(brs, 1H), 8.96(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 6.06-5.92(m, 1H), 5.12-5.03(m, 1H), 4.95-4.89(m, 1H), 4.36(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.02(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.83-3.77(m, 2H), 3.15(m, 4H), 2.57(m, 4H), 2.32(s, 3H), 1.63(t, J = 7.0 Hz, 3H)</p>                          |

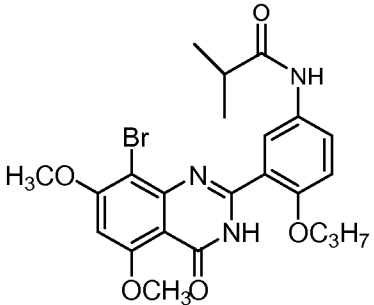
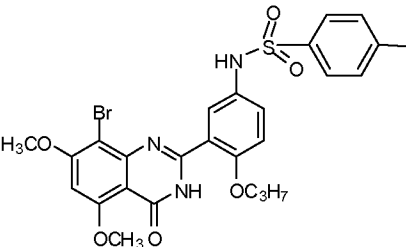
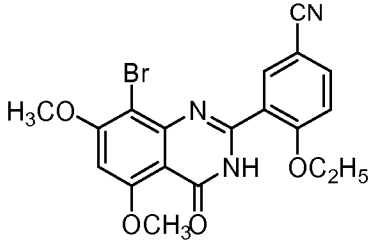
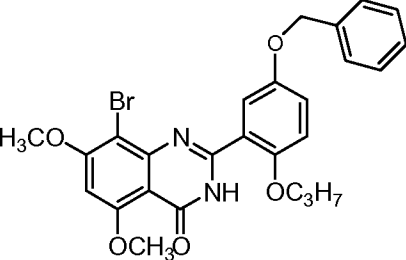
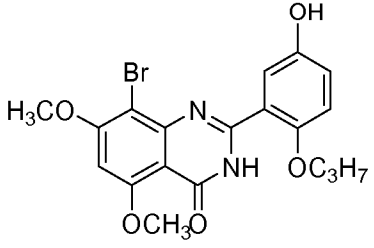
|    |   |  |
|----|---|--|
| 34 |    | <p>2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-氯-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>11.58(s, 1H), 10.81(brs, 1H), 9.08(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.92(dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.17(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 4.42(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.01(s, 3H), 3.16(m, 4H), 2.53(m, 4H), 2.29(s, 3H), 1.67(t, J = 7.0 Hz, 3H)</p>  |
| 35 |    | <p>2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-氟-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>11.28(s, 1H), 10.76(brs, 1H), 9.00(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94(dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.62(d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.44(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.02(s, 3H), 3.16(m, 4H), 2.55(m, 4H), 2.32(s, 3H), 1.70(t, J = 7.0 Hz, 3H)</p>  |
| 36 |   | <p>2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-碘-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>11.67(s, 1H), 10.85(brs, 1H), 9.18(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.90(dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.16(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.41(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.99(s, 3H), 3.16(m, 4H), 2.51(m, 4H), 2.27(s, 3H), 1.67(t, J = 7.0 Hz, 3H)</p>  |
| 37 |  | <p>2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>11.43(s, 1H), 10.77(brs, 1H), 8.97(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83(d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.54(d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.44(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 3.14(m, 4H), 2.54(m, 4H), 2.31(s, 3H), 1.70(t, J = 7.0 Hz, 3H)</p>                   |
| 38 |  | <p>8-乙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>11.55(s, 1H), 10.66(brs, 1H), 9.01(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.92(dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.20(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.58(s, 1H), 4.44(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 3.15(m, 4H), 3.05(q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.54(m, 4H), 2.31(s, 3H), 1.70(t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19(t, J = 7.5 Hz, 3H)</p> |

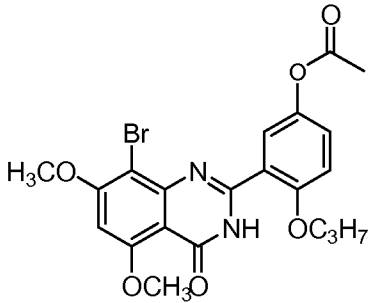
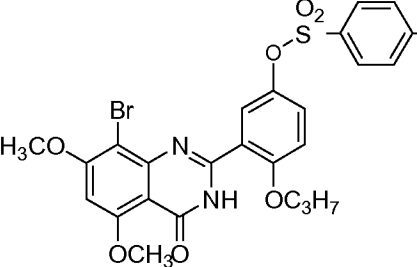
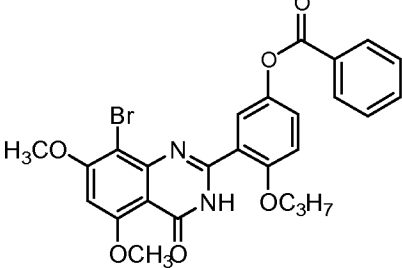
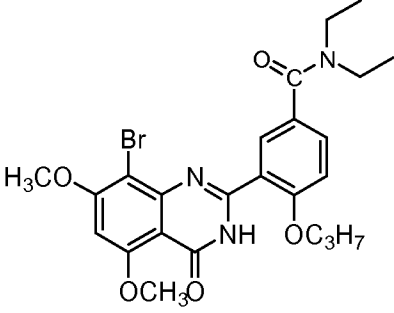
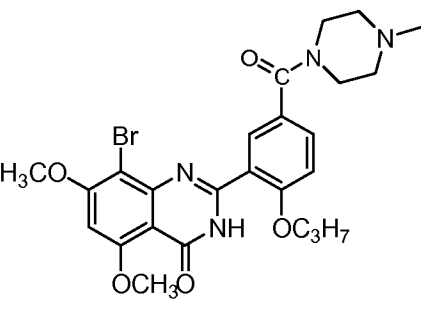
|    |   |   |
|----|---|---|
| 39 |    | 8-丙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮<br>11.52(s, 1H), 10.64(brs, 1H), 8.97(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87(dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.16(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.39(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.10(m, 4H), 2.97(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50(m, 4H), 2.28(s, 3H), 1.66(t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.63-1.55(m, 2H), 0.96(t, J = 7.5 Hz, 3H)                               |
| 40 |    | 8-丁基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮<br>11.58(s, 1H), 10.70(brs, 1H), 9.01(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91(dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.58(s, 1H), 4.44(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 3.17(m, 4H), 3.04(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.59(m, 4H), 2.34(s, 3H), 1.71(t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.61-1.35(m, 4H), 0.97(t, J = 7.2 Hz, 3H)                               |
| 41 |  | 8-乙烯基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮<br>11.84(s, 1H), 10.75(brs, 1H), 8.95(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91(dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.44(dd, J = 18.0, 12.2 Hz, 1H), 7.20(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 6.24(dd, J = 18.0, 2.8 Hz, 1H), 5.55(dd, J = 12.2, 2.8 Hz, 1H), 4.44(q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.01(s, 3H), 3.15(m, 4H), 2.55(m, 4H), 2.32(s, 3H), 1.70(t, J = 7.0 Hz, 3H) |
| 42 |  | 2-[2-丙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮<br>11.58(s, 1H), 10.83(brs, 1H), 9.08(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.88(dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.16(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 4.27(t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.00(s, 3H), 3.16(m, 4H), 2.53(m, 4H), 2.28(s, 3H), 2.03(m, 2H), 1.19(t, J = 7.6 Hz, 3H)   |
| 43 |  | 2-[2-丙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-碘-喹唑啉-4(3H)-酮<br>11.65(s, 1H), 10.86(brs, 1H), 9.17(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90(dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.17(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.29(t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.00(s,  |

|    |   |   |
|----|---|---|
|    |   | 3H), 3.16(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.26(s, 3H), 2.05(m, 2H), 1.21(t, J = 7.7 Hz, 3H)  |
| 44 |    | <p>2-[2-丙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO)</p> <p>10.73(brs, 1H), 9.19(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.16(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 4.26(t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.04(s, 6H), 3.17(m, 4H), 2.51(m, 4H), 2.27(s, 3H), 2.04(m, 2H), 1.18(t, J = 7.3 Hz, 3H)</p>   |
| 45 |    | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-(2-羟乙基)-N-(2-胍基-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO)</p> <p>8.18(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92(dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.38(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 4.13(t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.53(m, 2H), 3.21(m, 6H), 1.76(m, 2H), 0.97(t, J = 7.2 Hz, 3H)</p>  |
| 46 |  | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-苯基-N-(2-胍基-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO)</p> <p>7.42(Br, 1H), 7.09(d, 1H), 7.33(m, 5H), 6.82(m, 4H), 6.61(m, 2H), 6.26(s, 1H), 3.60(t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.50(s, 3H), 3.42(s, 3H), 3.19(m, 2H), 2.63(m, 2H), 1.21(m, 2H), 0.44(t, J = 6.0 Hz, 3H)</p>  |
| 47 |  | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-(吡啶-3-甲基)-N-(3-胍基-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO)</p> <p>8.55(s, 1H), 8.51(d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.01(Br, 1H), 7.92(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.76(d, 1H), 7.41(m, 1H), 7.34(m, 1H), 6.68(s, 1H), 4.37(s, 2H), 4.11(t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.15(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.85(m, 2H), 1.71(m, 2H), 1.45(m, 2H), 0.94(t, J = 7.4 Hz, 3H)</p> |

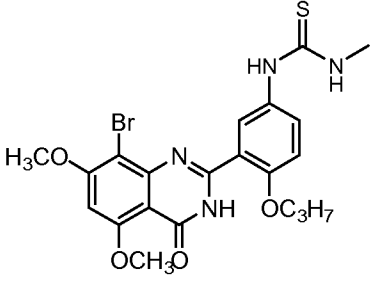
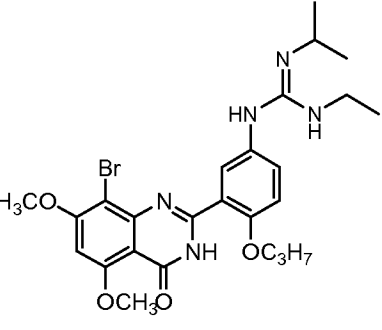
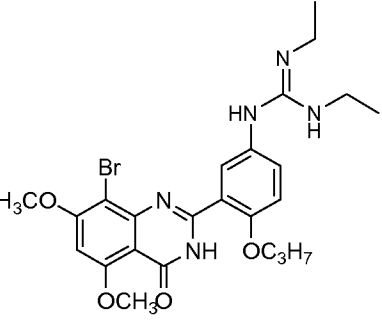
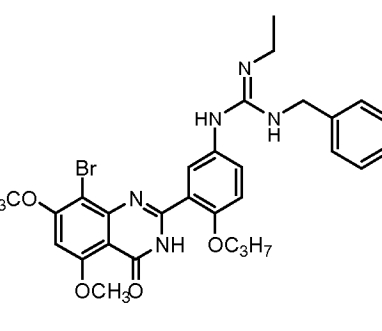
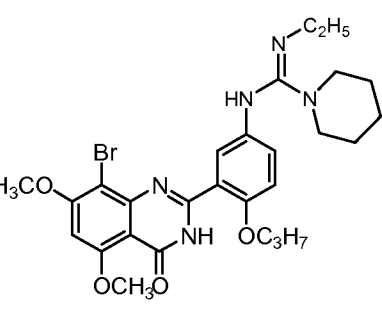
|    |   |  |
|----|---|--|
| 48 |    | <p>2-{2-(2-丙氧基-5-[N-苄基-N-(2-哌基-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO)</p> <p>8.18(m, 1H), 7.94(m, 1H), 7.33(m, 6H), 6.78(s, 1H), 4.36(s, 2H), 4.13(t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.02(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.22(m, 2H), 3.06(m, 2H), 1.75(m, 2H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H)</p>  |
| 49 |    | <p>2-{2-(2-丙氧基-5-[N-(吡啶-4-甲基)-N-(3-哌基-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO)</p> <p>8.56(d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.86(m, 2H), 7.36(d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12(d, J = 8.8, 1H), 6.60(s, 1H), 4.32(s, 2H), 4.04(t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.96(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.15(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.77(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.64(m, 2H), 0.89(t, J = 7.4 Hz, 3H)</p>    |
| 50 |  | <p>2-{2-(2-丙氧基-5-[N-乙基-N-(2-哌基-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO)</p> <p>7.17(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.23(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 4.02(t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.26(Br, 2H), 3.07(q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.67(Br, 2H), 1.64(m, 2H), 1.07(t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90(t, J = 7.4 Hz, 3H)</p> |
| 51 |  | <p>2-[2-(2-丙氧基-5-(乙酰胺基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO)</p> <p>8.61(d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13(dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.05(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 4.10(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.07(s, 6H), 1.92(m, 2H), 1.10(t, J = 6.4 Hz, 3H).</p>   |

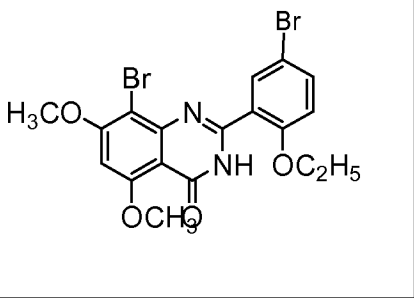
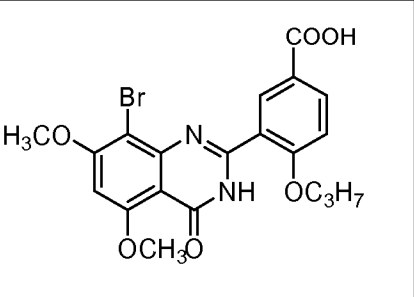
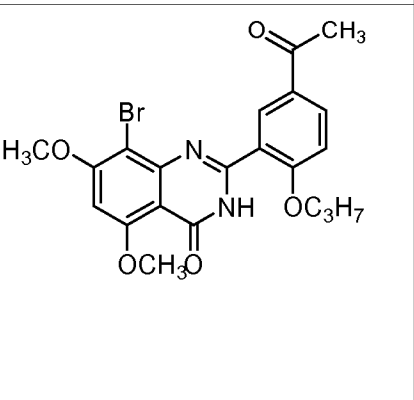
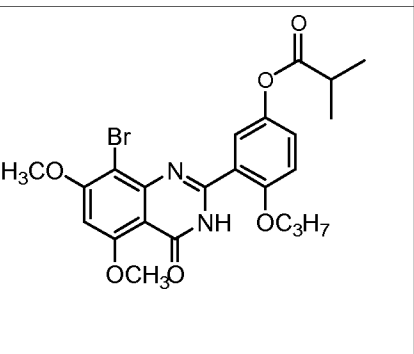
|    |   |  |
|----|---|--|
| 52 |    | <p>2-{2-丙氧基-5-[1-(2-甲基-3-乙基)硫脒基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.56(s, 1H), 9.14(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.26(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.04(s, 3H), 2.67(m, 2H), 2.03(m, 2H), 1.26(s, 3H), 1.18(t, J = 7.3 Hz, 3H)</p>   |
| 53 |    | <p>2-{2-丙氧基-5-[2-(1-乙基-2-二乙基)胍基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>8.17(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.30(m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.21(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 3.99(s, 3H), 3.46(dd, J = 6.4 Hz, 4H), 3.26(dd, J = 7.3 Hz, 2H) 1.10—1.30(m, 12H)</p>   |
| 54 |   | <p>2-(2-乙氧基-5-乙酰基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>8.60(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.13(dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.06(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 4.12(t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.08(s, 6H), 2.63(s, 3H), 1.93(m, 2H), 1.11(t, J = 7.4 Hz, 3H)</p>  |
| 55 |  | <p>2-{2-丙氧基-5-[N,N-二-(4-甲基苯磺酰)-胺基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.86(s, 1H), 8.42(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83(m, 4H), 7.36(m, 4H), 7.18(dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.05(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 4.22(t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.06(s, 3H), 4.04(s, 3H), 2.03(m, 2H), 1.18(t, J = 7.5 Hz, 3H)</p> |
| 56 |  | <p>2-{2-丙氧基-5-[N,N-二甲基磺酰)胺基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>8.75(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.46(dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 4.23(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.48(s, 6H), 2.02(m, 2H), 1.17(t, J = 7.5 Hz, 3H)</p>                                  |

|    |   |  |
|----|---|--|
| 57 |    | <p>2-[2-(2-丙氧基-5-(2-甲基丙酰胺基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>11.08(s, 1H), 8.25(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.97(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 4.13(t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 4.02(s, 3H), 2.58(m, 1H), 1.98(m, 2H), 1.30(s, 3H). 1.28(s, 3H). 1.15(t, J = 7.3 Hz, 3H).</p>                              |
| 58 |    | <p>2-{2-(2-丙氧基-5-[N-(4-甲基苯磺酰)氨基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.90(s, 1H), 8.15(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.25(d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.96(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 4.14(t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 4.01(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.00(m, 2H), 1.15(t, J = 7.3 Hz, 3H).</p> |
| 59 |   | <p>2-(2-(2-乙氧基-5-氰基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>8.50(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11(dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.12(t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.08(s, 6H), 1.91(m, 2H), 1.13(t, J = 7.4 Hz, 3H)</p>   |
| 60 |  | <p>2-(2-(2-乙氧基-5-苯甲氧基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.22(s, 1H), 8.48(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52(d, J = 7.2, 2H), 7.43(t, J = 7.2, 3H), 7.12(dd, J = 7.3, J = 6.3), 6.98(d, J = 7.3, 1H), 6.52(s, 1H), 5.18(s, 2H), 4.12(t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 2.03(m, 2H), 1.20(t, J = 7.2, 3H)</p>                            |
| 61 |  | <p>2-(2-(2-乙氧基-5-羟基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.23(s, 1H), 9.04(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.26(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.04(s, 3H), 2.03(m, 2H), 1.18(t, J = 7.3 Hz, 3H)</p>  |

|    |   |   |
|----|---|---|
| 62 |    | <p>2-(2-(丙氧基-5-乙酰氧基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.84(s, 1H), 9.05(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 4.26(t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.04(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.08(m, 2H), 1.23(t, J = 7.6 Hz, 3H)</p>  |
| 63 |    | <p>2-(2-(丙氧基-5-(4-甲基苯磺酰酯基)-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.78(s, 1H), 8.25(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.25(d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.96(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 4.14(t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 4.01(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.00(m, 2H), 1.15(t, J = 7.3 Hz, 3H).</p>  |
| 64 |   | <p>2-(2-(丙氧基-5-苯甲酰氧基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.18(s, 1H), 8.48(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52(d, J = 7.2, 2H), 7.43(t, J = 7.2, 3H), 7.12(dd, J = 7.3, J = 6.3), 6.98(d, J = 7.3, 1H), 6.52(s, 1H), 4.12(t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 2.03(m, 2H), 1.20(t, J = 7.2, 3H)</p>   |
| 65 |  | <p>2-[2-(丙氧基-5-(N,N-二乙基)-胺基酰基-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.98(s, 1H), 8.75(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.08(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 4.22(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.08(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.54(t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.36(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.36(t, J = 6.8, 2H), 2.25(t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.04(m, 2H), 1.28(t, J = 7.2, 6H), 1.18(t, J = 7.3 Hz, 3H).</p> |
| 66 |  | <p>2-[2-(丙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-酰基)-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>11.26(s, 1H), 8.50(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11(dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.12(t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.08(s, 6H), 3.34(t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.68(t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.43(s, 3H), 1.91(m, 2H), 1.13(t, J = 7.4 Hz, 3H)</p>  |



|    |   |  |
|----|---|--|
| 72 |    | <p>2-{2-丙氧基-5-[N-(N'-甲基硫脲基)]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.54(brs, 1H), 8.50(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11(dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.12(t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.08(s, 6H), 1.91(m, 2H), 2.86(s, 3H), 1.13(t, J = 7.4 Hz, 3H)</p>   |
| 73 |    | <p>2-{2-丙氧基-5-{2-[1-乙基-2-(2-甲基乙基)]胍基}-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>11.48(s, 1H), 9.25(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.78(dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 4.12(t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 3.92(s, 3H), 1.82(m, 2H), 1.22(s, 3H), 1.18(s, 3H), 1.15(t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02(t, J=6 Hz, 6H)</p> |
| 74 |   | <p>2-{2-丙氧基-5-[2-(1,3-二乙基)胍基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>11.62(s, 1H), 9.28(s, 1H), 9.82(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.44(dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 4.13(t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 3.95(s, 3H), 1.83(m, 2H), 1.18(t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.02(t, J = 7.0 Hz, 3H)</p>                  |
| 75 |  | <p>2-{2-丙氧基-5-[2-(1-乙基-2-苯基甲基)胍基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>11.62(s, 1H), 9.48(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86(dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.32(m, 5H) 7.14(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.48(s, 2H), , 4.12(t, J=6 Hz, 2H), 4.12(s, 3H), 3.98(s, 3H), 1.78(m, 2H), 1.13(t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02(t, J = 6.8 Hz, 3H)</p>    |
| 76 |  | <p>2-{2-丙氧基-5-[2-(1-乙基-2-哌啶基)胍基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>8.16(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.35(m, 2H), 6.74(s, 1H), 4.22(t, J=6 Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 3.99(s, 3H), 3.44(m, 4H), 1.97(m, 2H), 1.26(t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.13(t, J = 6.8 Hz, 3H)</p>  |

|    |   |  |
|----|---|--|
| 77 |    | <p>2-(2-(3-丙氧基-5-溴-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.76(s, 1H), 8.50(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11(dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.12(t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.08(s, 6H), 1.91(m, 2H), 1.13(t, J = 7.4 Hz, 3H)</p>  |
| 78 |    | <p>2-(2-(3-丙氧基-5-羧基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>8.50(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11(dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.12(t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.08(s, 6H), 1.91(m, 2H), 1.13(t, J = 7.4 Hz, 3H)</p>   |
| 79 |   | <p>2-(2-(3-丙氧基-5-乙酰基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>10.83(brs, 1H), 9.16(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.26(t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.65(m, 6H), 3.57(m, 2H), 3.46(m, 6H), 2.63(m, 2H), 2.46(m, 4H), 2.27(s, 3H), 2.03(m, 2H), 1.18(t, J = 7.5 Hz, 3H)</p> |
| 80 |  | <p>2-[2-(3-丙氧基-5-(2-甲基-丙酰氧基)-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮</p> <p>11.58(s, 1H), 8.32(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52(d, J=7.2, 2H), 7.43(t, J=7.2, 3H), 7.12(dd, J=7.3, J=6.3), 6.98(d, J=7.3, 1H), 6.52(s, 1H), 4.12(t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 2.85(m, 1H), 2.03(m, 2H), 1.36(d, J=7.2, 6H), 1.20(t, J=7.2, 3H)</p>                 |

### 实施例 81 胶囊剂

处方

含吡啶并嘧啶酮衍生物的活性化合物

20.0g

淀粉

80.0g

|                |       |
|----------------|-------|
| 乳糖             | 60.0g |
| 微晶纤维素          | 35g   |
| 10%聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液 | 适量    |
| 硬脂酸镁           | 0.5g  |
| 共制 1000 粒      |       |

将含吡啶并嘧啶酮衍生物的活性化合物及各种辅料过 80 目筛，按处方量称取，以 10%聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液为粘合剂，用 16 目筛制成适宜的颗粒，65℃干燥，14 目筛整粒，加入硬脂酸镁混合均匀，测颗粒含量，计算装量，装入胶囊，即得。

#### 实施例 82 片剂(湿制粒法)

|                  |        |
|------------------|--------|
| 处方               |        |
| 含吡啶并嘧啶酮衍生物的活性化合物 | 20.0g  |
| 乳糖               | 120.0g |
| 微晶纤维素            | 40.0g  |
| 8%淀粉浆            | 适量     |
| 羧甲基淀粉钠           | 10.0g  |
| 硬脂酸镁             | 1.0 g  |
| 共制               | 1000 片 |

将含吡啶并嘧啶酮衍生物的活性化合物、微晶纤维素、乳糖、羧甲基淀粉钠过 80 目筛，混匀，用 8%淀粉浆制软材，16 目制粒，干燥、整粒后，加入硬脂酸镁混合均匀，测定颗粒含量，计算片重，压片，即得。

#### 实施例 83 片剂(粉末压片法)

|                  |       |
|------------------|-------|
| 处方               |       |
| 含吡啶并嘧啶酮衍生物的活性化合物 | 20.0g |
| 微晶纤维素            | 30.0g |
| 无水乳糖             | 45.0g |
| 聚乙烯吡咯烷酮          | 3.0g  |

|      |        |
|------|--------|
| 微粉硅胶 | 0.2g   |
| 硬脂酸镁 | 0.5g   |
| 共制   | 1000 片 |

将含吡啶并嘧啶酮衍生物的活性化合物与微晶纤维素、无水乳糖、聚乙烯吡咯烷酮、微粉硅胶于混合机中混匀，然后加入硬脂酸镁混匀，压片即得。

试验 84 药效试验

参照文献方法(International Journal of Impotence Research 2002,14,251 和 The Journal of Urology 1992,147,1124),把 SD 雄性大鼠禁食 12 小时后，随机分组，每组 4 只，用戊巴比妥钠(50mg/kg)腹腔注射麻醉，分离，暴露大鼠阴茎海绵体，用穿刺针穿入右侧阴茎海绵体后与电生理仪连接监测海绵体内压(ICP)，游离右侧颈总动脉，留置软管并与电生理仪连接，持续监测动脉血压(BP)。下腹正中切口，暴露大鼠前列腺后外侧叶，在其表面寻找海绵体神经，用电极钩住神经，刺激参数为 3v、2Hz、0.5ms，刺激时间为 60s，灌胃给药，剂量为 30mg/kg,连续观察用药前后 ICP 和 BP 变化，通过 ICP 与 BP 的比值综合评价药物对神经刺激诱发勃起的作用，把参数(ICP/BP)作为指标判断化合物对于大鼠阴茎海绵体的作用强弱。按上述方法我们测试了西地那非和部分实施例化合物对大鼠阴茎海绵体的作用。采用邓肯氏多重比较法对测试结果进行统计分析，测算空白组和测试化合物各组间差异的统计学意义，统计结果如下：

| 实施例化合物 | ICP/BP       |
|--------|--------------|
| 空白组    | 30.04±8.26   |
| 西地那非   | 55.89±5.59** |
| 20     | 48.44±2.36** |
| 23     | 48.52±9.33*  |
| 24     | 42.83±7.44*  |

注：与空白组相比，\*P<0.05，\*\*P<0.01

由实验数据可知，测试化合物用药后可以显著提高大鼠阴茎海绵体的 ICP，增加 ICP/BP，增强阴茎勃起功能，因此，可以作为口服药物治疗勃起功能障碍。

### 试验 55 酶抑制活性试验

酶抑制活性测试所用的酶是采用类似于文献报道的方法(Thrombosis Res. 1991,62,31和J.Biol.Chem. 1997,272,2714), 把不同组织经适当处理, 用FPLC分离出试验所需的酶。确切的说, 从人的血小板中获得PDE5, 从牛的视网膜中分离出PDE6。酶一经分离立即进行酶的抑制活性试验, 酶的抑制试验是采用TRKQ7100试剂盒, 采用液体闪烁计数法检测, 大致是这样进行的, 在不同抑制剂浓度和少量底物存在下, 加入10 $\mu$ l的缓冲液(50mM Tris/HCl PH 7.5, 8.3mM MgCl<sub>2</sub>, 1.7mM EGTA), 水至最终体积为100 $\mu$ l, 用固定量的酶引发反应, 30 $^{\circ}$ C保温30分钟, 然后用50 $\mu$ l含有硫酸锌的硅酸钼珠终止反应, 摇动20分钟后, 暗处沉降30分钟, 在MicroBeta1450液闪仪上计数, 然后根据计数值算出本发明化合物对酶的半数抑制率 (IC<sub>50</sub>)。

#### PDE5 抑制活性实验

按照上述方法, 测定了西地那非及本发明的部分实施例化合物对人血小板 PDE5 的抑制活性, 测定结果如下表所示:

| 测试化合物 | PDE5 IC <sub>50</sub> (nM) | 测试化合物 | PDE5 IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|----------------------------|-------|----------------------------|
| 西地那非  | 6.4                        | 24    | 23.9                       |
| 1     | 15.2                       | 26    | 25.8                       |
| 3     | 12.9                       | 32    | 43.0                       |
| 14    | 26.1                       | 36    | 44.6                       |
| 17    | 79.3                       | 42    | 53.9                       |
| 20    | 65.1                       | 44    | 26.0                       |
| 23    | 12.1                       | 49    | 16.0                       |

由上表化合物对 PDE5 的抑制活性(IC<sub>50</sub>)可知, 本发明中的大多数化合物具有较强的 PDE5 抑制活性。

#### PDE6 抑制活性实验

考虑到本发明化合物可能对分布于视网膜的 PDE6 抑制作用, 进而引起视觉障碍作用, 我们按上述方法, 测定了本发明的部分式 I 化合物对牛视网膜 PDE6 的抑

制活性，测定结果如下表所示：

| 测试化合物 | PDE6 IC <sub>50</sub><br>(nM) | PDE5 IC <sub>50</sub> (nM) | PDE6 IC <sub>50</sub> / PDE5<br>IC <sub>50</sub> |
|-------|-------------------------------|----------------------------|--|
| 西地那非  | 70.0                          | 6.4                        | 10.9   |
| 1     | 5650                          | 15.2                       | 371.7  |
| 3     | 8330                          | 12.9                       | 645.7  |
| 14    | 172                           | 26.1                       | 6.6  |
| 17    | 246                           | 79.3                       | 3.1  |
| 20    | 640                           | 65.1                       | 9.8  |
| 23    | 262                           | 12.1                       | 21.7   |
| 24    | 10000                         | 23.9                       | 418  |
| 26    | 3220                          | 25.8                       | 124.8  |
| 32    | 2190                          | 43.0                       | 50.9   |
| 36    | 929                           | 44.6                       | 20.8   |
| 42    | 5600                          | 53.9                       | 103.9  |
| 44    | 203.2                         | 26.0                       | 37.6   |
| 49    | 421                           | 16.0                       | 26.3   |

本发明采用 IC<sub>50</sub> PDE6/ IC<sub>50</sub> PDE5 的比值来判断本专利化合物对于 PDE6 和 PDE5 的选择性，结果表明大部分实施例化合物具有比西地那非更强的选择性，因此，相对西地那非本发明化合物引起视觉障碍的可能性更小。

### 试验 3 急性毒性试验

在该试验中，使用 18—22 克昆明种雄性小白鼠，随机分组，每组 10 只。将实施例化合物悬浮于 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液中，按 3g/kg 的剂量灌胃给药，给药前禁食 12 小时，观察给药后动物的中毒或者临床死亡信号。试验结果如下表所示：

| 测试化合物 | 动物数(只) | 死亡动物(只) | 死亡率(%) |
|-------|--------|---------|--------|
|-------|--------|---------|--------|

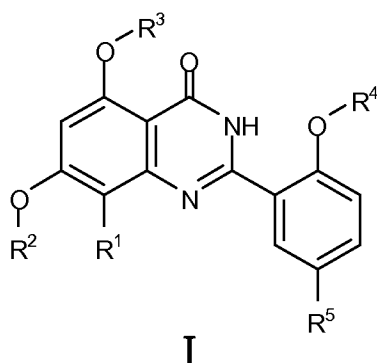
|    |    |   |   |
|----|----|---|---|
| 20 | 10 | 0 | 0 |
| 23 | 10 | 0 | 0 |

试验过程中，并未发现给药后小鼠有明显的临床中毒症状，体重变化及死亡现象。试验结果表明本发明中描述的大部分化合物对小白鼠无明显的毒性。

本发明的范围不受所述具体实施方案的限制，所述实施方案只欲作为阐明本发明各个方面的单个例子，本发明范围内还包括功能等同的方法和组分。实际上，除了本文所述的内容外，本领域技术人员参照上文的描述和附图可以容易地掌握对本发明的多种改进。所述改进也落入所附权利要求书的范围之内。上文提及的每篇参考文献皆全文列入本文作为参考。

## 权 利 要 求

1. 一种具有下列结构通式 (I) 喹唑啉酮化合物, 或者其可药用盐



其中:

$R^1$  为 H,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_3-C_6$  环烷基,  $C_1-C_3$  卤代烷基, 卤素, 羟基, 被  $C_1-C_3$  烷氧基取代的羟基, 烷氧基, 氨基, 酰胺基;

$R^2$ ,  $R^3$  和  $R^4$  为 H,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_3-C_6$  环烷基,  $C_1-C_3$  卤代烷基, 被  $C_1-C_3$  烷氧基取代的  $C_1-C_3$  烷基, 或被  $C_3-C_6$  环烷基取代的  $C_1-C_3$  烷基;

$R^5$  为 H, OH, 卤素, 硝基, 羧基, CN,  $SO_2NR^6R^7$ ,  $CO(CH_2)_mNR^6R^7$ ,  $OR^8$ ,  $NR^9R^{10}$ , 五元糖, 六元糖,  $COR^{11}$ ,  $NHCOOR^{11}$ ,  $COOR^{11}$ ;

$R^6$  和  $R^7$  各自独立地为 H,  $C_1-C_6$  烷基,  $COR^{11}$ ,  $SO_2R^{11}$ , 被取代基取代的  $C_1-C_3$  烷基, 取代基选自 OH, 胍基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $C_3-C_6$  环烷基,  $NR^{12}R^{13}$ , Ar 或 Het;  $R^6$  和  $R^7$  能与他们相连的氮原子共同构成吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑或吡唑, 其中该含氮杂环可选择性的被  $R^{14}$  取代;

$R^8$  为芳基, 酰基, 磺酰基;

$R^9$  和  $R^{10}$  各自独立地为 H, 五元糖, 六元糖, 酰基, 磺酰基,  $C(Y)NR^{15}R^{16}$ ;

$R^{11}$  为 H,  $C_1-C_6$  烷基;

$R^{12}$  和  $R^{13}$  各自独立地为 H,  $C_1-C_6$  烷基; 或  $R^{12}$ 、 $R^{13}$  与它们相连的氮原子共同构成 Het;

$R^{14}$  为  $C_1-C_6$  烷基, 该烷基可任选被 OH、 $C_1-C_3$  烷氧基取代;

$R^{15}$  和  $R^{16}$  各自独立地代表 H、 $C_1-C_6$  烷基;  $R^{15}$  和  $R^{16}$  可以与它们相连的氮原子共同构成 4~8 元杂环基, 该杂环基为吗啉基、硫吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或哌嗪基, 上述杂环基并且可以选择性地被选自 OH、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_3-C_6$  环烷基、芳基和 Het 中的一个或者多个取代基取代;

上述各项中，

$m = 0, 1, 2$ ;

Y 代表 O、S、NR<sup>14</sup>;

Ar 代表被一个或二个取代基取代的芳基，取代基选自卤素、NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、CONH<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

Het 代表含有 1-4 个杂原子的 5 和 6 元杂环，杂原子选自 N、S 和 O。

2. 根据权利要求 1 所述的喹啉酮化合物或者其可药用盐，其特征在于：

R<sup>1</sup> 为 H，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 卤代烷基，卤素，羟基，被 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基取代的羟基，烷氧基，氨基，酰胺基；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各自独立地为 H，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烯基，C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基或卤素；

R<sup>5</sup> 为 H，OH，卤素，硝基，羧基，CN，SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>，CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>，OR<sup>8</sup>，NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，五元糖，六元糖，COR<sup>11</sup>，NHCOOR<sup>11</sup>，COOR<sup>11</sup>；

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自独立地为 H，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，COR<sup>11</sup>，SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>，被取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基，取代基选自 OH，胍基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基，C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基，NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>，Ar 或 Het；R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 能与他们相连的氮原子共同构成吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑或吡唑，其中该含氮杂环可选择性的被 R<sup>14</sup> 取代；

R<sup>8</sup> 为苄基，酰基，磺酰基；

R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 各自独立地为 H，五元糖，六元糖，酰基，磺酰基，C(Y)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>；

R<sup>11</sup> 为 H，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 各自独立地为 H，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；或 R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup> 与它们相连的氮原子共同构成 Het；

R<sup>14</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，该烷基可任选被 OH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基取代；

R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 各自独立地代表 H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 可以与它们相连的氮原子共同构成 4~8 元杂环基，该杂环基为吗啉基、硫吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或哌嗪基，上述杂环基并且可以选择性地被选自 OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、芳基和 Het 中的一个或者多个取代基取代；

上述各项中，

$m = 0, 1, 2;$

Y 代表 O、S、NR<sup>14</sup>;

Ar 代表被一个或二个取代基取代的芳基, 取代基选自卤素、NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、CONH<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

Het 代表含有 1-4 个杂原子的 5 和 6 元杂环, 杂原子选自 N、S 和 O。

3. 根据权利要求 1 所述的喹唑啉酮化合物或者其可药用盐, 其特征在于:

R<sup>1</sup> 为 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烯基或卤素;

R<sup>2</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

R<sup>3</sup> 为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

R<sup>4</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

R<sup>5</sup> 为 H, OH, 卤素, 硝基, 羧基, CN, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OR<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, 乙酰基;

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自独立地为 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, 被取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基, 取代基选自 OH, 胍基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, Ar 或 Het; R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 能与他们相连的氮原子共同构成吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑或吡唑, 其中该含氮杂环可选择性的被 R<sup>14</sup> 取代;

R<sup>8</sup> 为苄基, 乙酰基, 异丙酰基, 甲磺酰基, 对甲苯磺酰基;

R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 各自独立地为 H, 五元糖, 六元糖, 酰基, 甲磺酰基, 对甲苯磺酰基, C(Y)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>;

R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 各自独立地为 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; 或 R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup> 与它们相连的氮原子共同构成 Het;

R<sup>14</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, 该烷基可任选被 OH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基取代;

R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 各自独立地代表 H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 可以与它们相连的氮原子共同构成哌啶基、吡咯烷基或哌嗪基, 上述杂环基并且可以选择性地被选自 OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、芳基和 Het 中的一个或者多个取代基取代;

上述各项中,

$m = 0, 1, 2;$

Y 代表 O、S、NR<sup>14</sup>;

Ar 代表被一个或二个取代基取代的芳基, 取代基选自卤素、NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、CONH<sub>2</sub>、CN、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

Het 代表含有 1-4 个杂原子的 5 和 6 元杂环，杂原子选自 N、S 和 O。

4. 根据权利要求 1 所述的喹唑啉酮化合物，或者其可药用盐，其特征在于：

R<sup>1</sup> 为 H，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烯基或卤素；

R<sup>2</sup> 为 H 或甲基；

R<sup>3</sup> 为 H 或甲基；

R<sup>4</sup> 为乙基或正丙基；

R<sup>5</sup> 为 H，OH，卤素，硝基，羧基，乙酰基，CN，SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>，CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>，COCH<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>，OR<sup>8</sup>，NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>；

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自独立地为 H，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基，被取代基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基，取代基选自 OH，胍基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基，NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>；R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 能与它们相连的氮原子共同构成吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、咪唑或吡唑，其中该含氮杂环可选择性的被 R<sup>14</sup> 取代；

R<sup>8</sup> 为苄基，乙酰基，异丙酰基，甲磺酰基，对甲苯磺酰基；

R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 各自独立地为 H，葡萄糖，甘露糖，乙酰基，异丙酰基，甲磺酰基，对甲苯磺酰基，C(Y)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>；

R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 各自独立地为 H，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；或 R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup> 与它们相连的氮原子共同构成吗啉、哌啶、吡咯烷杂环；

R<sup>14</sup> 为甲基，乙基或者丙基；

R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 各自独立地代表 H、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基；R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 可以与它们相连的氮原子共同构成哌啶基、吡咯烷基或哌嗪基；

上述各项中，

Y 代表 O、S、NR<sup>14</sup>。

5. 根据权利要求 1 所述的喹唑啉酮化合物或者其可药用盐，其特征在于该化合物选自：

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮；

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮；

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-

溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(3-吗啉-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-二乙胺基乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-二甲胺基乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-羟乙基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-甲基-N-(3-吡咯烷-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-乙氧基乙基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-乙基-N-(3-哌啶-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-乙基-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-(2-羟乙氧基)乙基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-甲基-N-(2-二甲胺基乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(吡啶-3-甲基)-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[[1-(4-吡啶甲基)-1-(2-吗啉-1-基)乙基]氨基磺酰基]苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-苄基-N-(2-吗啉-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲

氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-苄基-N-(3-吗啉-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-甲基-N-(N-乙基吡咯烷-2-甲基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-乙基-N-(N-乙基吡咯烷-2-甲基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-丙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-氯-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-氟-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮;

8-乙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-碘-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮;

8-甲基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮;

8-乙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮;

8-丙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮;

8-丁基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮;

8-丁基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹唑啉-4(3H)-酮;

8-乙烯基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-喹

啞啞啞-4(3H)-酮;

8-烯丙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-啞啞啞-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-氯-啞啞啞-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-氟-啞啞啞-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-碘-啞啞啞-4(3H)-酮;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-啞啞啞-4(3H)-酮;

8-甲基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-啞啞啞-4(3H)-酮;

8-乙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-啞啞啞-4(3H)-酮;

8-丙基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-啞啞啞-4(3H)-酮;

8-丁基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-啞啞啞-4(3H)-酮;

8-乙烯基-2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-啞啞啞-4(3H)-酮;

2-[2-丙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5-羟基-7-甲氧基-8-碘-啞啞啞-4(3H)-酮;

2-[2-丙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-碘-啞啞啞-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(2-羟乙基)-N-(2-胍基-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-啞啞啞-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-苯基-N-(2-胍基-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-啞啞啞-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(吡啶-3-甲基)-N-(3-胍基-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}

基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-苄基-N-(2-胍基-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(吡啶-4-甲基)-N-(3-胍基-1-丙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-乙基-N-(2-胍基-1-乙基)-胺基磺酰基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-丙氧基-5-(乙酰胺基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[1-(2-甲基-3-乙基)硫脲基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[2-(1-乙基-2-二乙基)胍基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-乙氧基-5-乙酰基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N,N-二-(4-甲基苯磺酰)-胺基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[(N,N-二甲基磺酰)胺基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-丙氧基-5-(2-甲基丙酰胺基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-{2-丙氧基-5-[N-(4-甲基苯磺酰)胺基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-乙氧基-5-氰基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-乙氧基-5-苯甲氧基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-乙氧基-5-羟基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-丙氧基-5-乙酰氧基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-丙氧基-5-(4-甲基苯磺酰酯基)-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(2-丙氧基-5-苯甲酰氧基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[2-丙氧基-5-(N,N-二乙基)-胺基酰基-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;

- 2-[2-丙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-酰基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;
- 2-(2-丙氧基-5-葡萄糖基胺基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;
- 2-(2-丙氧基-5-甘露糖基胺基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;
- 2-{2-丙氧基-5-[N-(N'-乙基硫脲基)]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;
- 2-{2-丙氧基-5-[N-(N'-乙基脲基)]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;
- 2-{2-丙氧基-5-[N-(N'-苯基硫脲基)]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;
- 2-{2-丙氧基-5-[N-(N'-甲基硫脲基)]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;
- 2-{2-丙氧基-5-{2-[1-乙基-2-(2-甲基乙基)]胍基}-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;
- 2-{2-丙氧基-5-[2-(1,3-二乙基)胍基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;
- 2-{2-丙氧基-5-[2-(1-乙基-2-苯基甲基)胍基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;
- 2-{2-丙氧基-5-[2-(1-乙基-2-哌啶基)胍基]-苯基}-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;
- 2-(2-丙氧基-5-溴-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;
- 2-(2-丙氧基-5-羧基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;
- 2-(2-丙氧基-5-乙酰基-苯基)-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮;
- 2-[2-丙氧基-5-(2-甲基-丙酰氧基)-苯基]-5,7-二甲氧基-8-溴-喹唑啉-4(3H)-酮。

6. 根据权利要求 1 所述的喹唑啉酮化合物或者其可药用盐，其特征在于其可药用盐为盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、甘醇酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甘氨酸盐、精氨酸盐、柠檬酸盐、反丁烯二酸盐、芳基磺酸盐、烷基磺酸盐尤其是甲磺酸盐。

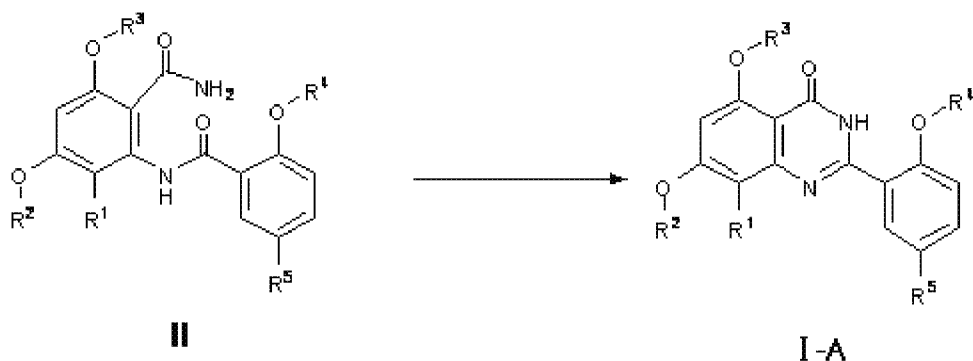
7. 一种药物组合物，含有有效量的权利要求 1—6 任何一项所述的喹唑啉酮化合物和药学上可接受的载体。

8. 权利要求 1-6 任何一项所述的喹唑啉酮化合物或其可药用盐在制备 PDE5 抑制剂药物中的用途。

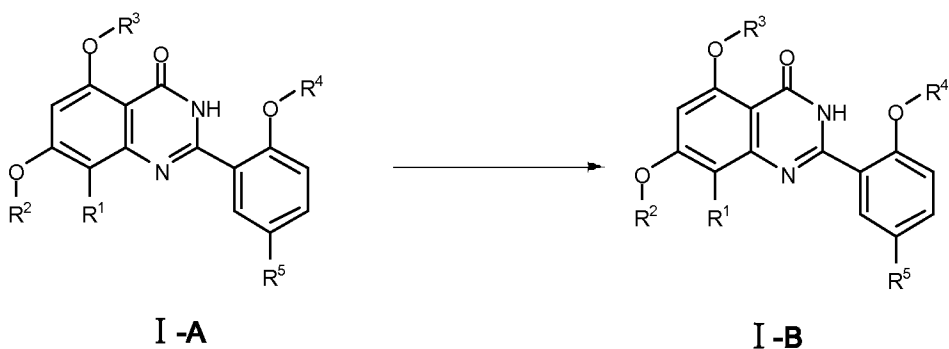
9. 权利要求 1-6 任何一项所述的喹唑啉酮化合物或其可药用盐, 或它们的可药用溶剂化物, 或其可药用的组合物, 在制备用来治疗或预防男性勃起功能障碍、良性前列腺增生、女性性功能障碍、早产、痛经、膀胱出口梗阻、失禁、不稳定的和变异的 Prinzmetal 心绞痛、高血压、肺动脉高压、充血性心衰、肾衰竭、动脉粥样硬化、中风、周围血管疾病、雷诺氏症、炎症性疾病、支气管炎、慢性哮喘、过敏性哮喘、过敏性鼻炎、青光眼、以及特征为肠蠕动障碍的疾病的人用药物中的用途。

10. 权利要求 1 所述具有下列结构通式 (I) 喹唑啉酮化合物的制备方法, 其特征在于:

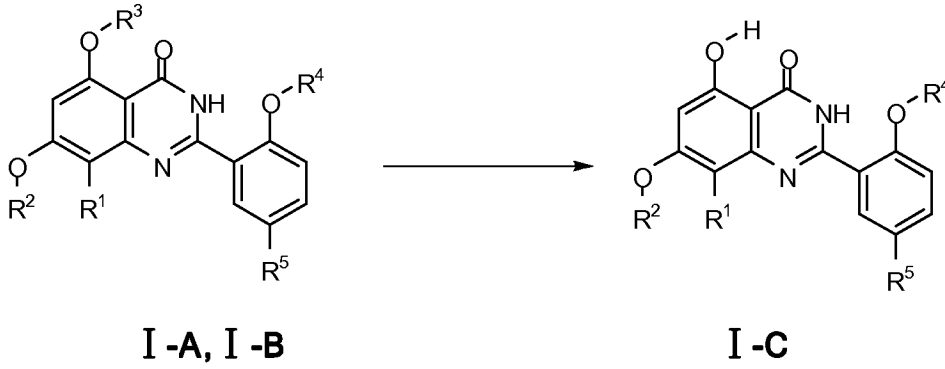
当  $R^1$  为卤素,  $R^3$  不为 H,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  如权利要求 1 中的定义时 (I-A), 由 II 环和得到;



当  $R^1$  不为卤素,  $R^3$  不为 H,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  如权利要求 1 中的定义时, 可由 I-A 中的化合物与烃基金属试剂反应得到 I-B;

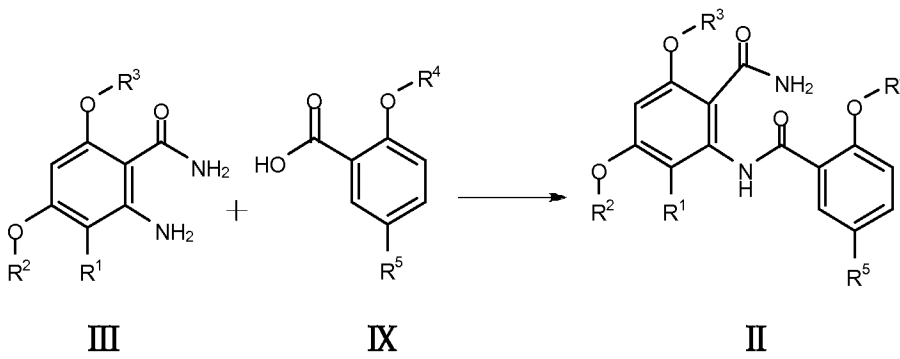


当  $R^3$  为 H,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  如权利要求 1 中的定义时, 可由其相应的第一类部分式 I-A 或 I-B 中的化合物与去烷基化试剂反应得到 I-C。



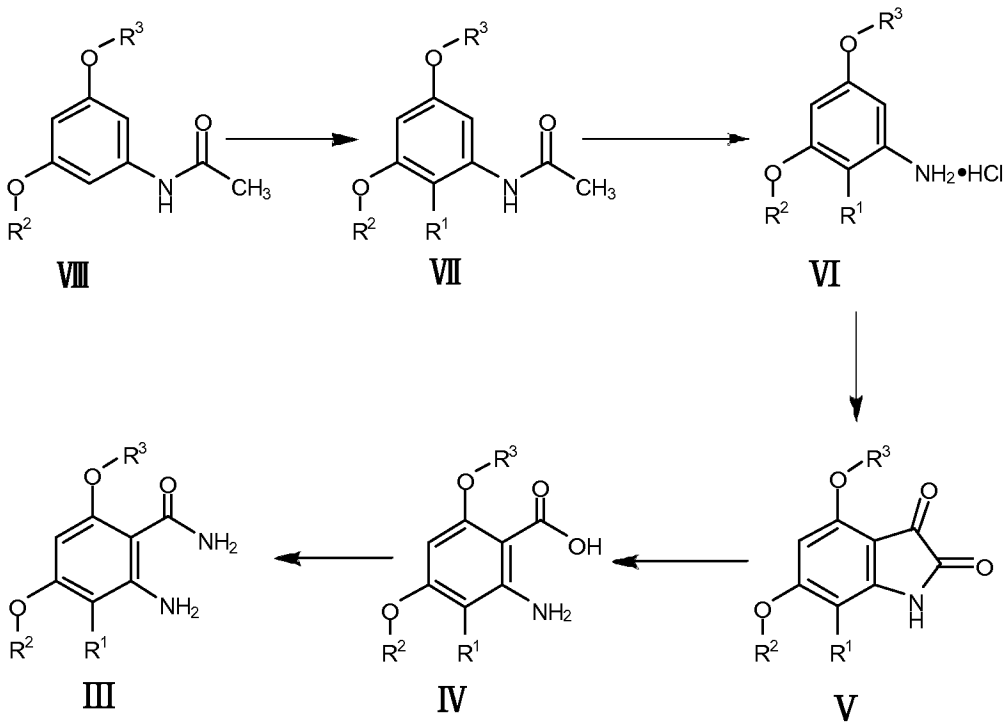
11. 根据权利要求 10 所述的制备方法, 其特征在于:

**II** 通过如下反应制得:

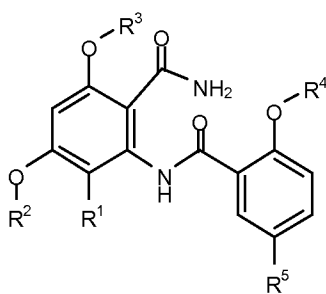


12. 根据权利要求 11 所述的制备方法, 其特征在于:

**III** 通过如下反应制得:



## 13. 式 II 所示化合物



II

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 如权利要求 1 中的定义。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001859

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

**See extra sheet**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRS, WPI,PAJ,EPODOC,STN: structure search and PDE, quinazolino+, phosphodiesterase

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X         | CN1134417A(BAYER AG), 30 October1996(30.10.1996), the whole document, especially the claims and the examples.              | 1-13                  |
| X         | WO93/12095A1(PFIZER LTD), 24 June 1993(24.06.1993), the whole document, especially the claims and the examples.            | 1-13                  |
| X         | EP0371731A2(SMITH KLINE FRENCH LAB), 06 June 1990(06.06.1990), the whole document, especially the claims and the examples. | 1-13                  |
| X         | JP08104679A(TAISHO PHARM CO LTD), 23 April 1996(23.04.1996), the whole document, especially the claims and the examples.   | 1-13                  |
| A         | EP1199070A2(PFIZER LTD), 24 April 2002(24.04.2002), the whole document   | 1-13                  |
| A         | EP1022026A2(PFIZER LTD), 26 July 2000(26.07.2000), the whole document  | 1-13                  |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

|  |  |
|--|--|
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;”document member of the same patent family</p> |
|--|--|

Date of the actual completion of the international search  
29 December 2008(29.12.2008)

Date of mailing of the international search report  
**05 Feb. 2009 (05.02.2009)**

Name and mailing address of the ISA/CN  
The State Intellectual Property Office, the P.R.China  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China  
100088  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer  
**LI Jie**  
Telephone No. (86-10)62084368

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2008/001859

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|---|------------------|---------------|------------------|
| CN1134417A                              | 30.10.1996       | FI960227A     | 20.07.1996       |
|   |                  | CA2167345A    | 20.07.1996       |
|   |                  | NO960222A     | 22.07.1996       |
|   |                  | NO307513B     | 17.04.2000       |
|   |                  | PL312352A     | 22.07.1996       |
|   |                  | EP0722937A    | 24.07.1996       |
|   |                  | AU4098096A    | 25.07.1996       |
|   |                  | DE19501481A   | 25.07.1996       |
|   |                  | BG100293A     | 31.07.1996       |
|   |                  | SK7796A       | 07.08.1996       |
|   |                  | CZ9600167A    | 14.08.1996       |
|   |                  | EE9600019A    | 15.08.1996       |
|   |                  | TR960705A     | 21.08.1996       |
|   |                  | ZA9600397A    | 28.08.1996       |
|   |                  | MA23780A      | 01.10.1996       |
|   |                  | JP8253457A    | 01.10.1996       |
|   |                  | NZ280831A     | 28.10.1996       |
|   |                  | SG34377A      | 06.12.1996       |
|   |                  | HU9600114A    | 30.12.1996       |
|   |                  | BR9600148A    | 06.01.1998       |
| US5721238A                              | 24.02.1998       |               |                  |
| HR960004A                               | 28.02.1996       |               |                  |
| AU704102B                               | 15.04.1999       |               |                  |
| IL116770A                               | 31.08.2000       |               |                  |
| IN184956A                               | 07.10.2000       |               |                  |
| RU2158733C                              | 10.11.2000       |               |                  |
| RO117451B                               | 29.03.2002       |               |                  |
| WO93/12095A1                            | 24.06.1993       | CA2122360A    | 24.06.1993       |
|   |                  | FI942769A     | 10.06.1993       |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2008/001859

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family  | Publication Date |
|---|------------------|----------------|------------------|
|   |                  | FI114023B      | 30.07.2004       |
|   |                  | EP0628032A     | 14.12.1994       |
|   |                  | JP7502029T     | 02.03.1995       |
|   |                  | US5482941A     | 09.01.1996       |
|   |                  | JP2525126B2    | 14.08.1996       |
|   |                  | AT166052T      | 15.05.1998       |
|   |                  | ES2114952T     | 16.06.1998       |
|   |                  | DE69225500T    | 10.09.1998       |
|   |                  | DK628032T      | 07.10.1998       |
| EP0371731A2                             | 06.06.1990       | PT92437A       | 31.05.1990       |
|   |                  | DK602589A      | 31.05.1990       |
|   |                  | CA2003690A     | 31.05.1990       |
|   |                  | AU4541689A     | 07.06.1990       |
|   |                  | JP2193983A     | 31.07.1990       |
|   |                  | ZA8909101A     | 26.09.1990       |
|   |                  | US5147875A     | 15.09.1992       |
|   |                  | AU630638B      | 05.11.1992       |
|   |                  | AT104665T      | 15.05.1994       |
|   |                  | DE68914793T    | 18.08.1994       |
| JP08104679A                             | 23.04.1996       | JP3702493B2    | 05.10.2005       |
| EP1199070A2                             | 24.04.2002       | CA2359383A     | 20.04.2002       |
|   |                  | KR20020031062A | 26.04.2002       |
|   |                  | AU8152301A     | 02.05.2002       |
|   |                  | HU0104406A     | 29.07.2002       |
|   |                  | JP2002220346A  | 09.08.2000       |
|   |                  | JP3842104B2    | 08.11.2006       |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2008/001859

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family  | Publication Date |
|---|------------------|----------------|------------------|
|   |                  | US2003018037A  | 23.01.2003       |
|   |                  | US6743799B     | 01.06.2004       |
|   |                  | US2003018036A  | 23.01.2003       |
|   |                  | US6548508B     | 15.04.2003       |
|   |                  | ZA200108617A   | 22.04.2003       |
|   |                  | US2004167095A  | 26.08.2004       |
|   |                  | NZ514947A      | 24.03.2005       |
| EP1022026A2                             | 26.07.2000       | CA2290766A     | 30.05.2000       |
|   |                  | AU6178899A     | 01.06.2000       |
|   |                  | JP2000159672A  | 13.06.2000       |
|   |                  | KR20000035774A | 26.06.2000       |
|   |                  | HU9904434A     | 28.08.2000       |
|   |                  | US6225315B     | 01.05.2001       |
|   |                  | ZA9907371A     | 29.05.2001       |
|   |                  | NZ515501A      | 29.08.2003       |
|   |                  | AU767452B      | 13.11.2003       |
|   |                  | AU2004200573A  | 11.03.2004       |
|   |                  | AU2004200573B  | 08.02.2007       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001859

### CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D239/91(2006.01) i  
C07C237/42(2006.01) n  
A61K31/517(2006.01) n  
A61K31/505(2006.01) n  
A61P15/14(2006.01) n  
A61P15/00(2006.01) n  
A61P9/12(2006.01) n  
A61P27/06(2006.01) n  
A61P29/00(2006.01) n  
A61P11/08(2006.01) n  
A61P13/08(2006.01) n  
A61P13/10(2006.01) n

国际检索报告

国际申请号  
**PCT/CN2008/001859**

**A. 主题的分类**

参见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

**B. 检索领域**

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CPRS, WPI, PAJ, EPODOC, STN: 结构检索, 磷酸二酯酶, 喹唑啉酮, PDE, quinzolino+, phosphodiesterase

**C. 相关文件**

| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落   | 相关的权利要求 |
|------|---|---------|
| X    | CN1134417A(拜尔公司), 30.10 月 1996(30.10.1996), 全文, 特别是权利要求和实施例                   | 1-13    |
| X    | WO93/12095A1(PFIZER LTD), 24.6 月 1993(24.06.1993), 全文, 特别是权利要求和实施例            | 1-13    |
| X    | EP0371731A2(SMITH KLINE FRENCH LAB), 06.6 月 1990(06.06.1990), 全文, 特别是权利要求和实施例 | 1-13    |
| X    | JP08104679A(大正制药株式会社), 23.4 月.1996(23.04.1996), 全文, 特别是权利要求和实施例               | 1-13    |
| A    | EP1199070A2(PFIZER LTD), 24.4 月.2002(24.04.2002), 全文                          | 1-13    |
| A    | EP1022026A2(PFIZER LTD), 26.7 月 2000(26.07.2000), 全文                          | 1-13    |

其余文件在 C 栏的续页中列出。

见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期  
29.12 月 2008(29.12.2008)

国际检索报告邮寄日期  
**05.2 月 2009 (05.02.2009)**

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)  
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088  
传真号: (86-10)62019451

受权官员  
**李捷**  
电话号码: (86-10) **62084368**

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2008/001859**

| 检索报告中引用的<br>专利文件 | 公布日期       | 同族专利        | 公布日期       |
|------------------|------------|-------------|------------|
| CN1134417A       | 30.10.1996 | FI960227A   | 20.07.1996 |
|                  |            | CA2167345A  | 20.07.1996 |
|                  |            | NO960222A   | 22.07.1996 |
|                  |            | NO307513B   | 17.04.2000 |
|                  |            | PL312352A   | 22.07.1996 |
|                  |            | EP0722937A  | 24.07.1996 |
|                  |            | AU4098096A  | 25.07.1996 |
|                  |            | DE19501481A | 25.07.1996 |
|                  |            | BG100293A   | 31.07.1996 |
|                  |            | SK7796A     | 07.08.1996 |
|                  |            | CZ9600167A  | 14.08.1996 |
|                  |            | EE9600019A  | 15.08.1996 |
|                  |            | TR960705A   | 21.08.1996 |
|                  |            | ZA9600397A  | 28.08.1996 |
|                  |            | MA23780A    | 01.10.1996 |
|                  |            | JP8253457A  | 01.10.1996 |
|                  |            | NZ280831A   | 28.10.1996 |
|                  |            | SG34377A    | 06.12.1996 |
|                  |            | HU9600114A  | 30.12.1996 |
|                  |            | BR9600148A  | 06.01.1998 |
| US5721238A       | 24.02.1998 |             |            |
| HR960004A        | 28.02.1996 |             |            |
| AU704102B        | 15.04.1999 |             |            |
| IL116770A        | 31.08.2000 |             |            |
| IN184956A        | 07.10.2000 |             |            |
| RU2158733C       | 10.11.2000 |             |            |
| RO117451B        | 29.03.2002 |             |            |
| WO93/12095A1     | 24.06.1993 | CA2122360A  | 24.06.1993 |
|                  |            | FI942769A   | 10.06.1993 |
|                  |            | FI114023B   | 30.07.2004 |
|                  |            | EP0628032A  | 14.12.1994 |
|                  |            | JP7502029T  | 02.03.1995 |
|                  |            | US5482941A  | 09.01.1996 |
|                  |            | JP2525126B2 | 14.08.1996 |
|                  |            | AT166052T   | 15.05.1998 |
|                  |            | ES2114952T  | 16.06.1998 |
|                  |            | DE69225500T | 10.09.1998 |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2008/001859**

| 检索报告中引用的<br>专利文件 | 公布日期       | 同族专利           | 公布日期       |
|------------------|------------|----------------|------------|
|                  |            | DK628032T      | 07.10.1998 |
| EP0371731A2      | 06.06.1990 | PT92437A       | 31.05.1990 |
|                  |            | DK602589A      | 31.05.1990 |
|                  |            | CA2003690A     | 31.05.1990 |
|                  |            | AU4541689A     | 07.06.1990 |
|                  |            | JP2193983A     | 31.07.1990 |
|                  |            | ZA8909101A     | 26.09.1990 |
|                  |            | US5147875A     | 15.09.1992 |
|                  |            | AU630638B      | 05.11.1992 |
|                  |            | AT104665T      | 15.05.1994 |
|                  |            | DE68914793T    | 18.08.1994 |
| JP08104679A      | 23.04.1996 | JP3702493B2    | 05.10.2005 |
| EP1199070A2      | 24.04.2002 | CA2359383A     | 20.04.2002 |
|                  |            | KR20020031062A | 26.04.2002 |
|                  |            | AU8152301A     | 02.05.2002 |
|                  |            | HU0104406A     | 29.07.2002 |
|                  |            | JP2002220346A  | 09.08.2000 |
|                  |            | JP3842104B2    | 08.11.2006 |
|                  |            | US2003018037A  | 23.01.2003 |
|                  |            | US6743799B     | 01.06.2004 |
|                  |            | US2003018036A  | 23.01.2003 |
|                  |            | US6548508B     | 15.04.2003 |
|                  |            | ZA200108617A   | 22.04.2003 |
|                  |            | US2004167095A  | 26.08.2004 |
|                  |            | NZ514947A      | 24.03.2005 |
| EP1022026A2      | 26.07.2000 | CA2290766A     | 30.05.2000 |
|                  |            | AU6178899A     | 01.06.2000 |
|                  |            | JP2000159672A  | 13.06.2000 |
|                  |            | KR20000035774A | 26.06.2000 |
|                  |            | HU9904434A     | 28.08.2000 |
|                  |            | US6225315B     | 01.05.2001 |
|                  |            | ZA9907371A     | 29.05.2001 |
|                  |            | NZ515501A      | 29.08.2003 |
|                  |            | AU767452B      | 13.11.2003 |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2008/001859**

| 检索报告中引用的<br>专利文件 | 公布日期 | 同族专利          | 公布日期       |
|------------------|------|---------------|------------|
|                  |      | AU2004200573A | 11.03.2004 |
|                  |      | AU2004200573B | 08.02.2007 |

主题的分类

C07D239/91(2006.01) i  
C07C237/42(2006.01) n  
A61K31/517(2006.01) n  
A61K31/505(2006.01) n  
A61P15/14(2006.01) n  
A61P15/00(2006.01) n  
A61P9/12(2006.01) n  
A61P27/06(2006.01) n  
A61P29/00(2006.01) n  
A61P11/08(2006.01) n  
A61P13/08(2006.01) n  
A61P13/10(2006.01) n