

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480033569.2

[51] Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 12 月 20 日

[11] 公开号 CN 1882573A

[22] 申请日 2004.9.14

[21] 申请号 200480033569.2

[30] 优先权

[32] 2003.9.16 [33] EP [31] 03292279.1

[86] 国际申请 PCT/GB2004/003931 2004.9.14

[87] 国际公布 WO2005/026151 英 2005.3.24

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.15

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 R·H·布拉德伯里

L·F·A·亨内奎恩

J·G·凯特尔 B·C·巴拉姆

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 赵苏林

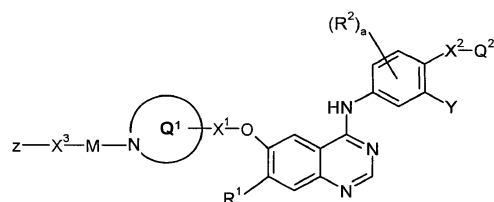
权利要求书 20 页 说明书 159 页

[54] 发明名称

作为酪氨酸激酶抑制剂的喹唑啉衍生物

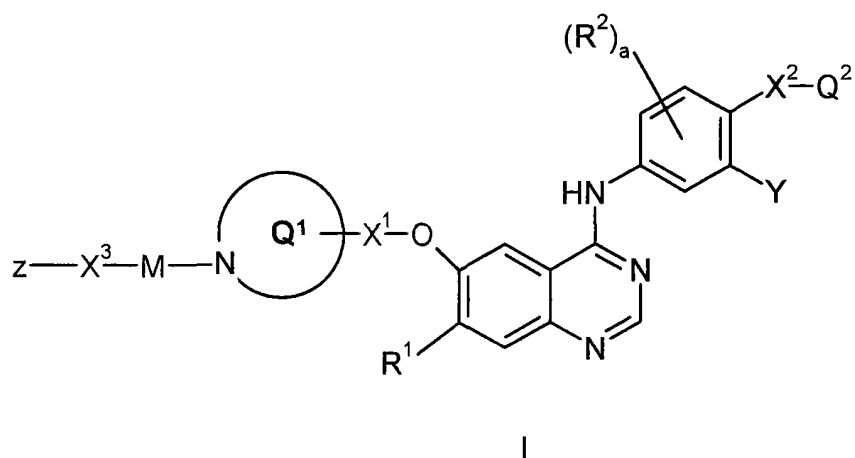
[57] 摘要

一种式(I)的喹唑啉衍生物,其中所述取代基如在说明书中所定义,它用于在温血动物例如人中产生抗-增殖作用,所述抗-增殖作用单独或部分通过抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶而产生。



(I)

1. 一种式I的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐:



其中:

R^1 选自氢、羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基,

且其中 R^1 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开: O、S、SO、SO₂、N(R³)、CO、CON(R³)、N(R³)CO、SO₂N(R³)和 N(R³)SO₂, 其中 R³ 为氢或(1-6C)烷基,

且其中 R^1 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选在所述 CH₂ 或 CH₃ 基团的每一个上具有一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自下列的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、氧代、硫代、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基;

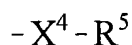
Y 选自氢、卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

a 是 0、1、2、3 或 4;

每个 R^2 可以相同或不同, 选自卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

X^2 为直接键或选自 O、S、 $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$ 、SO、 SO_2 、 $N(R^4)$ 、CO 和 $N(R^4)C(R^4)_2$, 其中每个 R^4 可以相同或不同, 选自氢或(1-6C)烷基, 且 Q^2 为芳基或杂芳基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基氧基、(2-6C)炔基氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基, 以及下式的基团:



其中 X^4 为直接键或选自 O、CO 和 $N(R^6)$, 其中 R^6 为氢或(1-6C)烷基, 且 R^5 为卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)

烷基、氨磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基,

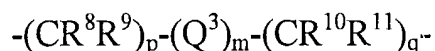
且其中 $-X^2-Q^2$ 中任何 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 上任选携带一个或多个(例如1、2或3)卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基]的取代基;

X^1 为直接键或 $C(R^7)_2$, 其中每个 R^7 可以相同或不同, 选自氢和(1-4C)烷基;

环 Q^1 为4、5、6或7元饱和或部分不饱和杂环基, 所述杂环基含有1个氮杂原子且任选含有1或2个选自O、S和N的另外的杂原子, 且该环通过环碳原子连接于基团 X^1 ;

M选自CO和 SO_2 ;

X^3 为下式的基团:

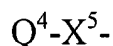


其中m为0或1, p为0、1、2、3或4, 且q为0、1、2、3或4,

R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自可以相同或不同, 选自氢和(1-6C)烷基, 和

Q^3 选自(3-7C)亚环烷基和(3-7C)亚环烯基;

Z选自氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基, 以及下式的基团:



其中 X^5 为直接键或选自O、 $N(R^{12})$ 、 SO_2 和 $SO_2N(R^{12})$, 其中 R^{12} 为氢或(1-6C)烷基, 且 Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基,

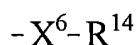
条件是当 X^5 为直接键时, Q^4 为杂环基,

且条件是当m、p和q均为0时，则Z为杂环基，

且其中在Z取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开：O、S、SO、SO₂、N(R¹³)、CO、-C=C-和-C≡C-，其中R¹³为氢或(1-6C)烷基，

且其中在任何Z、X¹或X³基团中的任何CH₂或CH₃基团，而非杂环基环中的CH₂基团，任选在每个所述CH₂或CH₃基团上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基：羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基，

且其中由Q¹表示的或在Z取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基，所述取代基可以是相同或不同的，选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、硫基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基以及选自下式的基团：



其中X⁶为直接键或选自O、CO、SO₂和N(R¹⁵)，其中R¹⁵为氢或(1-4C)烷基，和R¹⁴为卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基，

且其中由Q¹表示的或在Z取代基中的任何杂环基任选携带1或2个氧代或硫代取代基。

2. 一种如在权利要求1中所定义的式I的喹唑啉衍生物，其中R¹

选自氢、羟基和(1-6C)烷氧基,

且其中 R^1 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开: O、S、SO、SO₂、N(R³)、CO、CON(R³)、N(R³)CO、SO₂N(R³)和 N(R³)SO₂, 其中 R³ 为氢或(1-6C)烷基,

其中 R^1 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选在每个所述 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基, 或选自下列的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、氧代基、硫代、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基。

3. 一种如在权利要求 1 中所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中当 X² 为 CO 或 SO 时, 则 M 不是 CO。

4. 一种如在权利要求 1 或 3 中所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 R^1 选自氢、(1-6C)烷氧基、环丙基-(1-4C)烷氧基、环丁基-(1-4C)烷氧基、环戊基-(1-4C)烷氧基和环己基-(1-6C)烷氧基,

且其中 R^1 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选在每个所述 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个氟代或氯代取代基, 或选自以下的取代基: 羟基、甲氧基和乙氧基。

5. 一种如在权利要求 4 中所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 R^1 选自氢、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基甲氧基、2-羟基乙氧基、2-氟代乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、2,2-二氟乙氧基和 2,2,2-三氟乙氧基。

6. 一种如在权利要求 4 中所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 R^1 选自氢和(1-3C)烷氧基。

7. 一种如在权利要求 6 中所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 R^1

为氢。

8. 一种如在权利要求6中所定义的式I的喹唑啉衍生物, 其中 R^1 为甲氧基。

9. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式I的喹唑啉衍生物, 其中Y选自氢、卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基和(2-4C)炔基。

10. 一种如在权利要求9中所定义的式I的喹唑啉衍生物, 其中Y选自氢、氟代基、氯代基、甲基、甲氧基和乙炔基。

11. 一种如在权利要求9中所定义的式I的喹唑啉衍生物, 其中Y为卤代基。

12. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式I的喹唑啉衍生物, 其中a为0。

13. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式I的喹唑啉衍生物, 其中 X^2 选自O、S和 $OC(R^4)_2$, 其中每个 R^4 独立为氢或(1-4C)烷基。

14. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式I的喹唑啉衍生物, 其中 X^2 选自O、S和 OCH_2 。

15. 一种如在权利要求14中所定义的式I的喹唑啉衍生物, 其中 X^2 为O。

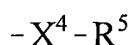
16. 一种如在权利要求14中所定义的式I的喹唑啉衍生物, 其中 X^2 为S。

17. 一种如在权利要求14中所定义的式I的喹唑啉衍生物, 其中 X^2 为 OCH_2 。

18. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式I的喹唑啉衍生物, 其中 Q^2 选自苯基和5-或6-元单环杂芳环, 所述环包含1、2或3个独立选自氧、氮和硫的杂原子,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基氧基、(2-6C)炔基氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)

烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基，以及下式的基团：



其中 X^4 为直接键或选自 O、CO 和 $N(R^6)$ ，其中 R^6 为氢或(1-6C)烷基，且 R^5 为卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基，

且其中 Q^2 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基：羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基]。

19. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式 I 的喹唑啉衍生物，其中 Q^2 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基、1H-咪唑基、1H-吡唑基、1,3-噁唑基和异噁唑基，

且其中 Q^2 任选携带一个或多个取代基，所述取代基可以相同或不同，如在权利要求 18 中所定义。

20. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 Q^2 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基和 1H-咪唑基, 且其中 Q^2 任选携带一个或多个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在权利要求 18 中所定义。

21. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 Q^2 选自苯基、2-吡啶基和 2-吡嗪基, 且其中 Q^2 任选携带 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、氰基、硝基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基。

22. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 Q^2 选自 2-吡啶基、6-甲基-吡啶-3-基、3-氟代苯基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基和 1-甲基-1H-咪唑-2-基。

23. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 X^1 选自直接键和 CH_2 。

24. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 Q^1 选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫吗啉基,

且其中 Q^1 通过环碳原子连接于基团 X^1-O ,

且其中 Q^1 任选携带一个或多个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基、三氟甲基、羟基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基,

且其中 Q^1 中的任何杂环基任选具有氧代取代基。

25. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 Q^1 选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基,

且其中 Q^1 通过环碳原子连接于基团 X^1-O ,

且其中 Q^1 任选携带一个或多个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基、三氟甲基、羟基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基,

且其中 Q^1 中的任何杂环基任选具有氧代取代基。

26. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 Q^1 选自氮杂环丁烷-3-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-3-基或哌啶-4-基,

且其中 Q^1 任选携带一个或多个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基,

且其中 Q^1 中的任何杂环基任选具有氧代取代基。

27. 一种如在权利要求 1-26 中任一项所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 M 为 CO。

28. 一种如在权利要求1-26中任一项所定义的式I的喹唑啉衍生物, 其中M为SO₂。

29. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 X^3 为式-(CR⁸R⁹)_q-的基团, q 为 1、2、3 或 4, 每个 R⁸ 和 R⁹ 可以相同或不同, 选自氢和(1-6C)烷基,

且其中 X^3 基团中的任何CH₂或CH₃基团任选在每个所述CH₂或CH₃基团上携带一个或多个卤代取代基,

且其中 X^3 取代基中的任何 CH₂ 基团(其连接于 2 个碳原子)或任何 CH₃ 基团(其连接于 1 个碳原子)任选在每个所述 CH₂ 或 CH₃ 基团上携带选自以下的取代基: 羟基和(1-6C)烷氧基。

30. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 X^3 选自式-(CR⁸R⁹)-、-(CR⁸R⁹CH₂)-、-(CR⁸R⁹CH₂CH₂)-、-(CH₂CR⁸R⁹)-和-(CH₂CH₂CR⁸R⁹)-,

每个 R⁸ 和 R⁹ 可以相同或不同, 选自氢和(1-6C)烷基, 条件是 X^3 中的至少一个 R⁸ 或 R⁹ 基团为(1-6C)烷基,

且其中 X^3 基团中的任何CH₂或CH₃基团任选在每个所述CH₂或CH₃基团上携带一个或多个卤代取代基,

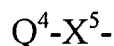
且其中 X^3 取代基中的任何 CH₂ 基团(其连接于 2 个碳原子)或任何

CH₃基团(其连接于1个碳原子)任选在每个所述CH₂或CH₃基团上携带选自以下的取代基: 羟基和(1-6C)烷氧基。

31. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式I的喹唑啉衍生物, 其中X³选自式-(CH₂)_q-的基团, 其中q为1、2或3。

32. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式I的喹唑啉衍生物, 其中X³为-CH₂-。

33. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式I的喹唑啉衍生物, 其中Z选自氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基, 以及下式的基团:



其中X⁵为直接键或选自O、N(R¹²)、SO₂和SO₂N(R¹²), 其中R¹²为氢或(1-6C)烷基, 且Q⁴为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基,

条件是当X⁵为直接键时, Q⁴为杂环基,

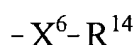
且条件是当m、p和q均为0时, 则Z为杂环基,

且其中在Z取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开: O、S、SO、SO₂、N(R¹³)、CO、-C=C-和-C≡C-, 其中R¹³为氢或(1-6C)烷基,

且其中在Z基团中的任何CH₂或CH₃基团, 而不是杂环基环中的CH₂基团, 任选在每个所述CH₂或CH₃基团上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和N-(1-6C)烷基-(1-6C)

烷基磺酰基氨基,

且其中在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基以及选自下式的基团:



其中 X^6 为直接键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R¹⁵), 其中 R¹⁵ 为氢或 (1-4C)烷基, 和 R¹⁴ 为卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

且其中在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代或硫代取代基。

34. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 Z 选自氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、羟基-(2-6C)烷基氨基、(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-[羟基-(2-6C)烷基]-N-(1-6C)烷基氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-(1-6C)烷基氨基、二-[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、二-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、(1-6C)烷氧基、羟基-(2-6C)烷氧基和(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷氧基。

35. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式 I 的喹唑啉衍生物, 其中 Z 选自氢、羟基、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、氨基、甲氨基、乙氨基、N-(2-羟基乙基)氨基、N-(2-甲氧基乙基)氨基、二甲氨基、N-甲基-N-乙氨基、二-乙氨基、N-(2-羟基乙基)-N-甲氨基、N-(2-羟基乙基)-N-乙氨基、N,N-二-(2-羟基乙基)氨基、N-(2-甲氧基乙基)-N-甲氨基、N-(2-甲氧基乙基)-N-乙氨基、吡咯烷-1-基、哌啶子基、哌嗪-1-基、吗啉代、四氢呋喃基和四氢吡喃基,

且其中在Z中的任何杂环基任选携带1或2个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基。

36. 一种如在前述权利要求中任一项所定义的式I的喹唑啉衍生物, Z选自氢、羟基和二甲氨基。

37. 一种喹唑啉衍生物, 其选自一个或多个以下的化合物:

- 1) 2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;
- 2) 2-((2S)-2-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-基)-2-氧代乙醇;
- 3) N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-((2S)-1-[(二甲氨基)乙酰基]吡咯烷-2-基)甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 4) N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-((3S)-1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-3-基)氧基喹唑啉-4-胺;
- 5) 2-((3S)-3-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-基)-2-氧代乙醇;
- 6) 2-((3S)-3-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基)-2-氧代乙醇;
- 7) N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- 8) N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- 9) N-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- 10) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-{4-[(3-氟代苄基)氧基]-3-甲氧基苯基}喹唑啉-4-胺;
- 11) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;

- 12) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[3-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 13) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-{4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 14) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-{4-[(3-氟代苄基)氧基]-3-甲氧基苯基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 15) N-{3-氟代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 16) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 17) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[3-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 18) N-[3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 19) N-[3-氟代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 20) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 21) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[3-甲氧基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 22) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[4-(3-氟代苄基氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 23) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[3-甲氧基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 24) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 25) N-[3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-{[1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基] 甲氧基}喹唑啉-4-胺;

- 26) 2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;
- 27) 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 28) 2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;
- 29) 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-N-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 30) 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 31) 2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;
- 32) 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-N-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 33) N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 34) N-{3-乙炔基-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-7-甲氧基-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 35) 7-甲氧基-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}-N-[4-(1,3-噻唑-2-基硫代)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 36) N-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 37) N-{3-氟代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基}-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 38) N-{3-氯代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基}-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 39) 6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}-N-[4-(1,3-噻唑-2-基硫代)苯基]喹唑啉-4-胺;

- 40) *N*-{3-氟代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基}-7-甲氧基-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 41) 2-(4-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇;
- 42) 2-{3-[(4-{[3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]氮杂环丁烷-1-基}-2-氧代乙醇; 和
- 43) 2-(3-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-6-基]氧基}氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙醇;
- 或其药学上可接受的盐。

38. 一种药用组合物, 它包含如权利要求 1-37 中任一项定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 以及与之混合的药学上可接受的稀释剂或载体。

39. 一种如权利要求 1-37 中任一项定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 它用作药物。

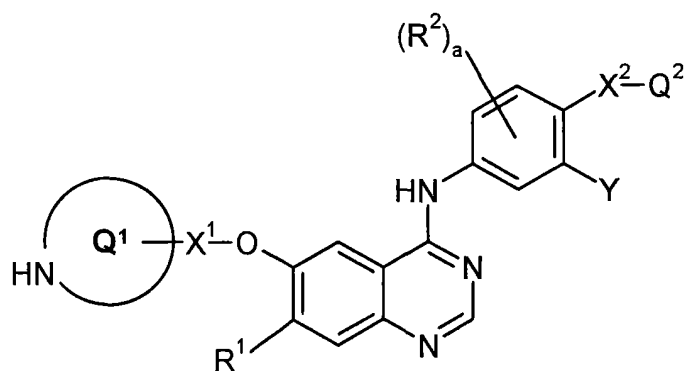
40. 一种如权利要求 1-37 中任一项定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 它用于在温血动物例如人中产生抗-增殖作用, 所述抗-增殖作用是单独或部分通过抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶而产生的。

41. 一种如权利要求 1-37 中任一项定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 它用于在温血动物例如人中产生 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制作用。

42. 一种如权利要求 1-37 中任一项定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐, 它用于在温血动物例如人中产生选择性 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制作用。

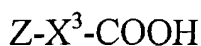
43. 一种制备如权利要求 1 中所定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐的方法, 它包括:

方法(a) 为制备其中 M 为 CO 的式 I 化合物, 可方便地在合适的碱的存在下, 使式 II 的喹唑啉:



II

其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 a 、 Q^1 和 Q^2 具有在权利要求1中所定义的任何意义，除了在必要时保护任何官能团外，与式III的羧酸或其活性衍生物偶合：

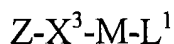


III

其中 Z 和 X^3 具有在权利要求1中所定义的任何意义，除了在必要时保护任何官能团外；

或

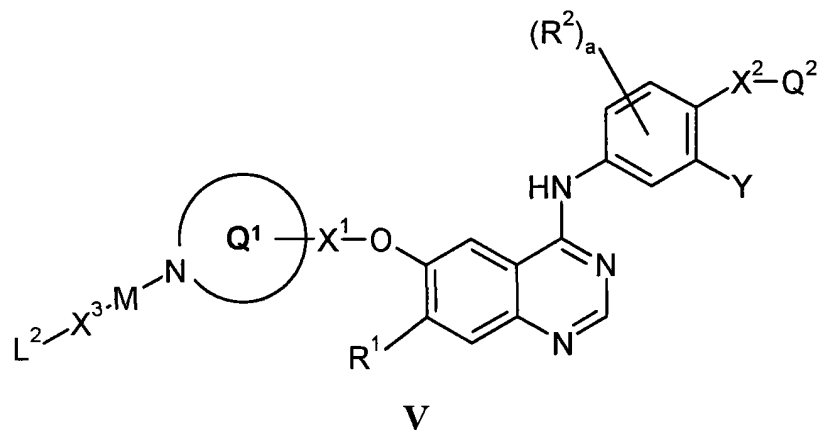
方法(b) 可方便地在合适的碱的存在下，使如在上面方法(a)中所定义的式II的喹唑啉与式IV的化合物反应：



IV

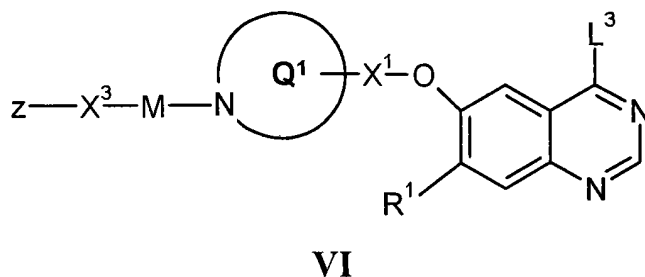
其中 L^1 为可置换基团，而 Z 、 X^3 和 M 具有在权利要求1中所定义的任何意义，除了在必要时保护任何官能团外；或

方法(c) 为了制备其中 Z 通过氮原子连接于 X^3 的那些式I化合物，可方便地在合适的碱的存在下，使式V的化合物：

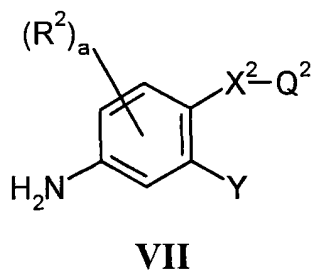


其中 L^2 为可置换基团, 而 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y 、 M 、 a 、 Q^1 和 Q^2 具有在权利要求 1 中所定义的任何意义, 除了在必要时保护任何官能团外, 与式 ZH 化合物反应, 其中 Z 如在权利要求 1 中所定义, 除了在必要时保护任何官能团外; 或

方法(d) 可方便地在合适的碱的存在下, 使式 VI 的喹唑啉:



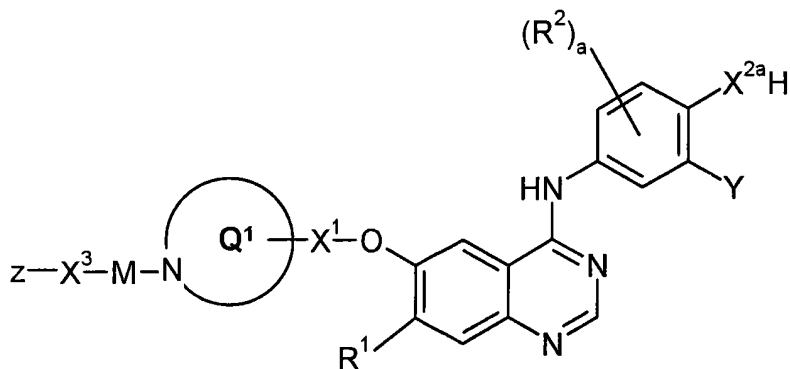
其中 L^3 为可置换基团, 且 R^1 、 X^1 、 X^3 、 Z 和 Q^1 具有在权利要求 1 中所定义的任何意义, 除了在必要时保护任何官能团外, 与式 VII 的化合物反应:



其中 R^2 、 a 、 X^2 、 Q^2 和 Y 具有在权利要求 1 中所定义的任何意义, 除了在必要时保护任何官能团外; 或

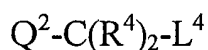
方法(e) 为了制备这样的式 I 化合物, 其中 X^2 为 $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$

或 $N(R^4)C(R^4)_2$, 可方便地在合适的碱的存在下, 使式 VIII 的喹唑啉:



VIII

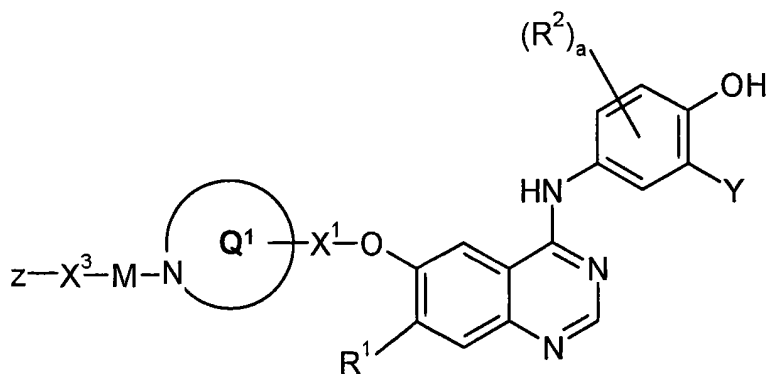
其中 X^{2a} 为 O、S 或 $N(R^4)$ 和 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、M、Z、Y、a 和 Q^1 具有在权利要求 1 中所定义的任何意义, 除了在必要时保护任何官能团外, 与式 IX 的化合物反应:



IX

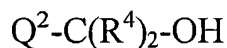
其中 L^4 为合适的可置换基团, 且 Q^2 和 R^4 具有在权利要求 1 中所定义的任何意义, 除了在必要时保护任何官能团外; 或

方法(f) 为了制备其中 X^2 为 $OC(R^4)_2$ 的式 I 化合物, 使式 X 的喹唑啉:



X

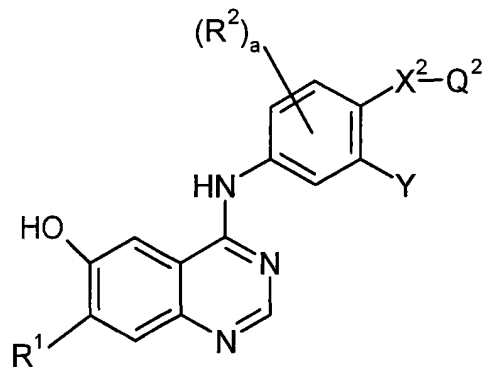
其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、M、Z、Y、a 和 Q^1 具有在权利要求 1 中限定的任何含义, 除了在必要时保护任何官能团外, 与式 XI 的醇偶合:



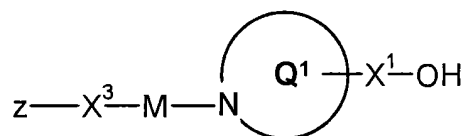
XI

其中 Q^2 和 R^4 具有在权利要求 1 中限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团外); 或

方法(g) 使式 **XII** 的喹唑啉化合物:

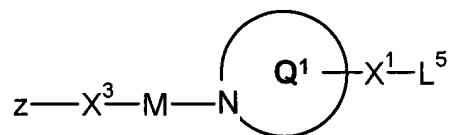
**XII**

其中 R^1 、 R^2 、 X^2 、 a 和 Y 具有在权利要求 1 中的任何含义, 除了在必要时保护任何官能团外, 与式 **XIII** 的醇偶合:

**XIII**

其中 X^1 、 X^3 、 M 、 Z 和 Q^1 具有在权利要求 1 中限定的任何含义, 除了在必要时保护任何官能团外; 或

方法(h) 可方便地在合适的碱的存在下, 使如在方法(g)中所定义的式 **XII** 的喹唑啉与式 **XIV** 的化合物反应

**XIV**

其中 L^5 为可置换基团, 且 X^1 、 X^3 、 M 、 Z 和 Q^1 具有在权利要求 1 中限定的任何含义, 除了在必要时保护任何官能团外;

并且此后, 如果必要:

(i) 将一种式 I 的喹唑啉衍生物转化为另一种式 I 的喹唑啉衍生物;

-
- (ii) 通过常规方法除去存在的任何保护基团;
 - (iii) 形成药学上可接受的盐。

作为酪氨酸激酶抑制剂的喹唑啉衍生物

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

目前多种治疗因细胞增殖的异常调节所引起的疾病(如牛皮癣和癌症)的方案均采用了抑制DNA合成和细胞增殖的化合物。迄今为止，用于此类治疗的化合物一般对各种细胞都有毒性，但是它们对于快速分化细胞如肿瘤细胞的增强作用可能是有益的。目前正研制开发这些细胞毒性的抗肿瘤药物的其它方法，例如细胞信号传导途径的选择性抑制剂。这些类型的抑制剂可能具有对抑制肿瘤细胞呈现出增强选择性作用的效能，因而可能降低具有不需要的副作用的疗法的可能性。

真核细胞对许多不同的细胞外信号不断地作出反应，这些信号能够使机体内的各细胞之间沟通(communication)。这些信号调节细胞中的广泛的物理应答，包括增殖、分化、细胞凋亡和移动(motility)。细胞外信号采取各种不同的可溶性因子的形式，包括生长因子以及旁分泌因子和内分泌因子。通过与特异性跨膜受体结合，这些配体使细胞外信号与细胞内信号传导途径相联系，因而使信号传导跨过质膜，并使各细胞对其细胞外信号产生应答。许多这些信号的传导过程利用蛋白的磷酸化的可逆过程，而蛋白的磷酸化参与促进这些不同的细胞应答。靶蛋白的磷酸化状态受特异性激酶和磷酸酶的调节，所述激酶和磷酸酶负责由哺乳动物基因组编码的所有蛋白中的约三分之一的蛋白的调节。由于磷酸化是信号传导过程中的重要调

节机制, 因此, 在这些细胞内途径中的畸变引起异常的细胞生长和分化, 由此促使细胞转化也就不足为奇了(见 Cohen 等, *Curr Opin Chem Biol*, 1999, 3, 459-465 的评述)。

现已普遍知道, 许多此类酪氨酸激酶因产生突变而为组成型活性形式和/或在过度表达时引起多种人细胞转化。激酶的这些突变的和过度表达的形式存在于大部分的人类肿瘤中(见 Kolibaba 等, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248 的评述)。由于酪氨酸激酶在多种组织的增生和分化中起重要作用, 因此在研究新的抗癌疗法中, 更多的注意力是集中在这些酶上。这一家族的酶被分为两组-受体和非-受体酪氨酸激酶, 即分别为 EGF 受体和 SRC 家族。从大量的研究结果(包括人类基因工程)中, 在人类基因组中已鉴定出约 90 种酪氨酸激酶, 其中 58 种为受体型, 而 32 种为非-受体型。这些酪氨酸激酶可以被划分为 20 种受体酪氨酸激酶和 10 种非-受体酪氨酸激酶亚家族(Robinson 等, *Oncogene*, 2000, 19, 5548-5557)。

在激发细胞复制的致有丝分裂的信号传导中, 这些受体酪氨酸激酶具有特别的重要作用。这些跨越细胞质膜的大分子糖蛋白具有对其特异性配体(如 EGF 受体的表皮生长因子 EGF)的胞外结合域。配体的结合导致由该受体的细胞内部分编码的受体的激酶酶活性的激活。这种活性使靶蛋白中的关键酪氨酸氨基酸磷酸化, 引起增殖信号传导通过细胞质膜。

已知受体酪氨酸激酶的 erbB 家族(其包括 EGFR、erbB2、erbB3 和 erbB4)一般与推进肿瘤细胞的增殖和存活相关(见 Olayioye 等., *EMBO J.*, 2000, 19, 3159 的评述)。可以实现的一个机理是在蛋白水平上的受体的过度表达, 通常认为是基因扩增的结果。这一点可在许多常见的人类癌症中观察到(见 Klapper 等., *Adv. Cancer Res.*, 2000, 77, 25 的评述), 例如乳腺癌(Sainsbury 等., *Brit. J. Cancer*, 1988, 58, 458; Guerin 等., *Oncogene Res.*, 1988, 3, 21; Slamon 等., *Science*, 1989, 244, 707; Klijn 等., *Breast Cancer Res. Treat.*, 1994, 29, 73 以及见 Salomon .

等., Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1995, 19, 183 的评述), 非-小细胞肺癌(NSCLCs), 包括腺癌(Cerny 等., Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi 等., Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch 等., Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender 等., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850)以及其它肺癌(Hendler 等., Cancer Cells, 1989, 7, 347; Ohsaki 等., Oncol. Rep., 2000, 7, 603), 膀胱癌(Neal 等., Lancet, 1985, 366; Chow 等., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957, Zhau 等., Mol Carcinog., 3, 254), 食道癌(Mukaida 等., Cancer, 1991, 68, 142), 胃肠癌, 例如结肠、直肠或胃癌(Bolen 等., Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapitanovic 等., Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross 等., Cancer Invest., 2001, 19, 554), 前列腺癌(Visakorpi 等., Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar 等., 2000, 32, 73; Scher 等., J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866), 白血病(Konaka 等., Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero 等., Cancer Genet Cytogenet., 2001, 127, 174), 卵巢癌(Hellstrom 等., Cancer Res., 2001, 61, 2420), 头和颈癌(Shiga 等., Head Neck, 2000, 22, 599)或胰腺癌(Ovotny 等., Neoplasma, 2001, 48, 188)。随着对更多的人肿瘤组织进行受体酪氨酸激酶的 erbB 家族表达的检测, 人们预期该家族的广泛性和重要性未来将被进一步确立。

由于这些受体中的一种或多种(特别是 erbB2)的失调, 现普遍认为许多肿瘤在临床上更具有侵袭性, 并因此与患者的不良预后相关(Brabender 等., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross 等., Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu 等., Bioessays, 2000, 22.7, 673)。除了这些临床发现外, 临床前信息资源提示受体酪氨酸激酶的 erbB 家族与细胞转化有关。这包括观察到许多肿瘤细胞系过度表达一种或多种 erbB 受体, 并观察到 EGFR 或 erbB2 在转染到非-肿瘤细胞中时具有使这些细胞变性的能力。由于过度表达 erbB2 的转基因小鼠自发地在乳腺中发生肿瘤, 这种致瘤的潜在性已得到进一步的证实。除此之外, 一些临床前研究已证实抗-增殖作用可通过用小分子抑制剂、显性负调控剂(dominant negatives)或抑制性抗体除去一种或多种 erbB

活性来诱导(见 Mendelsohn 等., Oncogene, 2000, 19, 6550 的评述)。因此, 已认识到这些受体酪氨酸激酶的抑制剂应具有作为哺乳动物癌细胞增殖的选择性抑制剂的价值(Yaish 等. Science, 1988, 242, 933, Kolibaba 等, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi 等, 2000, Oncogene, 19, 5690-5701; Mendelsohn 等, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565)。除了所述临床前数据外, 使用抗 EGFR 和 erbB2 的抑制性抗体(分别为 c-225 和曲妥单抗)的结果证明在临床上用于治疗选择的实体肿瘤是有益的(见 Mendelsohn 等, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565 的评述)。

已对ErbB型受体酪氨酸激酶成员的扩增和/或活性进行了检测, 结果暗示其在一些非-恶性增生性疾病, 例如牛皮癣(Ben-Bassat, Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 933; Elder等., Science, 1989, 243, 811)、良性前列腺增生(BPH) (Kumar等., Int. Urol. Nephrol., 2000, 32, 73)、动脉粥样硬化和再狭窄(Bokemeyer等., Kidney Int., 2000, 58, 549)中发挥作用。因此, 期望erbB型受体酪氨酸激酶抑制剂将用于治疗这些和其它非-恶性细胞过度增殖性疾病。

国际专利申请WO 96/09294、WO 96/15118、WO 96/16960、WO 96/30347、WO 96/33977、WO 96/33978、WO 96/33979、WO 96/33980、WO 96/33981、WO 97/03069、WO 97/13771、WO 97/30034、WO 97/30035、WO 97/38983、WO 98/02437、WO 98/02434、WO 98/02438、WO 98/13354、WO 99/35132、WO 99/35146、WO01/21596、WO01/21594、WO 01/55141和WO 02/18372公开某些在4-位上带有苯氨基取代基的喹唑啉衍生物具有受体酪氨酸激酶抑制活性。

国际专利申请WO01/94341公开某些带有5位取代基的喹唑啉衍生物为非-受体酪氨酸激酶的Src家族, 例如c-Src、c-Yes和c-Fyn的抑制剂。

国际专利申请WO03/040108和WO03/040109公开某些带有5位取代基的喹唑啉衍生物为酪氨酸激酶的erbB家族的抑制剂，特别是EGFR和erb-B2受体酪氨酸激酶抑制剂。

国际专利申请WO2004/006846公开某些调节ephrin和EGFR受体激酶活性的喹唑啉衍生物，其在4-、6-和7-位上带有取代基。这样的化合物的具体实例为7-[(环丙基甲基)氧基]-N-(3,4-二氯代苯基)-6-(甲基氧基)喹唑啉-4-胺。

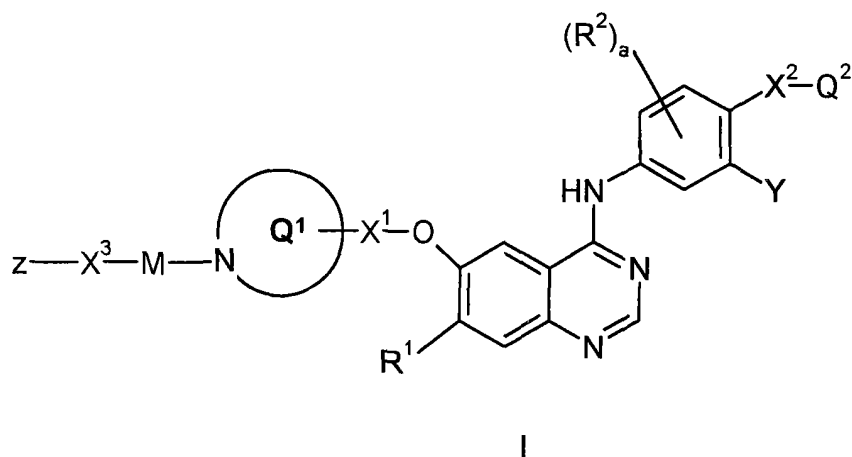
目前，申请人已发现某些令人吃惊的具有抗肿瘤活性的喹唑啉衍生物，这些喹唑啉衍生物在6-位被含有某些烷酰基或磺酰基的取代基取代(更特别是在6-位被含有4、5、6或7元饱和或部分不饱和杂环基的取代基取代，所述杂环基含有1个氮杂原子且任选含有1或2个选自O、S和N的另外的杂原子，所述杂环基在氮杂原子上被某些烷酰基或磺酰基取代)。尽管不希望将本发明公开的化合物限定为仅通过影响一种单一的生物过程而具有药理活性，但是，申请人认为本发明提供的化合物是通过抑制erbB家族的一种或多种受体酪氨酸激酶而起抗肿瘤作用，所述激酶与导致肿瘤细胞的增殖的信号传导步骤有关。具体来讲，申请人认为，本发明的化合物是通过抑制EGFR和/或erbB2(特别是erbB2)受体酪氨酸激酶而提供抗肿瘤作用的。

通常来讲，尽管本发明的化合物对其它激酶具有较小的抑制活性，但是它们对erbB受体酪氨酸激酶家族却具有有效的抑制活性，例如它们可以抑制EGFR和/或erbB2和/或erbB4受体酪氨酸激酶。而且，一般来说，本发明的化合物抑制erbB2的效力显著优于EGFR酪氨酸激酶，因而潜在地提供对erbB2引起的肿瘤的有效治疗。因此，有可能以足以抑制erbB2酪氨酸激酶而对EGFR(或其它)酪氨酸激酶没有明显作用的剂量给予本发明的化合物。由本发明的化合物提供的选择性抑制作用可以提供对由erbB2酪氨酸激酶介导的疾病的治疗，同时降低可能与抑制其它酪氨酸激酶有关的不需要的副作用。

一般来说，本发明的化合物显示良好的DMPK特性，例如高的

生物可利用率和/或高的游离血清水平。

根据本发明的第一方面，本发明提供式I的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐：



其中：

R^1 选自氢、羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基，

且其中 R^1 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开：O、S、SO、SO₂、N(R³)、CO、CON(R³)、N(R³)CO、SO₂N(R³)和 N(R³)SO₂，其中 R³ 为氢或(1-6C)烷基，

且其中 R^1 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选在所述 CH₂ 或 CH₃ 基团的每一个上具有一个或多个卤代或(1-6C)烷基取代基或选自下列的取代基：羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、氧代、硫代、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基；

Y 选自氢、卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基

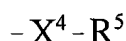
和(2-4C)炔基;

a 是 0、1、2、3 或 4;

每个 R^2 可以相同或不同, 选自卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

X^2 为直接键或选自 O、S、 $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$ 、SO、 SO_2 、 $N(R^4)$ 、CO 和 $N(R^4)C(R^4)_2$, 其中每个 R^4 可以相同或不同, 选自氢或(1-6C)烷基, 且 Q^2 为芳基或杂芳基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基氧基、(2-6C)炔基氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基, 以及下式的基团:



其中 X^4 为直接键或选自 O、CO 和 $N(R^6)$, 其中 R^6 为氢或(1-6C)烷基, 且 R^5 为卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)

烷基、N,N二-(1-6C)烷基氨磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基,

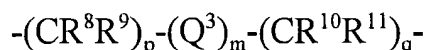
且其中 $-X^2-Q^2$ 中任何 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 上任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3)卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基]的取代基;

X^1 为直接键或 $C(R^7)_2$, 其中每个 R^7 可以相同或不同, 选自氢和(1-4C)烷基;

环 Q^1 为 4、5、6 或 7 元饱和或部分不饱和杂环基, 所述杂环基含有 1 个氮杂原子且任选含有 1 或 2 个选自 O、S 和 N 的另外的杂原子, 且该环通过环碳原子连接于基团 X^1 ;

M 选自 CO 和 SO_2 ;

X^3 为下式的基团:

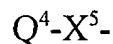


其中 m 为 0 或 1, p 为 0、1、2、3 或 4, 且 q 为 0、1、2、3 或 4,

R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 中的每一个可以相同或不同, 选自氢和(1-6C)烷基, 和

Q^3 选自(3-7C)亚环烷基和(3-7C)亚环烯基;

Z 选自氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基, 以及下式的基团:



其中 X^5 为直接键或选自 O、 $N(R^{12})$ 、 SO_2 和 $SO_2N(R^{12})$, 其中 R^{12} 为氢或(1-6C)烷基, 且 Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基,

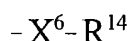
条件是当 X^5 为直接键时, Q^4 为杂环基,

且条件是当 m、p 和 q 均为 0 时, 则 Z 为杂环基,

且其中在 Z 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开：O、S、SO、SO₂、N(R¹³)、CO、-C=C-和-C≡C-，其中 R¹³ 为氢或(1-6C)烷基，

且其中在任何 Z、X¹ 或 X³ 基团中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团，而非杂环基环中的 CH₂ 基团，任选在每个所述 CH₂ 或 CH₃ 基团上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基：羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基，

且其中由 Q¹ 表示的或在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以是相同或不同的，选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基以及选自下式的基团：



其中 X⁶ 为直接键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R¹⁵)，其中 R¹⁵ 为氢或(1-4C)烷基，和 R¹⁴ 为卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基，

且其中由 Q¹ 表示的或在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代或硫代取代基。

根据本发明的第二个方面，本发明提供式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R¹ 选自氢、羟基和(1-6C)烷氧基，

且其中 R^1 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开: O、S、SO、SO₂、N(R³)、CO、CON(R³)、N(R³)CO、SO₂N(R³)和 N(R³)SO₂, 其中 R³ 为氢或(1-6C)烷基,

且其中 R^1 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选在每个所述 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基, 或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、氧代基、硫代、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基;

且其中 Y、a、R²、X²、Q²、X¹、环 Q¹、M、X³ 和 Z 各自如前所定义。

特别是, 在如上定义的式 I 喹唑啉衍生物中, 当 X² 为 CO 或 SO 时, 则 M 不是 CO。

在本说明书中, 通用术语“烷基”包括直链和支链烷基两者, 如丙基、异丙基和叔丁基, 以及(3-7C)环烷基, 如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。然而, 涉及诸如“丙基”之类的单独的烷基时, 仅仅是特指直链形式, 并且涉及诸如“异丙基”之类的单独的支链烷基时, 仅仅是特指支链形式, 而提及诸如“环戊基”之类的单独的环烷基时, 仅特指 5 元环。类似的惯例适用于其它通用术语上, 例如(1-6C)烷氧基包括甲氧基、乙氧基、环丙氧基和环戊氧基; (1-6C)烷基氨基包括甲氨基、乙氨基、环丁氨基和环己氨基; 和二-[(1-6C)烷基]氨基包括二甲氨基、二乙氨基、N-环丁基-N-甲氨基和 N-环己基-N-乙氨基。

应该理解, 以上定义的某些式 I 化合物由于具有一个或者多个不对称碳原子, 因此可以以旋光活性或外消旋形式存在, 本发明在其定义中包括任何具有以上提及的活性的这样的旋光活性或者外消旋形式。还应该理解, 手性化合物(*R,S*)的命名表示任何 scalemic 或外消旋混合物, 而(*R*)和(*S*)表示旋光对映体。在命名中没有(*R,S*)、(*R*)或(*S*)时, 应该理解, 该命名指任何 scalemic 或外消旋混合物, 其中 scalemic 混合物包含任何相对比例的 *R* 和 *S* 旋光对映体, 而外消旋混合物包含比例 50:50 的 *R* 和 *S* 旋光对映体。通过本领域熟知的标准有机化学技术, 例如通过从旋光活性原料的合成或者通过外消旋形式的拆分, 可进行旋光活性形式的合成。类似地, 使用在下文提及的标准实验室技术, 可评价以上提及的活性。

上述通用基团中的适当的基团包括下面列出的那些。

当任何“Q”基团(例如 Q^2)为芳基时, 即“Q”基团中的芳基适合为, 如苯基或萘基, 优选苯基。

当任何“Q”基团(例如 Q^4)为(3-7C)环烷基时, 即“Q”基团或 R^1 基团中的(3-7C)环烷基适合为例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或双环[2.2.1]庚基, 当任何“Q”基团(例如 Q^1)为(3-7C)环烯基时, 即“Q”基团中的(3-7C)环烯基适合为例如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。应该理解, 对于 Q^3 , 本文所用的(3-7C)亚环烷基指二价(3-7C)环烷基连接基团, 所述连接基团可通过(3-7C)亚环烷基环中不同碳原子连接, 或者可通过(3-7C)亚环烷基环中同一碳原子连接。因此, 例如, “亚环丙基”基团包括亚环丙-1,2-基和下式的环丙叉基(cyclopropylidene)基团:



其中 * 代表二价环丙叉基基团中存在的键。

然而, 涉及个别的(3-7C)亚环烷基, 例如环丙叉基, 则仅指具体的该基团。类似的约定适用于由 Q^3 表示的(3-7C)亚环烯基。

对于(3-7C)环烷基-氧基基团,其包括,例如,环丙基-氧基、环丁基-氧基、环戊基-氧基、环己基-氧基、环庚基-氧基或二环[2.2.1]庚基-氧基。对于(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基,其包括,例如,环丙基-(1-6C)烷氧基、环丁基-(1-6C)烷氧基、环戊基-(1-6C)烷氧基、环己基-(1-6C)烷氧基、环庚基-(1-6C)烷氧基或二环[2.2.1]庚基-(1-6C)烷氧基,其中(1-6C)烷氧基基团可以是例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或丁氧基。(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基的具体基团包括,例如,环丙基甲氧基和环丙基乙氧基。

当任何“Q”基团(例如 Q^2)为杂芳基时,即“Q”基团中的杂芳基适合为,如芳族 5-或 6-元单环,或者为 9-或 10-元双环,其可具有多至 5 个选自下列的环杂原子:氧、氮和硫,例如呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、异咪唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基或 1,5-二氮杂萘基。

当任何“Q”基团(例如 Q^1 或 Q^4)为杂环基时,即“Q”基团中的杂环基适合为,如非芳族饱和(即具有最大饱和度的环系)或部分饱和的(即环系保留一些,但不是全部的不饱和度) 3-10 元单环或双环,可具有多至 5 个选自下列的杂原子:氧、氮和硫,除非另外指明,所述环可以是碳或氮连接的,例如环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、1,1-二氧代四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基(homopiperidinyl)、哌嗪基、高哌嗪基(homopiperazinyl)、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、十氢异喹啉基或十氢喹啉基,特别是四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吗啉基、

1,4-氧氮杂环庚烷基、硫吗啉基、1,1-二氧代四氢-4H-1,4-噻嗪基、哌啶基或哌嗪基,更特别是四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢噻吩-3-基、四氢噻喃-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、吗啉代、吗啉-2-基、哌啶子基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-基或哌嗪-1-基。杂环基中的氮或硫原子可以被氧化而得到相应的 N 氧化物或 S 氧化物,例如 1,1-二氧代四氢噻吩基、1-氧代四氢噻吩基、1,1-二氧代四氢噻喃基或 1-氧代四氢噻喃基。带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基的这样的合适的基团为例如,2-氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或 2,6-二氧代哌啶基。

当任何“Q”基团(例如 Q^1)为含氮杂环基时,它适合为例如,非-芳族饱和的或部分饱和的 3-10 元单环或双环,可具有多至 5 个选自下列的杂原子:氧、氮和硫,条件是至少一个杂原子为氮,除非另外指明,所述环可以是碳或氮连接的。适合的值包括,例如,上述提及的含有至少一个氮原子的那些杂环基,例如氮杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基(包括吗啉代)、四氢-1,4-噻嗪基、1,1-二氧代四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基(包括哌啶子基)、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、十氢异喹啉基或十氢喹啉基。

Q^1 的具体值为碳连接的 4、5、6 或 7 元单环杂环基,所述杂环基含有 1 个氮杂原子且任选含有 1 或 2 个独立选自氧、氮和硫的另外的杂原子,所述杂环基可以是完全饱和的或部分饱和的。更具体地说, Q^1 为碳连接的 5 或 6 元单环杂环基,所述杂环基含有 1 个氮杂原子且任选含有 1 个选自氧、氮和硫的另外的杂原子,所述杂环基可以是部分饱和的或优选为完全饱和的。更具体地说, Q^1 为碳连接的单环完全饱和的 5 或 6 元单环杂环基,所述杂环基含有 1 个氮杂原子且任选含有 1 个选自氧、氮和硫的另外的杂原子。由 Q^1 代表的这样的适合的基团包括上面所列的合适的杂环基,更特别是氮杂环丁烷

基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基(所有这些基团通过环碳原子连接于 X^1), 更特别是吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、哌啶-2-基、哌嗪-2-基、吗啉-2-基或吗啉-3-基, 且更特别是吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-3-基、哌啶-2-基、哌嗪-2-基、吗啉-2-基或吗啉-3-基。

为避免任何疑问, Q^1 中的与基团 ZX^3M 连接的氮原子未被季铵化; 即基团 ZX^3M 通过杂环基环中的 NH 基团的取代连接于 Q^1 中的氮原子, 例如当 Q^1 为吡咯烷-2-基时, ZX^3M 基团在 1-位连接于吡咯烷-2-基环。

当“Q”基团为杂环基-(1-6C)烷基时, 它适合为如杂环基甲基、2-杂环基乙基和 3-杂环基丙基。本发明包括相应的适合的“Q”基团, 例如当“Q”基团不是杂环基-(1-6C)烷基时, 可以存在(3-7C)环烷基-(1-6C)烷基或(3-7C)环烯基-(1-6C)烷基。

对于任何“R”基团(R^1 - R^{15})、Y 或 Q^1 、 Q^2 、 X^3 或 Z 基团中的各种基团, 适合的值包括:-

对于卤代基: 为氟代基、氯代基、溴代基和碘代基;

对于(1-6C)烷基: 甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基;

对于(2-8C)链烯基: 乙烯基、异丙烯基、烯丙基和丁-2-烯基;

对于(2-8C)炔基: 乙炔基、2-丙炔基和丁-2-炔基;

对于(1-6C)烷氧基: 甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基;

对于(2-6C)链烯基氧基: 烯氧基和烯丙基氧基;

对于(2-6C)炔基氧基: 乙炔基氧基和 2-丙炔基氧基;

对于(1-6C)烷硫基: 甲硫基、乙硫基和丙硫基;

对于(1-6C)烷基亚磺酰基: 甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰基;

对于(1-6C)烷基磺酰基: 甲基磺酰基和乙基磺酰基;

对于(1-6C)烷基氨基: 甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基和丁氨基;

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

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

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

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

对于(2-6C)烷酰基：乙酰基、丙酰基、丁酰基和异丁酰基；

对于(2-6C)烷酰基氧基：乙酰氧基和丙酰基氧基；

对于(2-6C)烷酰基氨基：乙酰氨基和丙酰氨基；

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

对于 N-(1-6C)烷基氨磺酰基：N-甲基氨磺酰基和 N-乙基氨磺酰基；

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

对于(1-6C)硫烷基(sulfalkane)磺酰基氨基：甲硫基(sulfmethane)磺酰基氨基和乙硫基(sulfethane)磺酰基氨基；

对于 N-(1-6C)烷基-(1-6C)硫烷基(sulfalkane)磺酰基氨基：N-甲硫基(sulfmethyl)甲磺酰基氨基和 N-甲硫基(sulfmethane)乙磺酰基氨基；

对于(3-6C)链烯酰基氨基：丙烯酰氨基、甲基丙烯酰氨基和丁烯酰氨基；

对于 N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基：N-甲基丙烯酰氨基和 N-甲基丁烯酰氨基；

对于(3-6C)炔酰基氨基：丙炔酰氨基；

对于 N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基：N-甲基丙炔酰氨基；

对于氨基-(1-6C)烷基：氨基甲基、2-氨基乙基，1-氨基乙基和 3-

氨基丙基;

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

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

对于卤代-(1-6C)烷基: 氯甲基、2-氯乙基、1-氯乙基和3-氯丙基;

对于羟基-(1-6C)烷基: 羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基和3-羟基丙基;

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

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

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

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

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

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

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

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

对于(2-6C)烷酰基氧基-(1-6C)烷基: 乙酰氧基甲基、2-乙酰氧

基乙基和 2-丙酰氧基乙基;

对于氨基甲酰基-(1-6C)烷基: 氨基甲酰基甲基、1-氨基甲酰基乙基、2-氨基甲酰基乙基和 3-氨基甲酰基丙基;

对于(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基: 乙酰基甲基和 2-乙酰基乙基;

对于 N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基: N-甲氨基甲酰基甲基、N-乙氨基甲酰基甲基、N-丙基氨基甲酰基甲基、1-(N-甲氨基甲酰基)乙基、1-(N-乙氨基甲酰基)乙基、2-(N-甲氨基甲酰基)乙基、2-(N-乙氨基甲酰基)乙基和 3-(N-甲氨基甲酰基)丙基;

对于 N,N-二[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基: N,N-二甲氨基甲酰基甲基、N,N-二乙氨基甲酰基甲基、2-(N,N-二甲氨基甲酰基)乙基和 3-(N,N-二甲氨基甲酰基)丙基;

对于氨磺酰基(1-6C)烷基: 氨磺酰基甲基、1-氨磺酰基乙基、2-氨磺酰基乙基和 3-氨磺酰基丙基;

对于 N-(1-6C)烷基氨磺酰基(1-6C)烷基: N-甲基氨磺酰基甲基、N-乙基氨磺酰基甲基、N-丙基氨磺酰基甲基、1-(N-甲基氨磺酰基)乙基、2-(N-甲基氨磺酰基)乙基和 3-(N-甲基氨磺酰基)丙基; 和

对于 N,N-二-(1-6C)烷基氨磺酰基(1-6C)烷基: N,N-二甲基氨磺酰基甲基、N,N-二乙基氨磺酰基甲基、N-甲基-N-乙基氨磺酰基甲基、1-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙基、1-(N,N-二乙基氨磺酰基)乙基、2-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙基、2-(N,N-二乙基氨磺酰基)乙基和 3-(N,N-二甲基氨磺酰基)丙基。

如前所述, 在式 $-X^2-Q^2$ 的基团中, 当 X^2 为例如 $OC(R^4)_2$ 连接基团时, 那么是该 $OC(R^4)_2$ 连接基团的氧原子而不是碳原子与式 I 中的苯基环连接, 而碳原子连接于 Q^2 基团。类似地, 当 X^2 为 $N(R^4)C(R^4)_2$ 连接基团时, 该 $N(R^4)C(R^4)_2$ 基团的氮原子与式 I 中的苯基环连接, 而碳原子连接于 Q^2 基团。类似的约定适用于在此所用的其它连接基团, 例如, 当 Z 为式 Q^4-X^5 -的基团, 且 X^5 为 $SO_2N(R^{10})$ 时, 则 SO_2 基团连接于 Q^4 , 而氮原子连接于式 I 中的 X^3 。类似地, 当 X^3 为 $Q^3-(CR^8R^9)_m$

时, 则 Q^3 连接于式 I 中的基团 Z, 且 $(CR^8R^9)_m$ 基团连接于式 I 中的 M 基团。

应该理解, 在此提及的“在一个基团中的任何(2-6C)亚烷基链上的相邻碳原子可任选在链上通过插入例如 O 或 $C\equiv C$ 的基团而隔开”是指在亚烷基链上的两个碳原子之间插入特定的基团。例如, 当 Z 为 2-吡咯烷-1-基乙氧基时, 在亚乙基链上插入 $C\equiv C$ 基团得到 4-吡咯烷-1-基丁-2-炔基氧基。

当在此涉及“ CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选具有一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基”时, 那么在每个所述的 CH_2 基团上适合具有 1 个或 2 个卤代或(1-6C)烷基取代基, 而在每个所述 CH_3 基团上适合具有 1、2 或 3 个此类取代基

当在此涉及“ CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选具有在此定义的取代基”时, 那么如此形成的适合的取代基包括, 例如羟基-取代的杂环基-(1-6C)烷氧基(如 2-羟基-3-哌啶子基丙氧基和 2-羟基-3-吗啉代丙氧基)、羟基-取代的杂环基-(1-6C)烷基氨基(例如 2-羟基-3-哌啶子基丙基氨基和 2-羟基-3-吗啉代丙基氨基)和羟基-取代的(2-6)烷酰基(例如羟基乙酰基、2-羟基丙酰基和 2-羟基丁酰基)。

应该理解, 某些式 I 化合物可以以溶剂合物和非溶剂合物的形式存在, 例如, 水合物的形式。应该理解, 本发明包括对 erbB 受体酪氨酸激酶显示出抑制作用的所有这样的溶剂合物形式。

还应该理解, 某些式 I 化合物可以表现为多晶形, 因而本发明包括对 erbB 受体酪氨酸激酶显示出抑制作用的所有这样的形式。

还应该理解, 本发明涉及式 I 化合物形式的所有互变异构形式, 它们对 erbB 受体酪氨酸激酶显示出抑制作用。

式 I 化合物的适合的药学上可接受的盐为例如式 I 化合物的酸加成盐, 例如与无机酸或有机酸所成的酸加成盐, 所述酸包括如盐酸、氢溴酸、硫酸、三氟乙酸、柠檬酸或马来酸; 或者, 例如, 具有足够的酸性的式 I 化合物的盐, 如碱金属或碱土金属盐(如钙盐或镁盐)、

或者铵盐，或者为这些化合物与有机碱如甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺形成的盐。

本发明的具体的新化合物包括，如式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中除特别指明外， R^1 、 R^2 、 Q^1 、 Q^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y 、 M 、 a 和 Z 中的每一个具有前面或者下面第(a)至(wwwwww)段中所限定的意义:-

(a) R^1 选自氢、羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基(特别是氢、羟基和(1-6C)烷氧基)，

且其中在 R^1 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基，或选自以下的取代基：羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、氧代基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基和 N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基；

(b) R^1 选自氢、羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基(特别是氢、羟基和(1-6C)烷氧基)，

且其中在 R^1 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基，或选自以下的取代基：羟基、氰基、氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基；

(c) R^1 选自氢、羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基(特别是氢、羟基和(1-6C)烷氧基)，

且其中在 R^1 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上携带一个或多个氟代或氯代取代基，或选自以下的取代基：羟基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基]氨基；

(d) R^1 选自氢、(1-6C)烷氧基、环丙基-(1-4C)烷氧基、环丁基-(1-4C)烷氧基、环戊基-(1-4C)烷氧基和环己基-(1-6C)烷氧基,

且其中在 R^1 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上携带一个或多个氟代或氯代取代基,或选自以下的取代基:羟基、甲氧基和乙氧基;

(e) R^1 选自氢、羟基和(1-6C)烷氧基,

且其中在 R^1 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上携带一个或多个氟代或氯代取代基,或选自以下的取代基:羟基、甲氧基和乙氧基;

(f) R^1 选自氢、(1-6C)烷氧基、环丙基甲氧基和 2-环丙基乙氧基,

且其中在 R^1 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上携带一个或多个氟代或氯代取代基,或选自以下的取代基:羟基、甲氧基和乙氧基;

(g) R^1 选自氢、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基甲氧基、2-羟基乙氧基、2-氟代乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、2,2-二氟乙氧基和 2,2,2-三氟乙氧基;

(h) R^1 选自氢和(1-3C)烷氧基;

(i) R^1 为氢;

(j) R^1 为甲氧基;

(k) Y 选自氢、卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基和(2-4C)炔基;

(l) Y 选自卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

(m) Y 选自卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基和(2-4C)炔基;

(n) Y 选自氢、卤代基、(1-4C)烷氧基和(2-4C)炔基;

(o) Y 选自氢、卤素和(1-4C)烷氧基;

(p) Y 选自氢和卤代基;

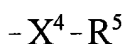
(q) Y 为卤代基;

(r) Y 选自氢、氟代基、氯代基、甲基、甲氧基和乙炔基;

- (s) Y 选自氢、氟代基、氯代基和甲氧基;
- (t) Y 选自氢、氟代基、氯代基和甲基;
- (u) Y 选自氢、氟代基、氯代基和溴代基;
- (v) Y 选自氢、氯代基和甲氧基;
- (w) Y 选自氢和氯代基;
- (x) Y 为氢;
- (y) Y 为氯代基;
- (z) Y 为氟代基;
- (aa) Y 为甲氧基;
- (bb) Y 为乙炔基;
- (cc) Y 为甲基;
- (dd) a 为 0、1 或 2 且每个 R^2 可以相同或不同, 选自卤代基;
- (ee) a 为 0 或 1 且 R^2 选自氟代基和氯代基;
- (ff) a 为 0;
- (gg) a 为 0 且 Y 选自氢、氟代基、氯代基、甲基、甲氧基和乙炔基;
- (hh) a 为 0 且 Y 为卤代基, 特别是氯代基;
- (ii) X^2 选自 O、S 和 $OC(R^4)_2$, 其中每个 R^4 独立为氢或(1-4C)烷基;
- (jj) X^2 选自 O、S 和 OCH_2 ;
- (kk) X^2 为 O;
- (ll) X^2 为 S;
- (mm) X^2 为 OCH_2 ;
- (nn) X^2 为 OCH_2 且 Y 为卤代基, 特别是氯代基;
- (oo) X^2 为 OCH_2 , X 为氯代基和 a 为 0;
- (pp) X^2 为 OCH_2 且 Y 选自氢、卤代基、(1-4C)烷氧基和(2-4C)炔基;
- (qq) X^2 为 OCH_2 且 Y 选自氢、氯代基、甲氧基和乙炔基;
- (rr) X^2 为 OCH_2 , Y 选自氢、卤代基、(1-4C)烷氧基和(2-4C)炔基和 a 为 0;
- (ss) X^2 为 OCH_2 , Y 选自氢、氯代基、甲氧基和乙炔基和 a 为 0;

- (tt) X^2 为 S 且 Y 选自氢和卤代基(特别是氯代基或氟代基);
- (uu) X^2 为 S, Y 选自氢和卤代基(特别是氯代基或氟代基)且 a 为 0;
- (vv) X^2 为 O 且 Y 为(1-4C)烷基(特别是(1-2C)烷基, 例如甲基);
- (ww) X^2 为 O 且 Y 为(1-4C)烷基(特别是(1-2C)烷基, 例如甲基)且 a 为 0;
- (xx) Q^2 选自苯基和 5-或 6-元单环杂芳环, 所述环包含 1、2 或 3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基氧基、(2-6C)炔基氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基, 以及下式的基团:



其中 X^4 为直接键或选自 O、CO 和 N(R^6), 其中 R^6 为氢或(1-6C)烷基, 且 R^5 为卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)

烷基、N,N二-(1-6C)烷基氨磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基,

且其中在 Q^2 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 上携带一或多(例如 1、2 或 3)个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基]氨基的取代基;

(yy) Q^2 选自苯基和 5-或 6-元单环杂芳环, 所述环包含 1 个氮杂原子和任选 1 或 2 个(特别是 1 个)独立选自氧、氮和硫的另外的杂原子,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上面的(xx)中所定义;

(zz) Q^2 为苯基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上面的(xx)中所定义;

(aaa) Q^2 为 5-或 6-元单环杂芳环, 所述环包含 1 个氮杂原子和任选的 1 个选自氧、氮和硫的另外的杂原子,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上面的(xx)中所定义;

(bbb) Q^2 为 5-或 6-元单环杂芳环, 所述环包含 1 个氮杂原子和任选 1 个额外的氮杂原子,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上面的(xx)中所定义;

(ccc) Q^2 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基、1*H*-咪唑基、1*H*-吡唑基、1,3-噁唑基和异噁唑基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上面的(xx)中所定义;

(ddd) Q^2 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基和 1*H*-咪唑基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上面的(xx)中所定义;

(eee) Q^2 选自吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基和异噻唑基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上面的(xx)中所定义;

(fff) Q^2 选自苯基、吡啶基和吡嗪基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上面的(xx)中所定义;

(ggg) Q^2 选自苯基、2-、3-或4-吡啶基、2-吡嗪基、1*H*-咪唑-2-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基、3-异噻唑基、4-异噻唑基和5-异噻唑基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上面的(xx)中所定义;

(hhh) Q^2 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1*H*-咪唑-2-基和1,3-噻唑-2-基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上面的(xx)中所定义;

(iii) Q^2 选自2-、3-或4-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基、3-异噻唑基、4-异噻唑基和5-异噻唑基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上面的(xx)中所定义;

(jjj) Q^2 选自 2-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和 3-异噻唑基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上面的(xx)中所定义;

(kkk) Q^2 选自苯基、2-吡啶基和 2-吡嗪基,

且其中 Q^2 任选携带 1 或 2 个取代基, 其选自卤代基(特别是氟代基);

(III) Q^2 为吡嗪基(特别是 2-吡嗪基), 其任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(xx)中所定义;

(mmm) Q^2 为异噁唑基(特别是异噁唑基-3-基), 其任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(xx)中所定义;

(nnn) Q^2 为吡啶基(特别是 2-吡啶基或 3-吡啶基, 更特别是 2-吡啶基), 其任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(xx)中所定义;

(ooo) Q^2 为 1,3-噁唑基(特别是 1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基或 1,3-噁唑基-5-基, 更特别是 1,3-噁唑-2-基), 其任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(xx)中所定义;

(ppp) Q^2 为苯基, 其任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(xx)中所定义;

(qqq) Q^2 为 1*H*-咪唑基(特别是 1*H*-咪唑-2-基), 其任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(xx)中所定义;

(rrr) Q^2 选自苯基和 5-或 6-元单环杂芳环, 所述环包含 1、2 或 3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基、羟基、氨基、氨基甲酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基氧基、(2-6C)炔基氧基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基和(2-6C)烷酰基氧基;

(sss) Q^2 选自苯基和 5-或 6-元单环杂芳环, 所述环包含 1 个氮杂原子和任选 1 或 2 个(特别是 1)独立选自氧、氮和硫的另外的杂原子,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上述(rrr)中所定义;

(ttt) Q^2 为苯基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述

取代基可以相同或不同，如在上述(III)中所定义；

(uuu) Q^2 为 5-或 6-元单环杂芳环，所述环包含 1 个氮杂原子和任选的 1 个选自氧、氮和硫的另外的杂原子，

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以相同或不同，如在上述(III)中所定义；

(vvv) Q^2 为 5-或 6-元单环杂芳环，所述环包含 1 个氮杂原子和任选 1 个额外的氮杂原子，

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以相同或不同，如在上述(III)中所定义；

(www) Q^2 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基、1*H*-咪唑基、1*H*-吡唑基、1,3-噁唑基和异噁唑基，

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以相同或不同，如在上述(III)中所定义；

(xxx) Q^2 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基和 1*H*-咪唑基，

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以相同或不同，如在上述(III)中所定义；

(yyy) Q^2 选自苯基、吡啶基和吡嗪基，

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以相同或不同，如在上述(III)中所定义；

(zzz) Q^2 选自苯基、2-、3-或4-吡啶基、2-吡嗪基、1*H*-咪唑-2-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基、3-异噁唑基、4-异噁唑基和5-异噁唑基，

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以相同或不同，如在上述(III)中所定义；

(aaaa) Q^2 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1*H*-咪唑-2-基和1,3-噻唑-2-基，

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以相同或不同，如在上述(III)中所定义；

(bbbb) Q^2 选自苯基、2-吡啶基和 2-吡嗪基,

且其中 Q^2 任选携带 1 或 2 个选自卤代基(特别是氟代基)的取代基;

(cccc) Q^2 为吡嗪基(特别是 2-吡嗪基), 其任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上述(rrr)中所定义;

(dddd) Q^2 为异噁唑基(特别是异噁唑基-3-基), 其任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上述(rrr)中所定义;

(eeee) Q^2 为吡啶基(特别是 2-吡啶基或 3-吡啶基, 更特别是 2-吡啶基), 其任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上述(rrr)中所定义;

(ffff) Q^2 为 1,3-噻唑基(特别是 1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基或 1,3-噻唑基-5-基, 更特别是 1,3-噻唑-2-基), 其任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上述(rrr)中所定义;

(gggg) Q^2 为苯基, 其任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如在上述(rrr)中所定义;

(hhhh) Q^2 为 1*H*-咪唑基 (特别是 1*H*-咪唑-2-基), 其任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(rrr)中所定义;

(iiii) Q^2 选自苯基和 5-或 6-元单环杂芳环, 所述环包含 1、2 或 3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基、羟基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基和(1-6C)烷氧基;

(jjjj) Q^2 选自苯基和 5-或 6-元单环杂芳环, 所述环包含 1 个氮杂原子和任选 1 或 2 个(特别是 1)独立选自氧、氮和硫的另外的杂原子,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(iiii)中所定义;

(kkkk) Q^2 为苯基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(iiii)中所定义;

(llll) Q^2 为 5-或 6-元单环杂芳环, 所述环包含 1 个氮杂原子和任选的 1 个选自氧、氮和硫的另外的杂原子,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(iiii)中所定义;

(mmmm) Q^2 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基和 1H-咪唑基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(iiii)中所定义;

(nnnn) Q^2 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1H-咪唑-2-基和 1,3-噻唑-2-基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(iiii)中所定义;

(oooo) Q^2 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和异噁唑基-3-基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个取代基(例如 1、2 或 3), 其可以相同或不同 选自卤代基、羟基、氰基、羧基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷硫基、(1-4C)烷基亚磺酰基、(1-4C)烷基磺酰基、(2-4C)烷酰基、N-(1-4C)烷基氨基、N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基, (1-4C)烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基、(2-4C)烷酰基氧基、(2-4C)烷酰基氨基、N-(1-4C)烷基-(2-4C)烷酰基氨基、卤代基-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、羧基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基;

(pppp) Q^2 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基和 1*H*-咪唑-2-基、

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(oooo)中所定义;

(qqqq) Q^2 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基和 2-吡嗪基、

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(oooo)中所定义;

(irrr) Q^2 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和异噁唑基-3-基、

且其中 Q^2 任选携带一个或多个取代基(例如 1、2 或 3), 其可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、溴代基、羟基、羧基、氰基、硝基、氨基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、2-丙炔基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙酰基、丙酰基、甲氨基、乙氨基、N,N-二甲氨基、N,N-二乙氨基、N-甲基-N-乙氨基甲氧基羰基、乙氧基羰基、氨基甲酰基、N-甲氨基甲酰基、N,N-二甲氨基甲酰基、乙酰氧基、乙酰氨基、氟代甲基、2-氟代乙基、氯代甲基、2-氯代乙基、羟基甲基、2-羟基乙基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、氰基甲基、2-氰基乙基、羧基甲基、2-羧基甲基、氨基甲基、甲氨基甲基、乙氨基甲基、N,N-二甲氨基甲基、N,N-二乙氨基甲基、N-甲基-N-乙氨基甲基、2-氨基乙基、2-(甲氨基)乙基、2-(乙氨基)乙基、2-(N,N-二甲氨基)乙基、2-(N,N-二乙氨基)乙基、2-(N-甲基-N-乙氨基)乙基、氨基甲酰基甲基、N-甲氨基甲酰基甲基和 N,N-二甲氨基甲酰基甲基;

(ssss) Q^2 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基和 1*H*-咪唑-2-基、

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(irrr)中所定义;

(tttt) Q^2 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基和 2-吡嗪基、

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(rrrr)中所定义;

(uuuu) Q^2 选自 2-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和异噻唑基-3-基,

且其中 Q^2 任选携带 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 如上在(rrrr)中所定义;

(vvvv) Q^2 选自苯基、2-吡啶基和 2-吡嗪基,

且其中 Q^2 任选携带 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、氰基、硝基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(www) Q^2 为任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基的苯基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、溴代基、氰基、甲基和甲氧基;

(xxxx) Q^2 为带有 1 或 2 个取代基的苯基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基(特别是氟代基和氯代, 更特别是氟代基);

(yyyy) Q^2 为 3-氟代苯基;

(zzzz) Q^2 为吡啶基, 其任选携带 1 或 2 个选自以下的取代基: 氟代基、氯代基、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(aaaa) Q^2 为 2-吡啶基, 其任选携带 1 或 2 个选自以下的取代基: 氟代基、氯代基、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(bbbb) Q^2 为 3-吡啶基, 其任选携带 1 或 2 个选自以下的取代基: 氟代基、氯代基、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(cccc) Q^2 选自 2-吡啶基和 6-甲基吡啶-3-基;

(dddd) Q^2 为 2-吡啶基;

(eeee) Q^2 为 6-甲基吡啶-3-基;

(ffff) Q^2 为 2-吡嗪基, 其任选携带 1 或 2 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(ggggg) Q^2 为 2-吡嗪基;

(hhhhh) Q^2 为 1,3-噻唑-2-基, 其任选携带 1 或 2 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(iiii) Q^2 为 1,3-噻唑-2-基;

(jjjj) Q^2 为 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基, 其任选携带 1 或 2 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(kkkkk) Q^2 为 1*H*-咪唑-2-基;

(llll) Q^2 选自 2-吡啶基、6-甲基-吡啶-3-基、3-氟代苯基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基和 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基;

(mmmmm) Q^2 选自 3-氟代苯基、2-吡啶基和 2-吡嗪基、

(nnnnn) Q^2 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基和 1*H*-咪唑-2-基,

且其中 Q^2 任选携带 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基,

且 X^2 选自 OCH_2 、O 和 S;

(ooooo) Q^2 选自苯基、2-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和异噁唑基-3-基,

且其中 Q^2 任选携带 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基,

且 X^2 为 OCH_2 ;

(ppppp) Q^2 选自苯基、2-吡啶基和 2-吡嗪基、

且其中 Q^2 任选携带 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基,

X^2 为 OCH_2 , 及

a 为 0;

(qqqqq) Q^2 选自 1,3-噻唑-2-基和 1*H*-咪唑-2-基,

且其中 Q^2 任选携带 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基,

且 X^2 为 S;

(rrrrr) Q^2 为 3-吡啶基,

且其中 Q^2 任选携带 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基,

且 X^2 为 O;

(sssss) Q^2 选自 2-吡啶基和 3-吡啶基(特别是 2-吡啶基),

且其中 Q^2 任选携带(1-4C)烷基取代基(例如甲基),

X^2 为 O,

a 为 0, 及

Y 为(1-4C)烷基(例如甲基);

(ttttt) Q^2 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基和 1*H*-咪唑-2-基,

且其中 Q^2 任选携带 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基,

X^2 选自 OCH_2 、O 和 S,

a 为 0; 和

Y 选自氢、氟代基、氯代基、甲基、甲氧基和乙炔基;

(uuuu) Q^2 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基和 1*H*-咪唑-2-基,

且其中 Q^2 任选携带 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同

或不同,选自氟代基、氯代基、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基,

X^2 为 OCH_2 ,

a 为 0; 和

Y 选自氢、氟代基、甲氧基和乙炔基;

(vvvvv) Q^2 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基和 1H-咪唑-2-基,

且其中 Q^2 任选携带 1、2 或 3 个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代基、氯代基、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基,

X^2 为 O,

a 为 0; 和

Y 为甲基;

(wwwww) Q^2 选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基和 1H-咪唑-2-基,

且其中 Q^2 任选携带 1、2 或 3 个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代基、氯代基、羟基、氰基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基,

X^2 为 S,

a 为 0; 和

Y 选自氢、氟代基和氯代基;

(xxxxx) X^1 选自直接的键和 CH_2 ;

(yyyyy) X^1 为 $C(R^7)_2$, 其中每个 R^7 可以相同或不同,选自氢和(1-4C)烷基;

(zzzzz) X^1 为 CH_2 ;

(aaaaa) X^1 为直接键;

(bbbbbb) Q^1 选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫吗啉基,

且其中Q¹通过环碳原子连接于基团X¹-O,

且其中Q¹任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基,所述取代基可以相同或不同,选自卤代基、三氟甲基、羟基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基,

且其中Q¹中的任何杂环基任选具有氧代取代基;

(ccccc) Q¹选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基,

且其中Q¹通过环碳原子连接于基团X¹-O,

且其中Q¹任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基,所述取代基可以相同或不同,选自卤代基、三氟甲基、羟基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基,

且其中Q¹中的任何杂环基任选具有氧代取代基;

(dddddd) Q¹选自氮杂环丁烷-2-基、氮杂环丁烷-3-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、吗啉-2-基、吗啉-3-基、硫吗啉-2-基、硫吗啉-3-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-2-基、2-、3-或4-高哌啶基、2、3、5、6或7-高哌嗪基,

且其中Q¹任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代基、氯代基、羟基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基,

且其中Q¹中的任何杂环基任选具有氧代取代基;

(eeeeee) Q¹选自氮杂环丁烷-3-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-3-基或哌啶-4-基,

且其中Q¹任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代基、氯代基、羟基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基,

且其中Q¹中的任何杂环基任选具有氧代取代基;

(ffffff) Q¹为哌啶基、

且其中Q¹任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代基、氯代基、羟基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基,

且其中Q¹中的哌啶基任选具有氧代取代基;

(gggggg) Q¹选自吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、吗啉-2-基、吗啉-3-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基和哌嗪-2-基,

且其中Q¹任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代基、氯代基、羟基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基,

且其中Q¹中的任何杂环基任选具有氧代取代基;

(hhhhhh) Q¹选自吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基和哌啶-4-基,

且其中Q¹任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代基、氯代基、羟基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基,

且其中Q¹中的任何杂环基任选具有氧代取代基;

(iiiiii) Q¹选自吡咯烷-2-基和哌啶-2-基,

且其中Q¹任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代基、氯代基、羟基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基,

且其中Q¹中的任何杂环基任选具有氧代取代基;

(jjjjjj) Q¹为吡咯烷-2-基,

且其中Q¹任选携带1或2个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代基、羟基、氧代基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(kkkkkk) Q¹选自哌啶-2-基、哌啶-3-基和哌啶-4-基,

且其中Q¹任选携带1或2个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代基、羟基、氧代基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(llllll) Q¹选自哌啶-4-基,

且其中Q¹任选携带1或2个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代基、羟基、氧代基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(mmmmmm) Q¹为吡咯烷-2-基;

(nnnnnn) Q¹为吡咯烷-3-基;

(oooooo) Q¹为哌啶-2-基;

(pppppp) Q¹为哌啶-3-基;

(qqqqqq) Q¹为哌啶-4-基;

(rrrrrr) Q¹为氮杂环丁烷-3-基;

(ssssss) Q¹选自氮杂环丁烷-3-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-3-基或哌啶-4-基,

且其中Q¹任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代基、氯代基、羟基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基,

且其中Q¹中的任何杂环基任选具有氧代取代基,

且X¹选自直接的键和CH₂;

(tttttt) Q¹-X¹选自哌啶-4-基、哌啶-3-基、氮杂环丁烷-3-基、吡咯烷-2-基甲基和吡咯烷-3-基甲基,

且其中Q¹任选携带1或2个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代基、羟基、氧代基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(uuuuuu) Q¹-X¹选自吡咯烷-2-基甲基、吡咯烷-3-基甲基、吗啉-2-基甲基、吗啉-3-基甲基、哌啶-2-基甲基、哌啶-3-基甲基、哌啶-4-基甲

基和哌嗪-2-基甲基,

且其中Q¹任选携带1或2个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、羟基、氧代基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(vvvvvv) Q¹-X¹选自吡咯烷-2-基甲基和吡咯烷-3-基甲基,

且其中Q¹任选携带1或2个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自羟基、氧代基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(wwwwww) Q¹-X¹选自哌啶-4-基和哌啶-3-基,

且其中Q¹任选携带1或2个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自羟基、氧代基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(xxxxxx) Q¹-X¹为氮杂环丁烷-3-基,

且其中Q¹任选携带1或2个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自羟基、氧代基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(yyyyyy) 基团Q¹-X¹-O-选自吡咯烷-3-基氧基, 哌啶-3-基氧基和哌啶-4-基氧基,

且其中所述哌啶基任选携带1或2个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、氧代基、(1-3C)烷基和(1-3C)烷氧基;

(zzzzzz) Q¹-X¹为哌啶-4-基甲基, 且其中哌啶基任选携带1或2个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、氧代基、(1-3C)烷基和(1-3C)烷氧基;

(aaaaaaa) Q¹-X¹为哌啶-4-基;

(bbbbbbb) Q¹-X¹为哌啶-3-基;

(ccccccc) Q¹-X¹为氮杂环丁烷-3-基;

(ddddddd) Q¹-X¹为吡咯烷-2-基甲基;

(eeeeeee) Q¹-X¹为吡咯烷-3-基甲基;

为避免任何疑问, 在上面(bbbbbbb)至(eeeeeee)中所述的由Q¹代表的环全部在环氮原子上由根据式I的基团Z-X³-M-取代;

(ffffff) M为CO;

(ggggggg) M 为 SO_2 ;

(hhhhhhh) X^3 选自式 $-(\text{Q}^3)_m-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_q$ - 基团和式 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_q-(\text{Q}^3)_m$ - 的基团, 其中 m 为 0 或 1, q 为 1、2、3 或 4, 且 Q^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 如上所定义;

(iiiiiii) X^3 为式 $-\text{Q}^3$ - 的基团, 例如 (3-7C) 亚环烷基, 例如环丙叉基;

(jjjjjjj) X^3 选自亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基、亚甲基-(3-6C)亚环烷基、(3-6C)亚环烷基-亚甲基-、亚乙基-(3-6C)亚环烷基和(3-6C)亚环烷基-亚乙基-,

且其中 X^3 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代取代基,

且其中 X^3 取代基中的任何 CH_2 基团(其连接于 2 个碳原子)或任何 CH_3 基团(其连接于碳原子)任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有选自以下的取代基: 羟基和(1-6C)烷氧基;

(kkkkkkk) X^3 为式 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_q$ - 的基团,

q 为 1、2、3 或 4,

每个 R^8 和 R^9 可以相同或不同, 选自氢和(1-6C)烷基,

且其中 X^3 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代取代基,

且其中 X^3 取代基中的任何 CH_2 基团(其连接于 2 个碳原子)或任何 CH_3 基团(其连接于碳原子)任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有选自以下的取代基: 羟基和(1-6C)烷氧基;

(lllllll) X^3 为式 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_q$ - 的基团,

q 为 1、2、3 或 4,

每个 R^8 和 R^9 可以相同或不同, 选自氢和(1-6C)烷基, 条件是 X^3 中至少一个 R^8 或 R^9 基团为(1-6C)烷基,

且其中 X^3 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代取代基,

且其中 X^3 取代基中的任何 CH_2 基团(其连接于 2 个碳原子)或任何 CH_3 基团(其连接于碳原子)任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有

选自以下的取代基：羟基和(1-6C)烷氧基；

(mmmmmm) X^3 选自式 $-(CR^8R^9)-$ 、 $-(CR^8R^9CH_2)-$ 、 $-(CR^8R^9CH_2CH_2)-$ 、 $-(CH_2CR^8R^9)-$ 和 $-(CH_2CH_2CR^8R^9)-$ ，

每个 R^8 和 R^9 可以相同或不同，选自氢和(1-6C)烷基，条件是 X^3 中至少一个 R^8 或 R^9 基团为(1-6C)烷基，

且其中 X^3 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代取代基，

且其中 X^3 取代基中的任何 CH_2 基团(其连接于 2 个碳原子)或任何 CH_3 基团(其连接于碳原子)任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有选自以下的取代基：羟基和(1-6C)烷氧基；

(nnnnnn) X^3 选自式 $-(CR^8R^9)-$ 、 $-(CR^8R^9CH_2)-$ 、 $-(CR^8R^9CH_2CH_2)-$ 、 $-(CH_2CR^8R^9)-$ 和 $-(CH_2CH_2CR^8R^9)-$ ，

每个 R^8 和 R^9 可以相同或不同，选自氢和(1-6C)烷基，条件是 X^3 中至少一个 R^8 或 R^9 基团为支链(1-6C)烷基，

且其中 X^3 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代取代基，

且其中 X^3 取代基中的任何 CH_2 基团(其连接于 2 个碳原子)或任何 CH_3 基团(其连接于碳原子)任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有选自以下的取代基：羟基和(1-6C)烷氧基；

(ooooooo) X^3 选自式 $-(CR^8R^9)-$ 、 $-(CR^8R^9CH_2)-$ 、 $-(CR^8R^9CH_2CH_2)-$ 、 $-(CH_2CR^8R^9)-$ 和 $-(CH_2CH_2CR^8R^9)-$ ，

每个 R^8 和 R^9 可以相同或不同，选自氢和(1-6C)烷基，条件是 X^3 中至少一个 R^8 或 R^9 为选自异丙基、异丁基、仲丁基和叔丁基的支链烷基，

且其中 X^3 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代取代基，

且其中 X^3 取代基中的任何 CH_2 基团(其连接于 2 个碳原子)或任何 CH_3 基团(其连接于碳原子)任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有

选自以下的取代基：羟基和(1-6C)烷氧基；

(ppppppp) X^3 选自式 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9\text{CH}_2)-$ 和 $-(\text{CH}_2\text{CR}^8\text{R}^9)-$ ，

其中每个 R^8 和 R^9 可以相同或不同，选自氢、(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基和(1-3C)烷氧基-(1-4C)烷基，条件是 R^8 和 R^9 不能同时为氢；

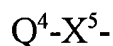
(qqqqqqq) X^3 选自式 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CHR}^8)-$ 、 $-(\text{CHR}^8\text{CH}_2)-$ 和 $-(\text{CH}_2\text{CHR}^8)-$ ，

其中 R^8 选自氢、(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基和(1-3C)烷氧基-(1-4C)烷基；

(rrrrrrr) X^3 选自式 $-(\text{CH}_2)_q-$ 的基团，其中 q 为 1、2 或 3，特别是 q 为 1 或 2；

(sssssss) X^3 为 $-\text{CH}_2-$ ；

(ttttttt) Z 选自羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基，以及下式的基团：



其中 X^5 为直接键或选自 O、 $\text{N}(\text{R}^{12})$ 、 SO_2 和 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})$ ，其中 R^{12} 为氢或(1-6C)烷基，且 Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基，

条件是当 X^5 为直接键时， Q^4 为杂环基，

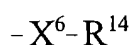
且条件是当 m 、 p 和 q 均为 0 时，则 Z 为杂环基，

且其中在 Z 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开：O、S、SO、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ 、CO、 $-\text{C}=\text{C}-$ 和 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ，其中 R^{13} 为氢或(1-6C)烷基，

且其中在 Z 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团，而不是杂环基环中的 CH_2 基团，任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个

卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基：羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基，

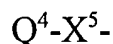
且其中在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以相同或不同，选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基以及选自下式的基团：



其中 X^6 为直接键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R¹⁵)，其中 R¹⁵ 为氢或(1-4C)烷基，和 R¹⁴ 为卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基，

且其中在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代或硫代取代基；

(uuuuuuu) Z 选自羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基以及下式的基团：



其中 X^5 为直接键或选自 O、N(R¹²)、SO₂ 和 SO₂N(R¹²)，其中 R¹² 为氢或(1-6C)烷基，且 Q⁴ 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷

基,

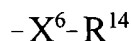
条件是当 X^5 为直接键时, Q^4 为杂环基,

且条件是当 m 、 p 和 q 均为 0 时, 则 Z 为杂环基,

且其中在 Z 中的任何杂环基为含有 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子的完全饱和的 4、5、6 或 7-元单环杂环基,

且其中在 Z 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团, 而不是杂环基环中的 CH_2 基团, 任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上携带一个或多个卤代基或 (1-6C) 烷基取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C) 链烯基、(2-6C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基]氨基、 N -(1-6C) 烷基氨基甲酰基、 N,N -二-[(1-6C) 烷基]氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰基氧基、(2-6C) 烷酰基氨基、 N -(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基、 N -(1-6C) 烷基氨基磺酰基、 N,N -二-[(1-6C) 烷基]氨基磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基氨基和 N -(1-6C) 烷基-(1-6C) 烷基磺酰基氨基,

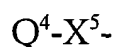
且其中在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C) 烷基、(2-6C) 链烯基、(2-6C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基]氨基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰基氧基以及选自下式的基团:



其中 X^6 为直接键或选自 O、CO、 SO_2 和 $N(R^{15})$, 其中 R^{15} 为氢或 (1-4C) 烷基, 和 R^{14} 为卤代-(1-4C) 烷基、羟基-(1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基-(1-4C) 烷基、氰基-(1-4C) 烷基、氨基-(1-4C) 烷基、 N -(1-4C) 烷基氨基-(1-4C) 烷基和 N,N -二-[(1-4C) 烷基]氨基-(1-4C) 烷基,

且其中在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代取代基;

(vvvvvvv) Z 选自羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基以及下式的基团：



其中 X^5 为直接键或选自 O 和 $N(R^{12})$ ，其中 R^{12} 为氢或(1-6C)烷基，且 Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基，

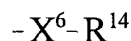
条件是当 X^5 为直接键时， Q^4 为杂环基，

且条件是当 m、p 和 q 均为 0 时，则 Z 为杂环基，

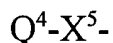
且其中在 Z 中的任何杂环基为非-芳族的完全饱和的或部分饱和的 4、5、6 或 7-元单环杂环基，所述杂环基含有 1 个选自氧和氮的杂原子和任选选自氧、氮和硫的另外的杂原子，

且其中在 Z 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团，而不是杂环基环中的 CH_2 基团，任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基：羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基，

且其中在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以相同或不同，选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基以及选自下式的基团：



其中 X^6 为直接键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R¹⁵), 其中 R¹⁵ 为氢或(1-4C)烷基, 和 R¹⁴ 为卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基;
(wwwwww) Z 选自羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基以及下式的基团:



其中 X^5 为直接键或选自 O 和 N(R¹²), 其中 R¹² 为氢或(1-6C)烷基, 且 Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基,

条件是当 X^5 为直接键时, Q^4 为杂环基,

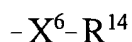
且条件是当 m、p 和 q 均为 0 时, 则 Z 为杂环基,

且其中在 Z 取代基中的任何杂环基选自四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基、氧杂环庚烷基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基和高哌嗪基, 所述杂环基可以通过碳或氮连接于它所连接的基团,

且其中在 Z 基团中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团, 而不是杂环基环中的 CH₂ 基团, 任选在每个所述 CH₂ 或 CH₃ 基团上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基,

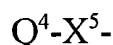
且其中在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基、三氟甲

基、氰基、硝基、羧基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基以及选自下式的基团：



其中 X^6 为直接键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R¹⁵)，其中 R¹⁵ 为氢或(1-4C)烷基，和 R¹⁴ 为卤代-(1-4C)烷基、羧基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基；

(xxxxxxx) Z 选自羧基、氨基、(1-6C)烷基氨基、羧基-(2-6C)烷基氨基、(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-[羧基-(2-6C)烷基]-N-(1-6C)烷基氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-(1-6C)烷基氨基、二-[羧基-(2-6C)烷基]-氨基、二-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-[羧基-(2-6C)烷基]-氨基、(1-6C)烷氧基、羧基-(2-6C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷氧基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、哌啶子基、哌嗪-1-基、吗啉代、高哌啶-1-基、高哌嗪-1-基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基以及下式的基团：



其中 X^5 选自 O 和 N(R¹²)，其中 R¹² 为氢或(1-4C)烷基，和 Q⁴ 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基，

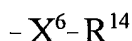
且条件是当 m、p 和 q 均为 0 时，则 Z 为杂环基，

且其中在 Z 取代基中的任何杂环基选自四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基、氧杂环庚烷基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基，所述杂环基可以通过碳或氮连接于它所连接的基团，

且其中在 Z 基团中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团，而不是杂环基环中

的 CH_2 基团, 任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基,

且其中在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基以及选自下式的基团:



其中 X^6 为直接键或选自 O、CO、 SO_2 和 $\text{N}(\text{R}^{15})$, 其中 R^{15} 为氢或(1-4C)烷基, 和 R^{14} 为卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

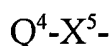
(yyyyyyy) Z 选自氨基、(1-6C)烷基氨基、羟基-(2-6C)烷基氨基、(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-[羟基-(2-6C)烷基]-N-(1-6C)烷基氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-(1-6C)烷基氨基、二-[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、二-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、哌啶子基、哌嗪-1-基、吗啉代、高哌啶-1-基和高哌嗪-1-基,

且其中在 Z 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2

或 CH_3 基团上携带一个或多个氟代取代基或选自以下的取代基：羟基、氰基、氨基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基，

且其中在Z取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基，所述取代基可以相同或不同，选自卤代基、氰基、羟基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基]氨基；

(zzzzzzz) Z选自羟基、(1-6C)烷氧基、羟基-(2-6C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷氧基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基以及下式的基团：



其中 X^5 为 O，且 Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基，

且条件是当m、p和q均为0时，则Z为杂环基，

且其中在Z取代基中的任何杂环基选自四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基和氧杂环庚烷基，

且其中在Z基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上携带一个或多个氟代取代基或选自以下的取代基：羟基、氰基、氨基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基，

且其中在Z取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基，所述取代基可以相同或不同，选自卤代基、氰基、羟基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基]氨基；

(aaaaaaaa) Z选自羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、羟基-(2-6C)烷基氨基、(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-[羟基-(2-6C)烷基]-N-(1-6C)烷基氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-(1-6C)烷基

氨基、二-[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、二-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、(1-6C)烷氧基、羟基-(2-6C)烷氧基和(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷氧基;

(bbbbbbbbb) Z选自羟基、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、氨基、甲氨基、乙氨基、N-(2-羟基乙基)氨基、N-(2-甲氧基乙基)氨基、二甲氨基、N-甲基-N-乙氨基、二-乙氨基、N-(2-羟基乙基)-N-甲氨基、N-(2-羟基乙基)-N-乙氨基、N,N-二-(2-羟基乙基)氨基、N-(2-甲氧基乙基)-N-甲氨基、N-(2-甲氧基乙基)-N-乙氨基、吡咯烷-1-基、哌啶子基、哌嗪-1-基、吗啉代、四氢呋喃基和四氢吡喃基,

且其中Z中的任何杂环基任选携带1或2个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自氟代基、氯代基、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(cccccccc) Z选自N-[羟基-(2-4C)烷基]-氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-4C)烷基]-氨基、N-[羟基-(2-4C)烷基]-N-[(1-4C)烷基]氨基、N,N-二-[羟基-(2-4C)烷基]-氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-4C)烷基]-N-[(1-4C)烷基]氨基和羟基-(2-6C)烷氧基和(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷氧基;

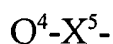
(dddddddd) Z选自吡咯烷-1-基、哌啶子基、哌嗪-1-基、吗啉代、高哌啶-1-基、高哌嗪-1-基(特别是Z选自吡咯烷-1-基、哌啶子基、哌嗪-1-基和吗啉代),

且其中在Z中的杂环基任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基,其可以相同或不同,选自氟代基、氯代基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、二-[(1-4C)烷基]氨基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基、乙酰基、丙酰基、2-氟代乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、氰基甲基、羟基乙酰基、氨基乙酰基,甲氨基乙酰基,乙氨基乙酰基,二甲氨基乙酰基和N-甲基-N-乙氨基乙酰基;

(eeeeeeee) Z为羟基;

(ffffff) Z选自氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]

氨基、(1-6C)烷氧基, 以及下式的基团:



其中 X^5 为直接键或选自 O、 $N(R^{12})$ 、 SO_2 和 $SO_2N(R^{12})$, 其中 R^{12} 为氢或(1-6C)烷基, 且 Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基,

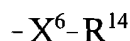
条件是当 X^5 为直接键时, Q^4 为杂环基,

且条件是当 m 、 p 和 q 均为 0 时, 则 Z 为杂环基,

且其中在 Z 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开: O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{13})$ 、CO、 $-C=C-$ 和 $-C\equiv C-$, 其中 R^{13} 为氢或(1-6C)烷基,

且其中在 Z 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团, 而不是杂环基环中的 CH_2 基团, 任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基,

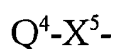
且其中在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、硫基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基以及选自下式的基团:



其中 X^6 为直接键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R¹⁵), 其中 R¹⁵ 为氢或(1-4C)烷基, 和 R¹⁴ 为卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

且其中在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代或硫代取代基;

(ggggggggg) Z 选自氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基和(1-6C)烷氧基, 以及下式的基团:



其中 X^5 为直接键或选自 O、N(R¹²)、SO₂ 和 SO₂N(R¹²), 其中 R¹² 为氢或(1-6C)烷基, 且 Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基,

条件是当 X^5 为直接键时, Q^4 为杂环基,

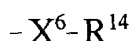
且条件是当 m、p 和 q 均为 0 时, 则 Z 为杂环基,

且其中在 Z 中的任何杂环基为含有 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子的完全饱和的 4、5、6 或 7-元单环杂环基,

且其中在 Z 基团中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团, 而不是杂环基环中的 CH₂ 基团, 任选在每个所述 CH₂ 或 CH₃ 基团上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基,

且其中在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如 1、

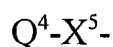
2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基以及选自下式的基团:



其中 X^6 为直接键或选自 O、CO、 SO_2 和 $N(R^{15})$, 其中 R^{15} 为氢或(1-4C)烷基, 和 R^{14} 为卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

且其中在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代取代基;

(hhhhhhhh) Z 选自氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基和(1-6C)烷氧基以及下式的基团:



其中 X^5 为直接键或选自 O 和 $N(R^{12})$, 其中 R^{12} 为氢或(1-6C)烷基, 且 Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基,

条件是当 X^5 为直接键时, Q^4 为杂环基,

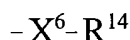
且条件是当 m、p 和 q 均为 0 时, 则 Z 为杂环基,

且其中在 Z 取代基中的任何杂环基选自四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基、氧杂环庚烷基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基和高哌嗪基, 所述杂环基可以通过碳或氮连接于它所连接的基团,

且其中在 Z 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团, 而不是杂环基环中的 CH_2 基团, 任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)

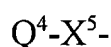
烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基,

且其中在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基,所述取代基可以相同或不同,选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基以及选自下式的基团:



其中 X^6 为直接键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R¹⁵), 其中 R¹⁵ 为氢或(1-4C)烷基, 和 R¹⁴ 为卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基;

(iiiiiii) Z 选自氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、羟基-(2-6C)烷基氨基、(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-[羟基-(2-6C)烷基]-N-(1-6C)烷基氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-(1-6C)烷基氨基、二-[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、二-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、(1-6C)烷氧基、羟基-(2-6C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷氧基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、哌啶子基、哌嗪-1-基、吗啉代、高哌啶-1-基、高哌嗪-1-基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基以及下式的基团:



其中 X^5 选自 O 和 N(R¹²), 其中 R¹² 为氢或(1-4C)烷基, 和 Q⁴ 为

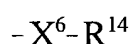
(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基,

且条件是当m、p和q均为0时,则Z为杂环基,

且其中在Z取代基中的任何杂环基选自四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基、氧杂环庚烷基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基,所述杂环基可以通过碳或氮连接于它所连接的基团,

且其中在Z基团中的任何CH₂或CH₃基团,而不是杂环基环中的CH₂基团,任选在每个所述CH₂或CH₃基团上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基:羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基,

且其中在Z取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如1、2或3个)取代基,所述取代基可以相同或不同,选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基以及选自下式的基团:



其中X⁶为直接键或选自O、CO、SO₂和N(R¹⁵),其中R¹⁵为氢或(1-4C)烷基,和R¹⁴为卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基;

(jjjjjjj) Z选自氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、羟基-(2-6C)烷基氨基、(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-[羟基-(2-6C)烷基]-N-(1-6C)烷基氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-(1-6C)烷基氨基、二-[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、二-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、(1-6C)烷氧基、羟基-(2-6C)烷氧基和(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷氧基;

(kkkkkkkk) Z选自氢、羟基、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、氨基、甲氨基、乙氨基、N-(2-羟基乙基)氨基、N-(2-甲氧基乙基)氨基、二甲氨基、N-甲基-N-乙氨基、二-乙氨基、N-(2-羟基乙基)-N-甲氨基、N-(2-羟基乙基)-N-乙氨基、N,N-二-(2-羟基乙基)氨基、N-(2-甲氧基乙基)-N-甲氨基、N-(2-甲氧基乙基)-N-乙氨基、吡咯烷-1-基、哌啶子基、哌嗪-1-基、吗啉代、四氢呋喃基和四氢吡喃基、

且其中Z中的任何杂环基任选携带1或2个取代基，所述取代基可以相同或不同，选自氟代基、氯代基、羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基;

(lllllll) Z为氢;

(mmmmmmm) Z为羟基;

(nnnnnnnn) Z为二甲氨基;

(oooooooo) Z如上文(tttttt)至(nnnnnnnn)中任一项所定义,

且其中 X^3 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CR}^8\text{R}^9)-$ 和 (3-6C) 亚环烯基(cycloalkenylene)(例如亚环丙烯, 例如 1,1-环丙烯(cyclopropylene)),

其中每个 R^8 和 R^9 可以相同或不同, 选自氢、(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基和(1-3C)烷氧基-(1-4C)烷基, 条件是 R^8 和 R^9 不都为氢, 及 M 为 CO;

(pppppppp) Z如上文(tttttt)至(nnnnnnnn)中任一项所定义,

且其中 X^3 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CR}^8\text{R}^9)-$

(CH₂CR⁸R⁹)-和(3-6C)亚环烯(例如环丙烯, 例如 1,1-环丙烯),

其中每个R⁸和R⁹可以相同或不同, 选自氢、(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基和(1-3C)烷氧基-(1-4C)烷基, 条件是 R⁸和R⁹不都为氢,

及M为SO₂;

(qqqqqqqq) Z-X³-M为(1-4C)烷基磺酰基, 例如甲基磺酰基;

(rrrrrrrr) Z-X³-M为(2-4C)烷酰基, 例如乙酰基;

(ssssssss) Z-X³-M为羟基-(2-4C)烷酰基, 例如羟基乙酰基;

(tttttttt) Z-X³-M为二[(1-6C)烷基]氨基-(2-4C)烷酰基, 例如(二甲氨基)乙酰基;

(uuuuuuuu) Z-X³-M选自甲基磺酰基、乙酰基、羟基乙酰基和(二甲氨基)乙酰基;

(vvvvvvvv) Z-X³-选自四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基、氧杂环庚烷基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基和高哌嗪基, 所述杂环基通过环碳原子连接于式I中的羰基,

且其中Z-X³中的杂环基任选携带1或2个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基、氯代基、羟基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基和(2-4C)烷酰基,

及M为CO; 和

(wwwwwww) Z-X³-选自四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基、氧杂环庚烷基(例如Z-X³为选择的四氢呋喃-2-基或四氢吡喃-2-基),

及M为CO。

本发明的一个具体实施方案为式I的喹唑啉衍生物, 其中:

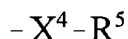
R¹选自氢和(1-3C)烷氧基(例如R¹为氢或甲氧基, 特别是氢);

X¹为直接键或 CH₂;

X²选自O、S和OCH₂;

Q²为杂芳基或苯基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基,所述取代基可以相同或不同,选自卤代、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基氧基、(2-6C)炔基氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基,以及下式的基团:



其中 X^4 为直接键或选自 O、CO 和 $N(R^6)$, 其中 R^6 为氢或(1-6C)烷基, 且 R^5 为卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基,

且其中 Q^2 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基];

M 为 CO;

且其中 R^2 、Y、 Q^1 、 X^3 、a和Z具有此前定义的任何含义；

或其药学上可接受的盐。

在这个实施方案中， Q^2 的具体值为5或6元杂芳环，所述杂芳环含有1个氮杂原子且任选含有1个选自O、S和N的另外的杂原子，且其中 Q^2 任选携带一个或多个如上所定义的取代基。

在这个实施方案中， X^2 的具体值为 OCH_2 。

在这个实施方案中，a的具体值为0或1，更特别是0。

在这个实施方案中，Z优选不为氢。

本发明的另一个实施方案为式I的喹唑啉衍生物，其中：

R^1 选自氢和(1-3C)烷氧基(例如 R^1 为氢或甲氧基，特别是氢)；

Y选自卤代基(特别是氯代基)、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基和(2-4C)炔基；

a为0或1；

R^2 为卤代基；

X^2 选自O、S和 OCH_2 ；

Q^2 选自苯基和5或6元杂芳环，所述杂芳环含有1个氮杂原子且任选含有1个选自O、S和N的另外的杂原子，

且其中 Q^2 任选携带一个或多个取代基(例如1、2或3)，其可以相同或不同选自卤代基、羟基、氰基、羧基、硝基、氨基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷硫基、(1-4C)烷基亚磺酰基、(1-4C)烷基磺酰基、(2-4C)烷酰基、N-(1-4C)烷基氨基、N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基，(1-4C)烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基甲酰基、(2-4C)烷酰基氧基、(2-4C)烷酰基氨基、N-(1-4C)烷基-(2-4C)烷酰基氨基、卤代基-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、羧基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基；

X^1 为直接键或 CH_2 ；

Q^1 选自吡咯烷基和哌啶基,

且其中 Q^1 任选携带1或2个取代基, 所述取代基可以相同或不同,
选自羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基,

且其中 Q^1 任选具有氧代取代基,

且其中 Q^1 通过环碳原子连接于基团 X^1 ;

M 为 CO ;

X^3 选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-(CR^8R^9)-$ 、 $-(CR^8R^9CH_2)-$ 、 $-(CH_2CR^8R^9)-$
和(3-6C)亚环烷基(例如亚环丙基, 例如环丙叉基),

其中每个 R^8 和 R^9 可以相同或不同, 选自氢、(1-4C)烷基、羟基-
(1-4C)烷基和(1-3C)烷氧基-(1-4C)烷基, 条件是 R^8 和 R^9 不能同时为氢;

Z 选自羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、羟基-(2-6C)烷基氨基、(1-
4C)烷氧基-(2-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、 N -[羟基-(2-6C)烷
基]- N -(1-6C)烷基氨基、 N -[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]- N -(1-6C)烷基氨
基、二-[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、二-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]氨基、
 N -[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]- N -[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、(1-6C)烷氧
基、羟基-(2-6C)烷氧基和(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷氧基;

或其药学上可接受的盐。

在这个实施方案中, X^1 的具体值为 CH_2 且 Q^1 选自吡咯烷-2-基、
吡咯烷-3-基、哌啶-3-基和哌啶-4-基。更特别是在这个实施方案中,
 X^1 为 CH_2 ; Q^1 选自吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-3-基和哌啶-4-基;
和 $Z-X^3$ 选自羟基甲基、氨基甲基、(1-4C)烷基氨基甲基和二-[(1-4C)烷
基]氨基甲基(更特别是 $Z-X^3$ 为羟基甲基或二-甲氨基甲基, 更特别是 Z -
 X^3 为羟基甲基)。

在这个实施方案中, Q^2 的具体值吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基或
异噁唑基, 更具体地说, Q^2 选自 2-吡啶基和 2-吡嗪基、

且其中 Q^2 任选携带一个或多个如上文对该实施方案所定义的取
代基。

本发明的另一个实施方案为式I的喹唑啉衍生物, 其中:

R^1 选自氢和(1-3C)烷氧基(例如 R^1 为氢或甲氧基,特别是氢);

Y 选自氢、卤素和(1-4C)烷氧基;

a 为0或1;

R^2 为卤代基;

X^2 为 OCH_2 ;

Q^2 为苯基,其任选携带1或2个卤代基(特别是氟代基)取代基;

X^1 为直接键或 CH_2 ;

Q^1 选自吡咯烷基和哌啶基,

且其中 Q^1 任选携带1或2个取代基,所述取代基可以相同或不同,选自羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基,

且其中 Q^1 任选具有氧代取代基,

且其中 Q^1 通过环碳原子连接于基团 X^1 ;

M 为CO;

X^3 选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-(CR^8R^9)-$ 、 $-(CR^8R^9CH_2)-$ 、 $-(CH_2CR^8R^9)-$ 和(3-6C)亚环烷基(例如亚环丙基,例如环丙叉基),

其中每个 R^8 和 R^9 可以相同或不同,选自氢、(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基和(1-3C)烷氧基-(1-4C)烷基,条件是 R^8 和 R^9 不能同时为氢;

Z 选自羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、羟基-(2-6C)烷基氨基、(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-[羟基-(2-6C)烷基]-N-(1-6C)烷基氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-(1-6C)烷基氨基、二-[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、二-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、(1-6C)烷氧基、羟基-(2-6C)烷氧基和(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷氧基;

或其药学上可接受的盐。

在这个实施方案中, X^1 的具体值为 CH_2 且 Q^1 选自吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-3-基和哌啶-4-基。更特别是在这个实施方案中, X^1 为 CH_2 ; Q^1 选自吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-3-基和哌啶-4-基;和 $Z-X^3$ 选自羟基甲基、氨基甲基、(1-4C)烷基氨基甲基和二-[(1-4C)烷

基]氨基甲基(更特别是Z-X³为羟基甲基或二-甲氨基甲基,更特别是Z-X³为羟基甲基)。

在这个实施方案中, Q²的具体值为由1或2个取代基取代的苯基, 所述取代基可以相同或不同, 选自氟代基和氯代基, 例如Q²为3-氟代苯基; a为0; 和Y选自氢、氯代基和甲氧基(特别是Y为甲氧基)。

本发明的另一个实施方案为式I的喹唑啉衍生物, 其中:

R¹选自氢和(1-3C)烷氧基(例如R¹为氢或甲氧基, 特别是氢);

Y为选择的卤代基(特别是氯代基);

a为0或1;

R²为卤代基;

X²为OCH₂;

Q²选自2-吡啶基和2-吡嗪基, 其任选携带1或2个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自(1-3C)烷基、(1-3-C)烷氧基和卤代基(特别是氟代基);

X¹为直接键或CH₂;

Q¹选自吡咯烷基和哌啶基,

且其中Q¹任选携带1或2个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自羟基、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基,

且其中Q¹任选具有氧代取代基,

且其中Q¹通过环碳原子连接于基团X¹;

M为CO;

X³选自-CH₂-、-CH₂CH₂-、-(CR⁸R⁹)-、-(CR⁸R⁹CH₂)-、-(CH₂CR⁸R⁹)-和(3-6C)亚环烷基(例如亚环丙基, 例如环丙叉基),

其中每个R⁸和R⁹可以相同或不同, 选自氢、(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基和(1-3C)烷氧基-(1-4C)烷基, 条件是R⁸和R⁹不能同时为氢; 和

Z选自羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、羟基-(2-6C)烷基氨基、(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-[羟基-(2-6C)烷基]-

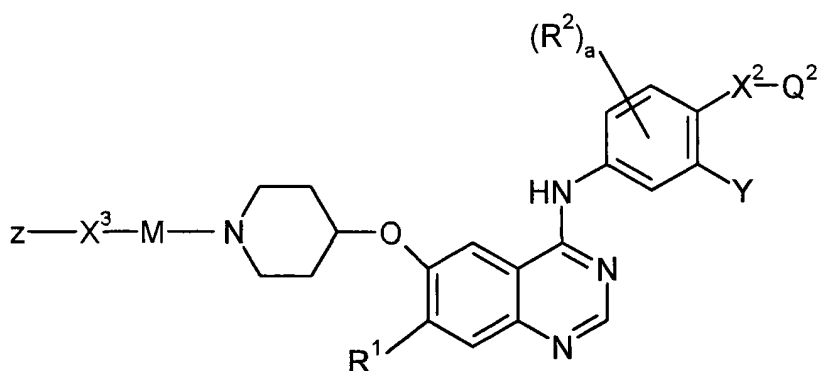
N-(1-6C)烷基氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-(1-6C)烷基氨基、二-[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、二-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]氨基、N-[(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷基]-N-[羟基-(2-6C)烷基]-氨基、(1-6C)烷氧基、羟基-(2-6C)烷氧基和(1-4C)烷氧基-(2-6C)烷氧基；

或其药学上可接受的盐。

在这个实施方案中， X^1 的具体值为 CH_2 且 Q^1 选自吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-3-基和哌啶-4-基。更特别是在这个实施方案中， X^1 为 CH_2 ； Q^1 选自吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-3-基和哌啶-4-基；和 $Z-X^3$ 选自羟基甲基、氨基甲基、(1-4C)烷基氨基甲基和二-[(1-4C)烷基]氨基甲基(更特别是 $Z-X^3$ 为羟基甲基或二-甲氨基甲基，更特别是 $Z-X^3$ 为羟基甲基)。

在这个实施方案中， Q^2 的具体值为2-吡啶基或2-吡嗪基；a为0；和Y为氯代基。

式I化合物的另一个实施方案为式IA的喹唑啉衍生物：



IA

其中：

R^1 选自氢、羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基，

且其中 R^1 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开：O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^3)$ 、CO、 $CON(R^3)$ 、 $N(R^3)CO$ 、 $SO_2N(R^3)$ 和 $N(R^3)SO_2$ ，其中 R^3 为氢或(1-6C)烷

基,

且其中 R^1 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基, 或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、氧代基、硫代、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基;

Y 选自氢、卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

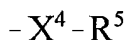
a 是 0、1、2、3 或 4;

每个 R^2 可以相同或不同, 选自卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

X^2 为直接键或选自 O、S、 $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$ 、SO、 SO_2 、 $N(R^4)$ 、CO 和 $N(R^4)C(R^4)_2$, 其中每个 R^4 可以相同或不同, 选自氢或(1-6C)烷基, 且 Q^2 为芳基或杂芳基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基氧基、(2-6C)炔基氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔

酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基,以及下式的基团:

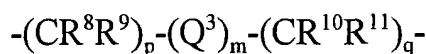


其中 X^4 为直接键或选自 O、CO 和 $N(R^6)$, 其中 R^6 为氢或(1-6C)烷基, 且 R^5 为卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基,

且其中 $-X^2-Q^2$ 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基];

M 选自 CO 和 SO_2 ;

X^3 为下式的基团:

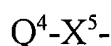


其中 m 为 0 或 1, p 为 0、1、2、3 或 4 且 q 为 0、1、2、3 或 4,

每个 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 可以相同或不同, 选自氢和(1-6C)烷基, 和

Q^3 选自(3-7C)亚环烷基和(3-7C)亚环烯基;

Z 选自氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基,以及下式的基团:



其中 X^5 为直接键或选自 O、 $N(R^{12})$ 、 SO_2 和 $SO_2N(R^{12})$ ，其中 R^{12} 为氢或(1-6C)烷基，且 Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基，

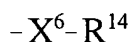
条件是当 X^5 为直接键时， Q^4 为杂环基，

且条件是当 m 、 p 和 q 均为 0 时，则 Z 为杂环基，

且其中在 Z 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开：O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{13})$ 、CO、 $-C=C-$ 和 $-C\equiv C-$ ，其中 R^{13} 为氢或(1-6C)烷基，

且其中在任何 Z 、 X^1 或 X^3 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团，而不是杂环基环中的 CH_2 基团，任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基：羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、 N -(1-6C)烷基氨基甲酰基、 N,N -二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、 N -(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、 N -(1-6C)烷基氨基磺酰基、 N,N -二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N -(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基，

且其中由 Q^1 表示的或在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基，所述取代基可以是相同或不同的，选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基以及选自下式的基团：



其中 X^6 为直接键或选自 O、CO、 SO_2 和 $N(R^{15})$ ，其中 R^{15} 为氢或(1-4C)烷基，和 R^{14} 为卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)

烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

且其中由 Q^1 表示的或在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代或硫代取代基;

或其药学上可接受的盐。

在这个实施方案中, R^1 的具体值为氢、羟基或(1-6C)烷氧基, 更特别是氢或(1-3C)烷氧基(如甲氧基)。

在这个实施方案中, Y 的具体值为氢、卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基或(2-4C)炔基。更特别是, Y 选自氢、氯代基、氟代基、甲基、甲氧基和乙炔基。

在这个实施方案中, a 的具体值为 0 或 1, 更特别是 0。

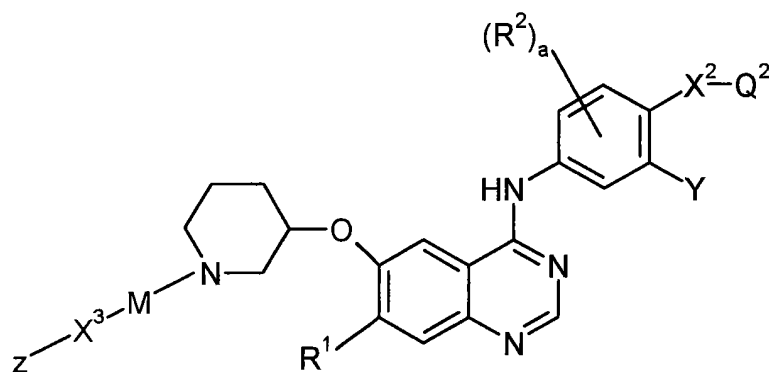
在这个实施方案中, X^2 的具体值为 O、S 或 $OC(R^4)_2$, 其中每个 R^4 独立为氢或(1-4C)烷基。更特别是, X^2 选自 O、S 和 OCH_2 。

在这个实施方案中, Q^2 具体的值为(任选取代的)苯基或 5-或 6-元单环杂芳环, 所述环包含 1 个氮杂原子和任选 1 或 2 个(特别是 1)独立选自氧、氮和硫的另外的杂原子。更具体地说, Q^2 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基和 1*H*-咪唑基(例如 2-吡啶基、6-甲基-吡啶-3-基、3-氟代苯基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基和 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)。

在这个实施方案中, X^3 的具体值为下式的基团 $-(CR^8R^9)_p$, 其中 p 为 0、1 或 2, 且每个 R^8 和 R^9 可以相同或不同, 选自氢和(1-4C)烷基。例如, X^3 的具体值为 $-CH_2-$ 。

在这个实施方案中, Z 的具体值为氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基或二-[(1-6C)烷基]氨基。更特别是, Z 选自氢、羟基和二甲氨基。

式 I 化合物的另一个实施方案为式 IB 的喹唑啉衍生物:



IB

其中:

R^1 选自氢、羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基,

且其中 R^1 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开: O、S、SO、SO₂、N(R³)、CO、CON(R³)、N(R³)CO、SO₂N(R³)和 N(R³)SO₂, 其中 R³ 为氢或(1-6C)烷基,

且其中 R^1 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选在每个所述 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基, 或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、氧代基、硫代、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基;

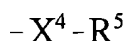
Y 选自氢、卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

a 是 0、1、2、3 或 4;

每个 R^2 可以相同或不同, 选自卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

X^2 为直接键或选自 O、S、 $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$ 、SO、 SO_2 、 $N(R^4)$ 、CO 和 $N(R^4)C(R^4)_2$, 其中每个 R^4 可以相同或不同, 选自氢或(1-6C)烷基, 且 Q^2 为芳基或杂芳基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基氧基、(2-6C)炔基氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基, 以及下式的基团:

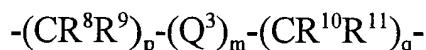


其中 X^4 为直接键或选自 O、CO 和 $N(R^6)$, 其中 R^6 为氢或(1-6C)烷基, 且 R^5 为卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基,

且其中 $-X^2-Q^2$ 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如1、2或3个)卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基:羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基];

M选自CO和 SO_2 ;

X^3 为下式的基团:

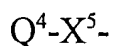


其中m为0或1, p为0、1、2、3或4且q为0、1、2、3或4,

每个 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 可以相同或不同, 选自氢和(1-6C)烷基, 和

Q^3 选自(3-7C)亚环烷基和(3-7C)亚环烯基;

Z选自氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基, 以及下式的基团:



其中 X^5 为直接键或选自O、 $N(R^{12})$ 、 SO_2 和 $SO_2N(R^{12})$, 其中 R^{12} 为氢或(1-6C)烷基, 且 Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基,

条件是当 X^5 为直接键时, Q^4 为杂环基,

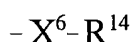
且条件是当m、p和q均为0时, 则Z为杂环基,

且其中在Z取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开: O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{13})$ 、CO、 $-C=C-$ 和 $-C\equiv C-$, 其中 R^{13} 为氢或(1-6C)烷基,

且其中在任何Z、 X^1 或 X^3 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团, 而非杂环基环中的 CH_2 基团, 任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔

基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基,

且其中由 Q^1 表示的或在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基,所述取代基可以相同或不同,选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基以及选自下式的基团:



其中 X^6 为直接键或选自 O、CO、 SO_2 和 $N(R^{15})$, 其中 R^{15} 为氢或(1-4C)烷基, 和 R^{14} 为卤代-(1-4C)烷基、羧基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

且其中由 Q^1 表示的或在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代或硫代取代基;

或其药学上可接受的盐。

在这个实施方案中, R^1 的具体值为氢、羧基或(1-6C)烷氧基, 更特别是氢。

在这个实施方案中 Y 的具体值为氢、卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基或(2-4C)炔基。更特别是, Y 选自卤代基, 例如氯代基。

在这个实施方案中, a 的具体值为 0。

在这个实施方案中, X^2 的具体值为 O、S 或 $OC(R^4)_2$, 其中每个 R^4 独立为氢或(1-4C)烷基。更特别是, X^2 选自 $OC(R^4)_2$, 其中每个 R^4 独立为氢或(1-2C)烷基、例如 X^2 为 OCH_2 。

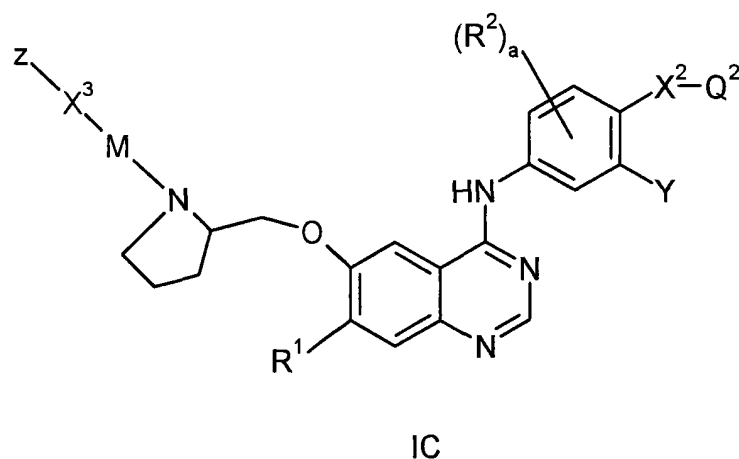
在这个实施方案中, Q^2 的具体值为任选取代的 5-或 6-元单环杂芳环, 所述环包含 1 个氮杂原子和任选 1 或 2 个(特别是 1)独立选自氧、氮和硫的另外的杂原子。更具体地说, Q^2 选自吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基和 1*H*-咪唑基 (例如 2-吡啶基、6-甲基-吡啶-3-基、3-氟代苯基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基和 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基, 特别是 2-吡啶基)。

在这个实施方案中, M 的具体值为 CO。

在这个实施方案中, X^3 的具体值为下式的基团 $-(CR^8R^9)_p$, 其中 p 为 0、1 或 2, 且每个 R^8 和 R^9 可以相同或不同, 选自氢和(1-4C)烷基。例如, X^3 的具体值为 $-CH_2-$ 。

在这个实施方案中, Z 的具体值为氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基或二-[(1-6C)烷基]氨基。更特别是 Z 选自羟基和二甲氨基。

式 I 化合物的另一个实施方案为式 IC 的喹唑啉衍生物:



其中:

R^1 选自氢、羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基,

且其中 R^1 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开: O、S、SO、SO₂、N(R^3)、CO、CON(R^3)、N(R^3)CO、SO₂N(R^3)和 N(R^3)SO₂, 其中 R^3 为氢或(1-6C)烷基,

且其中 R^1 取代基中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基, 或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、氧代基、硫代、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基;

Y 选自氢、卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

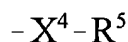
a 是 0、1、2、3 或 4;

每个 R^2 可以相同或不同, 选自卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

X^2 为直接键或选自 O、S、 $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$ 、SO、 SO_2 、 $N(R^4)$ 、CO 和 $N(R^4)C(R^4)_2$, 其中每个 R^4 可以相同或不同, 选自氢或(1-6C)烷基, 且 Q^2 为芳基或杂芳基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基氧基、(2-6C)炔基氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、

N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基, 以及下式的基团:

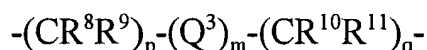


其中 X^4 为直接键或选自 O、CO 和 $N(R^6)$, 其中 R^6 为氢或(1-6C)烷基, 且 R^5 为卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基,

且其中在 $-X^2-Q^2$ 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基];

M 选自 CO 和 SO_2 ;

X^3 为下式的基团:

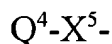


其中 m 为 0 或 1, p 为 0、1、2、3 或 4, 且 q 为 0、1、2、3 或 4,

每个 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 可以相同或不同, 选自氢和(1-6C)烷基, 和

Q^3 选自(3-7C)亚环烷基和(3-7C)亚环烯基;

Z 选自氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基, 以及下式的基团:



其中 X^5 为直接键或选自 O、 $N(R^{12})$ 、 SO_2 和 $SO_2N(R^{12})$, 其中 R^{12}

为氢或(1-6C)烷基, 且 Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基,

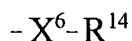
条件是当 X^5 为直接键时, Q^4 为杂环基,

且条件是当 m 、 p 和 q 均为0时, 则 Z 为杂环基,

且其中在 Z 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开: O、S、SO、SO₂、N(R¹³)、CO、-C=C-和-C≡C-, 其中 R¹³ 为氢或(1-6C)烷基,

且其中在任何 Z 、 X^1 或 X^3 基团中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团, 而非杂环基环中的 CH₂ 基团, 任选在每个所述 CH₂ 或 CH₃ 基团上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基,

且其中由 Q^1 表示的或在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、硫基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基以及选自下式的基团:



其中 X^6 为直接键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R¹⁵), 其中 R¹⁵ 为氢或(1-4C)烷基, 和 R¹⁴ 为卤代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷

基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

且其中由 Q^1 表示的或在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代或硫代取代基;

或其药学上可接受的盐。

在这个实施方案中, R^1 的具体值为氢、羟基或(1-6C)烷氧基, 更特别是氢。

在这个实施方案中, Y 的具体值为卤代基, 例如氯代基。

在这个实施方案中, a 的具体值为 0。

在这个实施方案中, X^2 的具体值为 $OC(R^4)_2$, 其中每个 R^4 独立为氢或(1-4C)烷基。更特别是, X^2 为 OCH_2 。

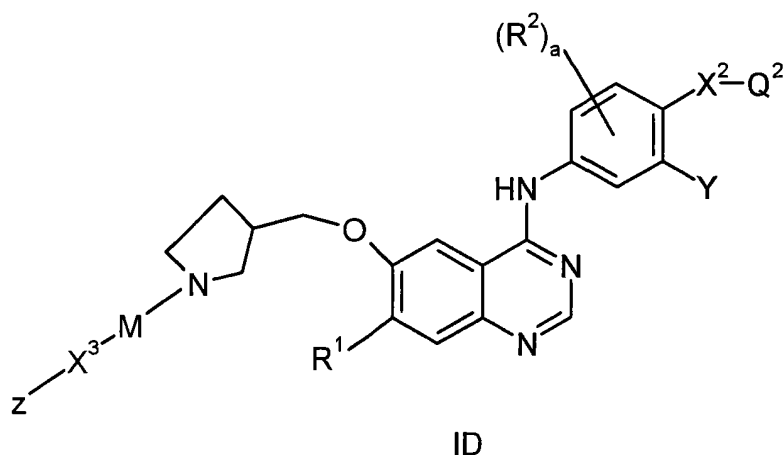
在这个实施方案中, Q^2 的具体值为任选取代的 5-或 6-元单环杂芳环, 所述环包含 1 个氮杂原子和任选 1 或 2 个(特别是 1)独立选自氧、氮和硫的另外的杂原子。更具体地说, Q^2 选自吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基和 1*H*-咪唑基 (例如 2-吡啶基、6-甲基-吡啶-3-基、3-氟代苯基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基和 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基, 特别是 2-吡啶基)。

在这个实施方案中, M 的具体值为 CO。

在这个实施方案中, X^3 的具体值为下式的基团 $-(CR^8R^9)_p$, 其中 p 为 0、1 或 2, 且每个 R^8 和 R^9 可以相同或不同, 选自氢和(1-4C)烷基。例如, X^3 的具体值为 $-CH_2-$ 。

在这个实施方案中, Z 的具体值为氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基或二-[(1-6C)烷基]氨基。更特别是, Z 选自羟基和二甲氨基。

式I化合物的另一个实施方案为式ID的喹唑啉衍生物:



其中:

R^1 选自氢、羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基,

且其中 R^1 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开: O、S、SO、SO₂、N(R³)、CO、CON(R³)、N(R³)CO、SO₂N(R³)和 N(R³)SO₂, 其中 R³ 为氢或(1-6C)烷基,

且其中 R^1 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选在每个所述 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基, 或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、氧代基、硫代、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基;

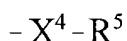
Y 选自氢、卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

a 是 0、1、2、3 或 4;

每个 R^2 可以相同或不同, 选自卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

X^2 为直接键或选自 O、S、 $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$ 、SO、 SO_2 、 $N(R^4)$ 、CO 和 $N(R^4)C(R^4)_2$, 其中每个 R^4 可以相同或不同, 选自氢或(1-6C)烷基, 且 Q^2 为芳基或杂芳基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基氧基、(2-6C)炔基氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基, 以及下式的基团:

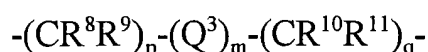


其中 X^4 为直接键或选自 O、CO 和 $N(R^6)$, 其中 R^6 为氢或(1-6C)烷基, 且 R^5 为卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基,

且其中在 $-X^2-Q^2$ 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 上带有一个或多个(例如1、2或3个)卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基:羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基];

M选自CO和 SO_2 ;

X³为下式的基团:

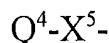


其中m为0或1, p为0、1、2、3或4, 且q为0、1、2、3或4,

每个 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 可以相同或不同, 选自氢和(1-6C)烷基, 和

Q³选自(3-7C)亚环烷基和(3-7C)亚环烯基;

Z选自氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基, 以及下式的基团:



其中 X^5 为直接键或选自O、 $N(R^{12})$ 、 SO_2 和 $SO_2N(R^{12})$, 其中 R^{12} 为氢或(1-6C)烷基, 且 Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基,

条件是当 X^5 为直接键时, Q^4 为杂环基,

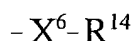
且条件是当m、p和q均为0时, 则Z为杂环基,

且其中在Z取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开: O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{13})$ 、CO、 $-C=C-$ 和 $-C\equiv C-$, 其中 R^{13} 为氢或(1-6C)烷基,

且其中在任何Z、 X^1 或 X^3 基团中的任何 CH_2 或 CH_3 基团, 而非杂环基环中的 CH_2 基团, 任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上携带一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔

基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基,

且其中由 Q^1 表示的或在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基,所述取代基可以相同或不同,选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基以及选自下式的基团:



其中 X^6 为直接键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R¹⁵), 其中 R¹⁵ 为氢或(1-4C)烷基, 和 R¹⁴ 为卤代-(1-4C)烷基、羧基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基、氰基-(1-4C)烷基、氨基-(1-4C)烷基、N-(1-4C)烷基氨基-(1-4C)烷基和 N,N-二-[(1-4C)烷基]氨基-(1-4C)烷基,

且其中由 Q^1 表示的或在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代或硫代取代基;

或其药学上可接受的盐。

在这个实施方案中, R¹ 的具体值为氢、羧基或(1-6C)烷氧基, 更特别是氢。

在这个实施方案中, Y 的具体值为卤代基, 例如氯代基。

在这个实施方案中, a 的具体值为 0。

在这个实施方案中, X² 的具体值为 OC(R⁴)₂, 其中每个 R⁴ 独立为氢或(1-4C)烷基。更特别是, X² 为 OCH₂。

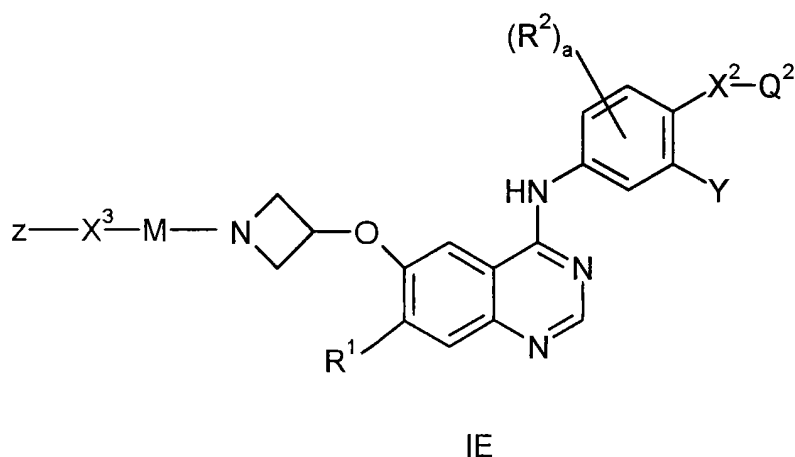
在这个实施方案中, Q² 的具体值为任选取代的 5-或 6-元单环杂芳环, 所述环包含 1 个氮杂原子和任选 1 或 2 个(特别是 1)独立选自

氧、氮和硫的另外的杂原子。更具体地说, Q^2 选自吡啶基、吡嗪基、1,3-噻唑基和 1*H*-咪唑基 (例如 2-吡啶基、6-甲基-吡啶-3-基、3-氟代苯基、2-吡嗪基、1,3-噻唑-2-基和 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基, 特别是 2-吡啶基)。

在这个实施方案中, X^3 的具体值为下式的基团 $-(CR^8R^9)_p$, 其中 p 为 0、1 或 2, 且每个 R^8 和 R^9 可以相同或不同, 选自氢和(1-4C)烷基。例如, X^3 的具体值为 $-\text{CH}_2-$ 。

在这个实施方案中, Z 的具体值为氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基或二-[(1-6C)烷基]氨基。更特别是, Z 选自氢和羟基。

式I化合物的另一个实施方案为式IE的喹唑啉衍生物:



其中:

R^1 选自氢、羟基、(1-6C)烷氧基、(3-7C)环烷基-氧基和(3-7C)环烷基-(1-6C)烷氧基,

且其中 R^1 取代基中的任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开: O、S、SO、SO₂、N(R^3)、CO、CON(R^3)、N(R^3)CO、SO₂N(R^3)和 N(R^3)SO₂, 其中 R^3 为氢或(1-6C)烷基,

且其中 R^1 取代基中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团任选在每个所述 CH₂ 或 CH₃ 基团上带有一个或多个卤代基或(1-6C)烷基取代基, 或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、氧代基、硫代、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、

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

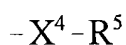
Y 选自氢、卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

a 是 0、1、2、3 或 4;

每个 R^2 可以相同或不同, 选自卤代基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烯基和(2-4C)炔基;

X^2 为直接键或选自 O、S、 $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$ 、SO、 SO_2 、 $N(R^4)$ 、CO 和 $N(R^4)C(R^4)_2$, 其中每个 R^4 可以相同或不同, 选自氢或(1-6C)烷基, 且 Q^2 为芳基或杂芳基,

且其中 Q^2 任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代、氰基、硝基、羧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、甲酰基、巯基、(1-6C)烷基、(2-8C)链烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基氧基、(2-6C)炔基氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)链烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)链烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基, 以及下式的基团:



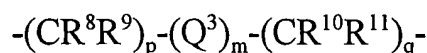
其中 X^4 为直接键或选自 O、CO 和 $N(R^6)$, 其中 R^6 为氢或(1-6C)

烷基, 且 R^5 为卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基-(1-6C)烷基、氨基磺酰基(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、N,N-二-(1-6C)烷基氨基磺酰基(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氧基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基,

且其中 $-X^2-Q^2$ 中的任何 CH_2 或 CH_3 基团任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个(例如 1、2 或 3 个)卤代基或(1-6C)烷基取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基和二-[(1-4C)烷基氨基];

M 选自 CO 和 SO_2 ;

X^3 为下式的基团:



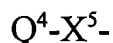
其中 m 为 0 或 1, p 为 0、1、2、3 或 4, 且 q 为 0、1、2、3 或 4,

每个 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 可以相同或不同, 选自氢和(1-6C)烷基,

和

Q^3 选自(3-7C)亚环烷基和(3-7C)亚环烯基;

Z 选自氢、羟基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷基磺酰基氨基, 以及下式的基团:



其中 X^5 为直接键或选自 O、 $N(R^{12})$ 、 SO_2 和 $SO_2N(R^{12})$, 其中 R^{12} 为氢或(1-6C)烷基, 且 Q^4 为(3-7C)环烷基、(3-7C)环烷基-(1-4C)烷基、(3-7C)环烯基、(3-7C)环烯基-(1-4C)烷基、杂环基或杂环基-(1-4C)烷基,

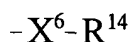
条件是当 X^5 为直接键时, Q^4 为杂环基,

且条件是当 m 、 p 和 q 均为 0 时, 则 Z 为杂环基,

且其中在 Z 取代基中的任何 (2-6C) 亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入该链的选自下列的基团分开: O、S、SO、SO₂、N(R¹³)、CO、-C=C- 和 -C≡C-, 其中 R¹³ 为氢或 (1-6C) 烷基,

且其中在任何 Z 、 X^1 或 X^3 基团中的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团, 而非杂环基环中的 CH₂ 基团, 任选在每个所述 CH₂ 或 CH₃ 基团上携带一个或多个卤代基或 (1-6C) 烷基取代基或选自以下的取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、(2-6C) 链烯基、(2-6C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基]氨基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C) 烷基]氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰基氧基、(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基、N-(1-6C) 烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C) 烷基]氨基磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 烷基磺酰基氨基,

且其中由 Q^1 表示的或在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带一个或多个(例如 1、2 或 3 个)取代基, 所述取代基可以相同或不同, 选自卤代基、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、甲酰基、巯基、(1-6C) 烷基、(2-6C) 链烯基、(2-6C) 炔基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基]氨基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C) 烷酰基氧基以及选自下式的基团:



其中 X^6 为直接键或选自 O、CO、SO₂ 和 N(R¹⁵), 其中 R¹⁵ 为氢或 (1-4C) 烷基, 和 R¹⁴ 为卤代-(1-4C) 烷基、羟基-(1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基-(1-4C) 烷基、氰基-(1-4C) 烷基、氨基-(1-4C) 烷基、N-(1-4C) 烷基氨基-(1-4C) 烷基和 N,N-二-[(1-4C) 烷基]氨基-(1-4C) 烷基,

且其中由 Q^1 表示的或在 Z 取代基中的任何杂环基任选携带 1 或 2 个氧代或硫代取代基;

或其药学上可接受的盐。

在这个实施方案中， R^1 的具体值为氢。

在这个实施方案中， Y 的具体值为卤代基(如氯代基或氟代基，更特别是氯代基)或(1-4C)烷基(如甲基)。

在这个实施方案中， a 的具体值为0。

在这个实施方案中， X^2 的具体值为O或 $OC(R^4)_2$ ，其中每个 R^4 独立为氢或(1-4C)烷基。更特别是， X^2 选自O和 OCH_2 。

在这个实施方案中， Q^2 的具体值为任选取代的5-或6-元单环杂芳环，所述环包含1个氮杂原子和任选1或2个(特别是1)独立选自氧、氮和硫的另外的杂原子。更具体地说， Q^2 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、1,3-噁唑基和1*H*-咪唑基(例如2-吡啶基、6-甲基-吡啶-3-基、3-氟代苯基、2-吡嗪基、1,3-噁唑-2-基或1-甲基-1*H*-咪唑-2-基，特别是2-吡啶基或6-甲基-吡啶-3-基)。

在这个实施方案中， M 的具体值为CO。

在这个实施方案中， X^3 的具体值为下式的基团 $-(CR^8R^9)_p$ ，其中 p 为0、1或2，且每个 R^8 和 R^9 可以相同或不同，选自氢和(1-4C)烷基。例如， X^3 的具体值为 $-CH_2-$ 。

在这个实施方案中， Z 的具体值为羟基。

本发明的具体化合物为，例如，选自以下的一个或多个式I的喹唑啉衍生物：

2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

2-((2*S*)-2-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]甲基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙醇；

2-((3*S*)-3-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-*N*-{4-[(3-氟代苄基)氧基]-3-甲氧基苯基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺；和

N-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;

或其药学上可接受的盐。

本发明的具体化合物为,例如,选自以下的一个或多个式I的喹唑啉衍生物:

- 1) 2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;
- 2) 2-((2*S*)-2-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]甲基)吡咯烷-1-基}-2-氧代乙醇;
- 3) *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-((2*S*)-1-[(二甲氨基)乙酰基]吡咯烷-2-基)甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 4) *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-((3*S*)-1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-3-基)氧基喹唑啉-4-胺;
- 5) 2-((3*S*)-3-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-基)-2-氧代乙醇;
- 6) 2-((3*S*)-3-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基)-2-氧代乙醇;
- 7) *N*-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- 8) *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- 9) *N*-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- 10) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-*N*-{4-[(3-氟代苄基)氧基]-3-甲氧基苯基}喹唑啉-4-胺;
- 11) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-*N*-[4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 12) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-*N*-[3-甲氧基-4-(吡啶-

- 2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 13) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-{4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 14) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-{4-[(3-氟代苄基)氧基]-3-甲氧基苯基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 15) N-{3-氟代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 16) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 17) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[3-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 18) N-[3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 19) N-[3-氟代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 20) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 21) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[3-甲氧基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 22) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[4-(3-氟代苄基氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 23) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[3-甲氧基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 24) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 25) N-[3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-{{1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基}甲氧基}喹唑啉-4-胺;
- 26) 2-{4-[(4-{{3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基}氨基})-7-甲氧基喹唑啉

- 啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;
- 27) 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 28) 2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;
- 29) 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 30) 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 31) 2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;
- 32) 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 33) N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 34) N-{3-乙炔基-4-[(3-氯代苄基)氧基]苯基}-7-甲氧基-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 35) 7-甲氧基-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}-N-[4-(1,3-噻唑-2-基硫代)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 36) N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 37) N-{3-氯代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基}-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 38) N-{3-氯代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基}-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 39) 6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}-N-[4-(1,3-噻唑-2-基硫代)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 40) N-{3-氯代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基}-7-甲氧基-6-{[1-

(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;

- 41) 2-(4-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇;
- 42) 2-{3-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]氮杂环丁烷-1-基}-2-氧代乙醇; 和
- 43) 2-(3-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-6-基]氧基}氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙醇;

或其药学上可接受的盐。

本发明的一组特别的化合物为,例如,选自以下的一个或多个式I的喹唑啉衍生物:

- 1) 2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;
- 2) 2-((2*S*)-2-{[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-基)-2-氧代乙醇;
- 3) *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-((2*S*)-1-[(二甲氨基)乙酰基]吡咯烷-2-基)甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 4) *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-((3*S*)-1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-3-基)氧基喹唑啉-4-胺;
- 5) 2-{(3*S*)-3-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-基}-2-氧代乙醇;
- 6) 2-{(3*S*)-3-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;
- 7) *N*-{3-氯代-4-[(3-氯代苄基)氧基]苯基}-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- 8) *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;
- 9) *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;

- 10) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-{4-[(3-氟代苄基)氧基]-3-甲氧基苯基}喹唑啉-4-胺;
- 11) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 12) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[3-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 13) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-{4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 14) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-{4-[(3-氟代苄基)氧基]-3-甲氧基苯基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 15) N-{3-氟代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 16) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 17) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[3-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 18) N-[3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 19) N-[3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 20) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 21) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[3-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 22) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[4-(3-氟代苄基氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 23) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[3-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;

24) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;

25) N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-{[1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基] 甲氧基}喹唑啉-4-胺;

或其药学上可接受的盐。

本发明的另一组特别的化合物为, 例如, 选自以下的一个或多个式I的喹唑啉衍生物:

2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;

N-{3-氯代-4-[(3-氯代苄基)氧基]苯基}-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;

N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;

2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇; 和

6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;

或其药学上可接受的盐。

一组特别的式IA的喹唑啉衍生物的实例包括选自以下的一个或多个化合物:

1) 2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;

2) N-{3-氯代-4-[(3-氯代苄基)氧基]苯基}-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;

3) N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;

4) N-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺;

- 5) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-{4-[(3-氟代苄基)氧基]-3-甲氧基苯基}喹唑啉-4-胺;
- 6) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 7) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[3-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 8) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-{4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 9) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-{4-[(3-氟代苄基)氧基]-3-甲氧基苯基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 10) N-{3-氟代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 11) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 12) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[3-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 13) N-[3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 14) N-[3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 15) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 16) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[3-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 17) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[4-(3-氟代苄基氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 18) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[3-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;

- 19) 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 20) 2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;
- 21) 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 22) 2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;
- 23) 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-N-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-7-甲氧基喹唑啉-4-胺;
- 24) 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 25) 2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;
- 26) 6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-N-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 27) N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 28) N-{3-乙炔基-4-[(3-氯代苄基)氧基]苯基}-7-甲氧基-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 29) 7-甲氧基-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}-N-[4-(1,3-噻唑-2-基硫代)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 30) N-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 31) N-{3-氯代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基}-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;
- 32) N-{3-氯代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基}-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺;

- 33) 6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}-*N*-[4-(1,3-噻唑-2-基硫代)苯基]喹唑啉-4-胺;
- 34) *N*-{3-氟代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基}-7-甲氧基-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺; 和
- 35) 2-(4-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇;

或其药学上可接受的盐。

一组特别的式 IB 的喹唑啉衍生物的实例包括选自以下的一个或多个化合物:

N-[3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({(3*S*)-1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-3-基}氧基)喹唑啉-4-胺; 和

2-({(3*S*)-3-[(4-({3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇;

或其药学上可接受的盐。

一组特别的式 IC 的喹唑啉衍生物的实例包括选自以下的一个或多个化合物:

2-((2*S*)-2-{[(4-({3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-6-基)氧基]甲基}吡咯烷-1-基)-2-氧代乙醇; 和

N-[3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({(2*S*)-1-[(二甲氨基)乙酰基]吡咯烷-2-基}甲氧基)喹唑啉-4-胺;

或其药学上可接受的盐。

一组特别的式 ID 的喹唑啉衍生物的实例包括选自以下的一个或多个化合物:

2-({(3*S*)-3-[(4-({3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-基}-2-氧代乙醇; 和

N-[3-氟代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-{[1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲氧基}喹唑啉-4-胺;

或其药学上可接受的盐。

一组特别的式 IE 的喹唑啉衍生物的实例包括选自以下的一个或多个化合物:

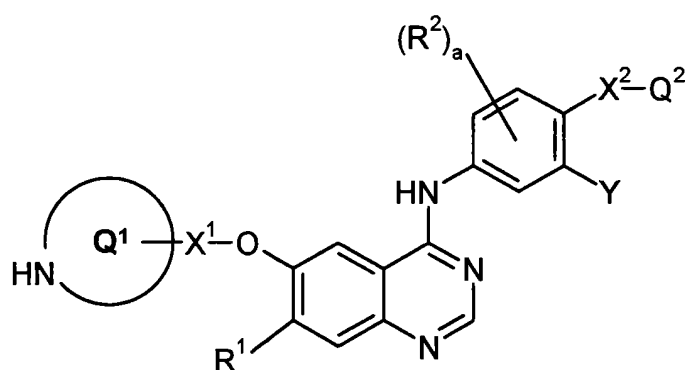
2-{3-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]氮杂环丁烷-1-基}-2-氧代乙醇; 和

2-(3-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-6-基]氧基}氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙醇;

或其药学上可接受的盐。

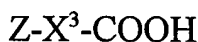
可以根据已知的用于制备化学相关的化合物的任何适用的方法制备式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。适合的方法包括, 例如, 国际专利申请 WO 96/15118、WO01/94341、WO03/040108 和 WO03/040109 中说明的那些方法。在用于制备式 I 的喹唑啉衍生物时, 这些方法构成了本发明的另一方面, 可以用下面所述的代表性方法的变通方法来说明这些方法, 除特别指明外, 在这些方法中采用的符号 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、Y、M、 Q^1 、 Q^2 、a 和 Z 具有前面所限定的任何意义。必要的原料可以采用有机化学标准方法获得。结合下面的代表性方法的变通方法以及提供的实施例, 申请人对此类原料的制备进行了描述。或者, 可以采用与所述方法类似的方法获得所需的原料, 这些方法是有机化学领域的普通技术人员知识范围内的。

方法(a) 为制备其中 M 为 CO 的式 I 化合物, 在合适的碱的存在下, 式 II 的喹唑啉:



II

其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 a 、 Q^1 和 Q^2 具有如上限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团外),可方便地与式III的羧酸或其活性衍生物偶合:

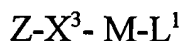


III

其中 Z 和 X^3 具有如上限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团外);

或

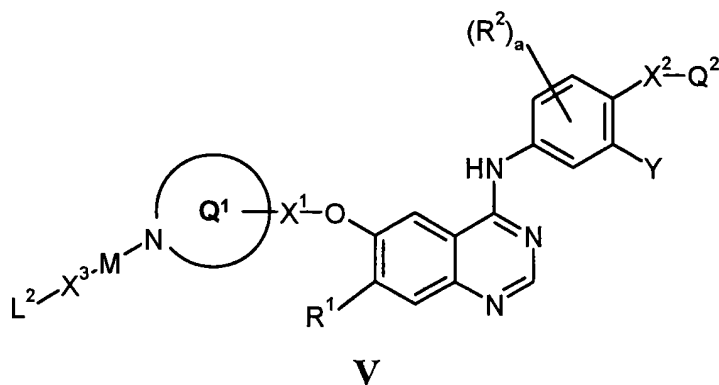
方法(b) 可方便地在合适的碱的存在下,使在上面方法(a)中所定义的式II的喹唑啉与式IV化合物反应:



IV

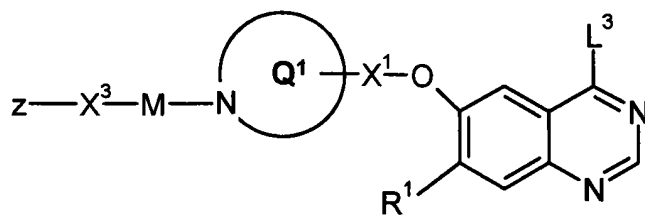
其中 L^1 为可置换基团,而 Z 、 X^3 和 M 具有如上限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团外);或

方法(c) 为了制备其中 Z 通过氮原子连接于 X^3 的那些式I化合物,可方便地在合适的碱的存在下,使式V化合物:



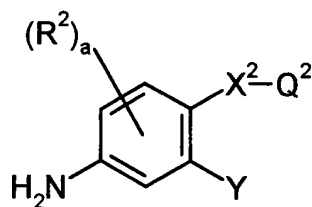
其中 L^2 为可置换基团,而 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y 、 M 、 a 、 Q^1 和 Q^2 具有如上限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团外),与式ZH化合物反应,其中 Z 如上所定义(除了在必要时保护任何官能团外);或

方法(d) 可方便地在合适的碱的存在下,使式VI的喹唑啉:



VI

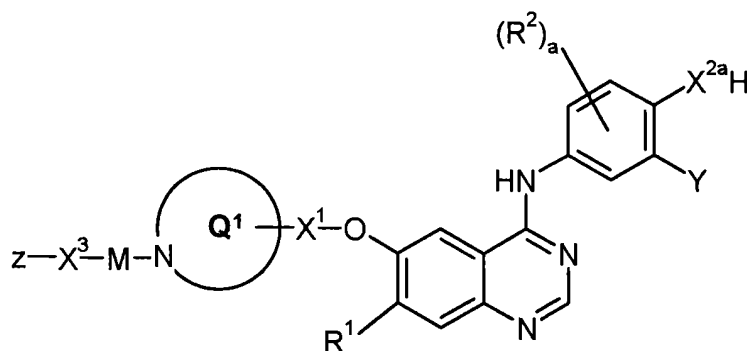
其中 L^3 为可置换基团, 而 R^1 、 X^1 、 X^3 、 Z 和 Q^1 具有如上限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团外), 与式 VII 化合物反应:



VII

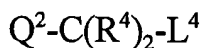
其中 R^2 、 a 、 X^2 、 Q^2 和 Y 具有如上限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团外); 或

方法(e) 为了制备这样的式 I 化合物, 其中 X^2 为 $OC(R^4)_2$, $SC(R^4)_2$ 或 $N(R^4)C(R^4)_2$, 可方便地在合适的碱的存在下, 使式 VIII 的喹唑啉:



VIII

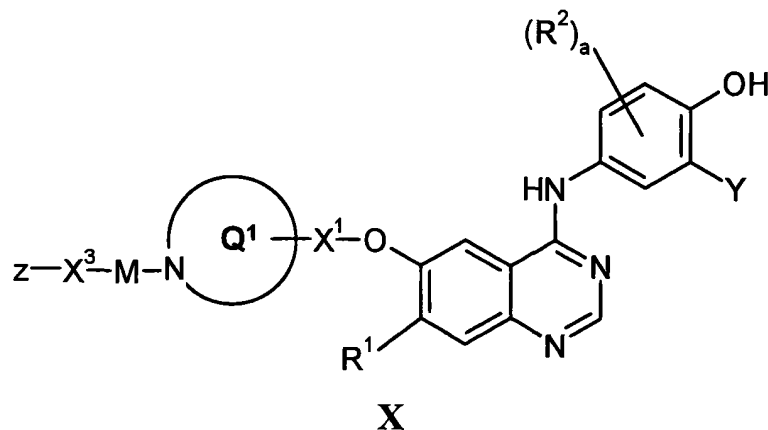
其中 X^{2a} 为 O、S 或 $N(R^4)$, 而 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 M 、 Z 、 Y 、 a 和 Q^1 具有如上限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团外), 与式 IX 的化合物反应:



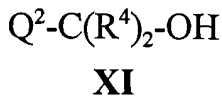
IX

其中 L^4 为合适的可置换基团且 Q^2 和 R^4 具有如上限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团外); 或

方法(f) 为了制备其中 X^2 为 $OC(R^4)_2$ 的那些式 I 化合物, 使式 **X** 的喹唑啉:

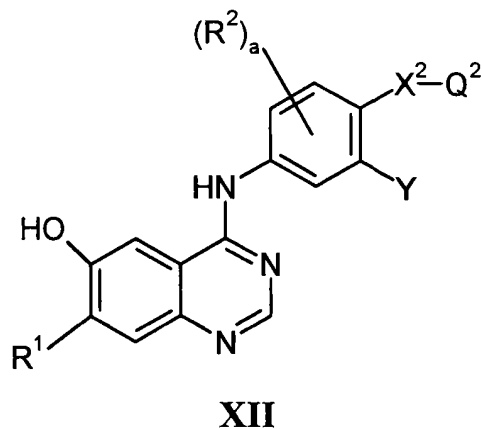


其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 M 、 Z 、 Y 、 a 和 Q^1 具有如上限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团外), 与式 **XI** 的醇偶合

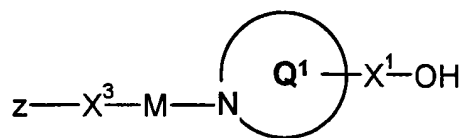


其中 Q^2 和 R^4 具有如上限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团外); 或

方法(g) 使式 **XII** 的喹唑啉化合物:



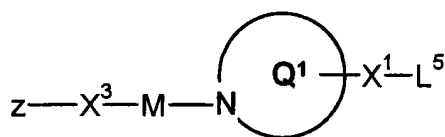
其中 R^1 、 R^2 、 X^2 、 a 和 Y 具有如上限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团外), 与式 **XIII** 的醇偶合



XIII

其中 X^1 、 X^3 、 M 、 Z ，且 Q^1 具有如上限定的任何含义(除了必要时保护任何官能团外)；或

方法(h) 可方便地在合适的碱的存在下，使在上面方法(g)所定义的式 **XII** 喹唑啉与式 **XIV** 化合物反应



XIV

其中 L^5 为可置换基团且 X^1 、 X^3 、 M 和 Z 和 Q^1 具有如上限定的任何含义(除了必要时保护任何官能团外)；

且此后，如果必要：

- (i) 将一种式 I 的喹唑啉衍生物转化为另一种式 I 的喹唑啉衍生物；
- (ii) 通过常规方法除去存在的任何保护基团；
- (iii) 形成药学上可接受的盐。

以上反应的具体条件如下：

方法(a)

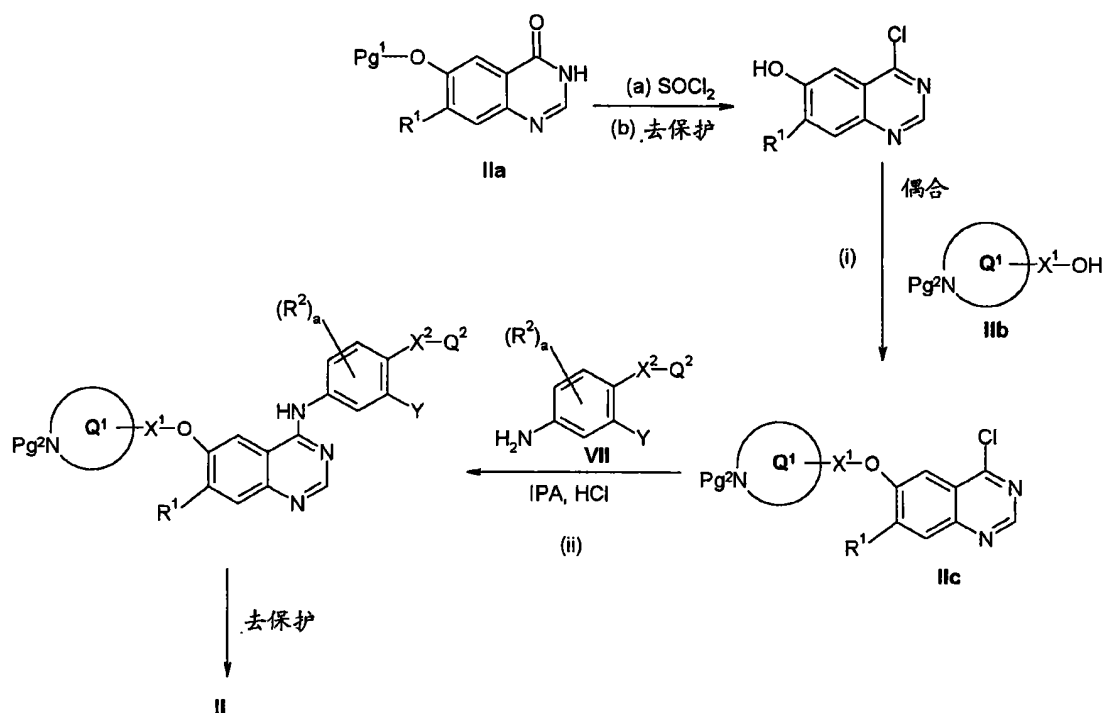
所述偶合反应在合适的偶合剂，例如碳二亚胺，或合适的肽偶合剂，例如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HATU)或碳二亚胺，例如二环己基碳二亚胺的存在下，任选在催化剂，例如二甲氨基吡啶或 4-吡咯烷基吡啶的存在下方便地进行。

偶合反应在合适的碱的存在下方便地进行。合适的碱例如，有机胺碱，例如，吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、二-异丙基乙基胺、N-甲基吗啉或二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯，或者例如，碱金属或碱土金属碳酸盐，例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钙。

所述反应在合适的惰性溶剂或稀释剂,例如酯(例如乙酸乙酯),卤化溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)、醚(例如四氢呋喃或1,4-二氧六环)、芳族溶剂(例如甲苯)或偶极非质子溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲亚砜)的存在下方便地进行。所述反应例如在0-120°C的温度范围,通常在或接近室温下方便地进行。

术语式 III 的羧酸的“活性衍生物”指与式 II 的喹唑啉反应得到相应的酰胺的羧酸衍生物。式 III 的羧酸的合适的活性衍生物为例如酰卤,例如酸与无机酰氯(例如亚硫酸酰氯)反应所形成的酰氯;混合酸酐,例如酸与氯代甲酸酯(例如氯代甲酸异丁基酯)反应所形成的酸酐;活性酯,例如酸与苯酚(例如五氟苯酚)反应所形成的酯,酯例如三氟乙酸五氟苯基酯,或者醇,例如甲醇、乙醇、异丙醇。丁醇或 N-羟基苯并三唑;或酰基叠氮化物,例如酸与叠氮化物反应所形成的叠氮化物,例如二苯基磷酰基叠氮化物;酰基氰化物,例如酸与氰化物反应所形成的氰化物,例如二乙基磷酰基氰化物。这样的羧酸的活性衍生物与胺(如式 II 化合物)的反应是本领域熟知的,例如它们可以在碱(例如上述的那些碱)的存在下,及在合适的溶剂(例如上述的那些溶剂)中反应。所述反应可以在如上所述的温度下方便地进行。

式 II 的喹唑啉可以通过常规方法获得。例如,反应流程 I 中所说明的方法:



反应流程 1

其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y 、 M 、 Q^1 、 Q^2 、 a 和 Z 具有如上限定的任何含义(除了在必要时保护任何官能团外), 及此后任何存在的保护基团可通过常规方法除去; Pg^1 为合适的羟基保护基团(例如(2-4C) 烷酰基, 例如乙酰基); 和 Pg^2 为合适的氨基保护基团(例如叔丁氧基羰基(BOC))。

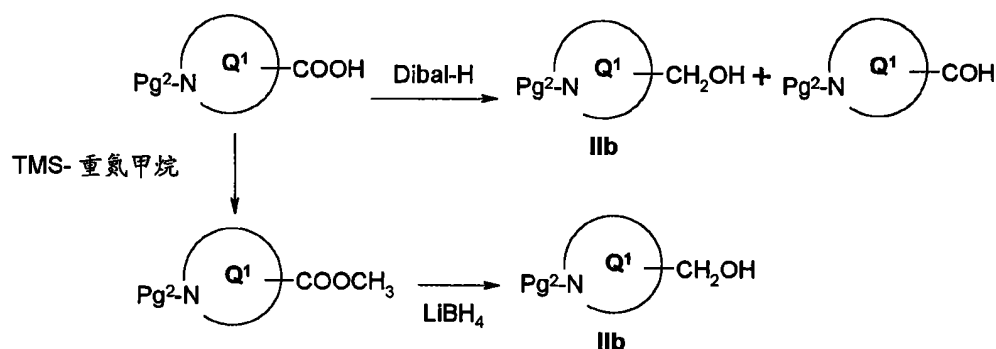
注解:

(i) 偶合在类似于方法(f)中所用的 Mitsunobu 条件下进行。

(ii) 类似于方法(d)的条件

式 IIa 的起始喹唑啉可采用本领域已知的标准方法制备。

式 IIb 的醇为可市售获得的化合物或它们是文献中已知的, 或它们可通过本领域已知的标准方法制备。例如, 当 X^1 为 CH_2 时, 可如反应流程 2 中所示通过还原其相应的酸或酯制备:



反应流程2

方法(b)

合适的可置换基团 L^1 包括例如卤代基, 例如氯代基。

所述反应方便地在合适的碱的存在下, 例如, 可方便地在合适的碱的存在下进行, 所述碱有例如有机胺碱例如, 吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、二-异丙基乙基胺, N-甲基吗啉或二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯, 或者例如, 碱金属或碱土金属碳酸盐, 例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钙, 或者例如, 碱金属氢氧化物, 例如氢氧化钠。

所述反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂存在下进行, 例如卤化溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳), 醚(例如四氢呋喃或1,4-二氧六环)、芳族溶剂(例如甲苯)或偶极非质子溶剂, 例如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲亚砜。

式 IV 的化合物为可市售获得的化合物或它们是文献中已知的, 或者它们可通过本领域已知的标准方法制备。

方法(c):

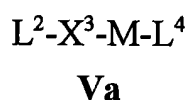
由 L^2 代表的合适的可置换基团包括, 例如卤代基或磺酰氧基, 例如氯代基、溴代基、甲基磺酰基氧基或甲苯-4-磺酰氧基。具体的基团 L^1 为氯代基。

所述反应方便地在合适的碱的存在下, 例如在方法(a)中所述的碱之一的存在下进行。

所述反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂存在下进行, 例如卤

化溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)、醚(例如四氢呋喃或1,4-二氧六环)、酯(例如乙酸乙酯)、芳族溶剂(例如甲苯)或偶极非质子溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲亚砜)。

例如,用作起始原料的式V的化合物可方便地在合适的碱的存在下,使如在上面方法(a)中所定义的式II化合物与式Va的化合物反应制备:



其中X³和M如上所定义,及L²和L⁴为合适的可置换基团,条件是L⁴比L²更不稳定。

由L²和L⁴代表的合适的可置换基团包括例如卤代基,例如氯代基。

所述反应方便地在合适的碱的存在下,以及在如上所定义的用于式V喹唑啉与式ZH化合物的反应的合适的惰性溶剂或稀释剂中进行。

式ZH和Va化合物为可市售获得的化合物或它们是文献中已知的,或者它们可通过本领域已知的标准方法制备。

在方法(c)的实施方案中,式I的喹唑啉可方便地通过式II的喹唑啉与式Va的化合物反应,然后使生成的产物直接与式ZH化合物反应而无须分离式V化合物,由式II的喹唑啉直接制备。该反应能够使式I喹唑啉在单一反应容器中,用式II的喹唑啉作为原料制备。

方法(d)

由L³代表的合适的可置换基团包括,例如,卤代基(特别是氯代基)、烷氧基、芳氧基、巯基、烷硫基、芳硫基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基,例如氯代基、溴代基、甲氧基、苯氧基、五氟苯氧基、甲硫基、甲磺酰基、甲磺酰基氧基或甲苯-4-磺酰氧基。

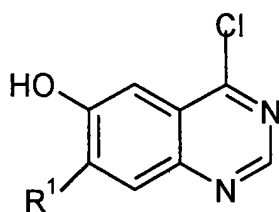
所述反应方便地在酸的存在下进行。适合的酸包括,例如氯化氢气体(方便地溶于乙醚或二氧六环中)或盐酸。

或者,在没有酸或有碱的情况下,其中 L^3 为卤代基(例如氯代基)的式 VI 喹唑啉衍生物可以与式 VII 化合物反应。在该反应中,卤代离去基团 L^3 的置换导致酸 HL^3 的原位形成并自动催化所述反应。

或者,式 VI 喹唑啉与式 VII 化合物的反应可以在合适的碱的存在下进行。合适的碱例如在方法(a)中定义的碱,例如有机胺碱(例如二-异丙基乙基胺)。

上述反应方便地合适的惰性溶剂或稀释剂存在下进行,例如醇或酯(例如甲醇、乙醇、异丙醇或乙酸乙酯)、卤化溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)、醚(例如四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、芳族溶剂(例如甲苯)或偶极非质子溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲亚砜)。上述反应方便地在例如 0-250°C 范围,方便地在 40-80°C 范围的温度内,或优选在或接近溶剂(当使用时)的回流温度下进行。

式 VI 的喹唑啉可采用常规方法制备,例如通过使式 VIa 的喹唑啉:



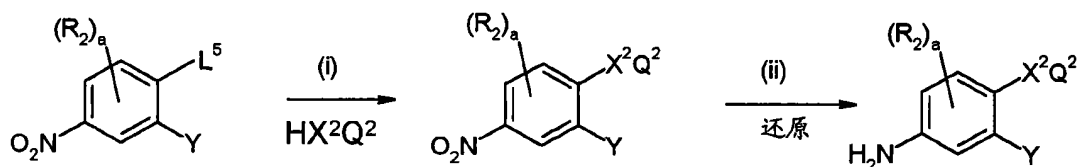
VIa

其中 R^1 如上所定义(除了在必要时保护任何官能团外),与如上定义的式 XIII 的醇偶合,及此后通过常规方法除去存在的任何保护基团。

偶合反应适合在类似于上面方法(f)中所述的 Mitsunobu 条件下进行。式 VIa 的喹唑啉可以如在反应流程 1 中所述制备。

式 VII 的化合物为可市售获得的化合物或它们是文献中已知的,或者它们可通过本领域已知的标准方法制备。例如,式 VII 化合物,

其中 X^2 为O、S、 $N(R^4)$ 、 $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$ 或 $N(R^4)C(R^4)_2$ 可根据反应流程3制备:



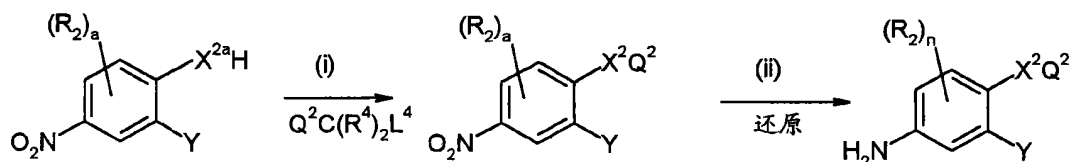
反应流程3

其中 L^5 为如上定义的合适的可置换基团(例如卤代基, 例如氯代基)且 Q^2 、 X^2 、Y、 R^2 和a如上所定义, 除了必要时保护任何官能团外, 及此后通过常规方法除去存在的任何保护基团。

(i) 式 HX^2Q^2 化合物为可市售获得的, 或它们是文献中已知的, 或可采用本领域熟知的方法制备。例如式 Q^2CH_2OH 化合物可采用已知的方法制备, 例如通过用合适的还原剂, 例如硼氢化钠, 将其中R为例如(1-6C)烷基或苄基的式 Q^2COOR 的相应的酯还原, 接着进行酯水解。

(ii) 步骤(ii)中的硝基的还原可在标准条件下进行, 例如经铂/碳、钯/碳、氧化铂或镍催化剂催化氢化, 用金属例如铁、氯化钛、氯化锡II或铟处理, 或用另一种合适的还原剂, 例如连二亚硫酸钠处理。

式VII化合物, 其中 X^2 为 $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$ 或 $N(R^4)C(R^4)_2$, 可以例如根据反应流程4制备:



反应流程4

其中 L^1 为合适的如上在方法(e)中定义的离去基团, 且 X^{2a} 如上在方

法(e)中的定义。

步骤(i): 类似于在方法(e)中使用的条件。

步骤(ii) 类似于在反应流程3中所用的条件。

在类似于上面方法(f)中所述的 Mitsunobu 条件下, 其中 X^2 为 $OC(R^4)_2$ 的式 VII 化合物也可以通过使反应流程4中合适的起始原料硝基苯酚($X^{2a}H$ 为 OH)与式 $Q^2C(R^4)_2OH$ 化合物方便地偶合来制备。

方法(e)

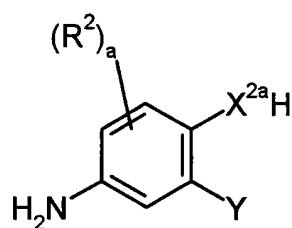
式 IX 化合物中的合适的可置换基团 L^4 为例如卤代基或磺酰氧基, 例如氟代基、氯代基、甲基磺酰基氧基或甲苯-4-磺酰氧基。具体的基团 L^4 为氟代基或氯代基或甲基磺酰基氧基。

式 VIII 的喹唑啉与式 IX 化合物的反应可方便地在合适的碱, 例如在方法(a)中所述的碱, 例如碱金属或碱土金属碳酸盐, 例如碳酸钾的存在下进行。

式 VIII 的喹唑啉和式 IX 化合物的反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂存在下进行, 例如卤化溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)、醚(例如四氢呋喃或 1,4-二氧六环)、芳族溶剂(例如甲苯)或偶极非质子溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲亚砜)。所述反应方便地在例如 25-100°C 范围的温度下, 通常在或接近室温下进行。

式 IX 化合物为可市售获得的化合物或它们是文献中已知的, 或它们可通过本领域已知的标准方法制备。

式 VIII 的喹唑啉可采用常规方法制备, 例如, 使式 VI 化合物(如在方法(d)中所定义)与式 VIIIa 化合物反应:



VIIIa

其中 R^2 、 X^{2a} 、a 和 Y 如上所定义(除了在必要时保护任何官能团外), 及此后可通过常规方法除去存在的任何保护基团。所述反应适合采用在方法(d)所用的类似的条件进行。

式 VIIIa 化合物为可市售获得的化合物或它们是文献中已知的, 或它们可通过本领域已知的标准方法制备。

方法(f)

式 X 的喹唑啉与式 XI 的醇的偶合可方便地采用 Mitsunobu 偶合反应进行。适合的 Mitsunobu 条件是熟知的, 其包括例如, 在合适的叔磷和偶氮二羧酸二烷基酯的存在下, 在有机溶剂(例如 THF, 或适合为二氯甲烷)以及在 0°C 至 60°C 的温度范围内, 但适合在或接近室温下反应。合适的叔磷包括例如三-正丁基磷或特别是三苯磷。合适的偶氮二羧酸二烷基酯包括, 例如, 偶氮二羧酸二乙基酯(DEAD)或适合为偶氮二羧酸二叔丁基酯(DTAD)或偶氮二羧酸二异丙基酯。Mitsunobu 反应的细节描述于 Tet. Letts., 31, 699, (1990)中; The Mitsunobu 反应, D.L.Hughes, Organic Reaction, 1992, Vol.42, 335-656 和 Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol.28, 127-164。

式 X 的喹唑啉可通过例如使式 VI 化合物(如在方法(d)中定义)与式 VIIIa 化合物(其中基团 $X^{2a}\text{H}$ 为 OH)反应来制备。式 XI 化合物为可市售获得的化合物或它们是文献中已知的, 或它们可通过本领域已知的标准方法制备。

方法(g) 偶合反应可采用与上面对方法(f)所述的类似的条件进行。

式 XII 的喹唑啉可采用常规技术制备, 例如通过使如上定义的式 VIa 喹唑啉与如上定义的式 VII 苯胺反应。所述反应可采用与上面对方法(d)所述的类似的条件进行。

用作起始原料的式 XIII 的醇可采用常规方法制备。式 XIII 的醇可采用本领域熟知的常规方法制备, 例如本文实施例中说明的方

法。

方法(h) 由 L^5 代表的合适的离去基团包括例如卤代基, 例如氯代基或溴代基。所述反应在合适的碱, 例如在方法(b)中描述的那些碱的存在下进行。所述反应可采用与上面对方法(b)所述的类似的条件进行。

式 XIV 化合物可采用常规技术制备。

式 I 的喹唑啉衍生物可以采用上述方法, 以游离碱的形式获得, 或者, 作为选择, 它也可以以盐、酸加成盐的形式获得。当希望由式 I 化合物的盐获得游离碱时, 所述盐可以用合适的碱处理, 例如, 碱金属或碱土金属的碳酸盐或氢氧化物(诸如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化钾), 或者用氨处理, 例如使用甲醇制氨溶液(例如 7N 氨的甲醇溶液)。

一般而言, 用于上述方法的保护基团可以选自文献中描述的或者本领域技术人员已知的适合于保护待保护的官能团的任何基团, 并可以采用常规方法引入保护基团。根据文献中描述的或者本领域技术人员已知的适合于脱除待脱除的保护基团的任何方便的方法可脱除保护基团, 对此类方法进行选择的原则是该方法可以脱除所述保护基团而同时对所涉及的分子中的其它基团的影响最小。

为方便起见, 在下面给出具体的保护基团的实例, 其中“低级”(如在低级烷基中)代表最好具有 1-4 个碳原子的基团。可以理解这些实例并非一一列举。同样, 在下面给出的脱除保护基团的方法的具体实例也并非一一列举。当然, 没有具体提及的保护基团的使用方法及其脱除方法也包括在本发明范围内。

羧基保护基团可以为形成酯的脂族或芳脂族醇的残基, 或者为形成酯的硅烷醇的残基, 所述醇和硅烷醇最好具有 1-20 个碳原子。羧基保护基团的实例包括直链或支链(1-12C)烷基(如异丙基和叔丁基); 低级烷氧基-低级烷基(如甲氧基甲基、乙氧基甲基和异丁氧基甲基); 低级酰氧基-低级烷基(如乙酰氧基甲基、丙酰基氧基甲基、

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

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

氨基保护基团的实例包括甲酰基、芳基-低级烷基(如苄基和取代的苄基、4-甲氧基苄基、2-硝基苄基和 2,4-二甲氧基苄基以及三苯基甲基); 二-4-茴香基甲基和呋喃基甲基; 低级烷氧基羰基(如叔-丁氧基羰基); 低级链烯基氧基羰基(如烯丙基氧基羰基); 芳基-低级烷氧基羰基(如苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基和 4-硝基苄氧基羰基); 低级烷酰基氧基烷基(例如新戊酰氧基甲基); 三烷基甲硅烷基(如三甲基甲硅烷基和叔-丁基二甲基甲硅烷基); 亚烷基(如亚甲基)以及亚苄基和取代的亚苄基。

脱除羟基和氨基保护基团的适当的方法包括如酸-、碱-、金属-或酶-催化的基团(如 2-硝基苄氧基羰基)的水解反应、基团(如苄基)的氢化反应以及基团(如 2-硝基苄氧基羰基)的光解反应。例如, 叔丁氧基羰基保护基团可以用三氟乙酸经酸催化的水解从氨基上除去。

关于反应条件以及试剂的通用指南, 读者可参见 *Advanced Organic Chemistry*, 第 4 版, 由 J. March 编辑, 由 John Wiley & Sons 于 1992 出版, 而关于保护基团的指南, 则可参见 *Protective Groups in*

Organic Synthesis, 第2版, 由 T. Green 等编辑, 由 John Wiley & Son 出版。

应该理解, 本发明化合物的各种环取代基中的某些可以在上述方法之前或之后即刻通过标准芳族取代反应引入或经常规官能团修饰生成, 这些过程也包括在本发明的方法中。这样的反应和修饰包括, 例如, 通过芳族取代反应引入取代基、取代基的还原、取代基的烷基化和取代基的氧化。用于这样的步骤的试剂和反应条件是化学领域熟知的。芳族取代反应的具体实例包括用浓硝酸引入硝基, 在 Friedel Crafts 条件下, 用例如酰卤和 Lewis 酸(如三氯化铝)引入酰基; 在 Friedel Crafts 条件下, 用烷基卤和 Lewis 酸(如三氯化铝)引入烷基; 和引入卤代基。

当需要式 I 的喹唑啉衍生物的药学上可接受的盐, 例如酸加成盐时, 其可通过例如, 采用常规方法, 使所述喹唑啉衍生物与合适的酸反应而获得。

如上所述, 本发明的某些化合物可以含有一种或多种手性中心, 因而可以作为立体异构体存在(例如, 当 Q^1 为吡咯烷-2-基时)。立体异构体可采用常规技术, 如层析或分级结晶分离。旋光对映体可通过分离外消旋体, 例如通过分级结晶、拆分或 HPLC 进行分离。非对映异构体可以通过非对映异构体的不同的物理特性分离, 例如通过分级结晶、HPLC 或快速层析分离。或者, 具体的立体异构体可通过在不会引起外消旋作用或差向异构化作用的条件下, 由手性起始原料经手性合成制备, 或通过用手性试剂衍生化制备。当分离一种具体的立体异构体时, 适宜分离成基本无其它立体异构体的该立体异构体, 例如含少于 20%, 特别是少于 10% 且更特别是少于 5% 重量的其它立体异构体。

在上文涉及式 I 的喹唑啉衍生物的制备的章节中, 术语“惰性溶剂”指不与起始原料、试剂、中间体或产物以不利地影响所需产物的收率的方式反应的溶剂。

本领域技术人员应该理解,为了以可供选择的和某些场合的,更方便的方式获得本发明的化合物,此前所提及的各个过程步骤可以以不同的次序进行,和/或各个反应可以在整个路线的不同阶段进行(即化学转换可以针对此前与具体反应有关的不同中间体进行)。

用于上述方法的某些中间体是新的化合物,且也构成本发明的另一特征。因此本发明提供选自式II的化合物或其盐。所述中间体可以为该中间体的盐的形式。这样的盐不必是药学上可接受的盐。例如它可用于制备药学上不可接受的盐形式的中间体,如果例如,这样的盐可用于制备式I化合物。

生物学测定

在通过异种移植研究评价它们的体内活性以前,在非基于细胞的蛋白酪氨酸激酶测定以及基于细胞的增殖测定试验中,对化合物的抑制活性进行评价。

a) 蛋白酪氨酸激酶磷酸化测定

该试验测定一种试验化合物通过 EGFR 酪氨酸激酶抑制包含多肽底物的酪氨酸的磷酸化的能力。

将 EGFR、erbB2 和 erbB4 (登记号(accession numbers)分别是 X00588、X03363 和 L07868)的重组细胞内碎片克隆并表达于杆状病毒(baculovirus)/Sf21 系统中。通过用冰冷的溶解缓冲液(20 mM N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸(HEPES) pH 7.5、150mM NaCl、10% 甘油、1% Triton X-100、1.5mM MgCl₂、1mM 乙二醇-双(β-氨基乙醚) N',N',N',N'-四乙酸(EGTA))加上蛋白酶抑制剂处理这些细胞,然后通过离心法清除,由这些细胞制备溶胞产物。

通过其磷酸化一种合成肽(由谷氨酸、丙氨酸和酪氨酸以 6:3:1 的比率的随机的共聚体(co-polymer)组成)的能力来测定这些重组蛋白的构成的激酶的活性。特别地,以合成肽(在 200 μl 磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中的 0.2 μg 肽,并在 4℃ 下孵化过夜)涂覆 Maxisorb™ 96

孔酶标板。在室温下, 在 50 mM HEPES (pH 7.4) 中洗涤各板以除去任何多余的非结合的合成肽。通过在室温下, 在肽涂层的板中, 在室温下将 100 mM HEPES, pH 7.4、各相应的酶的 K_m 浓度的三磷酸腺苷(ATP)、10mM $MnCl_2$ 、0.1mM Na_3VO_4 、0.2mM DL-二硫苏糖醇(DTT)、0.1% Triton X-100 中, 通过与在 DMSO 中的试验化合物(终浓度 2.5 %)一起孵育 20 分钟, 以评估 EGFR 或 erbB2 的活性。通过除去该试验的液体成分而终止反应, 并继之以 PBS-T (磷酸盐缓冲盐水加 0.5% Tween 20) 洗涤各板。

通过免疫方法检测该反应的固定化的(immobilised)磷酸化肽产物。首先, 在室温下, 将各板与来源于小鼠的抗磷酸酪氨酸初级抗体(4G10, 来自 Upstate Biotechnology)一起孵育 90 分钟。彻底地洗涤后, 于室温下, 将各板以辣根过氧化物酶(HRP)结合的羊抗小鼠二级抗体(NXA 931, 来自 Amersham)处理 60 分钟。进一步地洗涤后, 应用 2,2'- 联氮-双(3- 乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二铵盐晶体(ABTSTM, 来自 Roche)作为一种底物, 通过比色法测量在该板每个孔中的 HRP 活性。

通过在 Molecular Devices ThermoMax 微板读板器上测量于 405 nm 处的吸光率, 而将显色定量, 并得到相应的酶的活性。用 IC_{50} 值来表示一种给定的化合物的激酶抑制作用。这可通过计算在此试验中得到 50%磷酸化的抑制所需的化合物的浓度而测定出来。由阳性对照值(载体加上 ATP)和阴性对照值(载体减去 ATP)计算出磷酸化的范围。

b) EGFR 促使的 KB 细胞增殖的测定

此测定测量试验化合物抑制KB细胞(人鼻咽癌细胞, 来自美国种质保藏中心(ATCC))增殖的能力。

在 37°C、7.5% CO_2 的空气孵育箱内, 在含 10%胎牛血清、2mM 谷氨酰胺和非必需氨基酸的 Dulbecco's 改良的 Eagle's 培养基(DMEM)中培养 KB 细胞。应用胰蛋白酶/乙二胺四乙酸(EDTA), 从贮藏(stock)烧瓶中收获细胞。应用血细胞计数器测量细胞密度, 并应用锥虫蓝

溶液计算其生存力,然后在 37℃、7.5% CO₂ 下,以每孔 1.25x10³ 细胞的密度,将细胞接种于 96 孔板内的含 2.5% 经炭吸附的血清、1mM 谷氨酰胺和非必需氨基酸的 DMEM 中,然后使其沉淀(settle) 4 小时。

在吸附于板上后,将所述细胞用或不用上皮生长因子(EGF)(终浓度 1ng/ml)和用或不用在二甲亚砜(DMSO)中的一种浓度范围的化合物(终浓度 0.1%)处理,然后孵育 4 天。孵育期后,通过加入 50 μl 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓溴化物(MTT)(储备液 5mg/ml)来测定 2 小时内细胞数量。然后倒干净 MTT 溶液,轻轻敲打该板,使细胞溶解在添加的 100 μl DMSO 中。

应用 Molecular Devices ThermoMax 微板读板器,在 540 nm 读取溶解的细胞的吸光率。用 IC₅₀ 值来表示增殖的抑制。这可通过计算在此试验中得到 50%增殖的抑制所需的化合物的浓度而计算出来。由阳性(载体加上 EGF)和阴性(载体减去 EGF)对照值计算出增殖的范围。

c) 克隆 24 磷酸-erbB 2 细胞测定

此免疫荧光终点检验法测定试验化合物在 MCF 7(乳腺癌)衍生的细胞系中抑制 erbB2 的磷酸化的能力,该细胞系是通过应用标准方法以全长 erbB2 基因转染 MCF7 细胞,得到一种过表达全长野生型 erbB2 蛋白的细胞系而获得的(在下文中称为‘克隆 24’细胞)。

于 37℃ 下,在 7.5% CO₂ 空气孵育箱中,在生长培养基(Growth Medium)(含 10% 胎牛血清、2mM 谷氨酰胺和 1.2mg/ml G418 的无酚红的 Dulbecco's 修饰的 Eagle's 培养基(DMEM))中,培养克隆 24 细胞。通过在 PBS (磷酸盐缓冲盐水, pH 7.4, Gibco No.10010-015)中洗涤一次,从 T 75 储备烧瓶中收获细胞,然后应用 2ml 胰蛋白酶(1.25mg/ml)/乙二胺四乙酸(EDTA)(0.8mg/ml)溶液收获细胞。在生长培养基中再悬浮所述细胞。应用血细胞计数器测量细胞密度,然后应用锥虫蓝溶液计算其生存力,然后将细胞再稀释于生长培养基中,并以每孔 1x10⁴ 细胞的密度(100 μl 中),将其接种于透明底 96 孔板

(Packard, No.6005182)中。

3天后, 从各孔中除去生长培养基, 代之以带有或不带有erbB抑制剂化合物的100 μ l 测试培养基(Assay Medium)(含2mM 谷氨酰胺、1.2mg/ml G418的无酚红的DMEM)。将板放回孵育箱4小时, 然后在每孔中加入20 μ l的20%的PBS中的甲醛溶液, 将板置于室温下30分钟。用多道移液管除去此固定液, 在每孔中加入100 μ l PBS, 然后用多道移液管除去, 再在每孔中加入50 μ l PBS。然后封闭板并在4℃下储存至多2周。

在室温下进行免疫染色。应用一种洗板器, 以 200 μ l PBS/Tween 20(通过将 1 袋 PBS/Tween 干粉料(Sigma, No.P 3563)加入到 1L 重蒸馏的 H₂O 中制成)洗涤各孔一次, 然后加入 200 μ l 封闭溶液(在 PBS/Tween 20 中的 5% Marvel 干燥脱脂乳(Nestle))并孵育 10 分钟。应用洗板器除去封闭溶液, 然后加入 200 μ l 0.5% Triton X-100/PBS 以浸透(permeabilise)细胞。10 分钟后, 以 200 μ l PBS/Tween 20 洗涤板, 然后再一次加入 200 μ l 封闭溶液并孵育 15 分钟。以洗板器除去该封闭溶液后, 向各孔中加入 30 μ l 在封闭溶液中以 1:250 稀释的兔多克隆抗磷酸 ErbB2 IgG 抗体(表位磷酸-Tyr 1248, SantaCruz, No.SC-12352-R), 然后孵育 2 小时。然后应用洗板器除去此初级抗体溶液, 再应用洗板器以 200 μ l PBS/Tween 20 洗涤两次。然后在每孔中加入 30 μ l 以 1:750 稀释于封闭溶液中的 Alexa-Fluor 488 山羊抗兔 IgG 二级抗体(Molecular Probes, No.A-11008)。从现在起, 在此阶段以黑色底带封闭, 将板尽可能避光保护。孵育各板 45 分钟, 然后从孔中除去二级抗体溶液, 再应用洗板器以 200 μ l PBS/Tween 20 洗涤两次。然后在每个板中加入 100 μ l PBS, 孵育 10 分钟, 再应用洗板器除去。然后再在每板中加入 100 μ l PBS, 然后不再延长孵育, 应用洗板器除去。然后在每孔中加入 50 μ l PBS, 将板以黑色底带重新密封, 在分析以前在 4℃下储存至多 2 天。

应用 Acumen Explorer Instrument (Acumen Explorer 仪)(Acumen

Bioscience Ltd.), 一种可通过激光扫描快速定量测定图像特征的读板器, 测定每孔中的荧光信号。设定该仪器以测量超过预设阈值的荧光目标的数量, 从而提供了一种测量 erbB2 蛋白的磷酸化状态的方法。将由每种化合物得到的荧光剂量响应数据输入一个合适的软件包(如 Origin)中以进行曲线拟合分析。用 IC_{50} 值来表示 erbB2 磷酸化的抑制。这可通过计算在此试验中得到 erbB2 的 50%磷酸化的抑制的征象所需的化合物的浓度而测定出来。

d) 体内 BT-474 异种移植测定

此测定测量试验化合物在雌性Swiss无胸腺小鼠(Alderley Park, *nu/nu*基因型)中抑制BT-474肿瘤细胞异种移植物(人乳腺癌, 来自Dr Baselga, Laboratorio Recerca Oncologica, Paseo Vall D'Hebron 119-129, Barcelona 08035, Spain)的生长的能力(Baselga, J等(1998)*Cancer Research*, 58, 2825-2831)。

将雌性Swiss无胸腺(*nu/nu*基因型)小鼠繁殖和喂养于Alderley Park负压隔离装置(PFI Systems Ltd.)中。将小鼠关养于一种以12小时照明/黑暗循环的栅栏装置中, 并提供不限量采食的消毒膳食和水。全部的实验步骤均用至少8周龄的小鼠进行。通过给每一动物皮下注射在100 μ l无血清培养基和50% Matrigel中的 1×10^7 新鲜培养细胞, 完成BT-474肿瘤细胞的异种移植。在植入后第14日, 将小鼠随机编成10组, 然后每日一次以0.1 ml/10g体重的量给予化合物或载体对照进行治疗。

通过每周两次以游标卡尺测量肿瘤的双侧, 应用公式(长度 $\times$ 宽度) $\times \sqrt{(\text{长度} \times \text{宽度}) \times (\pi/6)}$ 而确定其体积, 其中长度是该肿瘤纵向的直径, 宽度是相应的垂直线。通过比较对照组和治疗组肿瘤体积的平均改变, 计算从治疗开始时生长抑制的情况, 并应用Students t检验评价两组间的统计显著性。

尽管式 I 化合物的药理学性质如所期望的一样随结构变化而变化, 但是通常来讲, 在一种或多种以上的试验(a)、(b)和(c)中, 予以

下浓度或剂量下，可证实式 I 化合物具有活性： -

- 试验(a): - 在例如 0.001-1 μM 范围内的 IC_{50} ;
- 试验(b): - 在例如 0.001-5 μM 范围内的 IC_{50} ;
- 试验(c): - 在例如 0.001-5 μM 范围内的 IC_{50} ;
- 试验(d): - 在例如 1-200mg/kg/天的范围内的活性。

在本发明受试化合物的有效剂量下，在试验(d)中没有观察到生理上不能接受的毒性。因此，当以以下限定的剂量范围给予前述定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐时，预期不会产生麻烦的毒性作用。

通过实施例，表 A 举例说明本发明的代表性化合物的活性。表 A 的第 2 栏显示得自用于抑制 EGFR 酪氨酸激酶蛋白磷酸化作用的试验(a)的 IC_{50} 数据；第 3 栏显示得自用于抑制 erbB2 酪氨酸激酶蛋白磷酸化作用的试验(a)的 IC_{50} 数据；和第 4 栏显示上述试验(c)中在 MCF7 诱导的细胞系中抑制 erbB2 磷酸化作用的 IC_{50} 数据：

表 A

实施例号	IC_{50} (μM) 试验(a): EGFR 酪氨酸 激酶蛋白磷酸 化作用的抑制	IC_{50} (μM) 试验(a): ErbB2 酪氨酸 激酶蛋白磷酸 化作用的抑制	IC_{50} (μM) 试验(c): ErbB2 酪氨酸 激酶蛋白磷酸 化作用的抑制
8	0.039	0.002	0.210
9	0.021	0.007	0.150
14	0.213	0.002	0.004

本发明的另一方面提供药用组合物，该药用组合物包含如上文定义的式 I 的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的稀释剂或载体。

本发明的组合物可以为适用于口服给药的形式(例如为片剂、锭

剂、硬或软胶囊剂、水性或油性悬浮液、乳剂、可分散粉剂或颗粒剂、糖浆剂或酏剂), 适用于局部给药的形式(如霜剂、软膏剂、胶凝剂、水性或油性溶液或悬浮液), 适用于吸入给药的形式(如细粉或液体气雾剂), 适用于吹入给药的形式(如细粉剂)或者为适用于非肠道给药的形式(例如无菌水性或油性溶液, 可以用于静脉、皮下、肌肉给药, 或者作为用于直肠给药的栓剂)。

可以采用本领域熟知的各种常规药用赋形剂经常规方法来制备本发明的组合物。因此, 用于口服给药的组合物可以含有如一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

与一种或多种赋形剂相结合以得到单一剂型的活性组分的量必需根据所治疗的宿主以及具体的给药途径进行调整。例如, 用于口服给药的制剂通常含有如 0.5mg-0.5g 活性组分(更适合为 0.5-100mg, 如为 1-30mg), 并且该制剂中还含有合适的常规量的赋形剂, 赋形剂的量可以为组合物总重量的约 5%-98%。

当然, 根据医学领域公知的原则, 当用于治疗或预防时, 式I的喹唑啉衍生物的剂量大小应该根据动物或病人的疾病的性质和严重程度、年龄和性别以及给药途径而进行变化。

在将式I的喹唑啉衍生物用于治疗或预防目的时, 一般是以能接受一定范围的日剂量的方式给药, 如日剂量范围为0.1mg/kg-75mg/kg体重, 必要时可分数次给药。通常来讲, 当采用胃肠外途径给药时, 应该给予较低的剂量。因此, 当静脉给药时, 通常采用的剂量范围为如0.1mg/kg-30mg/kg体重。类似地, 当吸入给药时, 通常采用的剂量范围为如0.05mg/kg-25mg/kg体重。但是, 优选口服给药, 特别是以片剂的形式口服给药。一般而言, 单位剂型中含有约0.5mg-0.5g本发明的化合物。

我们已发现本发明的化合物具有抗-增殖特性, 例如抗-癌特性, 据认为这种特性来自其 erb-B, 特别是 EGFR, 且更特别是 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制活性。此外, 本发明的某些化合物抑制 erbB2 受体

酪氨酸激酶比抑制其它酪氨酸激酶(例如 EGFR 酪氨酸激酶)具有明显更好的效力。这样的化合物具有足够的抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶的效力,它们可以足以抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶的量使用,同时显示出极小的,或明显低的抑制其它酪氨酸激酶如 EGFR 的活性。这样的化合物可用于选择性抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶,并可用于有效治疗例如 erbB2 引起的肿瘤。因此,期望本发明的化合物用于治疗单独或部分由 erb-B,特别是 erbB2 受体酪氨酸激酶介导的疾病或医学病症,即所述化合物可以用于在需要这样的治疗的温血动物中产生 erb-B (特别是 erbB2)受体酪氨酸激酶抑制作用。因此,本发明的化合物提供治疗恶性细胞的方法,其特征是通过抑制 erb-B,特别是 erbB2,受体酪氨酸激酶进行。特别是本发明化合物可用于产生抗-增殖和/或促-细胞凋亡(pro-apoptotic)和/或抗-侵袭作用,所述作用是单独或部分通过抑制 erb-B (特别是 erbB2)受体酪氨酸激酶所介导的。特别是,期望本发明的化合物用于预防或治疗那些对抑制 erb-B (特别是 erbB2)受体酪氨酸激酶敏感的肿瘤,所述激酶参与使这些肿瘤细胞增殖和存活的信号转导步骤。因此期望本发明的化合物通过提供抗-增殖作用而用于治疗 and/或预防一些过度增殖性疾病。这些疾病包括,例如牛皮癣、良性前列腺增生(BPH)、动脉粥样硬化和再狭窄,且特别是,erb-B,更特别是 erb-B2,受体酪氨酸激酶引起的肿瘤。这样的良性或恶性肿瘤可影响任何组织,包括非-实体肿瘤,例如白血病、多发性骨髓瘤或淋巴瘤,也包括实体肿瘤,例如胆管、骨、膀胱、脑/CNS、乳房、子宫颈、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、肌肉、神经原、食道、卵巢、胰腺、胸膜/腹膜、前列腺、肾脏、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫和外阴肿瘤。

根据本发明的这个方面,提供用作药物的式 I 的喹唑啉衍生物,或其药学上可接受的盐。

因此,根据本发明的这个方面,提供如上定义的式I的喹唑啉衍生物,或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物例如人中产生抗-增殖作用的药物中的用途。

根据本发明的该方面的另一个特征,本发明提供在需要此种治疗的温血动物如人中产生抗-增殖作用的方法,该方法包括给予所述动物有效量的如上定义的式I的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐。

本发明的另一方面提供式I的喹唑啉衍生物,或其药学上可接受的盐,其用于在温血动物例如人中产生抗-增殖作用。

根据本发明的另一方面,本发明提供如上定义的式I的喹唑啉衍生物,或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物例如人中产生抗-增殖作用的药物中的用途,所述抗-增殖作用是单独或部分通过抑制erbB2受体酪氨酸激酶而产生的。

根据本发明的该方面的另一个特征,本发明提供在需要此种治疗的温血动物例如人中产生抗-增殖作用的方法,所述抗-增殖作用是单独或部分通过抑制erbB2受体酪氨酸激酶而产生的,该方法包括给予所述动物有效量的如上定义的式I的喹唑啉衍生物,或其药学上可接受的盐。

本发明的另一方面提供用于在温血动物例如人中产生抗-增殖作用的式I的喹唑啉衍生物,或其药学上可接受的盐,,所述抗-增殖作用是单独或部分通过抑制erbB2受体酪氨酸激酶而产生的。

根据根据本发明的另一方面,本发明提供如上定义的式I的喹唑啉衍生物,或其药学上可接受的盐在制备用于治疗单独或部分由erb-B (特别是 erbB2)受体酪氨酸激酶介导的疾病或医学病症的药物中的用途。

根据本发明的该方面的另一个特征,本发明提供在需要此种治疗的温血动物例如人中治疗单独或部分由 erb-B (特别是 erbB2)受体酪氨酸激酶介导的疾病或医学病症(例如如在此所述的癌)的方法,该

方法包括给予所述动物有效量的如上定义的式 I 的喹唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐。

本发明的另一方面提供式 I 的喹唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐，其用于治疗单独或部分由 erb-B (特别是 erbB2) 受体酪氨酸激酶介导的疾病或医学病症(例如如在此所述的癌)。

根据本发明的另一方面，本发明提供如上定义的式 I 的喹唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗这些肿瘤的药物中的用途，所述肿瘤对抑制参与信号转导步骤，从而导致肿瘤细胞增殖的 erb-B (特别是 erbB2) 受体酪氨酸激酶是敏感的。

根据本发明的该方面的另一个特征，本发明提供用于在需要此种治疗的温血动物例如人中预防或治疗对抑制 erb-B (特别是 erbB2) 受体酪氨酸激酶敏感的肿瘤的方法，所述激酶参与导致肿瘤细胞增殖和/或存活的信号转导步骤，该方法包括给予所述动物有效量的如上定义的式 I 的喹唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐。

本发明的另一方面提供式 I 的喹唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐，其用于预防或治疗对抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶敏感的那些肿瘤，所述 erbB2 受体酪氨酸激酶参与导致肿瘤细胞增殖和/或存活的信号转导步骤。根据本发明的另一方面，本发明提供如上定义的式 I 的喹唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐在制备用于提供 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制作用的药物中的用途。

根据本发明的该方面的另一个特征，本发明提供用于在需要此种治疗的温血动物例如人中提供 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制作用的方法，该方法包括给予所述动物有效量的如上定义的式 I 的喹唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐。

本发明的另一方面提供式 I 的喹唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐，其用于提供 erbB2 受体酪氨酸激酶抑制作用。

根据本发明的另一方面，本发明提供如上定义的式I的喹唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐在制备用于提供选择性erbB2激酶抑制作用的药物中的用途。

根据本发明的该方面的另一个特征，本发明提供用于在需要此种治疗的温血动物例如人中提供选择性 erbB2 激酶抑制作用的方法，该方法包括给予所述动物有效量的如上定义的式 I 的喹唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐。

本发明的另一方面提供式 I 的喹唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐，其用于提供选择性 erbB2 激酶抑制作用。

“选择性 erbB2 激酶抑制作用”是指式 I 的喹唑啉衍生物抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶比其抑制其它激酶更有效。特别是本发明的某些化合物抑制 erbB2 受体激酶比其抑制其它酪氨酸激酶，例如其它的 erb-B 受体酪氨酸激酶(特别是 EGFR 酪氨酸激酶)更有效。例如，根据在合适的分析中对相对 IC₅₀ 值的测定(例如将如上所述的给定的试验化合物的得自 Clone 24 磷-erbB2 细胞分析(一种细胞 erb-B2 酪氨酸激酶抑制活性的测定法)的 IC₅₀ 值与得自 KB 细胞分析(一种细胞 EGFR 酪氨酸激酶抑制活性的测定法)的 IC₅₀ 值进行比较)，本发明的选择性 erb-B2 激酶抑制剂抑制 erbB2 受体酪氨酸激酶的效力比其抑制 EGFR 酪氨酸激酶的效力强至少 5 倍，优选至少 10 倍。

根据本发明的另一方面，本发明提供如上定义的式 I 的喹唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途，所述癌症例如选自白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、胆管、骨、膀胱、脑/CNS、乳房、子宫颈、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、肌肉、神经原、食道、卵巢、胰腺、胸膜/腹膜、前列腺、肾、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫和外阴癌。

根据本发明的该方面的另一个特征，本发明提供在需要此种治疗的温血动物例如人中治疗癌症的方法，所述癌症例如选自白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、胆管、骨、膀胱、脑/CNS、乳房、子

宫颈、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、肌肉、神经原、食道、卵巢、胰腺、胸膜/腹膜、前列腺、肾、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫和外阴癌，该方法包括给予所述动物有效量的如上定义的式I的喹唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐。

本发明的另一方面提供式I的喹唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐，其用于治疗癌症，所述癌症例如选自白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、胆管、骨、膀胱、脑/CNS、乳房、子宫颈、子宫内膜、胃、头和颈、肝、肺、肌肉、神经原、食道、卵巢、胰腺、胸膜/腹膜、前列腺、肾、皮肤、睾丸、甲状腺、子宫和外阴癌。

在此定义的抗-增殖治疗可以作为单一治疗方法单独使用，或者除本发明的喹唑啉衍生物外，还可以与常规的手术治疗方法、放射治疗或化学治疗方法相结合。此类化学治疗方法可以包括一种或多种下列各类抗肿瘤药：

如上所述，用于治疗或预防性治疗具体疾病所需的剂量大小必需根据所治疗的宿主、给药途径和所治疗疾病的严重性而变化。

在此定义的抗-增殖治疗可以作为单一治疗方法单独使用，或者除本发明的喹唑啉衍生物外，还可以与常规的手术治疗方法、放射治疗或化学治疗方法相结合。此类化学治疗方法可以包括一种或多种下列各类抗肿瘤药：-

(i) 在医用肿瘤学中采用的抗增殖/抗肿瘤药及其组合，如烷化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝脲)；抗代谢剂(如抗叶酸类(antifolates)，例如氟代嘧啶类化合物(如5-氟尿嘧啶和替加氟)、雷替曲塞、甲氧蝶呤、胞嘧啶阿拉伯糖苷和羟基脲)；抗肿瘤抗生素(如蒽环霉素类，如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、去甲氧柔红霉素、丝裂霉素-C、放线菌素和金霉素)；抗有丝分裂剂(如长春花生物碱，如长春花新碱、长春灭瘟碱、长春地辛和长春瑞滨，以及taxoids，如紫杉醇和泰索帝)；

和拓扑异构酶抑制剂(如表鬼臼毒类, 如依托泊苷和替尼泊苷, 安吡啶、拓扑特肯和喜树碱);

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

(iii) 抑制癌细胞侵袭剂(如金属蛋白酶抑制剂如马立马司他以及尿激酶血纤维蛋白溶酶原活化剂受体功能的抑制剂);

(iv) 生长因子功能抑制剂, 如此类抑制剂包括生长因子抗体、生长因子受体抗体(例如, 抗-erbB2 抗体曲妥单抗[Herceptin™]和抗-erbB1 抗体西妥昔单抗[C225])、法呢基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂, 例如表皮生长因子家族的其它抑制剂(如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂, 如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(gefitinib, AZD 1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(erlotinib, OSI-774)和 6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033)), 例如血小板-衍生的生长因子家族的抑制剂以及例如肝细胞生长因子家族的抑制剂;

(v) 抗血管生成剂, 如那些抑制血管内皮生长因子作用的药物(例如抗-血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗[Avastin™], 例如在国际专利申请 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 和 WO 98/13354 中公开的那些化合物)以及那些通过其它机制起作用的化合物(如三羧氨基喹啉, 整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂和制管张素)。

(vi) 血管损伤剂, 如考布他汀 A4 以及在国际专利申请 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 和 WO 02/08213 中公开的化合物;

(vii) 反义治疗剂, 例如涉及上面所列靶标的那些治疗剂, 如 ISIS 2503、抗-ras 反义治疗剂;

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

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

通过同时、顺序或分开给予治疗的各个组分, 可以进行此类联合治疗。此类联合产品使用前述的剂量范围内的本发明的化合物以及批准的用量范围内的其它药用活性剂。

根据本发明的一个方面, 本发明提供药用产品, 该产品包括前述定义的式 I 的喹唑啉衍生物以及用于癌症联合治疗的前述定义的其他抗肿瘤药。

尽管式 I 化合物主要是用作温血动物(包括人)的治疗药物, 但是需要时, 它们也可以用于抑制 erbB 受体酪氨酸蛋白激酶的作用。因此, 这些化合物可以用作新的生物学试验开发和新药理药物研究中的药物标准品。

现在通过下面的非限制性实施例对本发明进行进一步说明, 除非另外说明, 在这些实施例中:

(i) 温度以摄氏度给出(°C); 操作是在室温或环境温度下进行, 即在 18-25°C 的温度范围内进行;

(ii) 有机溶液经无水硫酸镁干燥; 溶剂的蒸发在减压(600-4000

帕斯卡; 4.5-30mmHg)及最高达 60°C 的浴温下, 使用旋转蒸发器进行;

(iii) 层析指硅胶快速层析; 薄层层析(TLC)在硅胶板上进行;

(iv) 一般来说, 反应过程由 TLC 和/或分析 LC-MS 监测, 而给出的反应时间仅用于说明;

(v) 最终产物具有满意的质子核磁共振(NMR)谱和/或质谱数据;

(vi) 给出的得率仅用于说明, 并不一定是通过努力的改进方法能够达到的得率; 如果需要更多的原料, 则可重复制备;

(vii) 当给出 NMR 数据时, 其以主要的特征质子的 δ 值的形式给出, 以相对于作为内标的四甲基硅烷(TMS)的每百万分之几(ppm)给出, 除非另外指明, 使用全氘代二甲亚砜(DMSO- d_6)作为溶剂, 在 300 MHz 处测定; 使用下列缩写: s 代表单峰; d 代表双峰; t 代表三重峰; q 代表四重峰; m 代表多峰; b 代表宽峰;

(viii) 化学符号具有其通常的含义; 采用 SI 单位和符号;

(ix) 溶剂比以体积:体积(v/v)关系给出; 和

(x) 质谱在化学电离(CI)模式中, 用 70 电子伏特的电子能量, 使用直接接触探针进行; 其中指出的电离通过电子撞击(EI)、快原子轰击(FAB)或电喷雾(ESP)进行; 给出 m/z 值; 一般来说, 仅报告指示基本质量(parent mass)的离子; 除非另外指明, 引用的质量离子为 $(MH)^+$, 其指质子化质量离子; M^+ 为失去电子所生成的质量离子; 而 $M-H^+$ 为失去质子产生的质量离子;

(xi) 除非另外指明, 含不对称取代的碳和/或硫原子的化合物未被拆分;

(xii) 当描述的合成如与在前述实例中所述的合成类似时, 所用的量的毫摩尔比与前述实例中所用的量相等;

(xiii) 所有的微波反应在CEM Discover™微波合成仪中进行;

(xiv) 制备型高效液相层析(HPLC)在 Gilson 仪器上, 采用下列条件进行:

柱: 21 mm x 10 cm Hichrom RPB

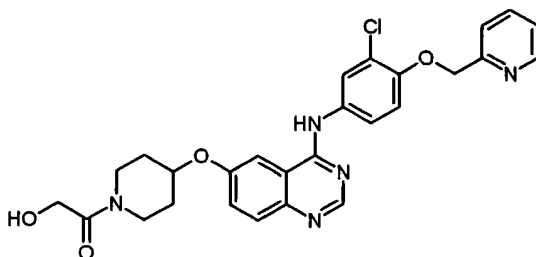
溶剂 A: 水+ 0.1% 三氟乙酸,
 溶剂 B: 乙腈+ 0.1% 三氟乙酸
 流速: 18 ml /分钟
 运行时间: 15 分钟, 包括 5-95% B 的 10 分钟梯度
 波长: 254 nm, 带宽 10 nm
 注入量 2.0-4.0 ml;

(xv) 使用下列缩写:

HATU O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐;
 DIAD 偶氮二羧酸二异丙基酯;
 THF 四氢呋喃;
 DMF *N,N*-二甲基甲酰胺;
 DMA *N,N*-二甲基乙酰胺;
 DCM 二氯甲烷;
 DMSO 二甲亚砜;
 IPA 异丙醇;
 乙醚 乙醚;
 TFA 三氟乙酸;
 EtOAc 乙酸乙酯;

实施例1

2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇



将 HATU (234 mg)、*N,N*-二异丙基乙胺(715 μ l)、羟基乙酸(47 mg)

和 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺 (189 mg) 在 DCM (5 ml) 中的混合物搅拌过夜。真空浓缩该溶液，残留物经层析纯化，使用 EtOAc 至 DCM - 5% 甲醇作为洗脱液。生成的产物用聚合物-承载的碳酸酯(得自 Argonaut technologies)处理，得到标题化合物，为白色固体(65 mg, 31%); NMR 谱 (DMSO-d₆) 1.60 - 1.80 (m, 2H), 1.95 - 2.11 (m, 2H), 3.32 - 3.49 (m, 2H), 3.58 - 3.69 (m, 1H), 4.13 (d, 2H), 4.53 (t, 1H), 4.80 - 4.90 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.60 (dt, 1H) 和 9.54 (s, 1H); 质谱 MH⁺ 520。

如下制备用作起始原料的 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺:

将 DMF (500 μl) 加入到 6-乙酰氧基-3,4-二氢-3*H*-喹唑啉-4-酮(6.0 g) 在亚硫酸氯(45 ml) 的悬浮液中，搅拌该混合物并在 90°C 加热 3 小时。通过蒸发除去挥发性物质，使残留物与甲苯(20 ml) 共沸，得到 4-氯代喹唑啉-6-基乙酸盐(7.61 g, 99%)，为固体，其无须纯化而使用; NMR 谱 (CDCl₃) 9.10 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 2.38 (s, 3H)。

将 4-氯代喹唑啉-6-基乙酸盐(7.61 g) 溶于 7N 氨的甲醇(100 ml) 溶液中并于氮气下搅拌 1 小时。将该溶液减少至约 2 ml 的体积，用乙醚研磨，得到 4-氯代喹唑啉-6-醇(4.20 g, 80%)，为米色固体; NMR 谱 (DMSO-d₆) 8.85 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H)。

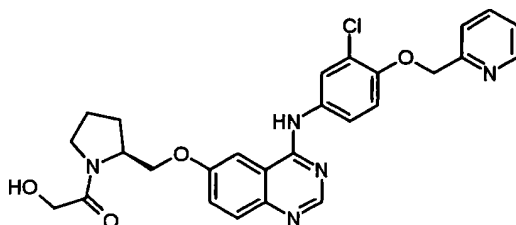
将 4-氯代喹唑啉-6-醇(250 mg) 的 DCM (10 ml) 溶液用 三苯膦(540 mg)、1-叔丁氧基羰基-4-羟基哌啶(414 mg) 和 DIAD (420 mg) 处理并于氮气下搅拌 20 小时。溶液经层析纯化，使用乙酸乙酯- 异己烷作为洗脱液，得到 4-[(4-氯代喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(96%)，为白色固体; 质谱 MH⁺ 364。

用 3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺(377 mg, 如在 WO 96/15118 的实施例 13 中所述获得)处理 4-[(4-氯代喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧

酸叔丁基酯(580 mg)在含 *N,N*-二异丙基乙胺(281 μ l)的 IPA (8 ml)中的溶液并于 80°C 加热 4 小时。冷却该混合物, 用 HCl (4M 在二氧六环中) (1.61 ml)处理并搅拌过夜。真空浓缩该溶液, 残留物经层析纯化, 使用 DCM - 5% 甲醇 - 0.2% NH_4OH 作为洗脱液(elegant), 得到 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(191 mg, 25%); 质谱 MH^+ 462。

实施例2

2-((2*S*)-2-[[4-[[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基]喹唑啉-6-基]氧基]甲基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙醇



重复在实施例 1 中描述的方法, 使用羟基乙酸和 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(2*S*)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉-4-胺, 39%得率; NMR 谱 (DMSO- d_6) 1.88 - 2.15 (m, 4H), 3.35 - 3.50 (m, 2H), 4.40 - 4.15 (m, 3H), 4.23 - 4.30 (m, 1H), 4.37 - 4.44 (m, 1H), 4.62 (t, 1H), 5.30 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.38 (ddd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.60 (dt, 1H); 质谱 MH^+ 520。

如下制备用作起始原料的 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(2*S*)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉-4-胺:

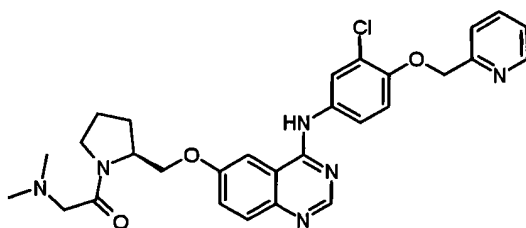
重复实施例 1 (起始原料的制备)中所述的方法, 使用 4-氯代喹唑啉-6-醇和(2*S*)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯, 得到(2*S*)-2-[[4-氯代喹唑啉-6-基]氧基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯, 为白色固体, 90%得率; 质谱 MH^+ 364。

然后采用实施例 1 (起始原料的制备)中所述的相同方法, 使(2*S*)-2-[[4-氯代喹唑啉-6-基]氧基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯与 3-氯代-

4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺反应, 得到 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(2*S*)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉-4-胺, 20%得率; 质谱 MH^+ 462。

实施例3

N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(2*S*)-1-[(二甲氨基)乙酰基]吡咯烷-2-基}甲氧基]喹唑啉-4-胺

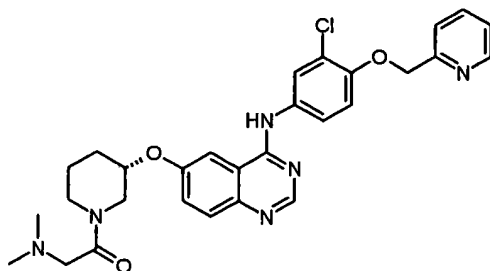


重复在实施例 1 中描述的方法, 使用 *N,N*-二甲基甘氨酸和 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(2*S*)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉-4-胺, 22%得率; NMR 谱 (DMSO-d_6) 1.88 - 2.17 (m, 4H), 2.22 (s, 6H), 3.09 (dd, 2H), 3.47 - 3.65 (m, 2H), 4.13 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.34 - 4.42 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.89 (dt, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.53 (s, 1H); 质谱 MH^+ 547。

如在实施例 2 (起始原料的制备)中所述, 制备用作起始原料的 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(2*S*)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉-4-胺。

实施例4

N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(3*S*)-1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-3-基}氧基]喹唑啉-4-胺



重复在实施例 1 中描述的方法, 使用 *N,N*-二甲基甘氨酸和 *N*-[3-

氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(3*S*)-哌啶-3-基氧基]喹唑啉-4-胺, 44%得率; NMR 谱 (DMSO-d₆) 1.52 - 1.63 (m, 1H), 1.80 - 1.97 (m, 1H), 1.65 - 1.79 (m, 1H), 2.03 - 2.17 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.42 - 3.52 (m, 1H), 3.53 - 3.59 (m, 1H), 3.67 - 3.82 (m, 1H), 4.15 (dt, 1H), 4.37 (ddd, 1H), 4.71 (dd, 1H), 5.09 (dt, 1H), 5.40 (s, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.68 - 7.81 (d + m, 3H), 7.94 - 8.05 (m, 3H), 8.67 (d, 1H), 8.85 - 8.90 (m, 1H), 9.02 - 9.05 (m, 1H), 9.57 - 9.69 (m, 1H)和 12.20 (s, 1H), 12.36; 质谱 MH⁺ 547。

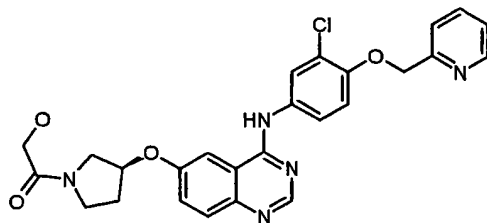
如下制备用作起始原料的 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(3*S*)-哌啶-3-基氧基]喹唑啉-4-胺:

重复实施例 1 (起始原料的制备)中所述的方法, 使用 4-氯代喹唑啉-6-醇和(3*R*)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁基酯, 得到(3*S*)-3-[(4-氯代喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯, 为白色固体, 3%得率; 质谱 MH⁺ 364。

然后采用实施例 1 (起始原料的制备)中所述的方法, 使(3*S*)-3-[(4-氯代喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸酯与 3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺反应, 得到 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(3*S*)-哌啶-3-基氧基]喹唑啉-4-胺, 42%得率; 质谱 MH⁺ 462。

实施例5

2-[(3*S*)-3-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氧基}喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-基]-2-氧代乙醇



重复在实施例 1 中描述的方法, 使用羟基乙酸和 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(3*S*)-吡咯烷-3-基氧基]喹唑啉-4-胺, 14%得率; NMR 谱 (DMSO-d₆) 2.11 - 2.35 (m, 2H), 3.42 - 3.57 (m, 1H), 3.59 - 3.84 (m + dd, 3H), 4.01 (t, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.60 (dt, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.31

(s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.38 (ddd, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.98 - 8.02 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.59 - 8.62 (m, 1H), 9.58 (m, 1H); 质谱 MH^+ 506。

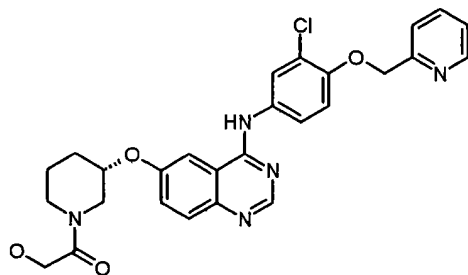
如下制备用作起始原料的 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(3*S*)-吡咯烷-3-基氧基]喹唑啉-4-胺:

重复实施例 1 (起始原料的制备)中所述的方法, 使用 4-氯代喹唑啉-6-醇和(3*R*)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯, 得到(3*S*)-3-[(4-氯代喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯, 为白色固体, 90%得率; 质谱 MH^+ 350。

采用实施例 1 (起始原料的制备)中所述的相同方法, 使(3*S*)-3-[(4-氯代喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯与 3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺反应, 得到 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(3*S*)-吡咯烷-3-基氧基]喹唑啉-4-胺, 40%得率; 质谱 MH^+ 462。

实施例6

2-[(3*S*)-3-[(4-[[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氧基]喹唑啉-6-基)氧基]吡啶-1-基]-2-氧代乙醇



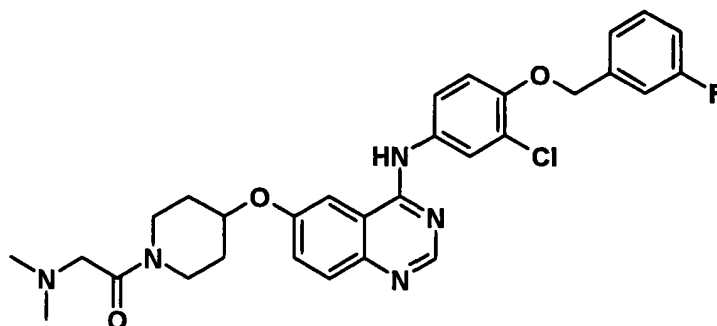
重复在实施例 1 中描述的方法, 使用羟基乙酸和 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(3*S*)-吡咯烷-3-基氧基]喹唑啉-4-胺, 21%得率; NMR 谱 (DMSO- d_6) 1.49 - 1.65 (m, 1H), 1.70 - 1.94 (m, 2H), 2.00 - 2.15 (m, 1H), 3.35 - 3.58 (m, 2H), 3.59 - 4.20 (m, 3H), 3.80 - 3.95 (m, 1H), 4.50 - 4.78 (m, 2H), 5.34 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 1H), 7.68 - 7.80 (m, 2H), 8.85 - 8.05 (m, 3H), 8.52 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.58 (s, 1H); 质谱 MH^+ 520。

如在实施例 4 (起始原料的制备)中所述, 制备用作起始原料的

N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(3*S*)-哌啶-3-基氧基]喹唑啉-4-胺。

实施例7

N-{3-氯代-4-[(3-氯代苄基)氧基]苯基}-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺



将氯代乙酰氯(42 μ l, 0.52 mmol)加入到冰冷却的 *N*-{3-氯代-4-[(3-氯代苄基)氧基]苯基}-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉-4-胺(250 mg, 0.52 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.11 ml, 0.63 mmol)在二氯甲烷(4 ml)中的混合物中。于室温下搅拌该混合物 1 小时, 然后加入 3M 二甲胺的二氧六环(0.52 ml, 1.56 mmol)。于室温下搅拌该混合物 2 小时, 然后在二氯甲烷中稀释。有机层用水洗涤, 经硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂后, 残留物经硅胶层析纯化(洗脱液: 3%-5% 7N 甲醇制氨的二氯甲烷溶液), 得到标题化合物, 为白色固体(170 mg, 58%); NMR 谱: (CDCl_3) 1.8-2.0 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 3.13 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.67 (s, 1H); 质谱: MH^+ 564。

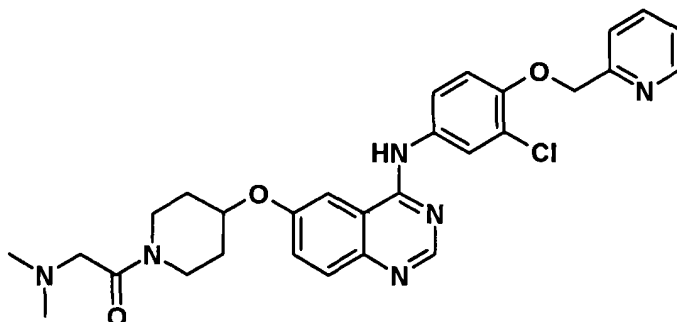
如下制备用作起始原料的 *N*-{3-氯代-4-[(3-氯代苄基)氧基]苯基}-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉-4-胺:

将 2.6 M 氯化氢的乙醚(10 ml, 26 mmol)溶液加入到 4-[(4-氯代喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(2.25 g, 6.45 mmol, 如在实施例 1 的起始原料的制备中所述制备)和 3-氯代-4-[(3-氯代苄基)氧基]苯胺(1.6 g, 6.45 mmol, PCT Int. Appl. WO03/40108, AstraZeneca, 参考实

施例 8.1)的乙腈(50 ml)溶液中。将该混合物于 70°C 加热 2 小时, 然后冷却至室温。真空浓缩该混合物并分配于水和二氯甲烷之间。通过加入氨水溶液将该溶液碱化至 pH 11, 用二氯甲烷提取两次。合并有机层, 用水洗涤, 经硫酸镁干燥。蒸发溶剂后, 残留物经硅胶层析纯化(洗脱液: 10%甲醇的二氯甲烷溶液, 然后 10%-15% 7N 甲醇制氨的二氯甲烷溶液), 得到 *N*-{3-氯代-4-[(3-氯代苄基)氧基]苯基}-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉-4-胺(620 mg, 22%)。NMR 谱: (DMSO-d₆) 1.53 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); 质谱: MH⁺ 479

实施例8

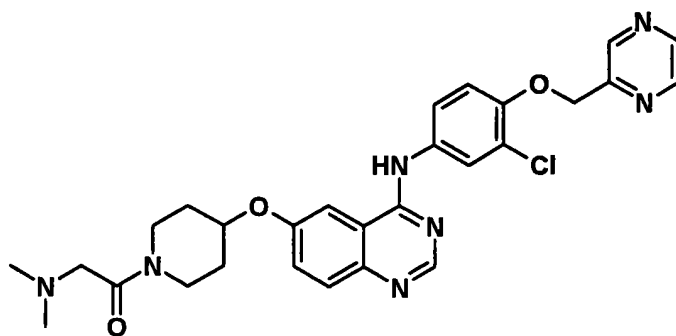
N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺



重复实施例 7 的方法, 但是使用 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉-4-胺 (97 mg, 0.21 mmol, 如在实施例 1 的起始原料的制备中所述制备), 得到标题化合物(29 mg, 26%); NMR 谱: (CDCl₃) 1.7-2.0 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 3.11 (m, 2H), 3.45-3.75 (m, 2H), 3.7-3.85 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.7-7.9 (m, 3H), 8.35 (br s, 1H), 8.58 (br d, 1H), 8.65 (s, 1H); 质谱: MH⁺ 547。

实施例9

N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉-4-胺



将 5N 氯化氢的异丙醇(63 μ l, 0.31 mmol)溶液加入到 4-氯代-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉(100 mg, 0.29 mmol)、3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺(68 mg, 0.29 mmol)的异丙醇(1 ml)溶液中。于 80°C 搅拌该混合物 90 分钟。冷却后, 过滤沉淀物, 用异丙醇冲洗, 经制备型 HPLC-MS 系统的 HPLC 柱(C18, 5 微米, 19 mm 直径, 100 mm 长度)纯化, 用水(含 5% 甲醇和 1% 乙酸)和乙腈(梯度液)的混合液洗脱。真空浓缩后, 使残留物分配于氨水溶液和二氯甲烷之间。有机层经硫酸镁干燥并浓缩, 得到标题化合物, 为固体(59 mg, 37%); NMR 谱: (CDCl_3) 1.8-2.0 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 3.13 (s, 2H), 3.4-3.7 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 8.57 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.97 (s, 1H); 质谱: MH^+ 548。

如下制备用作起始原料的 3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺:

将粉末状氢氧化钾(3.4 g, 60 mmol)加入到 2-氯代-1-氯代-4-硝基苯(10.5 g, 60 mmol)和吡嗪-2-基甲醇(6.6 g, 60 mmol; Maury G.等., Bull. Soc. Chem. Belg. 1982, 91, 153)的混合物中。加入四丁基溴化铵(50 mg), 于 80°C 将该化合物加热 1 小时, 然后冷却至室温。使残留物溶于二氯甲烷, 用水洗涤, 经硫酸镁干燥。蒸发溶剂后, 残留物经硅胶层析纯化(洗脱液: 5% 乙酸乙酯在二氯甲烷中), 得到 2-[(2-氯代-4-硝基苯基)氧基甲基]吡嗪(6.4 g, 40%), 为黄色固体。 NMR 谱: (CDCl_3) 5.41 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.61 (d, 2H), 8.94 (s, 1H)。

将 2-[(2-氯代-4-硝基苯基)氧基甲基]吡嗪(6.4 g, 24 mmol)和氧化

铂 (400 mg)在乙酸乙酯中的混合物于室温、氢(气压)下搅拌 2 小时。过滤催化剂和真空蒸发溶剂后,残留物经硅胶层析纯化(洗脱液: 60% 乙酸乙酯的石油醚溶液), 得到 3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺(5 g, 90%)。NMR 谱: (CDCl₃) 3.53 (s br, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.53 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.95 (s, 1H)。

用作起始原料的 3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺也可通过如下的备选方法制备:

使吡嗪-2-基甲醇(1.5 g)溶于DMA (25 ml), 将该溶液冷却至0°C。滴加入60%氯化钠在油中的分散液(0.6 g), 于0°C搅拌该混合物10分钟。用15分钟加入3-氯代-4-氯代硝基苯(2.18 g)的DMA (25 ml)溶液, 使所述反应混合物温热至室温并搅拌3小时。加入饱和氯化铵(100 ml), 过滤沉淀固体, 经层析纯化, 用50% 乙酸乙酯/异己烷洗脱。浓缩合适的部分, 得到3-氯代-4-(2-吡嗪基甲氧基)硝基苯, 为棕色固体(1.25 g, 38%)。

于室温下, 将 3-氯代-4-(2-吡嗪基甲氧基)硝基苯(1.25 g)的乙酸乙酯(100 ml)溶液经 10%披铂碳(400 mg)催化氢化过夜。所述反应混合物通过硅藻土过滤, 浓缩滤液, 得到 3-氯代-4-(2-吡嗪基甲氧基)苯胺, 为黄色固体(1.03 g, 94%)。

如下制备用作起始原料的4-氯代-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉:

将氯代乙酰氯(1.2 ml, 15 mol)滴加到 4-羟基哌啶(1 g, 10 mmol)在乙酸乙酯(150 ml)和饱和碳酸钠水溶液(75 ml)中的双相溶液中。于室温下搅拌该混合物 2 小时。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 蒸发溶剂后得到 1-氯代乙酰基-4-羟基哌啶(1.5 g, 84%)。质谱: MH⁺ 178。

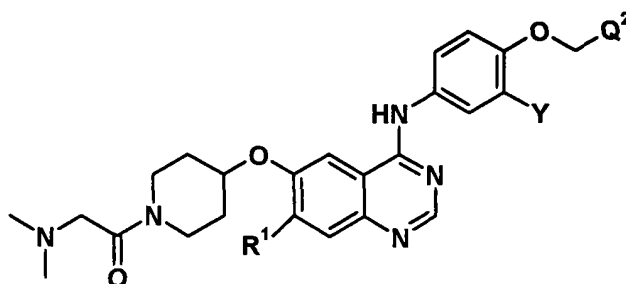
将 1-氯代乙酰基-4-羟基哌啶(1.5g, 8.4 mmol)和 2M 二甲基胺在 THF (13 ml, 25.3 mmol)中于室温下搅拌 1 小时。用乙醚稀释该混合物。过滤后, 真空蒸发乙醚溶液, 得到 1-二甲氨基乙酰基-4-羟基哌啶(1.45 g, 93%), 为可固化的油状物。质谱: MH⁺ 187。

将 4-氯代喹唑啉-6-醇(900 mg, 4.8 mmol)的二氯甲烷(40 ml)溶液用三苯膦(1.6 g, 6 mmol)、1-二甲氨基乙酰基-4-羟基哌啶(900 mg, 4.8 mmol)和偶氮二羧酸二叔丁基酯(1.4 g, 6 mmol)处理, 于氮气下搅拌 20 小时。溶液经层析纯化, 使用 0-2% 甲醇制氨的二氯甲烷溶液作为洗脱液, 得到 4-氯代-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基] 哌啶-4-基}氧基)喹唑啉(1.09 g, 78%), 为白色固体; 质谱 MH^+ 349。

实施例10

采用实施例 9 中描述的类似方法, 使合适的 4-氯代喹唑啉与合适的苯胺在 IPA 和氯化氢中反应, 但在与苯胺反应后, 分离产物, 用 IPA 和乙醚洗涤, 得到在表 I 中所示的化合物, 为二盐酸盐:

表I



No. & 注解	R ¹	Y	Q ²
[1]	氢	甲氧基	3-氟代苯基
[2]	氢	氢	2-吡啶基
[3]	氢	甲氧基	2-吡啶基
[4]	甲氧基	氢	3-氟代苯基
[5]	甲氧基	甲氧基	3-氟代苯基
[6]	甲氧基	氯代	3-氟代苯基
[7]	甲氧基	氢	2-吡啶基
[8]	甲氧基	甲氧基	2-吡啶基
[9]	甲氧基	氯代	2-吡啶基

[10]	甲氧基	氯代	2-吡嗪基
[11]	甲氧基	氢	2-吡嗪基
[12]	甲氧基	甲氧基	2-吡嗪基

注解:

[1] 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-{4-[(3-氟代苄基)氧基]-3-甲氧基苯基}喹唑啉-4-胺(129 mg, 75%); NMR谱: (DMSO-d₆) 1.64 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.59 (m, 1H); 质谱: MH⁺ 560。

采用 WO99/35146 第 64 页中所述方法, 制备用作起始原料的 4-[(3-氟代苄基)氧基]-3-甲氧基苯胺; 质谱 MH⁺ 248。

[2] 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(116 mg, 71%); NMR谱: (DMSO-d₆) 1.64 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.62 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.6 (m, 1H); 质谱: MH⁺ 513。

采用 Bromidge S.等., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 1867中描述的方法, 制备4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺起始原料。

[3] 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[3-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(135 mg, 78%); NMR谱: (DMSO-d₆) 1.65 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 5.09 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.87 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.55 (m, 1H); 质谱: MH⁺ 543。

如下制备 3-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺起始原料:

将在无水 DMF (80 ml) 中的 2-吡啶甲基氯盐酸盐(5.2 g, 32 mmol) 加入到 2-甲氧基-4-硝基苯酚(4.9 g, 29 mmol) 和碳酸钾(11.9 g, 86 mmol) 的悬浮液中。于 100°C 搅拌该混合物 3 小时, 冷却至室温并倾入水中。过滤生成的沉淀, 用水和乙醚洗涤, 在高真空下干燥, 得到 2-甲氧基-4-硝基-1-(吡啶-2-基甲氧基)苯(7 g, 93%)。质谱: MH^+ 261

将 12N 盐酸(8 ml) 和氯化锡(II) (8 g, 42 mmol) 先后加入到 2-甲氧基-4-硝基-1-(吡啶-2-基甲氧基)苯(2.3 g, 9 mmol) 的甲醇(35 ml) 溶液中。于 95°C 将该混合物加热 5 小时。用水稀释冷却的反应混合物, 用固体碳酸钾中和。快速搅拌下加入乙酸乙酯。得到的混合物通过硅藻土垫过滤。用乙酸乙酯提取滤液。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得到 3-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺(1.46 g, 70%), 为棕色油状物。质谱: MH^+ 231。

[4] 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]吡啶-4-基}氧基)-N-{4-[(3-氟代苄基)氧基]苄基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(106 mg, 71%); NMR 谱: (DMSO- d_6) 1.64 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 5.17 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.63 (d, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.57 (m, 1H); 质谱: MH^+ 560。

采用 WO98/02434 第 45 页描述的方法, 制备 4-(3-氟代苄基氧基)苯胺。

如下制备 4-氯代-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]吡啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉起始原料:

将 4-氯代-7-甲氧基喹唑啉-6-基乙酸盐(如在 WO01/66099 的实施例 25-5 中所述制备, 10.1 g, 40 mmol) 在 6N 甲醇的氨溶液(200 ml) 中的悬浮液于室温下搅拌 90 分钟。真空蒸发溶剂。加入水, 过滤生成的悬浮液。用水、乙醚洗涤获得的固体, 在高真空、五氧化磷存在下干燥, 得到 4-氯代-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(7.9 g, 94%)。NMR 谱:

(DMSO-d₆) 4.02 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)。

将偶氮二羧酸二叔丁基酯(759 mg, 3.3 mmol)分批加入到 4-氯代-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(462 mg, 2.2 mmol), 1-二甲氨基乙酰基-4-羟基哌啶(490 mg, 2.6 mmol, 如在实施例 9 的起始原料的制备中所述制备)和三苯膦(865 mg, 3.3 mmol)的二氯甲烷(20 ml)的冰冷却的溶液中。于室温下搅拌该混合物 1 小时。真空蒸发溶剂后, 残留物经硅胶层析纯化(洗脱液: 0%-2% 7N 甲醇制氨的二氯甲烷溶液), 得到 4-氯代-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉(804 mg, 94%)。NMR 谱: (CDCl₃) 1.90-2.15 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 3.15 (s, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.81 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); 质谱: MH⁺ 379。

[5] 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-{4-[(3-氟代苄基)氧基]-3-甲氧基苄基}-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(110 mg, 70%);

NMR 谱: (DMSO-d₆) 1.64 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 5.13 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.56 (m, 1H); 质谱: MH⁺ 590。

[6] N-{3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苄基}-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(116mg, 73%); NMR 谱: (DMSO-d₆) 1.65 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 5.12 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.48 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.54 (m, 1H); 质谱: MH⁺ 594。

如在实施例 7 的起始原料的制备中所述, 制备 3-氯代-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯胺起始原料。

[7] 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[4-(吡啶-2-基甲氧基)苄基]喹唑啉-4-胺(110 mg, 75%); NMR 谱: (DMSO-d₆)

1.63 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.88 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 9.60 (m, 1H); 质谱: MH^+ 543.

[8] 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-N-[3-甲氧基-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(120 mg, 78%); NMR谱:

(DMSO- d_6) 1.65 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 5.14 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.60 (m, 1H); 质谱: MH^+ 573.

[9] N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(107 mg, 69%); NMR谱:

(DMSO- d_6) 1.63 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.81(s, 2H), 9.57 (m, 1H); 质谱: MH^+ 577.

如在实施例1的起始原料的制备中所述, 制备3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺起始原料。

[10] N-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺(120 mg, 78%); NMR谱:

(DMSO- d_6) 1.63 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.81(s, 2H), 8.87 (s, 1H), 9.57 (m 1H); 质谱: MH^+ 578.

如在实施例9的起始原料的制备中所述, 制备3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺起始原料。

[11] 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-*N*-[4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(63 mg, 65%); NMR谱: (DMSO_d₆) 1.66 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 8.61 (s br, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.55 (m, 1H); 质谱: MH⁺ 544。

用作起始原料的4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺的制备可通过以下步骤进行, 采用在实施例9中制备 3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺所述类似的方法, 通过使4-氟代-1-硝基苯和吡嗪-2-基甲醇反应, 得到2-(4-硝基苯氧基甲基)吡嗪[(100 mg, 43%); NMR谱: (CDCl₃) 5.34 (s, 2H), 7.10 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.60 (s, 2H), 8.82 (s, 1H)], 然后采用在实施例9的起始原料的制备中所述方法在氧化铂催化剂的存在下, 在氢气下将其还原, 得到4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺[73 mg, 85%, 质谱: MH⁺ 202]

[12] 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-7-甲氧基-*N*-[3-甲氧基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(71 mg, 61%); NMR谱: (DMSO_d₆) 1.65 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 5.16 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.66-8.69 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.55 (m, 1H); 质谱: MH⁺ 574。

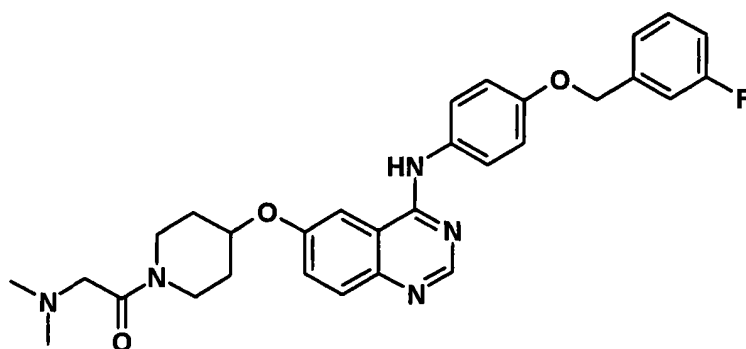
如下获得3-甲氧基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺起始原料:

将偶氮二羧酸二叔丁基酯(272 mg, 1.2 mmol)和吡嗪-2-基甲醇(130 mg, 1.2 mmol)顺序加入到冰冷却的 2-甲氧基-4-硝基苯酚(200 mg, 1.2 mmol)和三苯膦(310 mg, 1.2 mmol)在二氯甲烷(6 ml)中的混合物中。于室温下搅拌该混合物 1 小时。真空蒸发溶剂后, 残留物经硅胶层析纯化(洗脱液: 10%:10%最高至 40%: 40%乙酸乙酯-二氯甲烷的石油醚溶液), 得到含氧化三苯膦的 2-[(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)甲基]吡嗪(282 mg); 质谱: MH⁺ 262。

采用在实施例9的起始原料的制备中所述的类似方法，在氧化铂的存在下，将2-[(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)甲基]吡嗪氢化还原，得到3-甲氧基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺(270mg，含62%wt氧化三苯膦；94%；质谱: MH^+ 232)。

实施例11

6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[4-(3-氟代苄基氧基)苯基]喹唑啉-4-胺



将偶氮二羧酸二叔丁基酯(92 mg, 0.4 mmol)加入到6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-(4-羟基苯基)喹唑啉-4-胺(84 mg, 0.19 mmol)、3-氟代苄基醇(26 μl , 0.24 mmol)和三苯膦(104 mg, 0.4 mmol)在二氯甲烷(2 ml)中的混合物中。搅拌1小时后，加入另外的偶氮二羧酸二叔丁基酯(45 mg, 0.2 mmol)、3-氟代苄基醇(26 μl , 0.24 mmol)和三苯膦(55 mg, 0.2 mmol)完成所述反应。1小时后，真空蒸发该混合物，经硅胶层析纯化(洗脱液: 2% 7N 甲醇制氨的二氯甲烷溶液)，得到标题化合物(30 mg, 30%)。 NMR 谱: (CDCl_3) 1.90 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 3.14 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.02 (m, 3H), 7.20 (m, 4H), 7.36 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.65 (s, 1H); 质谱: MH^+ 530。

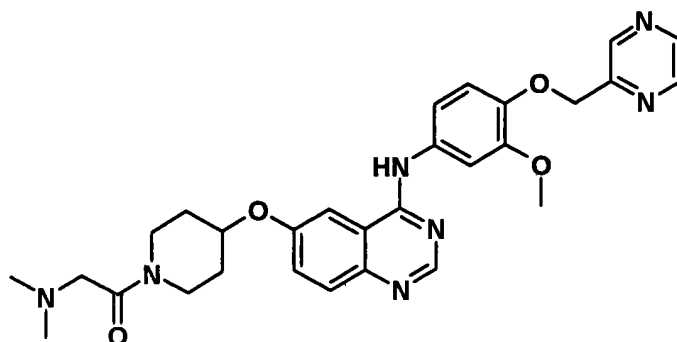
如下制备6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-(4-羟基苯基)喹唑啉-4-胺:

采用在实施例10中所述的类似方法，使4-氯代-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉(如在实施例10的起始原料的制备

中所述制备)与 4-羟基苯胺在 IPA 和 HCl 中反应, 得到 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-(4-羟基苯基)喹唑啉-4-胺, 为二盐酸盐。然后使该二盐酸盐溶于 5% 7N 甲醇制氨的二氯甲烷溶液, 过滤, 蒸发滤液, 用乙醚研磨残留物, 得到 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-(4-羟基苯基)喹唑啉-4-胺(86 mg, 62%); 质谱: MH^+ 422。

实施例12

6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[3-甲氧基-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺



将新制备的吡嗪-2-基甲基甲磺酸酯(90 mg, 0.48 mmol; 根据 Piera 等., An. Quim., 1979, 75, 899 中所述方法制备)的二甲基乙酰胺(2 ml)溶液加入到 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-(4-羟基-3-甲氧基苯基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐(168 mg, 0.32 mmol)和碳酸钾(220 mg, 1.6 mmol)中。于室温下搅拌该混合物 18 小时。过滤后, 将该混合物注射到制备型 HPLC-MS 系统的 HPLC 柱(C18, 5 微米, 19 mm 直径, 100 mm 长度)上, 用水(含 5% 甲醇和 1% 乙酸)和乙腈(梯度液)的混合液洗脱。蒸发溶剂后, 使残留物经硅胶层析纯化(洗脱液: 5% 7N 甲醇制氨的二氯甲烷溶液), 得到标题化合物, 为游离碱(17 mg, 10%); NMR 谱: ($CDCl_3$) 1.90 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 3.14 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.72 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.0-7.3 (m, 4H), 7.48 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.56 (d, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.90 (s, 1H); 质谱: MH^+ 544。

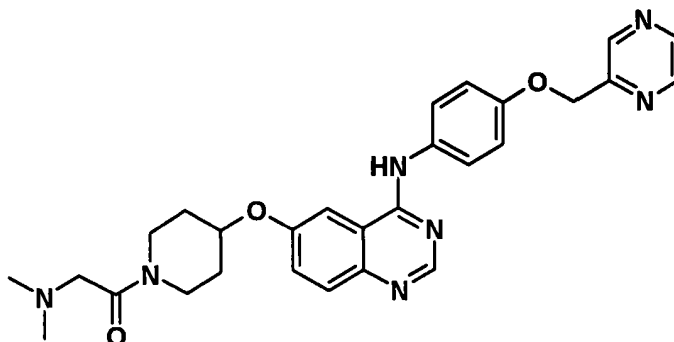
如下制备 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-(4-羟基-3-

甲氧基苯基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐起始原料:

采用在实施例 10 所述的类似方法, 使 4-氯代-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉(如在实施例 9 的起始原料的制备中所述制备)与 4-羟基-3-甲氧基苯胺(如在 Chem. Ber., 1897, 30, 2444 中所述制备)在 IPA 和 HCl 中反应, 接着分离并用 IPA 和乙醚洗涤, 得到 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-(4-羟基-3-甲氧基苯基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐(300 mg, 79%, 质谱: MH^+ 452)。

实施例13

6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-[4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺



重复实施例 12 中描述的方法, 使用 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-(4-羟基苯基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐和吡嗪-2-基甲基甲磺酸酯, 得到标题化合物(22 mg, 13%); NMR 谱: ($CDCl_3$) 1.89 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 3.14 (s, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); 质谱: MH^+ 514。

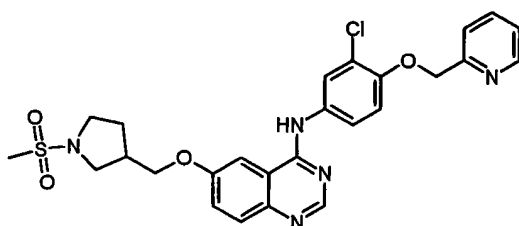
如下制备 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-(4-羟基苯基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐起始原料:

采用在实施例 9 中所述的类似方法, 使 4-氯代-6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)喹唑啉(如在实施例 9 的起始原料的制备中所述制备)与 4-羟基苯胺在 IPA 和 HCl 中反应, 接着分离, 用 IPA 和乙醚洗涤, 得到 6-({1-[(二甲氨基)乙酰基]哌啶-4-基}氧基)-N-(4-羟基苯

基)喹唑啉-4-胺二盐酸盐(325 mg, 91%, 质谱: MH^+ 422)。

实施例14

N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-[[1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲氧基]喹唑啉-4-胺



将 *N,N*-二异丙基乙胺(628 μ l)、甲磺酰氯(84 μ l)和 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-(吡咯烷-3-基甲氧基)喹唑啉-4-胺(166 mg)在 DCM (5 ml)中的混合物搅拌过夜。真空浓缩该溶液, 残留物经层析纯化, 使用乙酸乙酯 $\rightarrow$ DCM - 5%甲醇作为洗脱液, 得到标题化合物, 为白色固体(85 mg, 44%); NMR 谱 (DMSO- d_6) 1.79 - 1.90 (m, 1H), 2.11 - 2.20 (m, 1H), 2.76 - 2.85 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.14 - 3.20 (m, 2H), 3.37 - 3.45 (m, 1H), 3.50 - 3.55 (dd, 1H), 4.11 - 4.17 (dd, 1H), 4.18 - 4.23 (dd, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.61 (d, 1H)和 9.57 (s, 1H); 质谱 MH^+ 540。

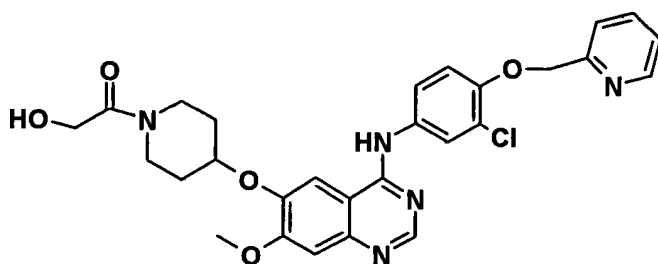
如下制备用作起始原料的 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-(吡咯烷-3-基甲氧基)喹唑啉-4-胺:

重复实施例 1 (起始原料的制备)中所述的方法, 使用 4-氯代喹唑啉-6-醇和 3-(羟基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯, 得到 3-[[[4-氯代喹唑啉-6-基]氧基]甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯, 为白色固体, 46%得率; 质谱 MH^+ 364。

重复实施例1 (起始原料的制备)中所述的方法, 使用3-[[4-氯代喹唑啉-6-基]氧基]甲基}吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯和3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺, 得到*N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-(吡咯烷-3-基甲氧基)喹唑啉-4-胺, 56%得率; 质谱 MH^+ 462。

实施例15

2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇



于室温下搅拌 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(300 mg, 0.61 mmol)、羟基乙酸(46 mg, 0.61 mmol)、二异丙基乙胺(0.21 ml, 1.22 mmol)和 HATU (278 mg, 0.73 mmol)在二氯甲烷(10 ml)中的悬浮液。1 小时后悬浮液变得均匀, 搅拌 18 小时后形成沉淀。过滤沉淀, 在真空下干燥, 得到标题化合物(141 mg, 42%), 为淡色固体; NMR 谱: (DMSO- d_6) 1.74-1.65 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.13 (d, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.43 (s, 1H); 质谱: MH^+ 550。

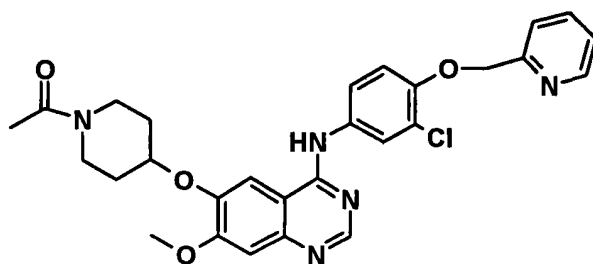
如下制备用作起始原料的 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺:

将 3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺(598 mg, 2.54 mmol)和 5N 氯化氢在异丙醇(0.5 ml, 2.5 mmol)中的溶液加入到 4-[(4-氯代-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(1 g, 40 mmol; 如在 WO2003/082831 的实施例 16 中所述制备)的异丙醇(10 ml)溶液中。于 80°C 搅拌该混合物 90 分钟。将该混合物蒸发至干后, 使残留物溶

于 DCM (25 ml) 和 TFA (15 ml)。于室温下搅拌该混合物 90 分钟。减压蒸发溶剂, 使残留物与甲苯共沸。加入 7N 氨的甲醇(5 ml)和 DCM (30 ml) 溶液。蒸发溶剂后, 残留物经硅胶层析纯化(洗脱液: 6-9% 7N 氨 - 甲醇的 DCM 溶液), 得到 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(897 mg, 72%), 为淡色固体; 质谱: MH^+ 492。

实施例16

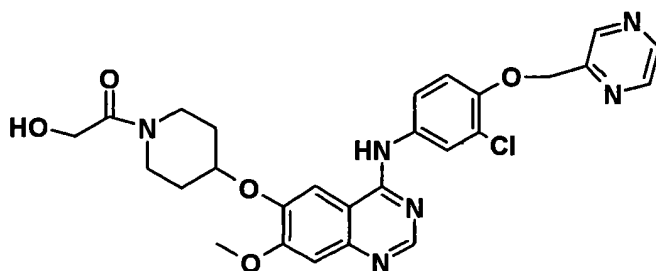
6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-*N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-7-甲氧基喹唑啉-4-胺



将乙酸酐(90 μ l, 0.91 mmol)滴加到 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(300 mg, 0.61 mmol)和碳酸钾(210 mg, 1.52 mmol)在丙酮(10 ml)中的悬浮液中。于室温下搅拌该混合物 90 分钟。滤除固体。加入 7N 氨的甲醇(5 ml)溶液, 真空蒸发溶剂。残留物经硅胶层析纯化(洗脱液: 2-5% 7N 氨 - 甲醇的 DCM 溶液), 得到标题化合物(262 mg, 80%), 为淡色固体; NMR 谱: ($CDCl_3$) 2.0-1.7 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.60 (m, 2H); 质谱: MH^+ 534。

实施例17

2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氧基}-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

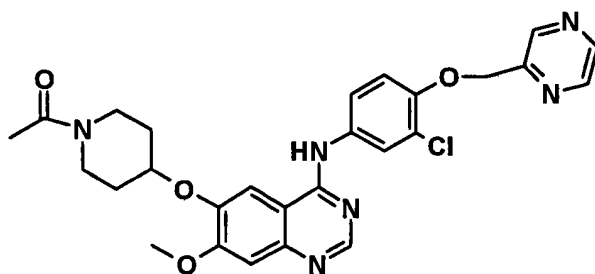


重复实施例 15 中所述方法, 使用 *N*-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(300 mg, 0.61 mmol)和羟基乙酸(46 mg, 0.61 mmol), 得到标题化合物(215 mg, 64%), 为淡色固体; NMR 谱: (DMSO- d_6) 1.73-1.67 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.14 (d, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.46 (m, 1H); 质谱: MH^+ 551.

采用在实施例 15 的起始原料中所述的路线, 由 4-[(4-氯代-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(1 g, 2.54 mmol)和 3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺(5.98 mg, 2.54 mmol)制备用作起始原料的 *N*-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(1.19 g, 95%); 质谱: MH^+ 493.

实施例18

6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-*N*-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-7-甲氧基喹唑啉-4-胺

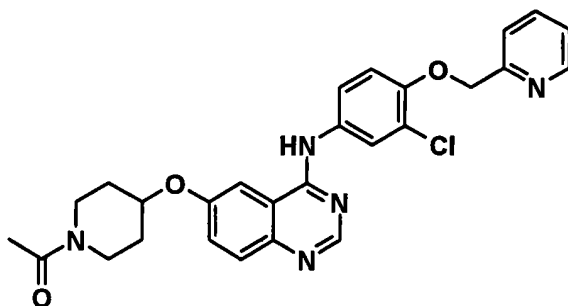


重复实施例 16 中所述方法, 使用 *N*-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(300 mg, 0.61 mmol)和乙酸酐(90 μ l, 0.91 mmol), 得到标题化合物(255 mg, 78%), 为淡色固

体; NMR 谱: (DMSO-d₆) 1.63 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.78 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.42 (m, 1H); 质谱: MH⁺ 535。

实施例19

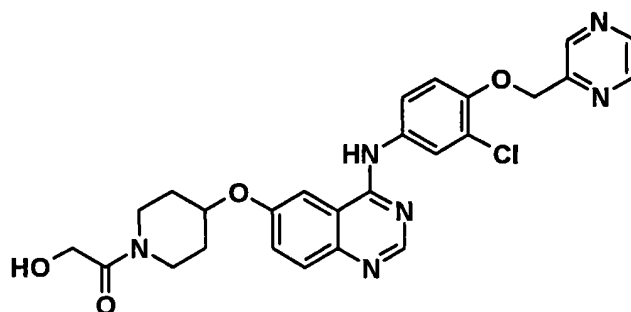
6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺



重复实施例 16 中所述方法, 使用 *N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(250 mg, 0.54 mmol)和乙酸酐(77 μ l, 0.81 mmol), 得到标题化合物(171 mg, 63%), 为淡色固体; NMR 谱: (CDCl₃) 2.0-1.7 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.66 (s, 1H); 质谱: MH⁺ 504。

实施例20

2-{4-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

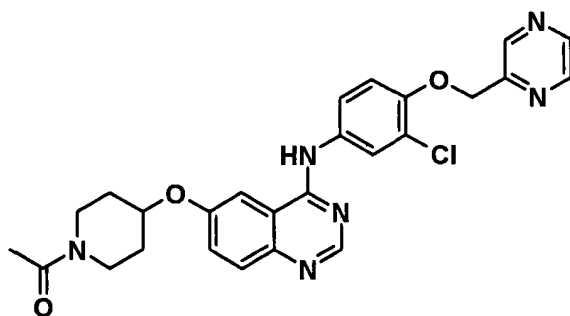


重复实施例 15 中所述方法, 使用 *N*-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(250 mg, 0.54 mmol)和羟基乙酸(41 mg, 0.54 mmol), 但在所述反应结束时, 用 5%碳酸氢钠水溶液洗涤所述反应混合物, 有机层经 MgSO_4 干燥。蒸发溶剂后, 残留物经硅胶层析纯化(洗脱液: 5-7% 7N 氨 - 甲醇的 DCM 溶液), 得到标题化合物(215 mg, 64%), 为淡色固体; NMR 谱: (CDCl_3 + 2 滴 DMSO-d_6) 2.01-1.93 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.86-7.74 (m, 4H), 8.58 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.97 (s, 2H); 质谱: MH^+ 521。

采用在实施例 15 的起始原料中所述的方法, 由 4-[(4-氯代喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(1 g, 2.75 mmol)和 3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺(757 mg, 2.75 mmol)制备用作起始原料的 *N*-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺; 质谱: MH^+ 463。

实施例21

6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氧基]-*N*-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺

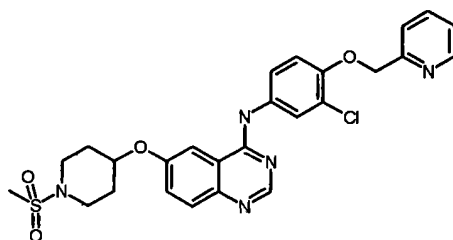


重复实施例 16 中所述方法, 使用 *N*-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(250 mg, 0.54 mmol)和乙酸酐(66 μl , 0.70 mmol), 得到标题化合物(208 mg, 76%), 为淡色固体; NMR 谱: (CDCl_3) 2.0-1.7 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 3H), 4.69 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.19 (s br, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.97

(s, 1H); 质谱: MH^+ 505。

实施例22

N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺



将4-氯代-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉(0.070 g)和3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺(0.048 g)在含*N,N*-二异丙基乙胺(0.101 ml)的IPA (3 ml)中回流加热4小时。冷却该溶液, 滤除固体。用乙腈研磨之, 得到*N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺, 为白色固体(0.056 g, 53%); 质谱 M^+ 540。

如下制备用作起始原料的 4-氯代-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉:

于 0°C, 用氢化钠(60%在油中) (0.85 g)在 DMF (200 ml)中处理喹唑啉-4,6-二醇(3.46 g, 如在 J. Med. Chem., 1983, 26, 420 中所述制备), 于室温下搅拌 2 小时。于 0°C 加入新戊酰氯(3.82 g), 将该混合物搅拌过夜。使该溶液分配于 EtOAc 和饱和碳酸氢钠水溶液之间, 用盐水洗涤有机相并蒸发。残留物经层析纯化, 使用乙酸乙酯- 异己烷作为洗脱液, 得到(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基)甲基新戊酸酯(1.21 g, 21%); NMR 谱 (DMSO-*d*₆) 1.14 (s, 9H), 5.93 (s, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 10.20 (s, 1H); 质谱 M^+ 276。

在冷却下, 用偶氮二羧酸二叔丁基酯(0.84 g)的 DCM (5 ml)溶液处理在含三苯膦(0.96 g)的 DCM (35 ml)中的(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4*H*)-基)甲基新戊酸酯(0.878 g)和 4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁基酯(0.74

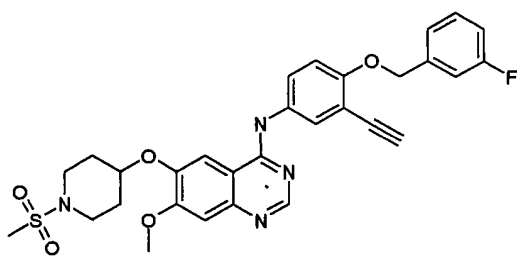
g), 将该混合物搅拌过夜。混合物经层析纯化 使用乙酸乙酯- 异己烷作为洗脱液, 得到 4-[(3-[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(1.33 g, 91%); 质谱 M^+ 459。

用 HCl (4.0M 在二氧六环中) (2.73 ml) 在乙腈(20 ml) 中处理 4-[(3-[(2,2-二甲基丙酰基(丙酰基))氧基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(1.26 g) 并搅拌 1.5 小时。蒸发溶液, 使之溶于 DCM (20 ml) 中。加入三乙胺(0.76 ml), 然后加入甲磺酰氯(0.27 ml), 将该溶液搅拌 1 小时并蒸发。使残留物溶于氨的甲醇(50 ml) 溶液中, 将该溶液搅拌过夜。蒸发该混合物, 残留物经层析纯化, 使用甲醇- DCM 作为洗脱液, 得到 6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-醇(0.60 g, 68%); 质谱 M^+ 323。

用 DMF (0.128 ml) 在亚硫酸氯(8 ml) 中处理 6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-醇(0.60 g), 并在氮气下回流加热 2 小时。蒸发溶液, 与甲苯共沸, 得到 4-氯代-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉(0.747 g, 100%)。

实施例23

N-{3-乙炔基-4-[(3-氟代苄基)氧基]苄基}-7-甲氧基-6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基}喹唑啉-4-胺



将 *N*-{3-乙炔基-4-[(3-氟代苄基)氧基]苄基}-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(0.052 g) 悬浮于 DCM (5 ml) 中, 加入甲磺酰氯 (0.007 ml), 于室温下搅拌 3 小时。先后加入三乙胺(0.012 ml) 和甲磺酰

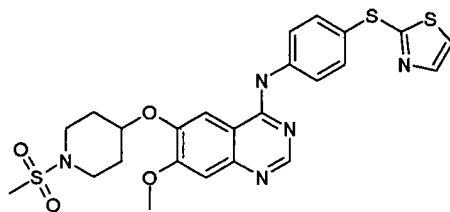
氯(0.007 ml), 于室温下再搅拌20小时。过滤该溶液, 真空蒸发滤液。经制备型HPLC纯化, 得到*N*-{3-乙炔基-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-7-甲氧基-6-[[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉-4-胺, 为白色固体(0.0163 g, 31%); 质谱 M^+ 577。

如下制备用作起始原料的 *N*-{3-乙炔基-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯基}-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺:

将 4-[(4-氯代-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(0.122 g)和 3-乙炔基-4-[(3-氟代苄基)氧基]苯胺(0.075 g, 如在 WO2003/04010 的参考实施例 30.1 中所述制备)在含 2.0 M HCl 的 IPA (5 ml)的乙醚(2 ml)溶液回流加热 4 小时。冷却该溶液, 滤除该固体, 得到标题化合物(0.116 g, 75%); NMR 谱 (DMSO- d_6) 1.9 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.4 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 5.3 (s, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.31 – 7.33 (m, 3H), 7.5 (q, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H); 质谱 M^+ 499。

实施例24

7-甲氧基-6-[[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基]-*N*-[4-(1,3-噻唑-2-基硫代)苯基]喹唑啉-4-胺



重复实施例23中所述方法, 使用7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)-*N*-[4-(1,3-噻唑-2-基硫代)苯基]喹唑啉-4-胺(0.020 g), 得到7-甲氧基-6-[[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基]-*N*-[4-(1,3-噻唑-2-基硫代)苯基]喹唑啉-4-胺, 为白色固体(0.0212 g, 98%); 质谱 M^+ 544。

根据实施例 23 的起始原料中所述方法, 使用 4-[(4-氯代-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯和 4-(1,3-噻唑-2-基硫代)苯

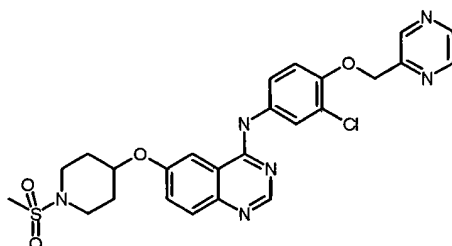
胺, 制备用作起始原料的 7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)-*N*-[4-(1,3-噻唑-2-基硫代)苯基]喹唑啉-4-胺; 0.050 g, 21%; NMR 谱 (DMSO- d_6); 1.9 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 5.2 (m, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.8 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.92 (s, 1H); 质谱 M^+ 464。

如下制备用作起始原料的4-(1,3-噻唑-2-基硫代)苯胺(也参见US-3679695的实施例10):

重复在实施例9中用于制备3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺的备选方法中所述的方法, 使用1-氯代-4-硝基苯和1,3-噻唑-2-硫醇, 得到68%得率的2-[(4-硝基苯基)硫代]-1,3-噻唑和84%得率的4-(1,3-噻唑-2-基硫代)苯胺; 质谱 M^+ 209。

实施例25

N-[3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯基]-6-[[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉-4-胺

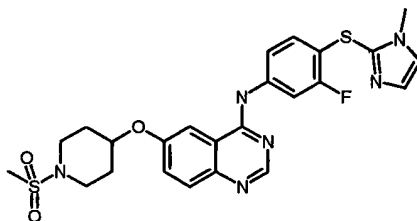


重复实施例 22 中所述方法, 使用 4-氯代-6-[[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉(0.107 g)和 3-氯代-4-(吡嗪-2-基甲氧基)苯胺(0.089 g), 得到标题化合物, 为白色结晶, 24%得率; NMR 谱 (DMSO- d_6) 1.79 - 1.90 (m, 2H), 2.09 - 2.19 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.18 - 3.26 (m, 2H), 3.37 - 3.44 (m, 2H), 4.91 - 4.98 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.68 - 7.72 (m, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.43 - 8.47 (m, 1H), 8.67 - 8.73 (m, 2H), 8.88 (d, 2H), 10.52 (s, 1H), 11.48 - 11.57 (m, 1H); 质谱 M^+ 541。

实施例26

N-[3-氯代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基]-6-[[1-(甲基磺酰基)哌

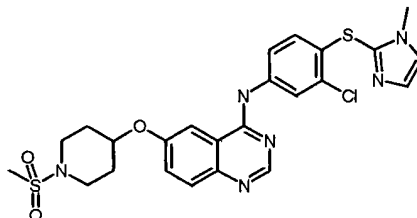
啉-4-基[氧基]喹唑啉-4-胺



重复实施例 22 中所述方法, 使用 4-氯代-6-[[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉和 3-氟代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯胺(如在 WO2003040108 的实施例 6.2 中所述制备), 得到标题化合物, 为白色结晶, 57%得率; NMR 谱 (DMSO-d₆) 1.75 - 1.86 (m, 2H), 2.09 - 2.18 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.18 - 3.27 (m, 2H), 3.38 - 3.46 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.05 - 5.12 (m, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.76 - 7.88 (m, 3H), 7.95 (d, 1H), 8.04 - 8.09 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 12.04 (s, 1H); 质谱 M⁺ 529。

实施例 27

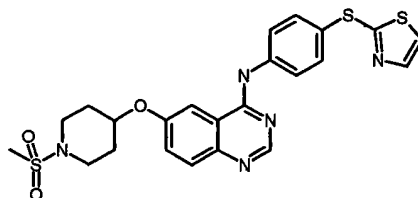
N-{3-氯代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基}-6-[[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉-4-胺



重复实施例 22 中所述方法, 使用 4-氯代-6-{{[1-(甲基磺酰基)吡啶-4-基]氧基}喹唑啉和 3-氯代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯胺(如在 WO-96/15118 的实施例 10 中所述制备), 得到标题化合物, 为白色结晶, 68%得率; NMR 谱 (DMSO-*d*₆) 1.74 - 1.86 (m, 2H), 2.10 - 2.18 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.19 - 3.27 (m, 2H), 3.39 - 3.46 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.07 - 5.14 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 1H), 7.88 - 8.00 (m, 3H), 8.24 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 12.28 (s, 1H); 质谱 M^+ 547。

实施例 28

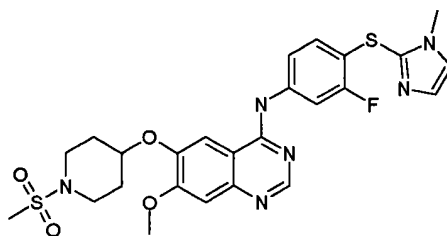
6-[[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基]-N-[4-(1,3-噻唑-2-基硫代)苯基]喹唑啉-4-胺



重复实施例 22 中所述方法, 使用 4-氯代-6-[[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉和 4-(1,3-噻唑-2-基硫代)苯胺(如在实施例 24 中所述制备), 得到标题化合物, 为白色结晶, 63%得率; NMR 谱 (DMSO-d₆) 1.80 - 1.90 (m, 2H), 2.09 - 2.19 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.19 - 3.28 (m, 2H), 3.37 - 3.45 (m, 2H), 4.96 - 5.03 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 2H), 7.80 - 7.82 (m, 2H), 7.91 - 7.96 (m, 3H), 8.54 - 8.57 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 11.76 (s, 1H); 质谱 M⁺ 514。

实施例29

N-{3-氟代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基}-7-甲氧基-6-[[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉-4-胺



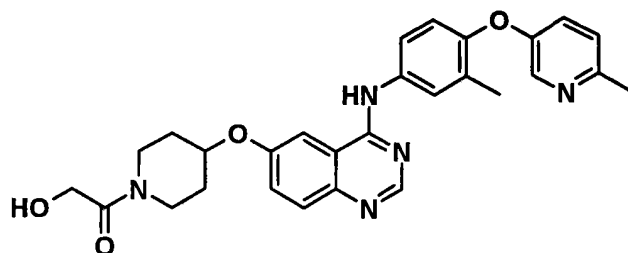
重复实施例23中所述方法, 使用N-{3-氟代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基}-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺, 得到N-{3-氟代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基}-7-甲氧基-6-[[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氧基]喹唑啉-4-胺, 为白色固体(0.0488 g, 34%); 质谱 M⁺ 557。

根据实施例 23 的起始原料中所述方法, 使用 4-[(4-氯代-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯和 3-氟代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯胺(如在 WO2003040108 的参考实施例 6.2 中所述制

备), 得到 *N*-{3-氟代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基}-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(0.293 g, 定量), 制备用作起始原料的 *N*-{3-氟代-4-[(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)硫代]苯基}-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺; NMR 谱 (DMSO-*d*₆); 1.9 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 5.3 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.70 (d, 0.5H), 7.75 (d, 1H), 7.80 (d, 0.5H), 7.87 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.0 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.17 (m, 1H); 质谱 M^+ 481。

实施例30

2-[4-{{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-6-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇



将乙酰氧基乙酰氯(98 μ l, 0.91 mmol)滴加到 *N*-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(366 mg, 0.83 mmol)和三乙胺(138 μ l, 0.99 mmol)的 DCM (10 ml)的冰冷却的溶液中。于室温下搅拌该混合物 2 小时。将该混合物蒸发至干后, 加入吡咯烷(0.68 ml, 8.3 mmol), 于 65°C 将该混合物搅拌 2 小时。冷却并蒸发溶剂后, 残留物经制备型 HPLC-MS 系统的 HPLC 柱(C18, 5 微米, 19 mm 直径, 100 mm 长度)纯化, 用水(含 5% 甲醇和 1% 乙酸)和乙腈的混合液(梯度液)洗脱。真空蒸发合并的部分。使残留物在氨水溶液中稀释, 用 DCM 提取。有机层经硫酸镁干燥, 得到标题化合物(172 mg, 41%), 为淡色固体。 NMR 谱 ($CDCl_3$) 2.00-1.90 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.67 (s,

1H); 质谱: MH^+ 500。

如下制备用作起始原料的 *N*-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺:

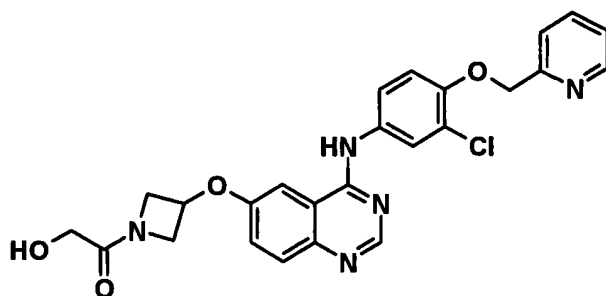
将氢化钠(25.6 g, 60%在油中的分散液, 0.64 mol)分批加入到 5-羟基-2-甲基吡啶(70 g, 0.64 mol)的 DMA (700 ml)溶液中, 同时保持温度低于 40°C。加入结束后, 于室温下搅拌该混合物 1 小时, 缓慢加入 2-氟代-5-硝基甲苯(91.3 g, 0.59 mol)的 DMA (100 ml)溶液。于 80°C 搅拌该混合物 3 小时, 然后冷却。真空下蒸发溶剂, 使残留物分配于乙酸乙酯和水之间。有机层用水和盐水洗涤, 然后经 $MgSO_4$ 干燥。蒸发溶剂后, 残留物经硅胶层析纯化(洗脱液: 30% 乙酸乙酯的石油醚溶液), 得到 2-甲基-5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶(141 g, 98%), 为油状物; NMR 谱 ($CDCl_3$); 2.43 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.32 (s, 1H)。

在氢气氛(1.2 钯)下, 将 2-甲基-5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶(141 g, 0.58 mol)和 10%披钯炭(13 g)在乙酸乙酯(200 ml)和乙醇(700 ml)中的混合物搅拌 5 小时。反应完成后, 用氮气吹洗该混合物, 滤除催化剂。蒸发滤液至干, 得到 3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯胺(120.6 g, 98%), 为白色固体; 质谱 MH^+ 215。

采用在实施例 15 的起始原料中所述的方法, 使 3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯胺与 4-[(4-氯代喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯偶合, 得到 *N*-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺(412 mg, 93%); 质谱: MH^+ 442。

实施例31

2-{3-[(4-{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氧基}喹唑啉-6-基)氧基]氮杂环丁烷-1-基}-2-氧代乙醇



重复在实施例 30 中所述的方法, 使用 6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-*N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(279 mg, 0.64 mmol)和乙酰氧基乙酰氯, 但用二异丙基乙胺代替三乙胺, 并于 45°C 而不是在 65°C 将乙酰氧基去保护步骤进行 2 小时。蒸发溶剂后, 在二氯甲烷中研磨该混合物, 得到标题化合物(234 mg, 74%), 为淡色固体; NMR 谱: (DMSO_d₆) 3.92 (m, 1H), 3.97 (d, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.05 (t, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.60 (s br, 1H); 质谱: MH⁺ 492。

如下制备用作起始原料的 6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-*N*-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺:

将氯化氢的二氧六环溶液(4M, 69 ml, 274 mmol)加入到于 100°C 油浴中加热的 4-氯代喹唑啉-6-基乙酸盐(15.3 g, 69 mmol)和 3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺(17.7 g, 75 mmol)的乙腈(580 ml)溶液中。使该混合物回流 4 小时。冷却后, 真空蒸发溶剂。使残留物溶于 7N 氨-甲醇(100 ml), 于室温下搅拌该混合物 1.5 小时。真空蒸发溶剂。使残留物用水研磨。过滤得到的固体, 在真空下干燥, 得到 4-[[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基]喹唑啉-6-醇(25.2 g, 97%), 为固体; 质谱: MH⁺ 379。

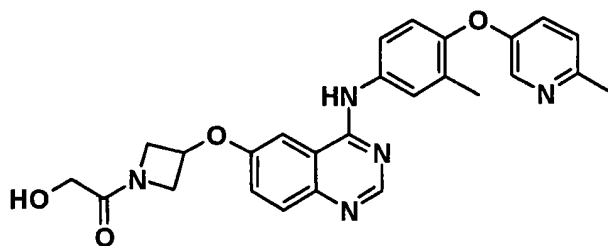
将偶氮二羧酸二叔丁基酯(485 mg, 2.11 mmol)分批加入到于-20°C 冷却的三苯膦(553 mg, 2.11 mmol)的 THF (10 ml)溶液中。于-20°C 搅拌该混合物 15 分钟。分批加入 1-叔丁氧基羰基-4-羟基氮杂

环丁烷(219 mg, 1.26 mmol; 如在 Falgueyret, J.P., J. Med. Chem, 2001, 44, 94 中所述制备), 于-20°C 搅拌该混合物 15 分钟。加入 4-{{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-醇}(400 mg, 1.05 mmol), 将该混合物加热至 70°C 24 小时。冷却后, 减压蒸发溶液, 残留物经硅胶层析纯化(洗脱液: 2-5% 7N 氨-甲醇在二氯甲烷中), 得到 3-[(4-{{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基}氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁基酯(413 mg, 73%), 为固体; 质谱: MH^+ 534。

于室温下, 将 3-[(4-{{[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基}氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁基酯(413 mg, 0.77 mmol)在 DCM (5 ml) - 三氟乙酸(5 ml)中搅拌 75 分钟。真空蒸发溶剂。使残留物溶于 DCM。用氨水洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩至干, 得到 6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-N-[3-氯代-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]喹唑啉-4-胺(270 mg, 80%); 质谱: MH^+ 434。

实施例32

2-(3-{{[4-{{(3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基}喹唑啉-6-基}氧基]氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙醇



重复在实施例 30 中所述的方法, 使用 6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-N-{{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺}(300 mg, 0.72 mmol)和乙酰氧基乙酰氯, 得到标题化合物(94 mg, 27%), 为淡色固体, 但用二异丙基乙胺代替三乙胺, 并在 60°C 而不是在 65°C 下将乙酰氧基的去保护步骤进行 2 小时; NMR 谱: (DMSO- d_6) 2.23 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.97 (d, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.05 (t, 1H), 5.24 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.78-7.65 (m, 4H), 8.18 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.60 (s br, 1H); 质谱: MH^+

472.

如下制备用作起始原料的 6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-*N*-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺:

采用在实施例 31 的起始原料中所述的方法, 使 3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯胺与 4-氯代喹唑啉-6-基乙酸盐偶合, 得到 4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-6-醇(8.4 g, 定量); 质谱: MH^+ 359。

在 Mitsunobu 条件(采用在实施例 31 的起始原料中所述的方法)下, 使 4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-6-醇和 1-叔丁氧基羰基-4-羟基氮杂环丁烷偶合, 得到 3-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-6-基]氧基}氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁基酯(946 mg, 67%); 质谱 MH^+ 514。

使 3-{[4-({3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}氨基)喹唑啉-6-基]氧基}氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁基酯去保护(采用在实施例 31 的起始原料中所述的方法), 得到 6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-*N*-{3-甲基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯基}喹唑啉-4-胺(653 mg, 86%); 质谱 MH^+ 414。