



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1863794 B

(45) 授权公告日 2012. 04. 25

(21) 申请号 200480029079. 5

(22) 申请日 2004. 08. 05

(30) 优先权数据

0318422. 3 2003. 08. 06 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006. 04. 05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2004/003376 2004. 08. 05

(87) PCT申请的公布数据

W02005/014582 EN 2005. 02. 17

(73) 专利权人 阿斯利康 (瑞典) 有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 L · F · A · 埃内坎

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公司 72001

代理人 王景朝

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006. 01)

C07D 403/14 (2006. 01)

C07D 403/10 (2006. 01)

A61K 31/517 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 03064413 A1, 2003. 08. 07, 实施例部分 .

CN 1346271 A, 2002. 04. 24, 权利要求 1、
20-22、说明书第 1-3 页 .

审查员 彭晓琦

权利要求书 4 页 说明书 69 页

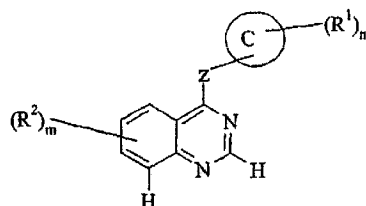
(54) 发明名称

作为血管生成抑制剂的喹啉衍生物

(57) 摘要

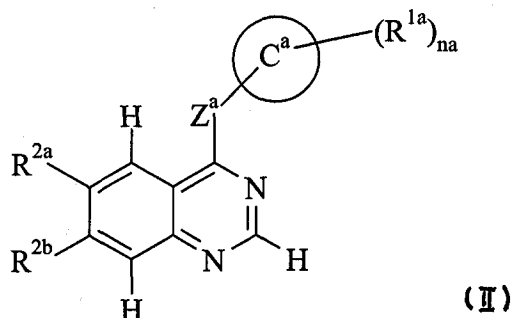
本发明涉及式 (I) 化合物及其盐 ; 其中 : 环 C 为 8、9、10、12 或 13- 元双环或三环部分 , 该部分可为饱和或不饱和 , 可为芳族或非芳族 , 并且任选可含 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子 ; 为 -O-、-NH- 或 -S- ; 为 0、1、2、3、4 或 5 ; 为 0、1、2 或 3 ; 且 R² 和 R¹ 如本文所定义 ; 其在制备用于在温血动物中产生抗血管生成和 / 或降低血管渗透性效果的药物中的用途 ; 制备此类化合物的方法 ; 含有式 (I) 化合物或其药学上可接受盐的药用组合物 , 及通过给予式 I 化合物或其药学上可接受的盐治疗涉及血管生成的疾病的方法。式 (I) 化合物抑制 VEGF 的作用 , 具有治疗一些包括癌症和类风湿性关节炎在内的疾病的价值。

CN 1863794 B



(I)

1. 一种式 II 化合物或其盐：



其中：

环 C^a 为吡啶基；

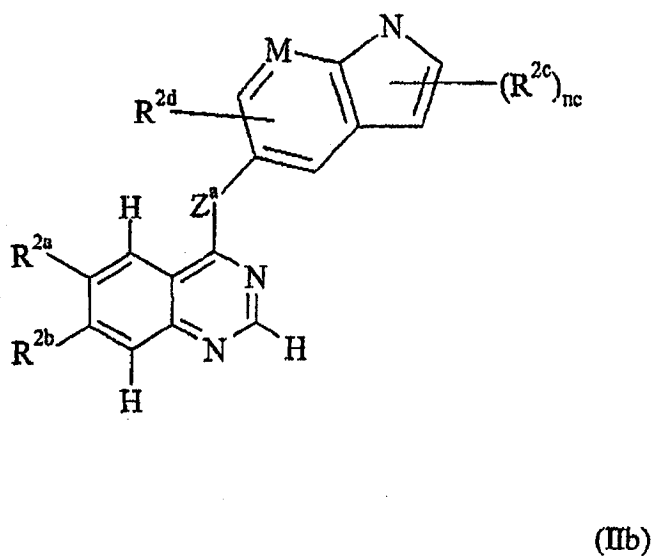
R^{1a} 为卤素或 C_{1-3} 烷基；

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立选自 C_{1-3} 烷氧基及 Q^1X^1 ，其中 X^1 代表 $-O-$ ， Q^1 为 C_{1-4} 烷基 $-Q^{13n}-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基 $-Q^{14n}$ ，其中 Q^{13n} 为具有 1-2 个氮原子的 5-6 元饱和杂环基团， Q^{14n} 为含有至少一个氮原子及任选含有另外氮原子的 5-6 元饱和或不饱和杂环基团；

Z^a 为 $-O-$ ；

和 na 为 0、1 或 2。

2. 权利要求 1 的化合物或其盐，所述化合物为式 IIb 化合物：



其中：

M 为 $-CH-$ ；

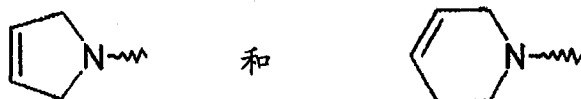
nc 为 0、1 或 2；

Z^a 为 $-O-$ ；

R^{2c} 与 5-元环的碳原子相连，并且选自氢和甲基；

R^{2d} 与 6-元环的碳原子相连，并且选自氢和氟；

R^{2a} 和 R^{2b} 之一为甲氧基，另外一个为 Q^1X^1 ，其中 X^1 为 $-O-$ ， Q^1 为 C_{1-4} 烷基 $-Q^{13}-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基 $-Q^{14}$ ，其中 Q^{13} 选自吡咯烷基、哌啶基、和哌嗪基， Q^{14} 选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、



3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^{2a} 为甲氧基。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物或其盐, 所述化合物选自:

1) 6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吡咯-5-基)氧基]-7-{[1-(吡咯烷-1-基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基}喹唑啉,

2) 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡咯-6-基)氧基]-7-{[1-(吡咯烷-1-基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基}喹唑啉,

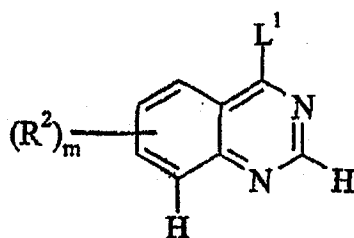
3) 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡咯-5-基)氧基]-7-{[1-(吡咯烷-1-基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基}喹唑啉,

4) 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡咯-5-基)氧基]-7-{2-[4-(吡咯烷-1-基乙酰基)哌啶-1-基]乙氧基}喹唑啉。

5. 前述权利要求中任一项的化合物, 所述化合物为药学上可接受的盐形式。

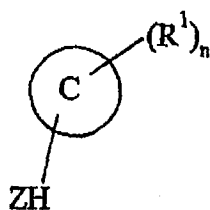
6. 一种制备权利要求 1 的式 II 化合物或其盐的方法, 所述方法包括:

(a) 使式 III 化合物:



(III)

其中 $(R^2)_m$ 是如权利要求 1 所定义的 R^{2a} 和 R^{2b} , 且 L^1 为可置换部分与式 IV 化合物反应:



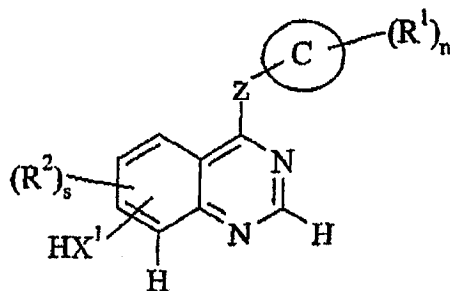
(IV)

其中环 C 是如权利要求 1 所定义的 C^a 、 R^1 如权利要求 1 所定义的 R^{1a} 、Z 是如权利要求 1 所定义的 Z^a 和 n 是如权利要求 1 所定义的 n_a ,

任选随后在 R^{2a} 或 R^{2b} 的杂环上加取代基;

(b) 对于其中 R^{2a} 和 R^{2b} 中至少一个为 Q^1X^1 的式 II 化合物及其盐, 其中 Q^1 如权利要求 1 所定义, 且 X^1 为 -O-,

式 V 化合物：



(V)

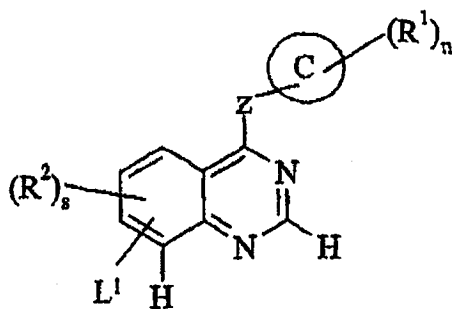
其中环 C 是如权利要求 1 所定义的环 C^a、Z 是如权利要求 1 所定义的 Z^a、R¹ 是如权利要求 1 所定义的 R^{1a}、R² 是如权利要求 1 所定义的 R^{2a} 或 R^{2b} 和 n 是如权利要求 1 所定义的 na，且 s 为 1，

与式 VIb 化合物反应：



其中 Q¹ 如权利要求 1 所定义，且 L¹ 如 (a) 部分中所定义；

(c) 对于其中 R^{2a} 和 R^{2b} 中至少一个为 Q¹X¹ 的式 II 化合物及其盐，其中 Q¹ 如权利要求 1 所定义，且 X¹ 为 -O-，式 VII 化合物：



(VII)

与式 VIIIb 化合物反应：



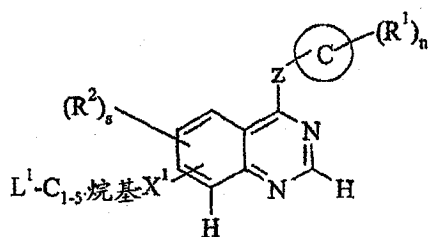
其中 R¹ 是如权利要求 1 所定义的 R^{1a}、R² 是如权利要求 1 所定义的 R^{2a} 或 R^{2b}、Q¹ 如权利要求 1 所定义、环 C 是如权利要求 1 所定义的环 C^a、Z 是如权利要求 1 所定义的 Z^a 和 n 是如权利要求 1 所定义的 na，L¹ 如 (a) 部分中所定义，和 s 如 (b) 部分中所定义；

(d) 对于其中 R^{2a} 和 R^{2b} 中至少一个为 Q¹X¹ 的式 II 化合物及其盐，其中 X¹ 如权利要求 1 所定义，

Q¹ 为 C₁₋₄ 烷基 Q²⁷，其中 Q²⁷ 选自：

1) Q¹³-C(O)-C₁₋₄ 烷基 Q¹⁴，其中 Q¹³ 和 Q¹⁴ 如权利要求 1 所定义；

式 IX 化合物：



(IX)

其中 X^1 如权利要求 1 所定义、 R^1 是如权利要求 1 所定义的 R^{1a} 、 R^2 是如权利要求 1 所定义的 R^{2a} 或 R^{2b} 、环 C 是如权利要求 1 所定义的环 C^a 、Z 是如权利要求 1 所定义的 Z^a 和 n 是如权利要求 1 所定义的 n_a ，且 L^1 如 (a) 部分中所定义，和 s 如 (b) 部分中所定义，与式 Xb 化合物反应：



其中 Q^{27} 如 (d) 部分中所定义，任选随后在 R^{2a} 或 R^{2b} 的杂环上加取代基；

且当需要式 II 化合物的盐时，将所得化合物与酸或碱反应，由此得到所需要的盐。

7. 一种药用组合物，所述组合物包含权利要求 1 所定义的式 II 化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的赋形剂或载体的组合。

8. 权利要求 1 所定义的式 II 化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗癌症的药物中的用途。

作为血管生成抑制剂的喹唑啉衍生物

[0001] 本发明涉及喹唑啉衍生物、其制备方法、含有它们作为活性成分的药用组合物、治疗与血管生成和 / 或增加的血管渗透性相关疾病的方法、其作为药物的用途及其在制备用于在温血动物例如人中产生抗血管生成和 / 或降低血管渗透性效果的药物中的用途。

[0002] 正常的血管生成在包括胚胎发育、伤口愈合和一些雌性生殖功能组件过程中起着重要的作用。与疾病相关的不需要或病理性血管生成包括糖尿病性视网膜病、银屑病、癌症、类风湿性关节炎、粉瘤、卡波济氏肉瘤及血管瘤 (haemangioma) (Fan 等, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16 :57-66 ;Folkman, 1995, Nature Medicine 1 :27-31)。血管渗透性的改变认为在正常和病理生理过程中均扮演一定角色 (Cullinan-Bove 等, 1993, Endocrinology 133 :829-837 ;Senger 等, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12 :303-324)。确定了几种具有体外内皮细胞生长促进作用的多肽, 这些多肽包括酸性和碱性成纤维细胞生长因子 (aFGF&bFGF) 和血管内皮生长因子 (VEGF)。由于其受体的有限表达, 与 FGF 的相反, VEGF 的生长因子活性对内皮细胞有相对特异性。最近的证据显示 VEGF 是正常和病理性血管生成 (Jakeman 等, 1993, Endocrinology, 133 :848-859 ;Kolch 等, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36 :139-155) 和血管渗透性 (Connolly 等, 1989, J. Biol. Chem. 264 :20017-20024) 的重要刺激物。由 VEGF 与抗体的螯合作用产生的 VEGF 的拮抗作用可导致肿瘤生长的抑制 (Kim 等, 1993, Nature 362 :841-844)。碱性 FGF (bFGF) 是血管生成的有效刺激物 (例如 Hayek 等, 1987, Biochem. Biophys. Res. Commun. 147 :876-880) 并在癌症患者的血清 (Fujimoto 等, 1991, Biochem. Biophys. Res. Commun. 180 :386-392) 和尿 (Nguyen 等, 1993, J. Natl. Cancer. Inst. 85 :241-242) 中发现了 FGF 的水平升高。

[0003] 受体酪氨酸激酶 (RTKs) 在生物化学信号的跨血浆细胞膜传输中是重要的。这些跨膜分子的特征在于由通过血浆膜片段与细胞内酪氨酸激酶区域连接的细胞外配体结合区域组成。配体与受体的结合导致刺激受体相关的酪氨酸激酶活性, 该活性导致受体和其他细胞内分子上的酪氨酸残基磷酸化。酪氨酸磷酸化的这些变化引发导致各种细胞反应的信号级联。迄今为止, 至少确定了十九种通过氨基酸序列同源性定义的不同 RTK 亚族。目前这些亚族之一由 fms- 样酪氨酸激酶受体 -Flt-1、含激酶插入区域的受体 -KDR (也称为 Flk-1) 及另一个 fms- 样酪氨酸激酶受体 -Flt-4 构成。这些相关的 RTK、Flt-1 和 KDR 中的两个, 显示出对结合 VEGF 具有高亲和力 (De Vries 等, 1992, Science 255 :989-991 ;Terman 等, 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187 :1579-1586)。VEGF 与这些在异种细胞中表达受体的结合与细胞蛋白质的酪氨酸磷酸化状况及钙流出的变化有关。

[0004] 本发明基于发现意外抑制 VEGF 作用的化合物, 其在学习与血管生成和 / 或增加的血管渗透性相关的疾病中有价值, 例如癌症、糖尿病、银屑病、类风湿性关节炎、卡波济氏肉瘤、血管瘤、淋巴水肿、急性和慢性肾病、粉瘤、动脉再狭窄、自身免疫性疾病、急性炎症、过度瘢痕形成和粘连、子宫内膜异位、机能障碍性子宫出血和包括黄斑变性的视网膜血管增生性眼病。

[0005] VEGF 是血管发生和血管生成的关键刺激物。该细胞因子通过诱导内皮细胞

增殖、蛋白酶表达和迁移及随后形成毛细管的细胞组织来诱发血管芽生表型 (Keck, P. J., Hauser, S. D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., and Connolly, D. T., Science(Washington DC), 246 :1309-1312, 1989 ;Lamoreaux, W. J., Fitzgerald, M. E., Reiner, A., Hastly, K. A., and Charles, S. T., Microvasc. Res., 55 :29-42, 1998 ;Pepper, M. S., Montesano, R., Mandroita, S. J., Orci, L. and Vassalli, J. D., Enzyme Protein, 49 :138-162, 1996)。另外, VEGF 诱导明显的血管渗透性 (Dvorak, H. F., Detmar, M., Claffey, K. P., Nagy, J. A., van de Water, L., and Senger, D. R., (Int. Arch. Allergy Immunol., 107 :233-235, 1995 ;Bates, D. O., Heald, R. I., Curry, F. E. and Williams, B. J. Physiol. (Lond.), 533 :263-272, 2001), 促进其特征在于病理性血管生成的高渗透性、不成熟血管网的形成。

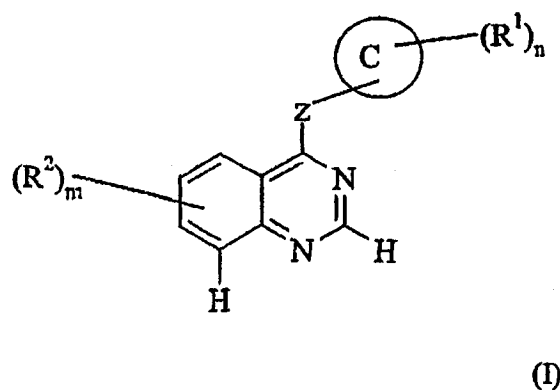
[0006] 已显示 :单独激活 KDR 足以促进所有 VEGF 的主要表型反应, 包括内皮细胞增殖、迁移和存活, 及诱导血管渗透性 (Meyer, M., Clauss, M., Lepple-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H. G., Ziche, M., Lanz, C., Büttner, M., Rziha, H.-J., and Dehio, C., EMBO J., 18 :363-374, 1999 ;Zeng, H., Sanyal, S. and Mukhopadhyay, D., J. Biol. Chem., 276 :32714-32719, 2001 ;Gill, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B., Zioncheck, T. F., Pelletier, N. and Ferrara, N., J. Biol. Chem., 276 :3222-3230, 2001)。

[0007] 国际专利申请公布号 WO 00/47212 描述了 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂。WO 00/47212 的化合物具有抗 VEGF 受体酪氨酸激酶 (RTK) 活性, 这使得它们可以足够抑制 VEGF RTK 同时显示对 EGF RTK 无明显活性的量使用。其 VEGF RTK 抑制活性归于抗 KDR 和抗 Flt-1 活性, 但是通常它们抗 KDR 更有效。它们一般具有延长的血浆药代动力学。某些 VEGF RTK 抑制剂被发现起钾通道阻断剂的作用, 并在 hERG 试验中呈阳性 ;该活性可引起体内 ECG (心电图) 变化。WO 00/47212 的化合物突出地具有碱性侧链。

[0008] 意外地是, 我们现在发现本发明化合物是非常强的 KDR 抑制剂, 但比 WO 00/47212 的化合物对 Flt-1 具有较小的活性、比 WO 00/47212 的化合物具有延长较小的血浆药代动力学及在 hERG 试验中无活性或仅有微弱的活性。本发明化合物突出地具有中性侧链。本发明化合物比 WO 00/47212 的化合物具有有益的毒理学特征。

[0009] 根据本发明的一个方面, 提供了式 I 化合物或其盐、或其前药例如酯或酰胺在制备药物中的用途 :

[0010]



[0011] 其中 :

[0012] 环 C 为 8、9、10、12 或 13- 元双环或三环部分, 该部分可为饱和或不饱和, 可为芳族

或非芳族,并且其任选可含 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子;

[0013] Z 为 -O-、-NH- 或 -S-;

[0014] n 为 0、1、2、3、4 或 5;

[0015] m 为 0、1、2 或 3;

[0016] R^2 代表氢、羟基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基硫基、 $-NR^3R^4$ (其中 R^3 和 R^4 可相同或不同,各自代表氢或 C_{1-3} 烷基) 或 R^5X^1- (其中 X^1 代表直键、-O-、-CH₂-、-OC(O)-、-C(O)-、-S-、-SO-、-SO₂-、 $-NR^6C(O)-$ 、-C(O)NR⁷、-SO₂NR⁸、-NR⁹SO₂- 或 $-NR^{10}-$ (其中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),且 R^5 选自下列二十二组基团之一:

[0017] 1) 氢、可未取代或可被一个或多个选自以下的基团取代的环氧乙基 C_{1-4} 烷基或 C_{1-5} 烷基;羟基、氟、氯、溴和氨基;

[0018] 2) C_{1-5} 烷基 $X^2C(O)R^{11}$ (其中 X^2 代表 -O- 或 $-NR^{12}-$ (其中 R^{12} 代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),及 R^{11} 代表 C_{1-3} 烷基、 $-NR^{13}R^{14}$ 或 $-OR^{15}$ (其中 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 可相同或不同,各自代表氢、 C_{1-5} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基));

[0019] 3) C_{1-5} 烷基 X^3R^{16} (其中 X^3 代表 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-OC(O)-、 $-NR^{17}C(O)-$ 、-C(O)NR¹⁸、-SO₂NR¹⁹、-NR²⁰SO₂- 或 $-NR^{21}-$ (其中 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),及 R^{16} 代表氢、 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基或具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团,其中 C_{1-3} 烷基可带有 1 或 2 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基,及其中环状基团可带有 1 个或 2 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二 (C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(-O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1,且环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团,该环状基团可带有 1 个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基));

[0020] 4) C_{1-5} 烷基 X^4C_{1-5} 烷基 X^5R^{22} (其中 X^4 和 X^5 可相同或不同,各自为 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、 $-NR^{23}C(O)-$ 、-C(O)NR²⁴、-SO₂NR²⁵、 $-NR^{26}SO_2-$ 或 $-NR^{27}-$ (其中 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),及 R^{22} 代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基);

[0021] 5) R^{28} (其中 R^{28} 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团 (通过碳或氮连接),该杂环基团可带有 1 个或 2 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二 (C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(-O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1,且环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团,该环状基团可带有 1 个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基));

[0022] 6) C_{1-5} 烷基 R^{28} (其中 R^{28} 如上文所定义);

[0023] 7) C_{2-5} 烯基 R^{28} (其中 R^{28} 如上文所定义);

- [0024] 8) C_{2-5} 炔基 R^{28} (其中 R^{28} 如上文所定义) ;
- [0025] 9) R^{29} (其中 R^{29} 代表吡啶酮基、苯基或具有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元芳族杂环基团 (通过碳或氮连接), 其中吡啶酮基、苯基或芳族杂环基团可带有最多达 5 个选自以下的取代基: 氧代基、羟基、卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 羟基烷氧基、羧基、三氟甲基、氰基、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ (其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 可相同或不同, 各自代表氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 且环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团, 该环状基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基)) ;
- [0026] 10) C_{1-5} 烷基 R^{29} (其中 R^{29} 如上文所定义) ;
- [0027] 11) C_{2-5} 烯基 R^{29} (其中 R^{29} 如上文所定义) ;
- [0028] 12) C_{2-5} 炔基 R^{29} (其中 R^{29} 如上文所定义) ;
- [0029] 13) C_{1-5} 烷基 X^6R^{29} (其中 X^6 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{34}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{35}-$ 、 $-SO_2NR^{36}-$ 、 $-NR^{37}SO_2-$ 或 $-NR^{38}-$ (其中 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 和 R^{38} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^{29} 如上文所定义) ;
- [0030] 14) C_{2-5} 烯基 X^7R^{29} (其中 X^7 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{39}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{40}-$ 、 $-SO_2NR^{41}-$ 、 $-NR^{42}SO_2-$ 或 $-NR^{43}-$ (其中 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 和 R^{43} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^{29} 如上文所定义) ;
- [0031] 15) C_{2-5} 炔基 X^8R^{29} (其中 X^8 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{44}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{45}-$ 、 $-SO_2NR^{46}-$ 、 $-NR^{47}SO_2-$ 或 $-NR^{48}-$ (其中 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 和 R^{48} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^{29} 如上文所定义) ;
- [0032] 16) C_{1-4} 烷基 X^9C_{1-4} 烷基 R^{29} (其中 X^9 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{49}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{50}-$ 、 $-SO_2NR^{51}-$ 、 $-NR^{52}SO_2-$ 或 $-NR^{53}-$ (其中 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 和 R^{53} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^{29} 如上文所定义) ;
- [0033] 17) C_{1-4} 烷基 X^9C_{1-4} 烷基 R^{28} (其中 X^9 和 R^{28} 如上文所定义) ;
- [0034] 18) C_{2-5} 烯基, 其可未取代或可被一个或多个选自以下的基团取代: 羟基、氟、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基、氨基磺酰基、N- C_{1-4} 烷基氨基磺酰基和 N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基 ;
- [0035] 19) C_{2-5} 炔基, 其可未取代或可被一个或多个选自以下的基团取代: 羟基、氟、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基、氨基磺酰基、N- C_{1-4} 烷基氨基磺酰基和 N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基 ;
- [0036] 20) C_{2-5} 烯基 X^9C_{1-4} 烷基 R^{28} (其中 X^9 和 R^{28} 如上文所定义) ;
- [0037] 21) C_{2-5} 炔基 X^9C_{1-4} 烷基 R^{28} (其中 X^9 和 R^{28} 如上文所定义) ;及
- [0038] 22) C_{1-4} 烷基 $R^{54}(C_{1-4} \text{ 烷基})_q(X^9)_rR^{55}$ (其中 X^9 如上文所定义, q 为 0 或 1, r 为 0 或 1, 且 R^{54} 和 R^{55} 各自独立选自氢、 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基和具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团, 其中 C_{1-3} 烷基可带有 1 或 2 个选自以下的取代基: 氧代基、羟基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基, 且其中环状基团可带有 1 或 2 个选自以下的取代基: 氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)

氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(-O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 且环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团, 该环状基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基), 条件是 R^{54} 不能为氢);

[0039] 另外 R^5X^1- 中与 X^1 连接的任何 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基或 C_{2-5} 炔基可带有一个或多个选自羟基、卤素和氨基的取代基);

[0040] R^1 代表氢、氧代基、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基甲基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 卤代烷基、氰基、氨基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-3} 烷酰氧基、硝基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基甲酰基、N- C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、氨基磺酰基、N- C_{1-4} 烷基氨基磺酰基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基、N-(C_{1-4} 烷基磺酰基)氨基、N-(C_{1-4} 烷基磺酰基)-N-(C_{1-4} 烷基)氨基、N,N-二(C_{1-4} 烷基磺酰基)氨基、与两个环 C 碳原子连接的 C_{3-7} 亚烷基链、 C_{1-4} 烷酰基氨基 C_{1-4} 烷基、羧基或 $R^{56}X^{10}$ 基团 (其中 X^{10} 代表直键, $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{57}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{58}-$ 、 $-SO_2NR^{59}-$ 、 $-NR^{60}SO_2-$ 或 $-NR^{61}-$ (其中 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 和 R^{61} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^{56} 选自下列二十二组基团之一:

[0041] 1) 氢、可未取代或可被一个或多个选自以下的基团取代的环氧乙基 C_{1-4} 烷基或 C_{1-5} 烷基; 羟基、氟、氯、溴和氨基;

[0042] 2) C_{1-5} 烷基 $X^{11}C(O)R^{62}$ (其中 X^{11} 代表 $-O-$ 或 $-NR^{63}-$ (其中 R^{63} 代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^{62} 代表 C_{1-3} 烷基、 $-NR^{64}R^{65}$ 或 $-OR^{66}$ (其中 R^{64} 、 R^{65} 和 R^{66} 可相同或不同, 各自代表氢、 C_{1-5} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基));

[0043] 3) C_{1-5} 烷基 $X^{12}R^{67}$ (其中 X^{12} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^{68}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{69}-$ 、 $-SO_2NR^{70}-$ 、 $-NR^{71}SO_2-$ 或 $-NR^{72}-$ (其中 R^{68} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 R^{71} 和 R^{72} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^{67} 代表氢、 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基或具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团, 其中 C_{1-3} 烷基可带有 1 或 2 个选自以下的取代基: 氧代基、羟基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基, 及其中环状基团可带有 1 个或 2 个选自以下的取代基: 氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(-O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 且环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团, 该环状基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基));

[0044] 4) C_{1-5} 烷基 $X^{13}C_{1-5}$ 烷基 $X^{14}R^{73}$ (其中 X^{13} 和 X^{14} 可相同或不同, 各自为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{74}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{75}-$ 、 $-SO_2NR^{76}-$ 、 $-NR^{77}SO_2-$ 或 $-NR^{78}-$ (其中 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} 、 R^{77} 和 R^{78} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^{73} 代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基);

[0045] 5) R^{79} (其中 R^{79} 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团 (通过碳或氮连接), 该杂环基团可带有 1 个或 2 个选自以下的取代基: 氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基

C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 且环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团, 该环状基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基));

[0046] 6) C_{1-5} 烷基 R^{79} (其中 R^{79} 如上文所定义);

[0047] 7) C_{2-5} 烯基 R^{79} (其中 R^{79} 如上文所定义);

[0048] 8) C_{2-5} 炔基 R^{79} (其中 R^{79} 如上文所定义);

[0049] 9) R^{80} (其中 R^{80} 代表吡啶酮基、苯基或具有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元芳族杂环基团 (通过碳或氮连接), 其中吡啶酮基、苯基或芳族杂环基团可带有最多达 5 个选自以下的取代基: 氧代基、羟基、卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 羟基烷氧基、羧基、三氟甲基、氰基、 $-C(O)NR^{81}R^{82}$ 、 $-NR^{83}C(O)R^{84}$ (其中 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} 和 R^{84} 可相同或不同, 各自代表氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 且环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团, 该环状基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基));

[0050] 10) C_{1-5} 烷基 R^{80} (其中 R^{80} 如上文所定义);

[0051] 11) C_{2-5} 烯基 R^{80} (其中 R^{80} 如上文所定义);

[0052] 12) C_{2-5} 炔基 R^{80} (其中 R^{80} 如上文所定义);

[0053] 13) C_{1-5} 烷基 $X^{15}R^{80}$ (其中 X^{15} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{85}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{86}-$ 、 $-SO_2NR^{87}-$ 、 $-NR^{88}SO_2-$ 或 $-NR^{89}-$ (其中 R^{85} 、 R^{86} 、 R^{87} 、 R^{88} 和 R^{89} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^{80} 如上文所定义);

[0054] 14) C_{2-5} 烯基 $X^{16}R^{80}$ (其中 X^{16} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{90}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{91}-$ 、 $-SO_2NR^{92}-$ 、 $-NR^{93}SO_2-$ 或 $-NR^{94}-$ (其中 R^{90} 、 R^{91} 、 R^{92} 、 R^{93} 和 R^{94} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^{80} 如上文所定义);

[0055] 15) C_{2-5} 炔基 $X^{17}R^{80}$ (其中 X^{17} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{95}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{96}-$ 、 $-SO_2NR^{97}-$ 、 $-NR^{98}SO_2-$ 或 $-NR^{99}-$ (其中 R^{95} 、 R^{96} 、 R^{97} 、 R^{98} 和 R^{99} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^{80} 如上文所定义);

[0056] 16) C_{1-4} 烷基 $X^{18}C_{1-4}$ 烷基 R^{80} (其中 X^{18} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{100}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{101}-$ 、 $-SO_2NR^{102}-$ 、 $-NR^{103}SO_2-$ 或 $-NR^{104}-$ (其中 R^{100} 、 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 和 R^{104} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^{80} 如上文所定义);

[0057] 17) C_{1-4} 烷基 $X^{18}C_{1-4}$ 烷基 R^{79} (其中 X^{18} 和 R^{79} 如上文所定义);

[0058] 18) C_{2-5} 烯基, 可未取代或可被一个或多个选自以下的基团取代: 羟基、氟、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基、氨基磺酰基、N- C_{1-4} 烷基氨基磺酰基和 N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基;

[0059] 19) C_{2-5} 炔基, 可未取代或可被一个或多个选自以下的基团取代: 羟基、氟、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基、氨基磺酰基、N- C_{1-4} 烷基氨基磺酰基和 N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基;

[0060] 20) C_{2-5} 烯基 $X^{18}C_{1-4}$ 烷基 R^{79} (其中 X^{18} 和 R^{79} 如上文所定义);

[0061] 21) C_{2-5} 炔基 $X^{18}C_{1-4}$ 烷基 R^{79} (其中 X^{18} 和 R^{79} 如上文所定义); 和

[0062] 22) C_{1-4} 烷基 $R^{105}(C_{1-4} \text{ 烷基})_x(X^{18})_yR^{106}$ (其中 X^{18} 如上文所定义, x 为 0 或 1, y 为 0 或 1, 且 R^{105} 和 R^{106} 各自独立选自氢、 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基和具有 1-2 个独立选自 O、S 和

N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团,其中 C_{1-3} 烷基可带有 1 或 2 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基,且其中环状基团可带有 1 或 2 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 且环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团,该环状基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基),条件是 R^{105} 不能为氢);

[0063] 另外, $R^{56}X^{10}$ 中与 X^{10} 连接的任何 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基或 C_{2-5} 炔基可带有一个或多个选自以下的取代基:羟基、卤素和氨基);条件是一个或多个 R^1 和 / 或一个或多个 R^2 选自 Q^1X^1 , 其中 X^1 如上文所定义,且 Q^1 选自下列基团之一:

[0064] 1) C_{1-4} 烷基- Q^{13} - $C(O)$ - C_{1-4} 烷基- Q^{14} , 其中 Q^{13} 为 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基和具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团,其中 C_{1-3} 烷基可带有 1 或 2 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素及 C_{1-4} 烷氧基,及其中环状基团或可带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环,或可带有 1、2 或 3 个选自以下的取代基: C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-6} 氟代烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-6} 烷酰基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 氟代烷酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 氟代烷基磺酰基、氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 且环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团,该杂环基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基),且 Q^{14} 为含有至少一个氮原子及任选含有另外氮原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团,其中 Q^{14} 通过氮原子与 C_{1-6} 烷酰基连接,且其中 Q^{14} 任选或带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环,或带有 1、2 或 3 个选自以下的取代基: C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-6} 氟代烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-6} 烷酰基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 氟代烷酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 氟代烷基磺酰基、氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 且环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团,该杂环基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基);

[0065] 2) Q^2 (其中 Q^2 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团,该杂环基团或带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环,

或带有至少一个选自 C_{1-6} 烷酰基 C_{1-6} 烷基的取代基并任选带有另外 1 或 2 个选自以下的取代基： C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-6} 氟代烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-6} 烷酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 氟代烷酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 氟代烷基磺酰基、氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 且环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团, 该环状基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基)) ;

[0066] 3) C_{1-5} 烷基 W^1Q^2 (其中 W^1 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NQ^3C(O)-$ 、 $-C(O)NQ^4-$ 、 $-SO_2NQ^5-$ 、 $-NQ^6SO_2-$ 或 $-NQ^7-$ (其中 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 和 Q^7 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基或 C_{1-4} 卤代烷基), 且 Q^2 如上文所定义);

[0067] 4) C_{1-5} 烷基 Q^2 (其中 Q^2 如上文所定义);

[0068] 5) C_{2-5} 烯基 Q^2 (其中 Q^2 如上文所定义);

[0069] 6) C_{2-5} 炔基 Q^2 (其中 Q^2 如上文所定义);

[0070] 7) C_{1-4} 烷基 W^2C_{1-4} 烷基 Q^2 (其中 W^2 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NQ^8C(O)-$ 、 $-C(O)NQ^9-$ 、 $-SO_2NQ^{10}-$ 、 $-NQ^{11}SO_2-$ 或 $-NQ^{12}-$ (其中 Q^8 、 Q^9 、 Q^{10} 、 Q^{11} 和 Q^{12} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基或 C_{1-4} 卤代烷基), 且 Q^2 如上文所定义);

[0071] 8) C_{2-5} 烯基 W^2C_{1-4} 烷基 Q^2 (其中 W^2 和 Q^2 如上文所定义);

[0072] 9) C_{2-5} 炔基 W^2C_{1-4} 烷基 Q^2 (其中 W^2 和 Q^2 如上文所定义);

[0073] 10) C_{1-4} 烷基 $Q^{15}(C_{1-4} \text{ 烷基})_j(W^2)_kQ^{16}$ (其中 W^2 如上文所定义, j 为 0 或 1, k 为 0 或 1, 且 Q^{15} 和 Q^{16} 各自独立选自氢、 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基和具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团, 其中 C_{1-3} 烷基可带有 1 或 2 个选自以下的取代基: 氧代基、羟基、卤素及 C_{1-4} 烷氧基, 及其中环状基团或可带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环, 或可带有 1、2 或 3 个选自以下的取代基: C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-6} 氟代烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-6} 烷酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 氟代烷酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 氟代烷基磺酰基、氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 且环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团, 该杂环基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基), 条件是 Q^{15} 不能为氢, 且 Q^{15} 和 Q^{16} 之一或两者必须为如上文所定义的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团, 该杂环基团或带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环, 或带有至少一个选自 C_{1-6} 烷酰基 C_{1-6} 烷基的取代基并任选带有

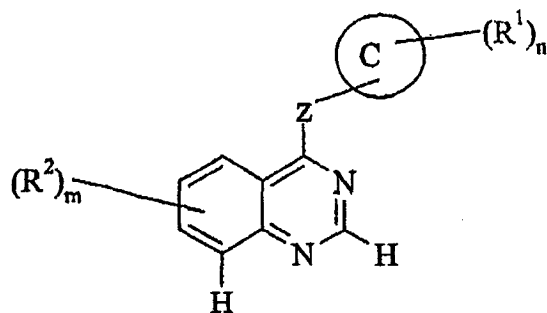
另外 1 或 2 个选自如上文所定义的取代基)；

[0074] 11) C_{1-4} 烷基 $Q^{15}C_{1-4}$ 烷酰基 Q^{16n} , 其中 Q^{15} 如上文所定义并且不为氢, 且 Q^{16n} 为含有至少一个氮原子及任选含有另外氮原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团, 其中 Q^{16n} 通过氮原子与 C_{1-6} 烷酰基连接, 且其中 Q^{16n} 或带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环, 或带有 1、2 或 3 个选自以下的取代基: C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-6} 氟代烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-6} 烷酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 氟代烷酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 氟代烷基磺酰基、氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 且环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团, 该杂环基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基); 条件是 Q^{15} 和 Q^{16n} 之一或两者必须为如上文所定义的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团, 该杂环基团或带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环, 或带有至少一个选自 C_{1-6} 烷酰基 C_{1-6} 烷基的取代基并任选带有另外 1 或 2 个选自如上文所定义的取代基; 另外 Q^1X^1- 中与 X^1 连接的任何 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基或 C_{2-5} 炔基可带有一个或多个选自以下的取代基: 羟基、卤素和氨基);

[0075] 该药物用于在温血动物例如人中产生抗血管生成和 / 或降低血管渗透性效果。

[0076] 根据本发明的一个方面, 提供了式 I 化合物或其盐、或其前药例如酯或酰胺在制备药物中的用途:

[0077]



(I)

[0078] 其中:

[0079] C 环为 8、9、10、12 或 13- 元双环或三环部分, 该部分可为饱和或不饱和, 可为芳族或非芳族, 并且任选可含 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子;

[0080] Z 为 -O-、-NH- 或 -S-;

[0081] n 为 0、1、2、3、4 或 5;

[0082] m 为 0、1、2 或 3;

[0083] R^2 代表氢、羟基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷

基硫基、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ (其中 R^3 和 R^4 可相同或不同,各自代表氢或 C_{1-3} 烷基)或 R^5X^1- (其中 X^1 代表直键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^8-$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{10}-$ (其中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),且 R^5 选自下列二十二组基团之一:

[0084] 1) 氢、可未取代或可被一个或多个选自以下的基团取代的环氧乙基 C_{1-4} 烷基或 C_{1-5} 烷基;羟基、氟、氯、溴和氨基;

[0085] 2) C_{1-5} 烷基 $\text{X}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ (其中 X^2 代表 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^{12}-$ (其中 R^{12} 代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),及 R^{11} 代表 C_{1-3} 烷基、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 或 $-\text{OR}^{15}$ (其中可相同或不同的 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自代表氢、 C_{1-5} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基));

[0086] 3) C_{1-5} 烷基 X^3R^{16} (其中 X^3 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}-$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{21}-$ (其中 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),及 R^{16} 代表氢、 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基或具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团,其中 C_{1-3} 烷基可带有 1 或 2 个选自氧代基、羟基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基的取代基,及其中环状基团可带有 1 个或 2 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二 (C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(\text{O})_f(\text{C}_{1-4} \text{烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1,环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团,该环状基团可带有 1 个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基));

[0087] 4) C_{1-5} 烷基 X^4C_{1-5} 烷基 X^5R^{22} (其中可相同或不同的 X^4 和 X^5 各自为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{25}-$ 、 $-\text{NR}^{26}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{27}-$ (其中 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),及 R^{22} 代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基);

[0088] 5) R^{28} (其中 R^{28} 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团 (通过碳或氮连接),该杂环基团可带有 1 个或 2 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二 (C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(\text{O})_f(\text{C}_{1-4} \text{烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1,环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团,该环状基团可带有 1 个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基));

[0089] 6) C_{1-5} 烷基 R^{28} (其中 R^{28} 如上文所定义);

[0090] 7) C_{2-5} 烯基 R^{28} (其中 R^{28} 如上文所定义);

[0091] 8) C_{2-5} 炔基 R^{28} (其中 R^{28} 如上文所定义);

[0092] 9) R^{29} (其中 R^{29} 代表吡啶酮基、苯基或具有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元芳族杂环基团 (通过碳或氮连接),其中吡啶酮基、苯基或芳族杂环基团可带有最多达 5 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 羟基烷氧基、羧基、三氟甲基、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{32}\text{C}(\text{O})\text{R}^{33}$ (其中

R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 可相同或不同,各自代表氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D(其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1,环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团,该环状基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基));

[0093] 10) C_{1-5} 烷基 R^{29} (其中 R^{29} 如上文所定义);

[0094] 11) C_{2-5} 烯基 R^{29} (其中 R^{29} 如上文所定义);

[0095] 12) C_{2-5} 炔基 R^{29} (其中 R^{29} 如上文所定义);

[0096] 13) C_{1-5} 烷基 $X^6 R^{29}$ (其中 X^6 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{34}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{35}-$ 、 $-SO_2NR^{36}-$ 、 $-NR^{37}SO_2-$ 或 $-NR^{38}-$ (其中 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 和 R^{38} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),及 R^{29} 如上文所定义);

[0097] 14) C_{2-5} 烯基 $X^7 R^{29}$ (其中 X^7 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{39}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{40}-$ 、 $-SO_2NR^{41}-$ 、 $-NR^{42}SO_2-$ 或 $-NR^{43}-$ (其中 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 和 R^{43} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),及 R^{29} 如上文所定义);

[0098] 15) C_{2-5} 炔基 $X^8 R^{29}$ (其中 X^8 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{44}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{45}-$ 、 $-SO_2NR^{46}-$ 、 $-NR^{47}SO_2-$ 或 $-NR^{48}-$ (其中 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 和 R^{48} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),及 R^{29} 如上文所定义);

[0099] 16) C_{1-4} 烷基 $X^9 C_{1-4}$ 烷基 R^{29} (其中 X^9 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{49}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{50}-$ 、 $-SO_2NR^{51}-$ 、 $-NR^{52}SO_2-$ 或 $-NR^{53}-$ (其中 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 和 R^{53} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),及 R^{29} 如上文所定义);

[0100] 17) C_{1-4} 烷基 $X^9 C_{1-4}$ 烷基 R^{28} (其中 X^9 和 R^{28} 如上文所定义);

[0101] 18) C_{2-5} 烯基,其可未取代或可被一个或多个选自以下的基团取代:羟基、氟、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基、氨基磺酰基、N- C_{1-4} 烷基氨基磺酰基和 N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基;

[0102] 19) C_{2-5} 炔基,其可未取代或可被一个或多个选自以下的基团取代:羟基、氟、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基、氨基磺酰基、N- C_{1-4} 烷基氨基磺酰基和 N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基;

[0103] 20) C_{2-5} 烯基 $X^9 C_{1-4}$ 烷基 R^{28} (其中 X^9 和 R^{28} 如上文所定义);

[0104] 21) C_{2-5} 炔基 $X^9 C_{1-4}$ 烷基 R^{28} (其中 X^9 和 R^{28} 如上文所定义);及

[0105] 22) C_{1-4} 烷基 $R^{54}(C_{1-4} \text{ 烷基})_q(X^9)_r R^{55}$ (其中 X^9 如上文所定义, q 为 0 或 1, r 为 0 或 1, R^{54} 和 R^{55} 各自独立选自氢、 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基和具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团,其中 C_{1-3} 烷基可带有 1 或 2 个选自氧代基、羟基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基的取代基,其中环状基团可带有 1 或 2 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D(其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1,环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团,该环状基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基),条件是 R^{54} 不能为氢);

[0106] 另外 $R^5 X^1-$ 中与 X^1 连接的任何 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基或 C_{2-5} 炔基可带有一个或多个选自羟基、卤素和氨基的取代基);

[0107] R^1 代表氢、氧代基、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基甲基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 卤代烷基、氰基、氨基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-3} 烷酰氧基、硝基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基甲酰基、 $N-C_{1-4}$ 烷基氨基甲酰基、 N,N -二(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、氨基磺酰基、 $N-C_{1-4}$ 烷基氨基磺酰基、 N,N -二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基、 $N-(C_{1-4}$ 烷基磺酰基)氨基、 $N-(C_{1-4}$ 烷基磺酰基)- $N-(C_{1-4}$ 烷基)氨基、 N,N -二(C_{1-4} 烷基磺酰基)氨基、与两个环 C 碳原子连接的 C_{3-7} 亚烷基链、 C_{1-4} 烷酰基氨基 C_{1-4} 烷基、羧基或 $R^{56}X^{10}$ 基团(其中 X^{10} 代表直键、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{57}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{58}-$ 、 $-SO_2NR^{59}-$ 、 $-NR^{60}SO_2-$ 或 $-NR^{61}-$ (其中 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 和 R^{61} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),且 R^{56} 选自下列二十二组基团之一:

[0108] 1) 氢、可未取代或可被一个或多个选自以下的基团取代的环氧乙基 C_{1-4} 烷基或 C_{1-5} 烷基:羟基、氟、氯、溴和氨基;

[0109] 2) C_{1-5} 烷基 $X^{11}C(O)R^{62}$ (其中 X^{11} 代表 $-O-$ 或 $-NR^{63}-$ (其中 R^{63} 代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),及 R^{62} 代表 C_{1-3} 烷基、 $-NR^{64}R^{65}$ 或 $-OR^{66}$ (其中可相同或不同的 R^{64} 、 R^{65} 和 R^{66} 各自代表氢、 C_{1-5} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基));

[0110] 3) C_{1-5} 烷基 $X^{12}R^{67}$ (其中 X^{12} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^{68}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{69}-$ 、 $-SO_2NR^{70}-$ 、 $-NR^{71}SO_2-$ 或 $-NR^{72}-$ (其中 R^{68} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 R^{71} 和 R^{72} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),及 R^{67} 代表氢、 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基或具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团,其中 C_{1-3} 烷基可带有 1 或 2 个选自氧代基、羟基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基的取代基,及其中环状基团可带有 1 个或 2 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D(其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1,环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团,该环状基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基));

[0111] 4) C_{1-5} 烷基 $X^{13}C_{1-5}$ 烷基 $X^{14}R^{73}$ (其中可相同或不同的 X^{13} 和 X^{14} 各自为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{74}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{75}-$ 、 $-SO_2NR^{76}-$ 、 $-NR^{77}SO_2-$ 或 $-NR^{78}-$ (其中 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} 、 R^{77} 和 R^{78} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基),及 R^{73} 代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基);

[0112] 5) R^{79} (其中 R^{79} 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团(通过碳或氮连接),该杂环基团可带有 1 个或 2 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D(其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1,环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团,该环状基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基));

[0113] 6) C_{1-5} 烷基 R^{79} (其中 R^{79} 如上文所定义);

[0114] 7) C_{2-5} 烯基 R^{79} (其中 R^{79} 如上文所定义);

- [0115] 8) C_{2-5} 炔基 R^{79} (其中 R^{79} 如上文所定义) ;
- [0116] 9) R^{80} (其中 R^{80} 代表吡啶酮基、苯基或具有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元芳族杂环基团 (通过碳或氮连接), 其中吡啶酮基、苯基或芳族杂环基团可带有最多达 5 个选自以下的取代基: 氧代基、羟基、卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 羟基烷氧基、羧基、三氟甲基、氰基、 $-C(O)NR^{81}R^{82}$ 、 $-NR^{83}C(O)R^{84}$ (其中 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} 和 R^{84} 可相同或不同, 各自代表氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团, 该环状基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基)) ;
- [0117] 10) C_{1-5} 烷基 R^{80} (其中 R^{80} 如上文所定义) ;
- [0118] 11) C_{2-5} 烯基 R^{80} (其中 R^{80} 如上文所定义) ;
- [0119] 12) C_{2-5} 炔基 R^{80} (其中 R^{80} 如上文所定义) ;
- [0120] 13) C_{1-5} 烷基 $X^{15}R^{80}$ (其中 X^{15} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{85}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{86}-$ 、 $-SO_2NR^{87}-$ 、 $-NR^{88}SO_2-$ 或 $-NR^{89}-$ (其中 R^{85} 、 R^{86} 、 R^{87} 、 R^{88} 和 R^{89} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 及 R^{80} 如上文所定义) ;
- [0121] 14) C_{2-5} 烯基 $X^{16}R^{80}$ (其中 X^{16} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{90}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{91}-$ 、 $-SO_2NR^{92}-$ 、 $-NR^{93}SO_2-$ 或 $-NR^{94}-$ (其中 R^{90} 、 R^{91} 、 R^{92} 、 R^{93} 和 R^{94} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 及 R^{80} 如上文所定义) ;
- [0122] 15) C_{2-5} 炔基 $X^{17}R^{80}$ (其中 X^{17} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{95}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{96}-$ 、 $-SO_2NR^{97}-$ 、 $-NR^{98}SO_2-$ 或 $-NR^{99}-$ (其中 R^{95} 、 R^{96} 、 R^{97} 、 R^{98} 和 R^{99} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 及 R^{80} 如上文所定义) ;
- [0123] 16) C_{1-4} 烷基 $X^{18}C_{1-4}$ 烷基 R^{80} (其中 X^{18} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{100}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{101}-$ 、 $-SO_2NR^{102}-$ 、 $-NR^{103}SO_2-$ 或 $-NR^{104}-$ (其中 R^{100} 、 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 和 R^{104} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 及 R^{80} 如上文所定义) ;
- [0124] 17) C_{1-4} 烷基 $X^{18}C_{1-4}$ 烷基 R^{79} (其中 X^{18} 和 R^{79} 如上文所定义) ;
- [0125] 18) C_{2-5} 烯基, 其可未取代或可被一个或多个选自以下的基团取代: 羟基、氟、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基、氨基磺酰基、N- C_{1-4} 烷基氨基磺酰基和 N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基 ;
- [0126] 19) C_{2-5} 炔基, 其可未取代或可被一个或多个选自以下的基团取代: 羟基、氟、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基、氨基磺酰基、N- C_{1-4} 烷基氨基磺酰基和 N,N-二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基 ;
- [0127] 20) C_{2-5} 烯基 $X^{18}C_{1-4}$ 烷基 R^{79} (其中 X^{18} 和 R^{79} 如上文所定义) ;
- [0128] 21) C_{2-5} 炔基 $X^{18}C_{1-4}$ 烷基 R^{79} (其中 X^{18} 和 R^{79} 如上文所定义) ; 及
- [0129] 22) C_{1-4} 烷基 $R^{105}(C_{1-4} \text{ 烷基})_x(X^{18})_yR^{106}$ (其中 X^{18} 如上文所定义, x 为 0 或 1, y 为 0 或 1, R^{105} 和 R^{106} 各自独立选自氢、 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基和具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团, 其中 C_{1-3} 烷基可带有 1 或 2 个选自氧代基、羟基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基的取代基, 其中环状基团可带有 1 或 2 个选自以下的取代基: 氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基

C₁₋₄ 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和杂环基团, 该环状基团可带有一个或多个选自 C₁₋₄ 烷基的取代基), 条件是 R¹⁰⁵ 不能为氢);

[0130] 另外 R⁵⁶X¹⁰- 中与 X¹⁰ 连接的任何 C₁₋₅ 烷基、C₂₋₅ 烯基或 C₂₋₅ 炔基可带有一个或多个选自羟基、卤素和氨基的取代基); 条件是一个或多个 R¹ 和 / 或一个或多个 R² 选自下列基团:

[0131] Q¹X¹-

[0132] 其中 X¹ 如上文所定义, 且 Q¹ 为

[0133] C₁₋₄ 烷基-Q¹³ⁿ-C(O)-C₁₋₄ 烷基-Q¹⁴ⁿ, 其中 Q¹³ⁿ 为 C₁₋₃ 烷基、环戊基、环己基和具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团, 其中 C₁₋₃ 烷基可带有 1 或 2 个选自氧代基、羟基、卤素及 C₁₋₄ 烷氧基的取代基, 及其中环状基团可带有 1、2 或 3 个选自以下的取代基: C₂₋₅ 烯基、C₂₋₅ 炔基、C₁₋₆ 氟代烷基、C₁₋₆ 烷酰基、氨基 C₁₋₆ 烷酰基、C₁₋₄ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷酰基、二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷酰基、C₁₋₆ 氟代烷酰基、氨基甲酰基、C₁₋₄ 烷基氨基甲酰基、二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基甲酰基、氨基甲酰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基甲酰基 C₁₋₆ 烷基、二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基甲酰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 氟代烷基磺酰基、氧代基、羟基、卤素、氰基、C₁₋₄ 氰基烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 羟基烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺酰基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、C₁₋₄ 氨基烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基、C₁₋₄ 烷基氨基 C₁₋₄ 烷基、二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基 C₁₋₄ 烷氧基、二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基 C₁₋₄ 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团, 该杂环基团可带有一个或多个选自 C₁₋₄ 烷基的取代基), Q¹⁴ⁿ 为含有至少一个氮原子及任选含有另外氮原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团, 其中 Q¹⁴ⁿ 通过氮原子与 C₁₋₆ 烷酰基连接, 并且其中 Q¹⁴ⁿ 任选带有 1、2 或 3 个选自以下的取代基: C₂₋₅ 烯基、C₂₋₅ 炔基、C₁₋₆ 氟代烷基、C₁₋₆ 烷酰基、氨基 C₁₋₆ 烷酰基、C₁₋₄ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷酰基、二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷酰基、C₁₋₆ 氟代烷酰基、氨基甲酰基、C₁₋₄ 烷基氨基甲酰基、二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基甲酰基、氨基甲酰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基甲酰基 C₁₋₆ 烷基、二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基甲酰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 氟代烷基磺酰基、氧代基、羟基、卤素、氰基、C₁₋₄ 氰基烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 羟基烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺酰基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、C₁₋₄ 氨基烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基、C₁₋₄ 烷基氨基 C₁₋₄ 烷基、二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基 C₁₋₄ 烷氧基、二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基 C₁₋₄ 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团, 该杂环基团可带有一个或多个选自 C₁₋₄ 烷基的取代基);

[0134] 另外 Q¹X¹- 中与 X¹ 连接的 C₁₋₄ 烷基可带有一个或多个选自羟基、卤素和氨基的取代基);

[0135] 该药物用于在温血动物例如人中产生抗血管生成和 / 或降低血管渗透性效果。

[0136] 根据本发明的一个方面, 环 C 为可任选含有 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子的 9-10 元芳族双环部分。

[0137] 根据本发明的一个方面, 环 C 为含有 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子的 9-10 元杂芳族双环部分。

- [0138] 根据本发明的一个方面,环 C 为含有 1 或 2 个氮原子的 9-10 元杂芳族双环部分。
- [0139] 根据本发明的一个方面,环 C 为吡啶基、喹啉基、吲唑基或氮杂吡啶基。
- [0140] 根据本发明的一个方面,环 C 为吡啶基、吲唑基或氮杂吡啶基。
- [0141] 根据本发明的一个方面,环 C 为吡啶基或氮杂吡啶基。
- [0142] 根据本发明的一个方面,环 C 为氮杂吡啶基。
- [0143] 根据本发明的一个方面,环 C 为吡啶基。
- [0144] 根据本发明的一个方面,环 C 为吲唑基。
- [0145] 根据本发明的一个方面,Z 为 -O- 或 -S-。
- [0146] 根据本发明的一个方面,Z 为 -O-。
- [0147] 在本发明的一个实施方案中, X^1 代表直键、-O-、-S-、-NR⁶C(O)-、-NR⁹SO₂- 或 -NR¹⁰- (其中 R⁶、R⁹ 和 R¹⁰ 各自独立代表氢、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基乙基)。
- [0148] 在本发明的一个实施方案中, X^1 代表直键、-O-、-S-、-NR⁶C(O)-、-NR⁹SO₂- (其中 R⁶ 和 R⁹ 各自独立代表氢或 C₁₋₂ 烷基) 或 NH。
- [0149] 在本发明的一个实施方案中, X^1 代表 -O-、-S-、-NR⁶C(O)- (其中 R⁶ 代表氢或 C₁₋₂ 烷基) 或 NH。
- [0150] 在本发明的一个实施方案中, X^1 代表 -O- 或 -NR⁶C(O)- (其中 R⁶ 代表氢或 C₁₋₂ 烷基)。
- [0151] 在本发明的一个实施方案中, X^1 代表 -O- 或 -NHC(O)-。
- [0152] 在本发明的一个实施方案中, X^1 代表 -O-。
- [0153] 根据本发明的另一方面, X^1 代表 -O- 或直键。
- [0154] 在本发明的一个实施方案中,R¹ 为 Q¹X¹,其中 Q¹ 和 X¹ 如上文所定义,和 / 或 R¹ 代表氧代基、羟基、C₁₋₂ 烷氧基甲基、氨基、卤素、C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基、三氟甲基、氰基、硝基、C₂₋₃ 烷酰基。
- [0155] 根据本发明的一个方面,R¹ 代表甲基、乙基、三氟甲基或卤素。
- [0156] 根据本发明的另一方面,R¹ 代表甲基、氟、氯或溴。
- [0157] 根据本发明的另一方面,R¹ 代表甲基或氟。
- [0158] 在本发明的一个实施方案中,n 为 3。
- [0159] 在本发明的一个实施方案中,n 为 2。
- [0160] 在本发明的一个实施方案中,n 为 1。
- [0161] 在本发明的一个实施方案中,n 为 0。
- [0162] 在本发明的一个实施方案中,n 为 0、1 或 2。
- [0163] 在本发明的一个实施方案中,m 为 1 或 2。
- [0164] 在本发明的一个实施方案中,m 为 1。
- [0165] 在本发明的一个实施方案中,m 为 2。
- [0166] 在本发明的一个实施方案中, X^3 代表 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂NR¹⁹- 或 -NR²¹- (其中 R¹⁹ 和 R²¹ 各自独立代表氢、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基乙基)。
- [0167] 在本发明的一个实施方案中, X^3 代表 -O- 或 -NR²¹- (其中 R²¹ 代表氢或 C₁₋₂ 烷基)。
- [0168] 在本发明的一个实施方案中, X^3 代表 -O-。
- [0169] 在本发明的一个实施方案中,可相同或不同的 X⁴ 和 X⁵ 各自代

表 -O-、-S- 或 -NR²⁷- (其中 R²⁷ 代表氢、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基乙基)。

[0170] 在本发明的一个实施方案中,可相同或不同的 X⁴ 和 X⁵ 各自代表 -O- 或 -NH-。

[0171] 在本发明的一个实施方案中,X⁴ 和 X⁵ 各自代表 -O-。

[0172] 在本发明的一个实施方案中,X⁶ 代表 -O-、-S- 或 -NR³⁸- (其中 R³⁸ 代表氢、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基乙基)。

[0173] 在本发明的一个实施方案中,X⁶ 代表 -O- 或 -NR³⁸- (其中 R³⁸ 代表氢或 C₁₋₂ 烷基)。

[0174] 在本发明的一个实施方案中,X⁶ 代表 -O-。

[0175] 在本发明的一个实施方案中,X⁷ 代表 -O-、-S- 或 -NR⁴³- (其中 R⁴³ 代表氢、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基乙基)。

[0176] 在本发明的一个实施方案中,X⁷ 代表 -O- 或 -NR⁴³- (其中 R⁴³ 代表氢或 C₁₋₂ 烷基)。

[0177] 在本发明的一个实施方案中,X⁷ 代表 -O-。

[0178] 在本发明的一个实施方案中,X⁸ 代表 -O-、-S- 或 -NR⁴⁸- (其中 R⁴⁸ 代表氢、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基乙基)。

[0179] 在本发明的一个实施方案中,X⁸ 代表 -O- 或 -NR⁴⁸- (其中 R⁴⁸ 代表氢或 C₁₋₂ 烷基)。

[0180] 在本发明的一个实施方案中,X⁸ 代表 -O-。

[0181] 在本发明的一个实施方案中,X⁹ 代表 -O-、-S- 或 -NR⁵³- (其中 R⁵³ 代表氢、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基乙基)。

[0182] 在本发明的一个实施方案中,X⁹ 代表 -O- 或 -NR⁵³- (其中 R⁵³ 代表氢或 C₁₋₂ 烷基)。

[0183] 在本发明的一个实施方案中,X⁹ 代表 -O-。

[0184] 在本发明的一个实施方案中,R²⁸ 为吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基、1,3- 二氧杂环戊烷-2- 基、吗啉代或硫代吗啉代,这类基团可带有 1 或 2 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素、氰基、C₁₋₃ 氰基烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟基烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₂ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 烷基磺酰基 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基羰基、C₁₋₃ 烷基氨基、二 (C₁₋₃ 烷基) 氨基、C₁₋₃ 烷基氨基 C₁₋₃ 烷基、二 (C₁₋₃ 烷基) 氨基 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基氨基 C₁₋₃ 烷氧基、二 (C₁₋₃ 烷基) 氨基 C₁₋₃ 烷氧基及基团 -(O-)_f(C₁₋₃ 烷基)_g 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 环 D 为选自吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基、吗啉代和硫代吗啉代的杂环基团,该环状基团可带有一个或多个选自 C₁₋₃ 烷基的取代基)。

[0185] 在本发明的一个实施方案中,R²⁸ 为吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、1,3- 二氧杂环戊烷-2- 基、吗啉代或硫代吗啉代,这类基团可带有 1 或 2 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素、氰基、C₁₋₃ 氰基烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟基烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₂ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₂ 烷基磺酰基 C₁₋₃ 烷基。

[0186] 在本发明的一个实施方案中,R²⁹ 为苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基或三唑基,这类基团可带有 1 或 2 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、氰基及 -NR³²C(O)R³³ (其中 R³² 和 R³³ 各自独立选自氢和 C₁₋₄ 烷基)。

[0187] 在本发明的一个实施方案中,R⁵⁴ 和 R⁵⁵ 各自选自吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基、吗啉代和硫代吗啉代,这类基团可带有 1 或 2 个选自以下的取代基:氧代基、羟基、卤素、氰基、C₁₋₃ 氰基烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟基烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₂ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 烷基磺酰基 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基羰基及基团 -(O-)_f(C₁₋₃ 烷基)_g 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 环 D 为选自吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基、吗啉代和硫代吗啉代的杂环基团,该环

状基团可带有一个或多个选自 C_{1-3} 烷基的取代基)。

[0188] 在本发明的一个实施方案中, R^2 为

[0189] Q^1X^1 , 其中 Q^1 和 X^1 如上文所定义;

[0190] 和/或 R^2 代表 6,7-亚甲二氧基、6,7-亚乙二氧基、羟基、 C_{1-3} 烷基、氨基或 R^5X^1 -[其中 X^1 如上文所定义, 及 R^5 代表甲基、乙基、苄基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-(甲基亚磺酰基)乙基、2-(甲基磺酰基)乙基、2-(乙基亚磺酰基)乙基、2-(乙基磺酰基)乙基、2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)乙基、2-(N-甲基氨基磺酰基)乙基、2-氨基磺酰基乙基、2-(甲基氨基)乙基、2-(乙基氨基)乙基、2-(N,N-二甲基氨基)乙基、2-(N,N-二乙基氨基)乙基、2-(N-甲基-N-甲基磺酰基氨基)乙基、3-(N-甲基-N-甲基磺酰基氨基)丙基、2-吗啉代乙基、3-吗啉代丙基、2-哌啶-1-基乙基、2-(甲基哌啶-1-基)乙基、2-(乙基哌啶-1-基)乙基、2-((2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)乙基、2-((2-甲基磺酰基)乙基哌啶-1-基)乙基、3-((2-甲基磺酰基)乙基哌啶-1-基)丙基、(1-氰基甲基哌啶-3-基)甲基、(1-氰基甲基哌啶-4-基)甲基、2-(1-氰基甲基哌啶-3-基)乙基、2-(1-氰基甲基哌啶-4-基)乙基、3-(1-氰基甲基哌啶-3-基)丙基、3-(1-氰基甲基哌啶-4-基)丙基、((2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)甲基、((2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲基、(1-(2-甲基磺酰基乙基)哌啶-3-基)甲基、(1-(2-甲基磺酰基乙基)哌啶-4-基)甲基、2-((2-甲基磺酰基乙基)哌啶-3-基)乙基、2-((2-甲基磺酰基乙基)哌啶-4-基)乙基、3-((2-甲基磺酰基乙基)哌啶-3-基)丙基、3-((2-甲基磺酰基乙基)哌啶-4-基)丙基、2-(哌啶-4-基氧基)乙基、3-(哌啶-4-基氧基)丙基、2-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基氧基)乙基、3-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基氧基)丙基、2-(1-(2-氰基乙基)哌啶-4-基氧基)乙基、3-(1-(2-氰基乙基)哌啶-4-基氧基)丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、(吡咯烷-2-基)甲基、(2-氧代-四氢-2H-吡咯烷-5-基)甲基、5(R)-(2-氧代-四氢-2H-吡咯烷-5-基)甲基、(5S)-(2-氧代-四氢-2H-吡咯烷-5-基)甲基、(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基、2-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)乙基、2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基、2-(N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基氨基)乙基、2-(2-羟基乙基氨基)乙基、3-(2-甲氧基乙基氨基)丙基、3-(N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基氨基)丙基、3-(2-羟基乙基氨基)丙基、2-甲基噻唑-4-基甲基、2-乙酰氨基噻唑-4-基甲基、1-甲基咪唑-2-基甲基、2-(咪唑-1-基)乙基、2-(2-甲基咪唑-1-基)乙基、2-(2-乙基咪唑-1-基)乙基、3-(2-甲基咪唑-1-基)丙基、3-(2-乙基咪唑-1-基)丙基、2-(1,2,3-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,3-三唑-2-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-4-基)乙基、4-吡啶基甲基、2-(4-吡啶基)乙基、3-(4-吡啶基)丙基、2-(4-吡啶氧基)乙基、2-(4-吡啶基氨基)乙基、2-(4-氧代-1,4-二氢-1-吡啶基)乙基、2-(2-氧代-咪唑烷-1-基)乙基、3-(2-氧代-咪唑烷-1-基)丙基、2-硫代吗啉代乙基、3-硫代吗啉代丙基、2-(1,1-二氧代硫代吗啉代(1,1-dioxothiomorpholino))乙基、3-(1,1-二氧代硫代吗啉代)丙基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、3-(甲基亚磺酰基)丙基、3-(甲基磺酰基)丙基、3-(乙基亚磺酰基)丙基、3-(乙基磺酰基)丙基、2-(5-甲基-1,2,4-三唑-1-基)乙基、吗啉代、2-((N-(1-甲基咪唑-4-基磺酰基)-N-甲基)氨基)乙基、2-((N-(3-吗啉代丙基磺酰基)-N-甲基)氨基)乙基、3-(4-氧化吗啉代)丙基、2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)乙基、3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)

基)丙基、2-(2-吗啉代乙氧基)乙基、3-(2-吗啉代乙氧基)丙基、2-(四氢吡喃-4-基氧基)乙基、3-(四氢吡喃-4-基氧基)丙基、2-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基甲酰基)乙烯基、3-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基甲酰基)丙-2-烯-1-基、1-(2-吗啉代乙基)哌啶-4-基甲基、1-(2-硫代吗啉代乙基)哌啶-4-基甲基、3-吗啉代-2-羟基丙基、(2R)-3-吗啉代-2-羟基丙基、(2S)-3-吗啉代-2-羟基丙基、3-哌啶-1-基-2-羟基丙基、(2R)-3-哌啶-1-基-2-羟基丙基、(2S)-3-哌啶-1-基-2-羟基丙基、3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-羟基丙基、(2R)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-羟基丙基或(2S)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-羟基丙基]。

[0191] 在本发明的一个实施方案中, R^2 为

[0192] Q^1X^1 , 其中 Q^1 和 X^1 如上文所定义,

[0193] 和/或 R^2 代表 6,7-亚甲二氧基、6,7-亚乙二氧基、羟基、 C_{1-3} 烷基、氨基或 R^5X^1 -[其中 X^1 为 -O-, 及 R^5 代表甲基、乙基、苄基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-(甲基亚磺酰基)乙基、2-(甲基磺酰基)乙基、2-(乙基亚磺酰基)乙基、2-(乙基磺酰基)乙基、2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)乙基、2-(N-甲基氨基磺酰基)乙基、2-氨基磺酰基乙基、2-(甲基氨基)乙基、2-(乙基氨基)乙基、2-(N,N-二甲基氨基)乙基、2-(N,N-二乙基氨基)乙基、2-(N-甲基-N-甲基磺酰基氨基)乙基、3-(N-甲基-N-甲基磺酰基氨基)丙基、2-吗啉代乙基、3-吗啉代丙基、2-哌啶-1-基乙基、2-(甲基哌啶-1-基)乙基、2-(乙基哌啶-1-基)乙基、2-((2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)乙基、2-((2-甲基磺酰基)乙基哌啶-1-基)乙基、3-((2-甲基磺酰基)乙基哌啶-1-基)丙基、(1-氰基甲基哌啶-3-基)甲基、(1-氰基甲基哌啶-4-基)甲基、2-(1-氰基甲基哌啶-3-基)乙基、2-(1-氰基甲基哌啶-4-基)乙基、3-(1-氰基甲基哌啶-3-基)丙基、3-(1-氰基甲基哌啶-4-基)丙基、((2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)甲基、((2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲基、(1-(2-甲基磺酰基乙基)哌啶-3-基)甲基、(1-(2-甲基磺酰基乙基)哌啶-4-基)甲基、2-((2-甲基磺酰基乙基)哌啶-3-基)乙基、2-((2-甲基磺酰基乙基)哌啶-4-基)乙基、3-((2-甲基磺酰基乙基)哌啶-3-基)丙基、3-((2-甲基磺酰基乙基)哌啶-4-基)丙基、2-(哌啶-4-基氧基)乙基、3-(哌啶-4-基氧基)丙基、2-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基氧基)乙基、3-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基氧基)丙基、2-(1-(2-氰基乙基)哌啶-4-基氧基)乙基、3-(1-(2-氰基乙基)哌啶-4-基氧基)丙基、2-(哌啶-1-基)乙基、(吡咯烷-2-基)甲基、(2-氧代-四氢-2H-吡咯烷-5-基)甲基、5(R)-(2-氧代-四氢-2H-吡咯烷-5-基)甲基、(5S)-(2-氧代-四氢-2H-吡咯烷-5-基)甲基、(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基、2-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)乙基、2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基、2-(N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基氨基)乙基、2-(2-羟基乙基氨基)乙基、3-(2-甲氧基乙基氨基)丙基、3-(N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基氨基)丙基、3-(2-羟基乙基氨基)丙基、2-甲基噻唑-4-基甲基、2-乙酰氨基噻唑-4-基甲基、1-甲基咪唑-2-基甲基、2-(咪唑-1-基)乙基、2-(2-甲基咪唑-1-基)乙基、2-(2-乙基咪唑-1-基)乙基、3-(2-甲基咪唑-1-基)丙基、3-(2-乙基咪唑-1-基)丙基、2-(1,2,3-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,3-三唑-2-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基、2-(1,2,4-三唑-4-基)乙基、4-吡啶基甲基、2-(4-吡啶基)乙基、3-(4-吡啶基)丙基、2-(4-吡啶氧基)乙基、2-(4-吡啶基氨基)乙基、2-(4-氧代-1,4-二氢-1-吡啶基)乙基、2-(2-氧代-咪唑烷-1-基)乙基、3-(2-氧

代-咪唑烷-1-基)丙基、2-硫代吗啉代乙基、3-硫代吗啉代丙基、2-(1,1-二氧代硫代吗啉代)乙基、3-(1,1-二氧代硫代吗啉代)丙基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、3-(甲基亚磺酰基)丙基、3-(甲基磺酰基)丙基、3-(乙基亚磺酰基)丙基、3-(乙基磺酰基)丙基、2-(5-甲基-1,2,4-三唑-1-基)乙基、吗啉代、2-((N-(1-甲基咪唑-4-基磺酰基)-N-甲基)氨基)乙基、2-((N-(3-吗啉代丙基磺酰基)-N-甲基)氨基)乙基、3-(4-氧化吗啉代)丙基、2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)乙基、3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)丙基、2-(2-吗啉代乙氧基)乙基、3-(2-吗啉代乙氧基)丙基、2-(四氢吡喃-4-基氧基)乙基、3-(四氢吡喃-4-基氧基)丙基、2-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基甲酰基)乙烯基、3-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基甲酰基)丙-2-烯-1-基、1-(2-吗啉代乙基)哌啶-4-基甲基、1-(2-硫代吗啉代乙基)哌啶-4-基甲基、3-吗啉代-2-羟基丙基、(2R)-3-吗啉代-2-羟基丙基、(2S)-3-吗啉代-2-羟基丙基、3-哌啶-1-基-2-羟基丙基、(2R)-3-哌啶-1-基-2-羟基丙基、(2S)-3-哌啶-1-基-2-羟基丙基、3-(1-甲基哌嗪-4-基)-2-羟基丙基、(2R)-3-(1-甲基哌嗪-4-基)-2-羟基丙基或(2S)-3-(1-甲基哌嗪-4-基)-2-羟基丙基]。

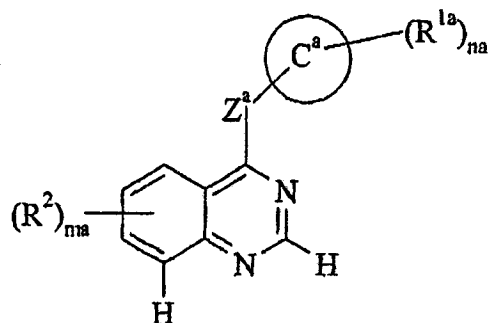
[0194] 在本发明的一个实施方案中， R^2 取代基位于喹唑啉环的 6-位和/或 7-位。

[0195] 在本发明的一个实施方案中， R^2 为 Q^1X^1 ，其中 Q^1 和 X^1 如上文所定义，和/或 R^2 代表甲氧基。

[0196] 根据本发明的另一方面，提供了式 I 化合物。

[0197] 根据本发明的另一方面，提供了式 Ia 化合物及其盐、其前药例如酯、酰胺和硫化物，优选酯和酰胺：

[0198]



(Ia)

[0199] 其中：

[0200] 环 C^a 为吡啶基、吡唑基或氮杂吡啶基；

[0201] R^{1a} 选自氧代基、羟基、 C_{1-2} 烷氧基甲基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、三氟甲基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷酰基及 Q^1X^1 ，其中 Q^1 和 X^1 如上文所定义；

[0202] R^2 如上文所定义；

[0203] ma 为 0、1、2 或 3；

[0204] Z^a 为 -O- 或 -S-；

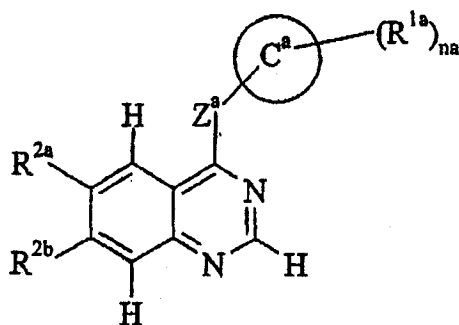
[0205] 及 na 为 0、1 或 2；

[0206] 条件是至少一个 R^2 选自 Q^1X^1 ，如上文在 R^2 的定义中所定义，和/或 R^{1a} 选自如上文

所定义的 Q^1X^1 。

[0207] 根据本发明的另一方面,提供了式 II 化合物及其盐、其前药例如酯、酰胺和硫化物,优选酯和酰胺:

[0208]



(II)

[0209] 其中:

[0210] 环 C^a 为咪唑基、吡唑基或氮杂咪唑基;

[0211] R^{1a} 选自氧代基、羟基、 C_{1-2} 烷氧基甲基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、三氟甲基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷酰基及 Q^1X^1 , 其中 Q^1 和 X^1 如上文所定义;

[0212] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立选自氢、羟基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基硫基、 $-NR^{3a}R^{4a}$ (其中 R^{3a} 和 R^{4a} 可相同或不同,各自代表氢或 C_{1-3} 烷基) 及 Q^1X^1 , 其中 Q^1 和 X^1 如上文所定义;

[0213] Z^a 为 $-O-$ 或 $-S-$;

[0214] 及 na 为 0、1 或 2;

[0215] 条件是 R^{2a} 和 R^{2b} 中至少一个为 Q^1X^1 , 其中 Q^1 和 X^1 如上文所定义。

[0216] 根据本发明的另一方面,提供了如上文所定义的其中 R^{2a} 和 R^{2b} 中至少一个为 Q^1X^1 、其中 Q^1 和 X^1 如上文所定义的式 IIa 化合物。

[0217] 在本发明的一个实施方案中, Z^a 为 $-O-$ 。

[0218] 在本发明的一个实施方案中, C^a 为咪唑 -5- 基、咪唑 -6- 基、7- 氮杂咪唑 -5- 基、吡唑 -5- 基、吡唑 -6- 基。

[0219] 在本发明的一个实施方案中, C^a 为咪唑 -5- 基、7- 氮杂咪唑 -5- 基或吡唑 -5- 基。

[0220] 在本发明的一个实施方案中, C^a 为咪唑 -5- 基或咪唑 -6- 基。

[0221] 在本发明的一个实施方案中, C^a 为咪唑 -5- 基。

[0222] 在本发明的一个实施方案中, C^a 为 7- 氮杂咪唑 -5- 基。

[0223] 在本发明的一个实施方案中, R^{1a} 为卤素或 C_{1-3} 烷基。

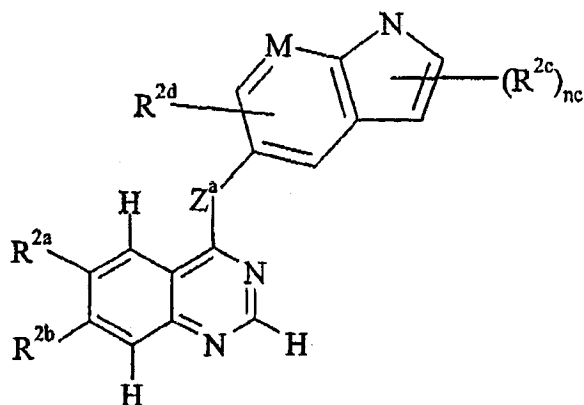
[0224] 在本发明的一个实施方案中, R^{1a} 为氟或甲基。

[0225] 在本发明的一个实施方案中, R^{2a} 为甲氧基, R^{2b} 为 Q^1X^1 , 其中 Q^1 和 X^1 如上文所定义。

[0226] 在本发明的另一个实施方案中, R^{2b} 为甲氧基, R^{2a} 为 Q^1X^1 , 其中 Q^1 和 X^1 如上文所定义。

[0227] 根据本发明的另一方面,提供了式 IIb 化合物及其盐、其前药例如酯、酰胺和硫化物,优选酯和酰胺:

[0228]



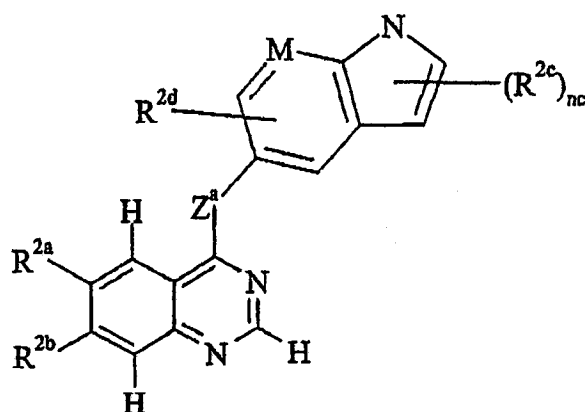
(IIb)

[0229] 其中：

[0230] M 为 $-CH-$ 或 $-N-$ ；[0231] nc 为 0、1 或 2；[0232] R^{2c} 与 5-元环的碳原子相连，并且选自氢和甲基；[0233] R^{2d} 与 6-元环的碳原子相连，并且选自氢和氟；[0234] Z^a 、 R^{2a} 和 R^{2b} 如上文所定义；[0235] 条件是 R^{2a} 和 R^{2b} 中至少一个为 Q^1X^1 ，其中 Q^1 和 X^1 如上文所定义。

[0236] 根据本发明的另一方面，提供了式 IIId 化合物及其盐、前药例如酯、酰胺和硫化物，优选酯和酰胺：

[0237]



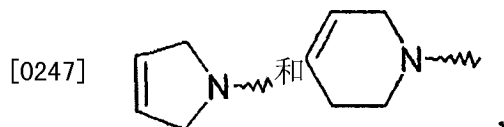
(IIId)

[0238] [其中：

[0239] M 为 $-CH-$ 或 $-N-$ ；[0240] nc 为 0、1 或 2；[0241] Z^a 为 $-O-$ 或 $-S-$ ；[0242] R^{2c} 与 5-元环的碳原子相连，并且选自氢和甲基；[0243] R^{2d} 与 6-元环的碳原子相连，并且选自氢和氟；[0244] R^{2a} 和 R^{2b} 中一个为甲氧基，且另一个为 Q^1X^1 ，其中 X^1 如上文所定义，及

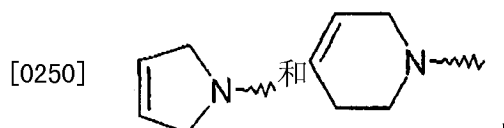
[0245] Q^1 选自下列基团之一：

[0246] 1) C_{1-4} -烷基- Q^{13} - $C(O)$ - C_{1-4} 烷基- Q^{14} , 其中 Q^{13} 如上文所定义, Q^{14} 选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、



[0248] 其中 Q^{14} 通过氮原子与 C_{1-6} 烷酰基相连；

[0249] 2) Q^2 (其中 Q^2 为选自以下的 5-6 元杂环基团：吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、



[0251] 该杂环基团或带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环, 或带有至少一个选自 C_{1-6} 烷酰基 C_{1-6} 烷基的取代基并且任选带有另外 1 或 2 个选自以下的取代基： C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-6} 氟代烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-6} 烷酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 氟代烷酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 氟代烷基磺酰基、氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团, 该环状基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基)；

[0252] 3) C_{1-5} 烷基 W^1Q^2 (其中 W^1 和 Q^2 如上文所定义)；

[0253] 4) C_{1-5} 烷基 Q^2 (其中 Q^2 如上文所定义)；

[0254] 5) C_{2-5} 烯基 Q^2 (其中 Q^2 如上文所定义)；

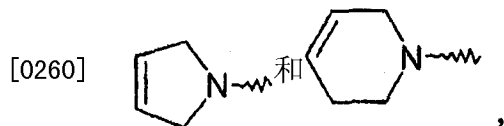
[0255] 6) C_{2-5} 炔基 Q^2 (其中 Q^2 如上文所定义)；

[0256] 7) C_{1-4} 烷基 W^2C_{1-4} 烷基 Q^2 (其中 W^2 和 Q^2 如上文所定义)；

[0257] 8) C_{2-5} 烯基 W^2C_{1-4} 烷基 Q^2 (其中 W^2 和 Q^2 如上文所定义)；

[0258] 9) C_{2-5} 炔基 W^2C_{1-4} 烷基 Q^2 (其中 W^2 和 Q^2 如上文所定义)；

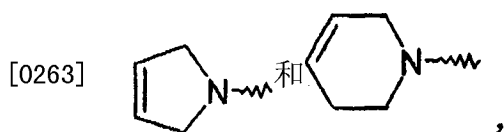
[0259] 10) C_{1-4} 烷基 $Q^{15}(C_{1-4} \text{ 烷基})_j(W^2)_kQ^{16}$ (其中 W^2 如上文所定义, j 为 0 或 1, k 为 0 或 1, Q^{15} 和 Q^{16} 各自独立选自选自以下的 5-6 元杂环基团：吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、



[0261] 该杂环基团或可带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环, 或可带有 1、2 或 3 个选自以下的取代基： C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-6} 氟代烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-6} 烷酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 氟代烷酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、氨基甲酰基

C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 氟代烷基磺酰基、氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团, 该杂环基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基), 条件是 Q^{15} 和 Q^{16} 之一或两者必须为如上文所定义的 5-6 元杂环基团, 该杂环基团或带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环, 或带有至少一个选自 C_{1-6} 烷酰基 C_{1-6} 烷基的取代基并任选带有另外 1 或 2 个选自如上文所定义的取代基);

[0262] 11) C_{1-4} 烷基 $Q^{15}C_{1-4}$ 烷酰基 Q^{16n} , 其中 Q^{15} 如上文所定义, 且 Q^{16n} 为选自以下的 5-6 元杂环基团: 吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、

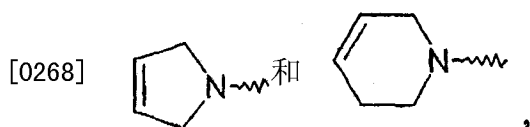


[0264] 其中 Q^{16n} 通过氮原子与 C_{1-6} 烷酰基相连, 并且其中 Q^{16n} 或带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环, 或带有 1、2 或 3 个选自以下的取代基: C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-6} 氟代烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-6} 烷酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 氟代烷酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 氟代烷基磺酰基、氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团, 该杂环基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基); 条件是 Q^{15} 和 Q^{16n} 之一或两者必须为如上文所定义的 5-6 元杂环基团, 该杂环基团或带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环, 或带有至少一个选自 C_{1-6} 烷酰基 C_{1-6} 烷基的取代基并且任选带有另外 1 或 2 个选自如上文所定义的取代基;

[0265] 另外 Q^1X^1- 中与 X^1 连接的任何 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基或 C_{2-5} 炔基可带有一个或多个选自羟基、卤素和氨基的取代基)。

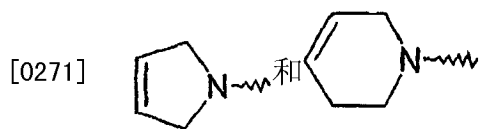
[0266] 在本发明的一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 中一个为甲氧基, 且另一个为 Q^1X^1 , 其中 X^1 为 $-O-$, 及 Q^1 选自下列基团之一:

[0267] 1) C_{1-4} 烷基 $-Q^{13}-C(O)-C_{1-4}$ 烷基 $-Q^{14}$, 其中 Q^{13} 和 Q^{14} 各自独立选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、



[0269] 其中 Q^{14} 通过氮原子与 C_{1-6} 烷酰基相连；

[0270] 2) Q^2 (其中 Q^2 为选自以下的 5-6 元杂环基团：吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、

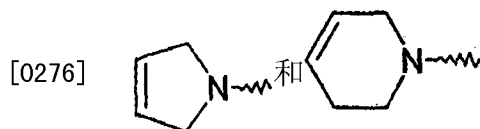


[0272] 该杂环基团或带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环，或带有至少一个选自 C_{2-4} 烷酰基 C_{1-3} 烷基的取代基并且任选带有另外 1 或 2 个选自以下的取代基： C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-6} 氟代烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{2-4} 烷酰基 C_{1-3} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-6} 烷酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 氟代烷酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 氟代烷基磺酰基、氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团，该环状基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基)；

[0273] 3) C_{1-5} 烷基 Q^2 (其中 Q^2 如上文所定义)；

[0274] 4) C_{1-4} 烷基 $W^2 C_{1-4}$ 烷基 Q^2 (其中 W^2 和 Q^2 如上文所定义)；

[0275] 5) C_{1-4} 烷基 $Q^{15}(C_{1-4} \text{ 烷基})_j(W^2)_k Q^{16}$ (其中 W^2 如上文所定义, j 为 0 或 1, k 为 0 或 1, Q^{15} 和 Q^{16} 各自独立选自选自以下的 5-6 元杂环基团：吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、

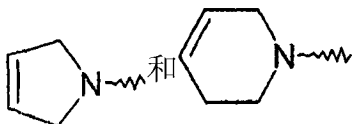


[0277] 该杂环基团或可带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环，或可带有 1、2 或 3 个选自以下的取代基： C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-6} 氟代烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{2-4} 烷酰基 C_{1-3} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-6} 烷酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 氟代烷酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 氟代烷基磺酰基、氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团，该杂环基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基)，条件是 Q^{15} 和 Q^{16} 之一或两者必须为如上文所定义的 5-6 元杂环基团，该杂环基团或带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环，或带有至少一个选自 C_{2-4} 烷酰基 C_{1-3} 烷基的取代基并且任选带有另外 1 或 2 个选自如上文所定义的取代基)；

[0278] 6) C_{1-4} 烷基 $Q^{15} C_{1-4}$ 烷酰基 Q^{16n} ，其中 Q^{15} 如上文所定义，且 Q^{16n} 为选自以下的 5-6 元

杂环基团：吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、

[0279]



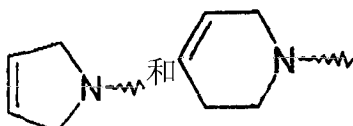
[0280] 其中 Q^{16n} 通过氮原子与 C_{1-6} 烷酰基相连, 并且其中 Q^{16n} 或带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环, 或带有 1、2 或 3 个选自以下的取代基: C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-6} 氟代烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{2-4} 烷酰基 C_{1-3} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-6} 烷酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 氟代烷酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 氟代烷基磺酰基、氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷氧基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-4} 烷氧基及基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D (其中 f 为 0 或 1, g 为 0 或 1, 环 D 为具有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和杂环基团, 该杂环基团可带有一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基), 条件是 Q^{15} 和 Q^{16n} 之一或两者必须为如上文所定义的 5-6 元杂环基团, 该杂环基团或带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环, 或带有至少一个选自 C_{2-4} 烷酰基 C_{1-3} 烷基的取代基并且任选带有另外 1 或 2 个选自如上文所定义的取代基;

[0281] 另外 Q^1X^1 中与 X^1 连接的任何 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基或 C_{2-5} 炔基可带有一个或多个选自羟基、卤素和氨基的取代基)。

[0282] 在本发明的一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 中一个为甲氧基, 且另一个为 Q^1X^1 , 其中 X^1 为 $-O-$, 及 Q^1 为

[0283] C_{1-4} 烷基 $-Q^{13}-C(O)-C_{1-4}$ 烷基 $-Q^{14}$, 其中 Q^{13} 和 Q^{14} 各自独立选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、

[0284]

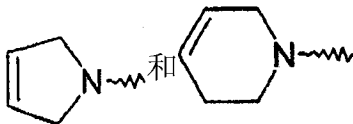


[0285] 其中 Q^{14} 通过氮原子与 C_{1-6} 烷酰基相连。

[0286] 在本发明的一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 中一个为甲氧基, 且另一个为 Q^1X^1 , 其中 X^1 为 $-O-$, 及 Q^1 选自下列基团之一:

[0287] 1) Q^2 (其中 Q^2 为选自以下的 5-6 元杂环基团: 吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、

[0288]



[0289] 该杂环基团或带有一个选自亚甲二氧基或亚乙二氧基的取代基以形成双环, 或带有一个选自 C_{2-4} 烷酰基 C_{1-3} 烷基的取代基; 及

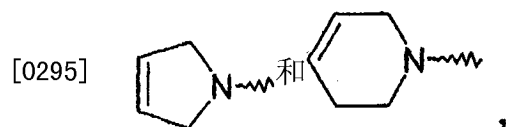
[0290] 2) C_{1-5} 烷基 Q^2 (其中 Q^2 如上文所定义)。

[0291] 在本发明的一个实施方案中, R^{2a} 为甲氧基。

[0292] 在本发明的一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 中一个为甲氧基, 且另一个为 Q^1X^1 , 其中 X^1 为 $-O-$, 及 Q^1 为

[0293] C_{1-4} 烷基 $-Q^{13n}-C(O)-C_{1-4}$ 烷基 $-Q^{14n}$

[0294] 且 Q^{13n} 和 Q^{14n} 各自独立选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、



[0296] 该杂环基团可带有 1、2 或 3 个选自以下的取代基: C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-4} 氟代烷基、 C_{1-4} 烷酰基、氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-6} 烷酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 氟代烷酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 氟代烷基磺酰基、氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基;

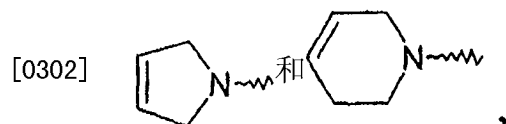
[0297] 条件是 Q^{13n} 和 Q^{14n} 中至少一个带有至少一个选自以下的取代基: C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-4} 氟代烷基、 C_{1-4} 烷酰基、氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-6} 烷酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 氟代烷酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基和 C_{1-4} 氟代烷基磺酰基);

[0298] 另外 Q^1X^1- 中与 X^1 连接的任何 C_{1-4} 烷基可带有一个或多个选自羟基、卤素和氨基的取代基)。

[0299] 在本发明的一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 中一个为甲氧基, 且另一个为 Q^1X^1 , 其中 X^1 为 $-O-$, 及 Q^1 为

[0300] C_{1-4} 烷基 $-Q^{13n}-C(O)-C_{1-4}$ 烷基 $-Q^{14n}$

[0301] 且 Q^{13n} 和 Q^{14n} 各自独立选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、



[0303] 这类杂环基团可带有 1、2 或 3 个选自以下的取代基: C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-4} 烷酰基、氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-6} 烷酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 氟代烷酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 氟代烷基磺酰基、氧代基、羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基;

[0304] 条件是 Q^{13n} 和 Q^{14n} 中至少一个带有至少一个选自以下的取代基: C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{1-4} 烷酰基、氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-6} 烷酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 氟代烷酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基和 C_{1-4} 氟代烷基磺酰基);

[0305] 另外 Q^1X^1- 中与 X^1 连接的任何 C_{1-4} 烷基可带有一个或多个选自羟基、卤素和氨基的

取代基)。

[0306] 本发明化合物的实例包括

[0307] 1) 7-({1-[(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙酰基]哌啶-4-基}甲氧基)-4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶)-5-基氧基]-6-甲氧基喹啉，

[0308] 2) 4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶)-5-基氧基]-6-甲氧基-7-{{1-[(吡咯烷-1-基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基}喹啉，

[0309] 3) 4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶)-5-基氧基]-6-甲氧基-7-{{1-[(哌啶-1-基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基}喹啉，

[0310] 4) 4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶)-5-基氧基]-6-甲氧基-7-{{1-[(吗啉-4-基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基}喹啉，

[0311] 5) 4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶)-5-基氧基]-6-甲氧基-7-({1-[(3aR,6aS)-四氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡咯-5-基乙酰基]哌啶-4-基}甲氧基)喹啉，

[0312] 6) (3S)-4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶)-5-基氧基]-7-({1-[(3-羟基吡咯烷-1-基)乙酰基]哌啶-4-基}甲氧基)-6-甲氧基喹啉，

[0313] 7) 7-({1-[(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙酰基]哌啶-4-基}甲氧基)-4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶)-5-基氧基]-6-甲氧基-喹啉，

[0314] 及其盐。

[0315] 本发明化合物的实例包括：

[0316] 1) 7-{{1-[(乙酰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}-6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吡啶)-5-基]氧基}喹啉，

[0317] 2) 7-{{1-[(乙酰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶)-6-基]氧基}喹啉，

[0318] 3) 7-{{1-[(乙酰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶)-5-基]氧基}喹啉，

[0319] 4) 6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吡啶)-5-基]氧基]-7-{{1-[(吡咯烷-1-基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基}喹啉，

[0320] 5) 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶)-6-基]氧基]-7-{{1-[(吡咯烷-1-基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基}喹啉，

[0321] 6) 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶)-5-基]氧基]-7-{{1-[(吡咯烷-1-基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基}喹啉，

[0322] 7) 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶)-5-基]氧基]-7-[2-(四氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡咯-5-基)乙氧基]喹啉，

[0323] 8) 6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吡啶)-5-基]氧基]-7-[2-(四氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡咯-5-基)乙氧基]喹啉，

[0324] 9) 4-[(2,3-二甲基-1H-吡啶)-5-基]氧基]-6-甲氧基-7-[2-(四氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡咯-5-基)乙氧基]喹啉，

[0325] 10) 4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶)-5-基]氧基]-6-甲氧基-7-[2-(四氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡咯-5-基)乙氧基]喹啉，

[0326] 11) 7-{2-[4-(乙酰基甲基)哌嗪-1-基]乙氧基}-4-[(2,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉,

[0327] 12) 7-{2-[4-(乙酰基甲基)哌嗪-1-基]乙氧基}-6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉,

[0328] 13) 7-{2-[4-(乙酰基甲基)哌嗪-1-基]乙氧基}-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉,

[0329] 14) 7-{2-[4-(乙酰基甲基)哌嗪-1-基]乙氧基}-4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉,

[0330] 15) 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-7-{2-[4-(吡咯烷-1-基乙酰基)哌嗪-1-基]乙氧基}喹唑啉,

[0331] 16) 7-{[1-(乙酰基甲基)哌啶-4-基]氧基}-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-6-基)氧基]喹唑啉,

[0332] 17) 7-{[1-(乙酰基甲基)哌啶-4-基]氧基}-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉,

[0333] 18) 7-{[1-(乙酰基甲基)哌啶-4-基]氧基}-4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉,

[0334] 及其盐。

[0335] 特别优选的本发明化合物包括：

[0336] 1) 4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基-7-[2-(四氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡咯-5-基)乙氧基]喹唑啉,

[0337] 2) 7-{2-[4-(乙酰基甲基)哌嗪-1-基]乙氧基}-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉,

[0338] 3) 7-{2-[4-(乙酰基甲基)哌嗪-1-基]乙氧基}-4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉,

[0339] 及其盐。

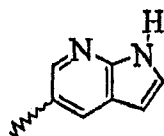
[0340] 为了避免疑问,应理解:在本说明书中当基团被‘上文所定义’或‘如上文所定义’限定时,所述基团包括首先出现和最广泛的定义,以及该基团每个和所有优选的定义。

[0341] 在本说明书中,除非另外说明,否则术语“烷基”包括直链和支链烷基,但是涉及到个别烷基例如“丙基”,仅特指直链型。类似惯例应用于其他一般术语。除非另外说明,否则术语“烷基”最好指具有1-6个碳原子的链,优选1-4个碳原子。本文中所使用的术语“烷氧基”,除非另外说明,否则包括“烷基”-O-基团,其中“烷基”如上文所定义。本文中所使用的术语“芳基”,除非另外说明,否则包括指C₆₋₁₀芳基,如果需要,该基团可带有一个或多个选自以下的取代基:卤素、烷基、烷氧基、硝基、三氟甲基和氰基(其中烷基和烷氧基如上文所定义)。本文中所使用的术语“芳氧基”,除非另外说明,否则包括“芳基”-O-基团,其中“芳基”如上文所定义。本文中所使用的术语“磺酰氧基”指烷基磺酰氧基和芳基磺酰氧基,其中“烷基”和“芳基”如上文所定义。本文中所使用的术语“烷酰基”,除非另外说明,否则包括甲酰基和烷基C=O基团,其中“烷基”如上文所定义,例如C₂烷酰基为乙酰基且指CH₃C=O, C₁烷酰基为甲酰基且指CHO。丁酰基指CH₃-CH₂-CH₂-C(O), 异丁酰基指(CH₃)₂CH-C(O)。在本说明书中,除非另外说明,否则术语“烯基”包括直链和支链烯基,但是涉及到个别烯基

例如 2-丁烯基, 仅特指直链型。除非另外说明, 否则“烯基”最好指具有 2-5 个碳原子的链, 优选 3-4 个碳原子。在本说明书中, 除非另外说明, 否则术语“炔基”包括直链和支链炔基, 但是涉及到个别炔基例如 2-丁炔基, 仅特指直链型。除非另外说明, 否则术语“炔基”最好指具有 2-5 个碳原子的链, 优选 3-4 个碳原子。除非另外说明, 否则术语“卤代烷基”指带有一个或多个卤基例如三氟甲基的如上文所定义的烷基。

[0342] 在本说明书中, 术语氮杂吡啶基指部分 (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶基), 并且类似惯例适用于相似的基团。例如 7-氮杂吡啶 -5-基为 (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5-基) 且该基团为:

[0343]



[0344] 在本发明内, 应理解: 式 I 化合物或其盐可存在互变异构现象, 本说明书中的结构式图可仅代表可能的互变异构形式之一。应理解: 本发明包括抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶活性的任何互变异构形式, 并且不仅仅限于结构式图中所使用的任何一种互变异构形式。本说明书中的结构式图可仅代表可能的互变异构形式之一, 并且应理解: 本说明书包括所画出化合物所有可能的互变异构形式, 而不只是本文中可能用图显示的那些形式。

[0345] 将认识到: 式 I 化合物或其盐可能具有不对称碳原子。该不对称碳原子也涉及上面所描述的互变异构现象, 并且应理解: 本发明包括任何手性形式 (包括纯对映异构体、scalemic 和外消旋混合物) 以及任何抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶活性的互变异构形式, 并且不仅仅限于任何一种结构式图中所用到的互变异构形式或手性形式。应理解: 本发明包括所有抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶活性的旋光异构体和非对映异构体。还应理解: 以手性化合物 (R, S) 命名表示任何 scalemic 或外消旋混合物, 而 (R) 和 (S) 表示对映异构体。在名称中没有 (R, S)、(R) 或 (S) 的情况下, 应理解: 该名称指任何 scalemic 或外消旋混合物, 其中 scalemic 混合物含任何相对比例的 R 和 S 对映异构体, 而外消旋混合物含 50 : 50 的 R 和 S 对映异构体。

[0346] 也应理解: 某些式 I 化合物及其盐可以溶剂化物以及非溶剂化物形式存在, 例如水合物形式。应理解: 本发明包括所有此类抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶活性的溶剂化物形式。

[0347] 为了避免任何疑问, 应理解: 当 X^1 为例如式 $-NR^6C(O)-$ 基团时, 是带有 R^6 基团的氮原子与喹啉啉环相连, 羰基 ($C(O)$) 基团与 R^5 连接, 而当 X^1 为例如式 $-C(O)NR^7-$ 基团时, 是羰基与喹啉啉环相连, 而带有 R^7 基团的氮原子与 R^5 相连。类似惯例适用于另两个原子 X^1 连接基团例如 $-NR^9SO_2-$ 和 $-SO_2NR^8-$ 。当 X^1 为 $-NR^{10}-$ 时, 是带有 R^{10} 基团的氮原子与喹啉啉环和与 R^5 相连。类似惯例适用于其他基团。还应理解: 当 X^1 代表 $-NR^{10}-$ 及 R^{10} 为 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基时, 是 C_{2-3} 烷基部分与 X^1 的氮原子相连, 并且类似的惯例适用于其他基团。

[0348] 为了避免任何疑问, 应理解: 在式 I 化合物中, 当 R^5 为例如式 C_{1-3} 烷基 X^9C_{1-3} 烷基 R^{29} 时, 是末端 C_{1-3} 烷基部分与 X^1 相连, 类似地当 R^5 为例如式 C_{2-5} 烯基 R^{28} 基团时, 是 C_{2-5} 烯基部分与 X^1 相连, 并且类似惯例适用于其他基团。当 R^5 为基团 $1-R^{29}$ 丙 -1- 烯 -3- 基时, 是第一个碳与 R^{29} 基团连接, 且是第三个碳与 X^1 相连, 并且类似惯例适用于其他基团。

[0349] 为了避免任何疑问,应理解:在式 I 化合物中,当 R^5 为例如 R^{28} 以及 R^{28} 为带有基团 $-(O-)_f(C_{1-4} \text{ 烷基})_g$ 环 D 的吡咯烷基环时,是 $-O-$ 或 C_{1-4} 烷基与吡咯烷基环相连,除 f 和 g 均为 0 外, f 和 g 均为 0 时是环 D 与吡咯烷基环相连,类似惯例适用于其他基团。

[0350] 为了避免任何疑问,应理解:当 R^{29} 带有 C_{1-4} 氨基烷基取代基时,是 C_{1-4} 烷基部分与 R^{29} 连接,而当 R^{29} 带有 C_{1-4} 烷基氨基取代基时,是氨基部分与 R^{29} 连接,并且类似惯例适用于其他基团。

[0351] 为了避免任何疑问,应理解:当 R^{28} 带有 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基取代基时,是 C_{1-4} 烷基部分与 R^{28} 连接,并且类似惯例适用于其他基团。

[0352] 为了避免任何疑问,应理解:当 R^2 为 $-X^1-C_{1-4}$ 烷基 $-Q^{13}-C(O)-C_{1-4}$ 烷基 $-Q^{14}$ 时,是 X^1 与喹唑啉环连接, Q^{13} 与 C_{1-4} 烷基链及与羰基连接,该羰基也与末端 C_{1-4} 烷基链连接, Q^{14} 与该末端 C_{1-4} 烷基链连接。

[0353] C_{1-6} 烷酰基 C_{1-6} 烷基的特定值为乙酰基甲基。

[0354] 本发明涉及如上文所定义的式 I 化合物以及其盐。用于药用组合物的盐是药学上可接受的盐,但是其他盐可用于式 I 化合物及其药学上可接受盐的制备。本发明药学上可接受的盐例如可包括如上文所定义的式 I 化合物的酸加成盐,该类化合物具有足够的碱性以形成此类盐。此类酸加成盐包括例如与无机或有机酸形成的、提供药学上可接受阴离子的盐,例如与卤化氢(尤其是盐酸或氢溴酸,其中特别优选盐酸)或与硫酸或磷酸、或与三氟乙酸、柠檬酸或马来酸形成的盐。另外,当式 I 化合物具有足够酸性时,可与提供药学上可接受阳离子的无机或有机碱形成药学上可接受的盐。此类与无机或有机碱形成的盐包括例如碱金属盐,例如钠盐或钾盐,碱土金属盐例如钙盐或镁盐,铵盐或例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺形成的盐。

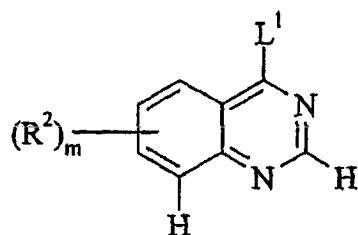
[0355] 式 I 化合物或其盐及其他本发明化合物(如本文所定义)可通过已知适用于制备化学相关化合物的任何方法制备。此类方法包括例如在国际专利申请号 WO 00/47212 和欧洲专利申请公布号 0520722、0566226、0602851 和 0635498 中举例说明的那些方法。此类方法也包括例如固相合成。此类方法提供了本发明进一步的特征,并将在下文中描述。必要的起始原料可通过有机化学的标准方法获得。此类起始原料的制备在随附的非限定性实例中描述。或者必要的起始原料可通过在所列举的有机化学技术人员常规技能范围内的类似方法获得。

[0356] 因此,下列方法 (a)-(f) 和 (i)-(vi) 构成了本发明进一步的特征。

[0357] 式 I 化合物的合成

[0358] (a) 式 I 化合物及其盐可通过以下方法制备:式 III 化合物:

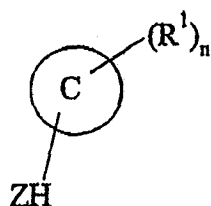
[0359]



(III)

[0360] (其中 R^2 和 m 如上文所定义, L^1 为可置换部分), 与式 IV 化合物:

[0361]



(IV)

[0362] (其中环 C、 R^1 、Z 和 n 如上文所定义) 反应获得式 I 化合物及其盐。方便的可置换部分 L^1 为例如卤素、烷氧基 (优选 C_{1-4} 烷氧基)、芳氧基、烷基硫基、芳基硫基、烷氧基烷基硫基或磺酰氧基, 例如氯、溴、甲氧基、苯氧基、甲硫基、2-甲氧基乙基硫基、甲磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基。

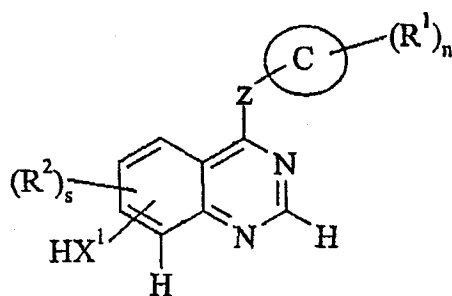
[0363] 该反应最好在碱的存在下进行。该碱为例如有机胺碱例如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、吗啉、N-甲基吗啉或二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯、四甲基胍, 或例如碱金属或碱土金属碳酸盐或氢氧化物, 例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸铯、氢氧化钠或氢氧化钾。或者该碱为, 例如碱金属氢化物例如氢化钠, 或碱金属或碱土金属氮化物, 例如氨基化钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基化钠、氨基化钾或双(三甲基甲硅烷基)氨基化钾。该反应优选在惰性溶剂或稀释剂存在下进行, 例如醚如四氢呋喃或 1,4-二氧六环, 芳烃溶剂例如甲苯, 或偶极非质子溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砷。该反应方便地在例如 10-150°C, 优选在 20-90°C 温度范围内进行。

[0364] 当 R^1 或 R^2 含有具有取代基的杂环时, 可能在上述方法 (a) 后使用有机化学标准方法加取代基。因此, 例如如上文所定义的但其中 R^2 含有未取代杂环的式 III 化合物可与如上文所定义的式 IV 化合物反应, 得到其中 R^2 含有未取代杂环的中间体化合物。然后该中间体化合物可用标准有机化学技术在 R^2 的杂环上取代, 得到最终的式 I 化合物。

[0365] 当需要获得酸式盐时, 游离碱可用酸例如卤化氢例如盐酸、硫酸、磺酸例如甲磺酸, 或羧酸例如乙酸或柠檬酸, 用常规方法处理。

[0366] (b) 其中至少一个 R^2 为 R^5X^1 或 Q^1X^1 的式 I 化合物及其盐, 其中 R^5 、 Q^1 如上文所定义, 且 X^1 为 -O-、-S-、-OC(O)- 或 -NR¹⁰- (其中 R^{10} 独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 可通过以下反应实现制备: 方便地在碱 (如上文方法 (a) 中所定义) 的存在下, 式 V 化合物:

[0367]



(V)

[0368] (其中环 C、Z、R¹、R² 和 n 如上文所定义, X¹ 如该部分中上文所定义, 且 s 为 0-2 的整数) 与式 VIa-b 化合物之一反应:

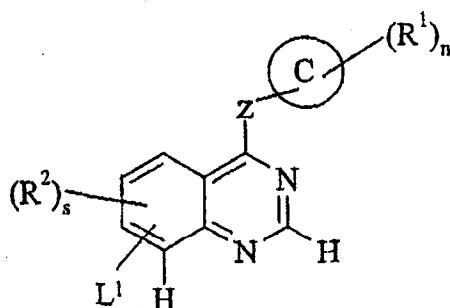
[0369] R⁵-L¹ (VIa)

[0370] Q¹-L¹ (VIb)

[0371] (其中 R⁵、Q¹ 和 L¹ 如上文所定义), L¹ 为可置换部分例如卤素或磺酰氧基例如溴、甲磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基, 或 L¹ 可由醇在标准 Mitsunobu 条件下原位生成 ("Organic Reactions", John Wiley & Sons Inc, 1992, vol 42, 第 2 章, David L Hughes)。该反应优选在碱(如上文方法 (a) 中所定义)的存在下, 并且最好在惰性溶剂或稀释剂(如上文方法 (a) 中所定义)的存在下, 最好在例如 10-150°C、方便地在约 50°C 的温度范围内进行。

[0372] (c) 其中至少一个 R² 为 R⁵X¹ 或 Q¹X¹ 的式 I 化合物及其盐, 其中 R⁵ 和 Q¹ 如上文所定义, 且 X¹ 为 -O-、-S-、-OC(O)- 或 -NR¹⁰- (其中 R¹⁰ 代表氢、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基 C₂₋₃ 烷基), 可通过式 VII 化合物:

[0373]



(VII)

[0374] 与式 VIIIa-b 化合物之一反应制备:

[0375] R⁵-X¹-H (VIIIa)

[0376] Q¹-X¹-H (VIIIb)

[0377] (其中 L¹、R¹、R²、R⁵、Q¹ 环 C、Z、n 和 s 均如上文所定义, X¹ 如该部分中上文所定义)。该反应可方便地在碱(如上文方法 (a) 中所定义)的存在下, 并且最好在惰性溶剂或稀释剂(如上文方法 (a) 中所定义)的存在下, 最好在例如 10-150°C、方便地在约 100°C 的温度范围内进行。

[0378] (d) 其中至少一个 R² 为 R⁵X¹ 或 Q¹X¹ 的式 I 化合物及其盐, 其中 X¹ 如上文所定义, R⁵ 为 C₁₋₅ 烷基 R¹¹³, 其中 R¹¹³ 选自下列九种基团之一:

[0379] 1) X¹⁹C₁₋₃ 烷基 (其中 X¹⁹ 代表 -O-、-S-、-SO₂-、-NR¹¹⁴C(O)- 或 -NR¹¹⁵SO₂- (其中可相

同或不同的 R^{114} 和 R^{115} 各自为氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)；

[0380] 2) $NR^{116}R^{117}$ (其中可相同或不同的 R^{116} 和 R^{117} 各自为氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)；

[0381] 3) $X^{20}C_{1-5}$ 烷基 X^5R^{22} (其中 X^{20} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{118}C(O)-$ 、 $-NR^{119}SO_2-$ 或 $-NR^{120}-$ (其中可相同或不同的 R^{118} 、 R^{119} 和 R^{120} 各自为氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)，且 X^5 和 R^{22} 如上文所定义)；

[0382] 4) R^{28} (其中 R^{28} 如上文所定义)；

[0383] 5) $X^{21}R^{29}$ (其中 X^{21} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{121}C(O)-$ 、 $-NR^{122}SO_2-$ 或 $-NR^{123}-$ (其中可相同或不同的 R^{121} 、 R^{122} 和 R^{123} 各自为氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)，且 R^{29} 如上文所定义)；及

[0384] 6) $X^{22}C_{1-3}$ 烷基 R^{29} (其中 X^{22} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{124}C(O)-$ 、 $-NR^{125}SO_2-$ 或 $-NR^{126}-$ (其中 R^{124} 、 R^{125} 和 R^{126} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)，且 R^{29} 如上文所定义)；

[0385] 7) R^{29} (其中 R^{29} 如上文所定义)；

[0386] 8) $X^{22}C_{1-4}$ 烷基 R^{28} (其中 X^{22} 和 R^{28} 如上文所定义)；及

[0387] 9) $R^{54}(C_{1-4} \text{ 烷基})_q(X^9)_rR^{55}$ (其中 q 、 r 、 X^9 、 R^{54} 和 R^{55} 如上文所定义)；

[0388] Q^1 为 C_{1-5} 烷基 Q^{27} ，其中 Q^{27} 选自下列六种基团之一：

[0389] 1) $Q^{13}-C(O)-C_{1-4}$ 烷基 Q^{14} (其中 Q^{13} 和 Q^{14} 如上文所定义)；

[0390] 2) W^1Q^2 (其中 W^1 和 Q^2 如上文所定义)；

[0391] 3) Q^2 (其中 Q^2 如上文所定义)；

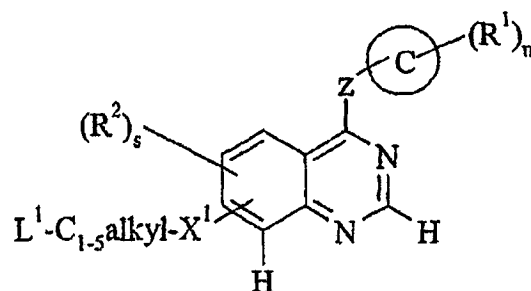
[0392] 4) W^2C_{1-4} 烷基 Q^2 (其中 W^2 和 Q^2 如上文所定义)；

[0393] 5) $Q^{15}(C_{1-4} \text{ 烷基})_j(W^2)_kQ^{16}$ (其中 W^2 、 j 、 k 、 Q^{15} 和 Q^{16} 如上文所定义)；

[0394] 6) $Q^{15}C_{1-4}$ 烷酰基 Q^{16n} (其中 Q^{15} 和 Q^{16n} 如上文所定义)；

[0395] 可通过式 IX 化合物：

[0396]



(IX)

[0397] (其中 L^1 、 X^1 、 R^1 、 R^2 、环 C、Z、n 和 s 均如上文所定义) 与式 Xa-b 化合物之一反应制备：

[0398] $R^{113}-H$ (Xa)

[0399] $Q^{27}-H$ (Xb)

[0400] (其中 R^{113} 和 Q^{27} 如上文所定义) 得到式 I 化合物或其盐。该反应方便地在碱 (如

上文方法 (a) 中所定义) 的存在下, 并且最好在惰性溶剂或稀释剂 (如上文方法 (a) 中所定义) 的存在下, 在例如 0-150°C、方便地在约 50°C 的温度范围内进行。

[0401] 当 R^1 或 R^2 含有具有取代基的杂环时, 可能在上述方法 (d) 后使用有机化学标准方法加取代基。因此, 例如如上文所定义的但其中 R^2 含有未取代杂环的式 III 化合物可与如上文所定义的式 IV 化合物反应, 得到其中 R^2 含有未取代杂环的中间体化合物。然后该中间体化合物可用标准有机化学技术在 R^2 的杂环上取代, 得到最终的式 I 化合物。

[0402] 方法 (a)、(b) 和 (d) 比方法 (c) 优选。

[0403] 方法 (a) 和 (b) 更优选。

[0404] 方法 (d) 也优选。

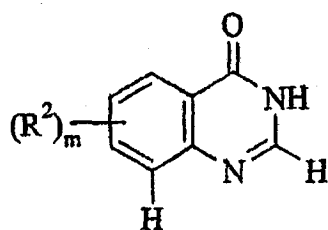
[0405] (e) 其中一个或多个取代基 $(R^2)_m$ 由 $-NR^{127}R^{128}$ 代表的式 I 化合物及其盐, 其中 R^{127} 和 R^{128} 之一 (另一个为氢) 或两者为 C_{1-3} 烷基, 可通过其中取代基 $(R^2)_m$ 为氨基的式 I 化合物与烷基化试剂反应, 优选在如上文所定义的碱存在下反应制备。此类烷基化试剂为带有如上文所定义的可置换部分的 C_{1-3} 烷基部分, 例如 C_{1-3} 烷基卤化物如 C_{1-3} 烷基氯化物、溴化物或碘化物。该反应优选在惰性溶剂或稀释剂 (如上文方法 (a) 中所定义) 的存在下, 在例如 10-100°C、方便地在约室温的温度范围内进行。其中一个或多个取代基 R^2 为氨基的式 I 化合物及其盐的制备, 可通过还原其中喹唑啉基团的相应位置上取代基为硝基的相应式 I 化合物进行。该还原反应可方便地按下文方法 (i) 中的描述进行。其中喹唑啉基团的相应位置上取代基为硝基的式 I 化合物及其盐的制备, 可按照上下文中方法 (a-d) 和 (i-v) 描述的方法, 用选自其中喹唑啉基团的相应位置上取代基为硝基的式 (I-XXII) 化合物的化合物进行。

[0406] (f) 其中 X^1 为 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 的式 I 化合物及其盐可通过其中 X^1 为 $-S-$ 或 $-SO-$ (当在最终产物中要求 X^1 为 $-SO_2-$ 时) 的相应化合物的氧化反应制备。此类反应的常规氧化条件和试剂对熟练的化学技术人员而言是众所周知的。

[0407] 中间体的合成

[0408] (i) 其中 L^1 为卤素的式 III 化合物及其盐, 例如可通过卤化式 XI 化合物制备:

[0409]



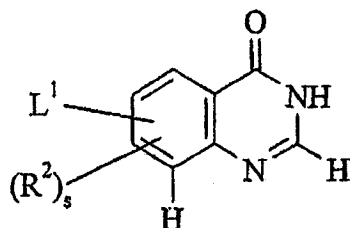
(XI)

[0410] 其中 R^2 和 m 如上文所定义)。

[0411] 方便的卤化剂包括无机酸卤化物, 例如亚硫酸氯、氯化磷 (III)、三氯氧化磷 (V) 和氯化磷 (V)。卤化反应可在惰性溶剂或稀释剂例如卤化溶剂如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳, 或芳烃溶剂例如苯或甲苯的存在下进行, 或该反应可在无溶剂存在下进行。该反应方便地在例如 10-150°C、优选在 40-100°C 的温度范围内进行。

[0412] 式 XI 化合物及其盐, 例如可通过将式 XII 化合物:

[0413]

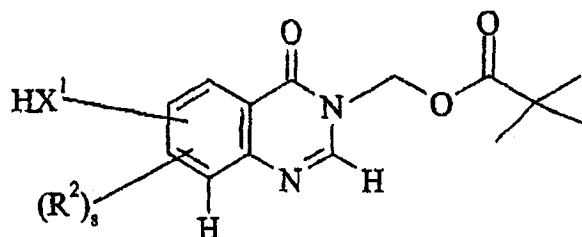


(XII)

[0414] (其中 R^2 、 s 和 L^1 如上文所定义) 与如上文所定义的式 VIIIa-d 化合物之一反应制备。该反应可方便地在碱 (如上文方法 (a) 中所定义) 的存在下, 并且最好在惰性溶剂或稀释剂 (如上文方法 (a) 中所定义) 的存在下, 最好在例如 10–150°C、方便地在约 100°C 的温度范围内进行。

[0415] 其中至少一个 R^2 为 R^5X^1 或 Q^1X^1 的式 XI 化合物及其盐, 其中 R^5 和 Q^1 如上文所定义, 及其中 X^1 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^7$ 、 $-SO_2NR^8-$ 或 $-NR^{10}-$ (其中 R^7 、 R^8 和 R^{10} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 例如可通过式 XIII 化合物:

[0416]

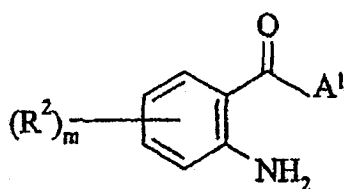


(XIII)

[0417] (其中 R^2 和 s 如上文所定义, X^1 如该部分中上文所定义) 与如上文所定义的式 VIa-b 化合物之一反应制备。该反应例如可按上文方法 (b) 所描述的进行。然后新戊酰氧基甲基可通过将该产物与碱例如氨水、三乙胺 / 水、碱金属或碱土金属氢氧化物或醇化物, 优选氨水、氢氧化钠水溶液或氢氧化钾水溶液, 在极性质子溶剂例如醇, 例如甲醇或乙醇中反应裂解。该反应方便地在 20–100°C, 优选在 20–50°C 的温度范围内进行。

[0418] 式 XI 化合物及其盐也可通过式 XIV 化合物的环化制备:

[0419]



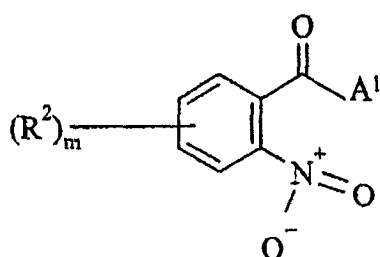
(XIV)

[0420] (其中 R^2 和 m 如上文所定义, A^1 为羟基、烷氧基 (优选 C_{1-4} 烷氧基) 或氨基), 由此形成式 XI 化合物或其盐。环化反应可通过将其中 A^1 为羟基或烷氧基的式 XIV 化合物, 与甲

酰胺或其等同物反应有效地引起环化反应,从而获得式 XI 化合物或其盐,例如 [3-(二甲基氨基)-2-氮杂亚丙-2-烯基]二甲基氯化铵。该环化反应方便地在甲酰胺溶剂的存在下,或在惰性溶剂或稀释剂如醚例如 1,4-二氧六环的存在下进行。该环化反应方便地在提高的温度,优选在 80-200°C 的范围内进行。式 XI 化合物也可通过用甲酸或其等同物有效地引起环化反应,将其中 A¹ 为氨基的式 XIV 化合物环化制备,从而获得式 XI 化合物或其盐。有效地引起环化反应的甲酸等同物包括例如三-C₁₋₄烷氧基甲烷,例如三乙氧基甲烷和三甲氧基甲烷。环化反应方便地在催化量的无水酸,例如磺酸如对-甲苯磺酸的存在下,及在惰性溶剂或稀释剂例如卤化溶剂如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳,醚例如乙醚或四氢呋喃,或芳烃溶剂例如甲苯的存在下进行。环化反应方便地在例如 10-100°C,优选在 20-50°C 的温度范围内进行。

[0421] 式 XIV 化合物及其盐例如可通过还原式 XV 化合物中的硝基制备:

[0422]

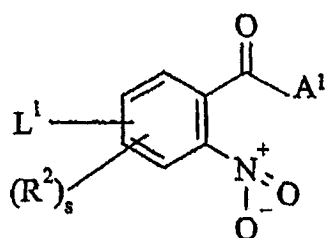


(XV)

[0423] (其中 R²、m 和 A¹ 如上文所定义) 得到如上文所定义的式 XIV 化合物。硝基的还原可方便地通过任何用于该转化的已知方法进行。该还原反应例如可通过在氢中、在 1-4 个大气压下,在如上文所定义的惰性溶剂或稀释剂的存在下,在有效地催化氢化反应的金属例如钯或铂的存在下,搅拌硝基化合物溶液进行。另外的还原剂例如有活化金属例如活化铁(例如通过用酸的稀溶液例如盐酸洗涤铁粉制备)。因此,例如,该还原反应可通过在氢中、在 2 个大气压下,在活化金属及溶剂或稀释剂例如水和醇例如甲醇或乙醇的混合物存在下,在例如 50-150°C,方便地在约 70°C 的温度范围内加热硝基化合物进行。

[0424] 式 XV 化合物及其盐例如可通过式 XVI 化合物:

[0425]

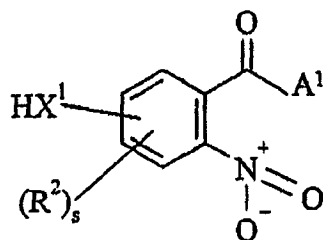


(XVI)

[0426] (其中 R²、s、L¹ 和 A¹ 如上文所定义) 与如上文所定义的式 VIIId 化合物之一反应制备,得到式 XV 化合物。式 XVI 和 VIIId 化合物的反应可方便地在上文方法 (c) 所描述的条件下进行。

[0427] 其中至少一个 R^2 为 R^5X^1 或 Q^1X^1 的式 XV 化合物及其盐, 其中 R^5 和 Q^1 如上文所定义, 及其中 X^1 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 或 $-NR^{10}-$ (其中 R^7 、 R^8 和 R^{10} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 例如也可通过式 XVII 化合物:

[0428]



(XVII)

[0429] (其中 R^2 、 s 和 A^1 如上文所定义, 及 X^1 如该部分中上文所定义) 与如上文所定义的式 VIa-b 化合物之一反应制备, 得到如上文所定义的式 XV 化合物。式 XVII 和 VIa-d 化合物的反应可方便地在上文方法 (b) 所描述的条件下进行。

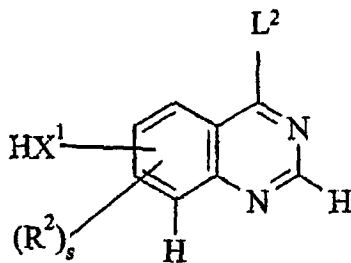
[0430] 其中至少一个 R^2 为 R^5X^1 及其中 X^1 为 $-CH_2-$ 的式 III 化合物及其盐例如可按上述方法制备, 由式 XV 化合物 (其中 R^2 为 $-CH_3$) 或 XIII (其中 HX^1- 为 $-CH_3$), 通过自由基溴化反应或氯化反应, 得到 $-CH_2Br$ 或 $-CH_2Cl$ 基团, 然后该基团在该取代反应标准条件下可与式 R^5-H 化合物反应。

[0431] 其中至少一个 R^2 为 R^5X^1 及其中 X^1 为直键的式 III 化合物及其盐例如可按上述方法, 由其中在用于制备式 XI 化合物的中间体化合物中已经有 R^5 基团存在 (例如在式 XV 化合物中) 的式 XI 化合物制备。

[0432] 其中至少一个 R^2 为 R^5X^1 及其中 X^1 为 $-NR^6C(O)-$ 或 $-NR^9SO_2-$ 的式 III 化合物及其盐, 例如可由其中 HX^1- 为 $-NHR^6-$ 或 $-NHR^9-$ 基团的式 XIII 化合物 (例如由通过硝基还原的氨基 (如果必要随后官能化) 制备), 与式 $R^5COC(=O)Cl$ 或 $R^5SO_2C(=O)Cl$ 的酰氯或磺酰氯化合物反应制备。

[0433] 其中至少一个 R^2 为 R^5X^1 或 Q^1X^1 的式 III 化合物及其盐, 其中 R^5 和 Q^1 如上文所定义, 及其中 X^1 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 或 $-NR^{10}-$ (其中 R^7 、 R^8 和 R^{10} 各自独立代表氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 例如也可通过式 XVIII 化合物:

[0434]



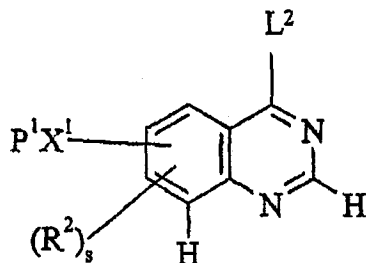
(XVIII)

[0435] (其中 R^2 和 s 如上文所定义, X^1 如该部分中上文所定义及 L^2 代表可置换的保护部分) 与如上文所定义的式 VIa-b 化合物之一反应制备, 从而获得其中 L^1 由 L^2 代表的式 III 化合物。

[0436] 式 XVIII 化合物可方便地使用, 其中 L^2 代表苯氧基, 如果需要该苯氧基可带有最多达 5 个, 优选最多达 2 个选自卤素、硝基和氰基的取代基。该反应可方便地在上文方法 (b) 所描述的条件下进行。

[0437] 式 XVIII 化合物及其盐例如可通过式 XIX 化合物的脱保护制备:

[0438]



(XIX)

[0439] (其中 R^2 、 s 及 L^2 如上文所定义, P^1 为保护基团, X^1 如上文在描述式 XVIII 化合物的部分中所定义)。保护基团 P^1 的选择在有机化学技术人员标准知识范围内, 例如在 "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene and R. G. M. Wuts, 第 2 版, Wiley 1991 的标准文本中所包括的那些保护基团, 包括 N-磺酰基衍生物 (例如对-甲苯磺酰基)、氨基甲酸酯 (例如叔丁基羰基酯)、N-烷基衍生物 (例如 2-氯乙基、苄基衍生物) 及氨基缩醛衍生物 (例如苄氧基甲基衍生物)。该保护基团的除去可通过任何用于此转化的已知方法, 包括那些在标准教材中所描述的反应条件, 例如上文中所描述的那些条件, 或通过相关方法进行。脱保护可通过文献中众所周知的技术进行, 例如当 P^1 代表苄基时, 脱保护可通过氢解或通过用三氟乙酸处理进行。

[0440] 如果需要, 一个式 III 化合物可转化成另一个其中 L^1 部分不同的式 III 化合物。因此, 例如其中 L^1 不为卤素例如为任选取代苯氧基的式 III 化合物, 可通过式 III 化合物 (其中 L^1 不为卤素) 的水解转化成其中 L^1 为卤素的式 III 化合物, 得到如上文所定义的式 XI 化合物, 接着向式 XI 化合物引入卤化物, 因此获得如上文所定义的卤化物, 得到其中 L^1 代表卤素的式 III 化合物。

[0441] (ii) 其中环 C 为吲哚基的式 IV 化合物及其盐可通过本领域任何已知的方法制备, 例如 "Indoles Part I"、"Indoles Part II", 1972 John Wiley & Sons Ltd and "Indoles Part III" 1979, John Wiley & Sons Ltd, W. J. Houlihan 编辑中描述的那些方法。其中环 C 为吲哚基的式 IV 化合物及其盐可通过国际专利申请 No. PCT/GB03/00343 或 WO 00/47212 中描述的任何方法制备。

[0442] 其中环 C 为喹啉基的式 IV 化合物及其盐可通过本领域任何已知的方法制备, 例如 "The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Quinolines Parts I, II and III", 1982 (Interscience publications) John Wiley & Sons Ltd, G. Jones 编辑, 及 "Comprehensive Heterocyclic Chemistry Vol II by A. R. Katritzky", 1984 Pergamon Press, A. J. Boulton and A. McKillop 编辑中描述的那些方法。

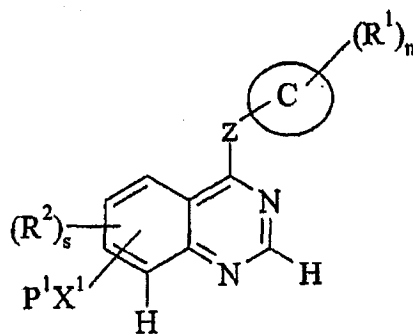
[0443] 其中环 C 为吡唑基的式 IV 化合物及其盐可通过本领域任何已知的方法制备, 例如 Petitcoles, Bull. Soc. Chim. Fr. 1950, 466 及 Davies, J. Chem. Soc. 1955, 2412 中描述的那

些方法。

[0444] 其中环 C 为氮杂吡啶基的式 IV 化合物及其盐可通过本领域任何已知的方法制备，例如 Heterocycles 50, (2), 1065-1080, 1999 中描述的方法。

[0445] (iii) 如上文所定义的式 V 化合物及其盐可按例如上述 (i) 中描述的方法通过式 XX 化合物脱保护制备：

[0446]



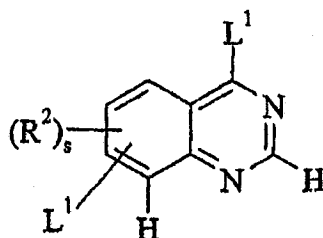
(XX)

[0447] (其中环 C、Z、R¹、R²、P¹、n 和 s 如上文所定义，X¹ 如上文描述式 V 化合物的部分中所定义)。

[0448] 式 XX 化合物及其盐可通过将式 XIX 化合物与如上文所定义的 IV 化合物，在上文 (a) 中描述的条件下反应制备，得到式 XX 化合物或其盐。

[0449] (iv) 式 VII 化合物及其盐可通过将式 XXI 化合物：

[0450]



(XXI)

[0451] (其中 R²、s 和各 L¹ 如上文所定义，4- 位的 L¹ 和喹唑啉环其他位置的其他 L¹ 可相同或不同) 与如上文所定义的式 IV 化合物反应制备，该反应例如可按照上述 (a) 中描述的方法进行。

[0452] (v) 如上文所定义的式 IX 化合物及其盐例如可通过如上文所定义的式 V 化合物与式 XXII 化合物反应制备：

[0453] L¹-C₁-₅ 烷基 -L¹ (XXII)

[0454] (其中 L¹ 如上文所定义) 得到式 IX 化合物或其盐。该反应例如可通过如上述 (b) 中描述的方法进行。

[0455] (vi) 其中 X¹ 为 -SO- 或 -SO₂- 的中间体化合物可通过由其中 X¹ 为 -S- 或 -SO- (当在最终产物中要求 X¹ 为 -SO₂- 时) 的相应化合物氧化制备。此类反应的常规氧化条件和试

剂对熟练的化学技术人员而言是众所周知的。

[0456] 当需要式 I 化合物的药学上可接受的盐时,例如,可通过所述化合物与例如酸用常规方法反应获得,该酸具有药学上可接受的阴离子。

[0457] 许多本文所定义的中间体是新化合物并且作为本发明进一步特征提供。这些化合物的制备如本文所描述和 / 或通过有机化学领域技术人员众所周知的方法制备。

[0458] 期望鉴定的化合物抑制血管生成和 / 或增加的血管渗透性、有效抑制与 VEGF 受体 KDR 相关的酪氨酸激酶活性及对 KDR 比 Flt-1 具选择性,具有较小延长的血浆药代动力学及在 hERG 试验中无活性或仅有微弱活性,这也是本发明的主题。

[0459] 这些性质例如可用一个或多个下列方法评价:

[0460] (a) 体外受体酪氨酸激酶抑制试验

[0461] 该试验确定受试化合物抑制酪氨酸激酶活性的能力。编码 VEGF、FGF 或 EGF 受体胞质域的 DNA 可通过全基因合成 (Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987) 或通过克隆获得。然后它们可以在合适的表达系统中表达以获得具有酪氨酸激酶活性的多肽。例如发现通过昆虫细胞重组蛋白表达获得的 VEGF、FGF 和 EGF 受体胞质域显示内在的酪氨酸激酶活性。在 VEGF 受体 Flt-1 的情况 (Genbank 保藏号 X51602), 从 cDNA 中分离出 Shibuya 等 (Oncogene, 1990, 5 :519-524) 描述的从蛋氨酸 783 开始并包括终止密码子的编码大多数胞质域的 1.7kb DNA 片段, 并且克隆入杆状病毒置换型载体 (例如 pAcYM1 (参见 The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L. A. King and R. D. Possee, Chapman and Hall, 1992) 或 pAc360 或 pBlueBacHis (得自 Invitrogen Corporation))。该重组构件共转染至具有病毒 DNA 的昆虫细胞 (例如草地贪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) 21 (Sf21)) (例如 Pharmingen BaculoGold) 以制备重组杆状病毒。(重组 DNA 分子的装配方法及重组杆状病毒的制备和使用的详细内容可查阅标准教材例如 Sambrook 等, 1989, Molecular cloning-A Laboratory Manual, 第 2 版, Cold Spring Harbour Laboratory Press 及 O' Reilly 等, 1992, Baculovirus Expression Vectors-A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, New York)。对用于试验的其他酪氨酸激酶而言, 由蛋氨酸 806 (KDR, Genbank 保藏号 L04947)、蛋氨酸 668 (EGF 受体, Genbank 保藏号 X00588) 和蛋氨酸 399 (FGF R1 受体, Genbank 保藏号 X51803) 起始的胞质片段可以类似的方式克隆和表达。

[0462] 为表达 cFlt-1 酪氨酸激酶活性, Sf21 细胞用噬斑纯 cFlt-1 重组病毒, 以 3 的感染复数感染并于 48 小时之后收获。所收获的细胞用冰冷却的磷酸缓冲盐溶液 (PBS) (10mM 磷酸钠 pH7.4, 138mM 氯化钠, 2.7mM 氯化钾) 洗涤, 然后再悬浮在冰冷却的 HNTG/PMSF 中 (20mM Hepes pH7.5, 150mM 氯化钠, 10% v/v 甘油, 1% v/v Triton X100, 1.5mM 氯化镁, 1mM 乙二醇-双(β-氨基乙醚)N,N,N',N'-四乙酸 (EGTA), 1mM PMSF (苯甲磺酰氟)); 在使用之前从用每 1 千万个细胞 1ml HNTG/PMSF 新鲜配制的 100mM 甲醇溶液加入 PMSF。该悬浮液以 13,000rpm、于 4℃ 离心 10 分钟, 移去上清液 (酶储液) 并于 -70℃ 以等分试样储存。在该试验中各新批次的储存酶用酶稀释剂 (100mM Hepes pH 7.4, 0.2mM 邻钒酸钠, 0.1% v/v Triton X100, 0.2mM 二硫苏糖醇) 稀释的稀释液滴定。对典型的批次而言, 储存酶用酶稀释剂稀释 2000 倍, 各试验孔使用 50 μl 的稀释酶。

[0463] 底物溶液的储液由含酪氨酸的无规共聚物制备, 例如聚(谷氨酸、丙氨酸、酪氨

酸)6 : 3 : 1(Sigma P3899),以 1mg/ml PBS 储液储存于 -20℃,并用 PBS 稀释 500 倍用于板涂覆。

[0464] 试验的前一天,将 100 μ l 稀释的底物溶液分配到所有试验板的孔中(Nunc maxisorp 96-孔免疫板),密封并于 4℃放置过夜。

[0465] 试验当天,弃去底物溶液并用 PBST(含 0.05% v/v 吐温 20 的 PBS)洗涤该试验板各孔一次,及用 50mM Hepes pH7.4 洗涤一次。

[0466] 受试化合物用 10%二甲基亚砜(DMSO)稀释并将 25 μ l 稀释的化合物转移至洗过的试验板各孔中。“所有”对照孔含 10% DMSO 替代化合物。将二十五微升 40mM 含 8 μ M 腺苷-5'-三磷酸(ATP)的氯化锰(II)加入到所有试验孔中,除了不含 ATP 的氯化锰(II)“空白”对照孔外。为了引发该反应,向各孔中加入 50 μ l 新鲜稀释的酶并将板于室温温育 20 分钟。然后弃去液体并用 PBST 洗涤各孔两次。向各孔中加入一百微升用含 0.5% w/v 牛血清白蛋白(BSA)的 PBST 稀释 6000 倍的小鼠 IgG 抗磷酸酪氨酸抗体(Upstate Biotechnology Inc. 产品 05-321),板在室温下温育 1 小时,然后弃去液体并用 PBST 洗涤各孔两次。加入一百微升用含 0.5% w/v BSA 的 PBST 稀释 500 倍的辣根过氧化物酶(HRP)-结合的羊抗小鼠 Ig 抗体(Amersham 产品 NXA 931),板在室温下温育 1 小时,然后弃去液体并用 PBST 洗涤各孔两次。向各孔中加入一百微升用一片 50mg ABTS(Boehringer 1204 521)溶于 50ml 新鲜配制的 50mM 磷酸盐-柠檬酸盐缓冲液 pH5.0+0.03%过硼酸钠(用 1 粒含过硼酸钠(PCSB)的磷酸盐-柠檬酸盐缓冲液胶囊(Sigma P4922)/100ml 蒸馏水制备)新鲜配制的 2,2'-连氨基-双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)(ABTS)溶液。然后板室温温育 20-60 分钟,直到用板阅读分光光度计于 405nm 测定的“所有”对照孔的光密度值大约为 1.0。用“空白”(无 ATP)和“所有”(无化合物)对照值确定产生 50%酶活性抑制的受试化合物的稀释范围。

[0467] (b) 体外 HUVEC 增殖试验

[0468] 该试验确定受试化合物抑制人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的生长因子刺激增殖的能力。

[0469] HUVEC 细胞从 MCDB 131(Gibco BRL)+7.5% v/v 胎牛血清(FCS)中分离,并用 MCDB 131+2% v/v FCS+3 μ g/ml 肝素+1 μ g/ml 氢化可的松以 1000 细胞/孔的浓度接种到 96 孔板(2-8 代)。最少 4 小时后,给予它们适当的生长因子(即 VEGF 3ng/ml, EGF 3ng/ml 或 b-FGF0.3ng/ml)和化合物。然后该培养物于 37℃和 7.5% CO₂ 温育 4 天。在第 4 天,培养物用 1 μ Ci/孔的氚代胸苷(Amersham 产品 TRA 61)脉冲并温育 4 小时。细胞用 96 孔板收获仪(Tomtek)收获,然后 β 板计数器测定氚的结合。使用以 cpm 表示的细胞放射性结合测定化合物对生长因子刺激细胞增殖的抑制。

[0470] (c) 体内实体瘤疾病模型

[0471] 该试验测定化合物抑制实体瘤生长的能力。

[0472] 在雌性无胸腺 Swiss nu/nu 小鼠的胁腹,通过皮下注射 100 μ l 50% (v/v) 无血清培养基 Matrigel 溶液的 1×10^6 CaLu-6 细胞/小鼠,建立 CaLu-6 肿瘤异种移植模型。细胞移植十天后,将小鼠分组,一组 8-10 只,以便可以比较组平均体积。用游标卡尺测量肿瘤,按公式(长度 $\times$ 宽度) $\times \sqrt{(长度 \times 宽度) \times (\pi/6)}$ 计算体积,其中长度为最长直径,宽度为垂直于最长直径的直径。受试化合物每天经口给药一次,连续至最少 21 天,对照动物

接受化合物稀释剂。肿瘤每周测量两次。通过比较对照组和治疗组的平均肿瘤体积,计算生长抑制的水平,采用 Students T 检验和 / 或 Mann-Whitney Rank Sum 检验。当 $p < 0.05$ 时,认为化合物治疗的抑制作用有显著性差异。

[0473] (d) hERG- 编码的钾通道抑制试验

[0474] 本试验测定受试化合物对流经人快速延迟性整流性钾通道基因 (ether-a-go-go-related-gene (hERG)) - 编码钾通道的尾电流的抑制能力。

[0475] 使表达 hERG- 编码通道的人胚肾 (HEK) 细胞生长于 Eagle 极限必需培养基 (EMEM; Sigma-Aldrich 目录编号 M2279) 中,补充 10% 胎牛血清 (Labtech International; 产品编号 4-101-500), 10% M1 无血清补充物 (Egg Technologies; 产品编号 70916) 及 0.4mg/ml 遗传霉素 G418 (Sigma-Aldrich; 目录编号 G7034)。各试验前一天或两天,用 Accutase (TCS Biologicals) 以标准组织培养方法从组织培养瓶中分离细胞。然后将它们置于放在 12 孔板孔中的玻璃盖玻片上,并用 2ml 生长培养基覆盖。

[0476] 对各细胞记录,将含细胞的玻璃盖玻片于室温 ($\sim 20^{\circ}\text{C}$) 置于含溶液 (见下) 的 Perspex 室的底部。将该室固定于反转的相差显微镜台上。将盖玻片置于该室之后,立即将溶液从重力进料储器中以 $\sim 2\text{ml/min}$ 的速率灌注进该室 2 分钟。之后,停止灌注。

[0477] 用移液管溶液 (见下文) 充满用 P-97 微量移液管拉出器 (Sutter Instrument Co.) 由硼硅酸盐玻璃管 (GC120F, Harvard Apparatus) 制备的膜片移液管。将移液管与膜片钳放大器顶台 (Axopatch 200B, Axon Instruments) 通过银 / 氯化银丝连接。该顶台基与地电极连接。这由植入含 0.85% 氯化钠的 3% 琼脂的银 / 氯化银丝组成。

[0478] 以膜片钳术的全细胞构型记录细胞。在 -80mV 的维持电压 (由放大器设置) 下完成“插入 (break-in)”及适当调节串联电阻和电容控制器后,用电生理学软件 (Clampex, Axon Instruments) 设置维持电压 (-80mV) 及传送电压方案。该方案每 15 秒应用一次,由 1 秒至 $+40\text{mV}$ 步幅和其后的 1 秒至 -50mV 步幅组成。响应各施加电压方案的电流由放大器以 1kHz 低通滤波。然后获得过滤的信号,在线用模拟 - 数字转换器将来自放大器的模拟信号数字化。然后在运行 Clampex 软件 (Axon Instruments) 的计算机上捕获该数字化信号。在维持电压和间距至 $+40\text{mV}$ 期间,电流以 1kHz 采样。然后对剩余电压方案将采样速率设置为 5kHz 。

[0479] 溶液和移液管溶液的组成、pH 和摩尔渗透压浓度列表如下。

[0480]

盐	移液管溶液 (mM)	溶液 (mM)
NaCl	—	137
KCl	130	4
MgCl_2	1	1
CaCl_2	—	1.8
HEPES	10	10

葡萄糖	—	10
Na ₂ ATP	5	—
EGTA	5	—
参数	移液管溶液	溶液
pH	7.18–7.22	7.40
pH 调节	1M KOH	1M NaOH
摩尔渗透压浓度 (mOsm)	275–285	285–295

[0481] 用 Clampex 软件 (Axon Instruments) 在线记录在 +40mV 至 -50mV 步幅之后的 hERG- 编码钾通道尾电流振幅。尾电流振幅稳定之后, 将含受试物质载体的溶液应用于细胞。如果载体的应用对尾电流振幅无明显影响, 就建立该化合物的累积浓度效应曲线。

[0482] 在特定浓度的受试化合物存在下, 通过将由尾电流振幅表达为在载体存在下的百分比, 定量各浓度受试化合物的作用。

[0483] 通过使用标准数据拟合软件包, 将构成浓度 - 效应曲线的抑制百分比值拟合至四参数 Hill 方程, 确定受试化合物的效力 (IC_{50})。如果在最高试验浓度所观察的抑制水平未超过 50%, 就未产生效力, 因此引用该浓度下的抑制百分比值。

[0484] 虽然式 I 化合物的药理性质随结构变化而变化, 一般而言, 式 I 化合物所具有的活性可在上述试验 (a)、(b) 和 (c) 中的一个或多个中以下列浓度或剂量证明:

[0485] 试验 (a) : $-IC_{50}$, 例如在 $< 5 \mu M$ 范围内;

[0486] 试验 (b) : $-IC_{50}$, 例如在 $0.001-5 \mu M$ 范围内;

[0487] 试验 (c) : 活性, 例如在 $0.1-100mg/kg$ 范围内;

[0488] 本申请的实施例 11 化合物在抗 KDR 的酶试验 (a) 中的 IC_{50} 值为 $0.104 \mu M$ 。

[0489] 本申请的实施例 11 化合物在 hERG 试验 (d) 中的 IC_{50} 为 $10.1 \mu M$ 。

[0490] 通过测定体内血浆半衰期评估血浆药代动力学。体内血浆半衰期越长, 血浆药代动力学延续越长。

[0491] 本发明化合物比 WO 00/47212 中的化合物具有较小范围的血浆药代动力学。本发明化合物比 WO 00/47212 中的化合物具有较短的体内半衰期。

[0492] 体内血浆半衰期可通过血浆药代动力学领域中众所周知的标准方法确定。可使用任何物种并且通过标准方法学确定血浆半衰期, 例如血浆半衰期可用大鼠、犬、猴或人测定。

[0493] 根据本发明的再一方面, 提供了包含如上文所定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 与组合应用的药学上可接受的赋形剂或载体的药用组合物。

[0494] 组合物可为适用于口服给药的形式, 例如为片剂或胶囊剂, 肠胃外注射 (包括静脉内、皮下、肌内、血管内注射或输注) 形式例如无菌溶液、混悬液或乳剂, 局部给药形式例如软膏剂或乳膏剂, 或直肠给药形式例如栓剂。通常上述组合物可用常规赋形剂, 以常规方法制备。

[0495] 本发明组合物最好以单位剂型存在。正常地化合物将以每平方米动物体表面积 5-5000mg 范围内的单位剂量,即约 0.1-100mg/kg 给予温血动物。单位剂量预期在例如 1-100mg/kg 范围内,优选 1-50mg/kg,这通常提供了治疗有效剂量。单位剂型例如片剂或胶囊剂通常含例如 1-250mg 活性成分。

[0496] 根据本发明的再一方面,提供了如上文所定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在治疗人体或动物体治疗方法中的用途。

[0497] 我们发现本发明化合物抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶活性,因此目的在于其抗血管生成作用和 / 或其引起血管渗透性降低的能力。

[0498] 本发明进一步的特征是用作药物的式 I 化合物或其药学上可接受的盐,合适地讲,是用作在温血动物例如人中产生抗血管生成和 / 或降低血管渗透性效果的药物的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0499] 因此根据本发明的再一方面,提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,该药物用于在温血动物例如人中产生抗血管生成和 / 或降低血管渗透性效果。

[0500] 根据本发明的进一步特征,提供了在有此治疗需要的温血动物例如人中产生抗血管生成和 / 或降低血管渗透性效果的方法,该方法包括给予所述动物有效量的如上文所定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0501] 如上所述,必要时治疗或预防特定疾病所需的剂量大小将随治疗的宿主、给药途径和治疗疾病的严重程度变化。优选采用日剂量范围在 0.1-50mg/kg。然而必要时日剂量将随治疗宿主、特定的给药途径和治疗疾病的严重程度变化。因此可由治疗任何特定患者的执业医师确定最佳剂量。

[0502] 如上文所定义的抗血管生成和 / 或血管渗透性降低治疗可作为单独的疗法应用,或除了本发明化合物外还包括一种或多种其他物质和 / 或疗法应用。该联合治疗可通过同时、序贯或分别给予该治疗的各组分来实现。在医疗肿瘤学领域,使用不同形式疗法的组合治疗每个癌症患者是正常的实践。在医疗肿瘤学中,除了如上文所定义的抗血管生成和 / 或血管渗透性降低治疗外,该联合治疗的其他组分可为:手术、放射疗法或化学疗法。该化学疗法可包括三个主要类别的治疗药物:

[0503] (i) 其他抗血管生成药物例如抑制血管内皮生长因子作用的那些药物(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗 [Avastin™],通过与上文所定义的那些不同机理起作用的那些药物(例如利诺胺、整合蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂、血管生长抑素、razoxin、沙利度胺),及包括血管靶向药物(例如磷酸考布他汀及在国际专利中请 W000/40529、W000/41669、W001/92224、W002/04434 和 W002/08213 中公开的化合物,及在国际专利申请公布号 WO 99/02166 中描述的血管破坏剂,其中文件所公开的全部内容通过引用结合到本文中,(例如 N-乙酰基 colchicol-0-磷酸酯));

[0504] (ii) 细胞生长抑制剂例如抗雌激素剂(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、iodoxyfene),雌激素受体下调剂(例如氟维司群),孕激素(例如醋酸甲地孕酮),芳化酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、vorazole、依西美坦),抗孕激素药物、抗雄激素剂(例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、醋酸环丙孕酮),LHRH 激动剂和拮抗剂(例如醋酸戈舍瑞林、亮丙瑞林、布舍瑞林), 5α -还原酶抑制剂(例如非那雄胺),抗侵入剂(例如

金属蛋白酶抑制剂如马立马司他和尿激酶纤溶酶原活化剂受体功能抑制剂)及生长因子功能抑制剂(此类生长因子包括例如血小板衍生的生长因子和肝细胞生长因子),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 [HerceptinTM] 和抗-erbB1 抗体西妥昔单抗 [C225]),法尼基转移酶抑制剂,酪氨酸激酶抑制剂例如表皮生长因子家族抑制剂(例如 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, AZD1839), 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) 及 6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺 (CI 1033)) 和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂);及

[0505] (iii) 如用于内科肿瘤学的抗增殖/抗肿瘤药及其组合,例如抗代谢药(例如抗叶酸剂例如甲氨蝶呤、氟嘧啶如 5-氟尿嘧啶、替加氟、嘧啶和腺苷类似物、阿糖胞苷);抗肿瘤抗生素(例如安慈拉环素类如阿霉素、争光霉素、多柔比星、正定霉素、表柔比星及伊达比星、丝裂霉素-C、更生霉素、光辉霉素);铂衍生物(例如顺铂、卡铂);烷化剂(例如氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝基脲、塞替派);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱如长春新碱、长春碱、长春地辛、长春瑞滨及紫杉醇 (taxoids) 如泰素、泰索帝);拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素类如依托泊苷和替尼泊苷、安丫啉、托泊替康、喜树碱及伊立替康);也包括酶类(例如天冬酰胺酶);及胸苷酸合成酶抑制剂(例如雷替曲塞);及另外类型的化学治疗药物包括:

[0506] (iv) 生物反应修饰剂(例如干扰素);

[0507] (v) 抗体(例如依决可单抗);

[0508] (vi) 反义疗法,例如直接作用于如上所列靶的那些疗法,例如抗-ras 反义药物 ISIS 2503;

[0509] (vii) 基因治疗方法,包括例如取代异常基因例如异常 p53 或异常 BRCA1 或 BRCA2 方法, GDEPT(基因导向酶前药治疗)方法例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些方法,及增加患者对化学疗法或放射疗法例如多重耐药基因疗法耐受性的方法;及

[0510] (viii) 免疫疗法,包括例如增加患者肿瘤细胞免疫原性的离体和体内方法,例如用细胞因子例如白介素 2、白介素 4 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子转染,降低 T-细胞无变应性的方法,使用转染免疫细胞例如细胞因子转染的树枝状细胞的方法,使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法及使用抗基因型抗体的方法。

[0511] 例如,该联合治疗可通过同时、序贯或分别给予如上文所定义的式 I 化合物及 WO 99/02166 中描述的血管靶向剂例如 N-乙酰基 colchicol-0-磷酸酯 (WO 99/02166 的实施例 1) 来实现。

[0512] 从 WO 01/74360 可知,抗血管生成剂可与抗高血压药组合。本发明化合物也可与抗高血压药联合给药。抗高血压药是降低血压的药物,参见 WO 01/74360,其通过引用结合到本文中。

[0513] 因此根据本发明,提供了治疗与血管生成相关疾病的方法,该方法包括给予温血动物例如人类有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐与抗高血压药的组合。

[0514] 根据本发明的进一步特征,提供了本发明化合物或其药学上可接受的盐与抗高血

压药的组合,在制备治疗温血动物例如人类与血管生成相关疾病的药物中的用途。

[0515] 根据本发明的进一步特征,提供了治疗温血动物例如人类与血管生成相关疾病的药用组合物,该组合物包含本发明化合物或其药学上可接受的盐与抗高血压药。

[0516] 根据本发明的再一方面,提供了在温血动物例如人中产生抗血管生成和 / 或降低血管渗透性效果的方法,该方法包括给予所述动物有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐与抗高血压药的组合。

[0517] 根据本发明的再一方面,提供了本发明化合物或其药学上可接受的盐与抗高血压药的组合在制备药物中的用途,该药物用于在温血动物例如人中产生抗血管生成和 / 或降低血管渗透性效果。

[0518] 优选的抗高血压药有钙通道阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACE 抑制剂)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (A-II 拮抗剂)、利尿剂、 β -肾上腺素能受体阻断剂 (β -阻断剂)、血管舒张药和 α -肾上腺素能受体阻断剂 (α -阻断剂)。特定的抗高血压药有钙通道阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACE 抑制剂)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (A-II 拮抗剂) 和 β -肾上腺素能受体阻断剂 (β -阻断剂),尤其是钙通道阻断剂。

[0519] 如上所示,本发明中所定义化合物的目的在于其抗血管生成和 / 或血管渗透性降低作用。此类本发明化合物预期可用于广泛的疾病,包括癌症、糖尿病、银屑病、类风湿性关节炎、卡波济氏肉瘤、血管瘤、淋巴水肿、急性和慢性肾病、粉瘤、动脉再狭窄、自身免疫性疾病、急性炎症、过度瘢痕形成和粘连、子宫内膜异位、机能障碍性子宫出血和伴有视网膜血管增生的眼病包括与年龄有关的黄斑变性。癌症可感染任何组织并包括白血病、多发性骨髓瘤和淋巴瘤。特别是此类本发明化合物预期有利地减慢例如结肠、乳腺、前列腺、肺和皮肤的原发性和复发性实体瘤的生长。更特别是,此类本发明化合物预期可抑制与 VEGF 相关的任何形式癌症,包括白血病、多发性骨髓瘤和淋巴瘤,以及例如抑制与 VEGF 相关的那些原发性和复发性实体瘤的生长,尤其是那些其生长和扩散明显依赖于 VEGF 的那些肿瘤,包括例如结肠、乳腺、前列腺、肺、外阴和皮肤的某些肿瘤。

[0520] 除了在治疗药物中的用途外,式 I 化合物及其药学上可接受的盐也用作开发中的药理工具,和作为新治疗药物研究的一部分,用实验室动物例如猫、犬、兔、猴、大鼠和小鼠评价 VEGF 受体酪氨酸激酶活性作用的体外和体内测试系统的标准。

[0521] 应理解,无论本说明书中何处使用到术语“醚”,均指乙醚。

[0522] 本发明现通过下列非限定性实施例举例说明,其中除非另外规定,否则:

[0523] (i) 蒸发用旋转蒸发真空进行,并且后处理步骤在过滤除去残留固体例如干燥剂后进行;

[0524] (ii) 操作在室温下,即温度在 18-25°C 范围内并在惰性气体例如氩气氛中进行;

[0525] (iii) 柱层析(用闪式方法)和中压液相色谱(MPLC)用 E. Merck, Darmstadt, Germany 的 Merck Kieselgel 硅胶(Art. 9385) 或 Merck Lichroprep RP-18(Art. 9303) 反相硅胶进行;

[0526] (iv) 产率仅示例性给出,并且不必是最高可达到的产率;

[0527] (v) 熔点未经校正,并且用 Mettler SP62 自动熔点测定仪、油浴测定仪或 Koffler 热板测定仪测定。

[0528] (vi) 式 I 终产物的结构用核磁共振(NMR)(通常是质子)和质谱技术确证;质子

磁共振化学位移值以 δ 刻度测定,峰的多重性表示如下:s,单峰;d,双重峰;t,三重峰;m,多重峰;br,宽峰;q,四重峰;quin,五重峰;

[0529] (vii) 中间体通常不全部表征,并且纯度通过薄层色谱 (TLC)、高效液相色谱 (HPLC)、红外 (IR) 或 NMR 分析估计;

[0530] (viii) HPLC 按 2 种不同条件进行:

[0531] 1) TSK Gel super ODS $2\mu\text{M}$ $4.6\text{mm}\times 5\text{cm}$ 柱, 20-100% 甲醇 / 水 (含 1% 乙酸) 梯度洗脱 5 分钟。流速 1.4ml / 分。

[0532] 检测: U. V. 254nm 及光散射检测;

[0533] 2) TSK Gel super ODS $2\mu\text{M}$ $4.6\text{mm}\times 5\text{cm}$ 柱, 0-100% 甲醇 / 水 (含 1% 乙酸) 梯度洗脱 7 分钟。流速 1.4ml / 分。

[0534] 检测: U. V. 254nm 及光散射检测。

[0535] (ix) 石油醚指沸点在 40-60°C 的组分

[0536] (x) 使用下列缩写:

[0537] DMF N, N- 二甲基甲酰胺

[0538] DMSO 二甲基亚砷

[0539] TFA 三氟乙酸

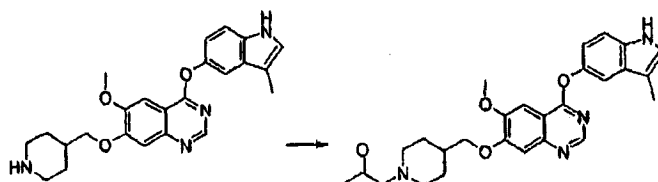
[0540] DMA N, N- 二甲基乙酰胺

[0541] LC-MS HPLC 连接的质谱

[0542] 注: 以下实施例中, Mass Spectrum: 质谱; NMR Spectrum: 核磁共振图谱; and: 和。

[0543] 实施例 1

[0544]



[0545] 将 6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基]-7-[(哌啶-4-基)甲氧基]喹啉 (0.2g)、氯丙酮 (0.046ml)、碳酸钾 (0.1g) 和 DMF (6ml) 的混合物搅拌并加热至 70°C, 保持 1 小时。将该混合物冷却至室温, 过滤除去沉淀, 真空蒸发除去溶剂, 并用硅胶柱层析纯化残留物, 使用逐渐增加极性的溶剂混合物洗脱, 开始用二氯甲烷, 最后用二氯甲烷 / 甲醇 (93/7)。蒸发溶剂得到泡沫状物, 用乙醚 / 戊烷 (70/30) 研磨得到固体, 该固体经过滤收集并真空干燥, 得到 7-{[1-(乙酰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}-6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基]喹啉 (0.074g)。

[0546] Mass Spectrum: $\text{M}+\text{H}^+$ 475

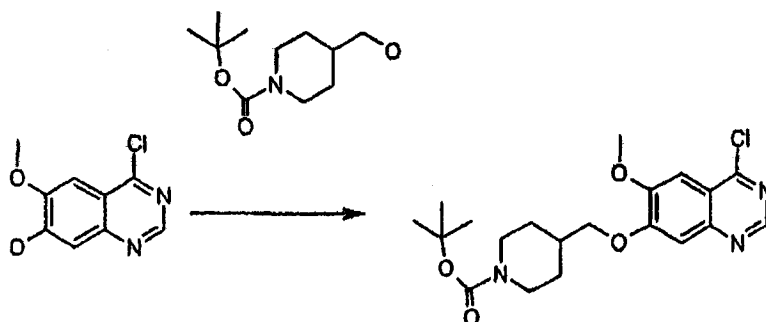
[0547] ^1H NMR Spectrum: (DMSO-d_6) 1.40 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 2.05 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 2.80 (d, 2H), 3.15 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0548] 元素分析: 实测值 C 68.38; H 6.59; N 11.68;

[0549] $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$: 理论值 C 68.34; H 6.37; N 11.81%;

[0550] 按下法制备起始原料:

[0551]



[0552] 将 2-氨基-4-苄氧基-5-甲氧基苯甲酰胺 (10g, 0.04mol), (J. Med. Chem. 1977, vol 20, 146-149) 及 Gold 试剂 (7.4g, 0.05mol) 和 二氧六环 (100ml) 的混合物搅拌并回流加热 24 小时。向反应混合物中加入乙酸钠 (3.02g, 0.037mol) 和乙酸 (1.65ml, 0.029mol), 并再加热 3 小时。蒸发混合物, 向残留物中加水, 固体滤出, 用水洗涤并干燥 (MgSO_4)。乙酸重结晶, 得到 7-苄氧基-6-甲氧基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (8.7g, 84%)。

[0553] 将 10% 钨碳 (8.3g) 在氮气下加入到 7-苄氧基-6-甲氧基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (50g, 0.177mol) 的二甲基甲酰胺 (800ml) 悬浮液中。然后在 5 分钟内分批加入甲酸铵 (111.8g, 1.77mol)。室温搅拌该反应混合物一小时, 然后加热至 80°C , 再保持一小时。将反应混合物趁热经硅藻土过滤, 并用二甲基甲酰胺洗涤残留物。然后浓缩滤液, 并将残留物悬浮于水中。pH 用 2M 氢氧化钠调节至 7.0, 并室温搅拌所得混合物一小时。固体过滤, 用水洗涤并用五氧化二磷干燥, 得到白色固体 7-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (20.52g, 60%)。

[0554] ^1H NMR 光谱: (DMSO-d_6) 3.85 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.85 (s, 1H)

[0555] MS-ESI: 193 [M+H]⁺

[0556] 将吡啶 (20ml) 加入到 7-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (20.5g, 107mmol) 和 乙酐 (150ml, 1.6mol) 的悬浮液中。该反应混合物加热至 120°C , 保持三小时, 其间固体溶解。使反应混合物冷却, 然后倾入到冰水 (900ml) 中。反应混合物搅拌一小时, 然后滤去固体并用五氧化二磷干燥, 得到白色固体 7-乙酰氧基-6-甲氧基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (20.98g, 84%)。

[0557] ^1H NMR Spectrum: (DMSO-d_6) 2.25 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)

[0558] MS-ESI: 235 [M+H]⁺

[0559] 将 7-乙酰氧基-6-甲氧基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (1g, 4.3mmol) 悬浮于氯化亚砷 (10.5ml) 中。加入一滴二甲基甲酰胺并将该反应物于 80°C 加热两小时, 其间固体溶解。将反应混合物冷却并真空除去氯化亚砷。残留物与甲苯共沸, 然后悬浮于二氯甲烷中。加入 10% 氨/甲醇 (40ml) 溶液, 并将该反应混合物于 80°C 加热 15 分钟。冷却后, 真空除去溶剂, 残留物再溶于水 (10ml), 并用 2M 盐酸调节 pH 至 7.0。将所得固体过滤, 用水洗涤, 并用五氧化二磷干燥, 得到白色固体 4-氯-7-羟基-6-甲氧基喹唑啉 (680mg, 75%)。

[0560] ^1H NMR Spectrum: (DMSO-d_6) 4.00 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)

[0561] MS-ESI: 211-213 [M+H]⁺

[0562] 在温度维持在 $0-5^\circ\text{C}$ 范围内的同时, 向于 5°C 冷却下的 4-哌啶甲酸乙酯 (30g,

0.19mol) 的乙酸乙酯 (150ml) 溶液中,分批加入二碳酸二叔丁基酯 (41.7g,0.19mol) 的乙酸乙酯 (75ml) 溶液。室温搅拌 48 小时后,将该混合物倾入水 (300ml) 中。分离有机层,依次用水 (200ml)、0.1N 盐酸水溶液 (200ml)、饱和碳酸氢钠 (200ml) 和盐水 (200ml) 洗涤,干燥 (MgSO_4),并蒸发,得到 4-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶)甲酸乙酯 (48g,98%)。

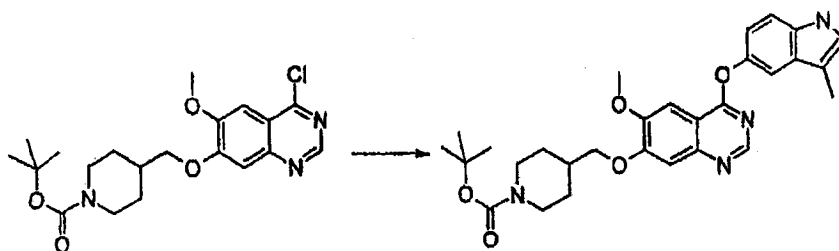
[0563] ^1H NMR Spectrum : (CDCl_3) 1.25 (t, 3H) ; 1.45 (s, 9H) ; 1.55-1.70 (m, 2H) ; 1.8-2.0 (d, 2H) ; 2.35-2.5 (m, 1H) ; 2.7-2.95 (t, 2H) ; 3.9-4.1 (br s, 2H) ; 4.15 (q, 2H)

[0564] 向于 0℃ 冷却下的 4-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶)甲酸乙酯 (48g,0.19mol) 的无水 THF (180ml) 溶液中,分批加入 1M 氢化锂铝的 THF (133ml,0.133mol) 溶液。于 0℃ 搅拌 2 小时后,加入水 (30ml),接着加入 2N 氢氧化钠 (10ml)。沉淀经硅藻土过滤除去,并用乙酸乙酯洗涤。滤液用水、盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),并蒸发,得到 1-(叔丁氧基羰基)-4-(羟甲基)哌啶 (36.3g,89%)。

[0565] 向 4-氯-7-羟基-6-甲氧基喹唑啉 (10g) 的二氯甲烷 (250ml) 悬浮液中依次加入:三苯基膦 (18.7g)、1-(叔丁氧基羰基)-4-(羟甲基)哌啶 (12.2g) 和偶氮二甲酸二叔丁酯 (16.4g)。反应混合物室温搅拌 18 小时。浓缩该混合物至三分之一,并用硅胶柱层析纯化,乙酸乙酯/石油醚 (3/7) 混合物为洗脱剂。蒸发除去溶剂,得到米黄色固体 7-[[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲氧基]-4-氯-6-甲氧基喹唑啉 (14g)。

[0566] 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 408 和 410

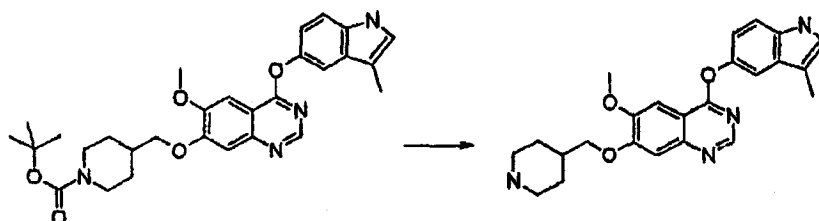
[0567]



[0568] 搅拌 7-[[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲氧基]-4-氯-6-甲氧基喹唑啉 (4.6g)、5-羟基-3-甲基吡啶 (2g)、(Journal of Organic Chemistry 1993,58,3757)、碳酸钾 (3.1g) 和 DMF (20ml) 的混合物,并于 90℃ 加热 2 小时。过滤除去固体,用乙腈洗涤,并真空浓缩合并的滤液至干。所得产物用乙醚/石油醚 (8/2) 研磨,过滤收集,干燥,得到 7-[[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲氧基]-6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉 (5.8g)。

[0569] 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 519

[0570]



[0571] 将 7-[[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲氧基]-6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉 (5.8g) 悬浮于二氯甲烷 (40ml) 中,并用冰浴冷却。加

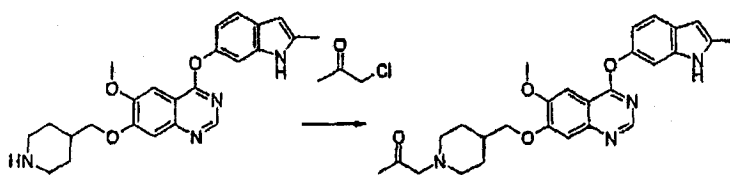
入 TFA (17ml), 并在该温度下搅拌反应混合物 1 小时。真空除去挥发性物质, 并用水和二氯甲烷研磨残留物。用 30% 氢氧化钠水溶液使 pH 呈碱性至 12.5, 同时用冰浴冷却。用二氯甲烷和甲醇的混合物萃取。合并的萃取液依次用水和盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 残留物用乙醚研磨, 过滤, 干燥, 得到 6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-7-[(哌啶-4-基)甲氧基]喹唑啉 (3.6g)。

[0572] Mass Spectrum: $M+H^+$ 419

[0573] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6 and CF_3CO_2D) 1.50 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)

[0574] 实施例 2

[0575]



[0576] 用类似于实施例 1 中所描述的方法, 将 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-6-基)氧基]-7-[(哌啶-4-基)甲氧基]喹唑啉 (0.2g) 与氯丙酮 (0.046ml) 反应, 后处理及纯化后, 得到固体 7-[[1-(乙酰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-6-基)氧基]喹唑啉 (0.155g)。

[0577] Mass Spectrum: $M+H^+$ 475

[0578] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.40 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 2.05 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.80 (d, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0579] 元素分析: 实测值 C 67.52; H 6.55; N 11.75;

[0580] $C_{27}H_{30}N_4O_4 \cdot 0.2H_2O$: 理论值 C 68.34; H 6.37; N 11.81%;

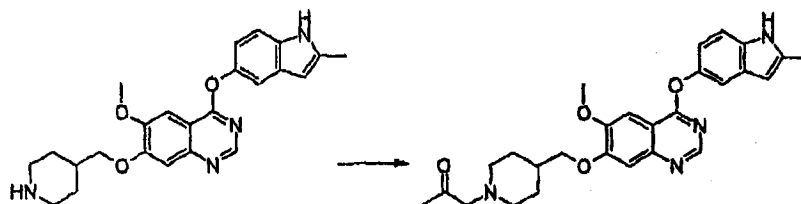
[0581] 用类似于实施例 1 中所描述的方法制备起始原料, 只是用 6-羟基-2-甲基吡啶代替 5-羟基-3-甲基吡啶 (Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, 187)。因此, 由 7-[[1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基]甲氧基]-4-氯-6-甲氧基喹唑啉 (4.6g) 和 6-羟基-2-甲基吡啶 (2g) 偶合和脱保护后, 得到 2.6g 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-6-基)氧基]-7-[(哌啶-4-基)甲氧基]喹唑啉。

[0582] Mass Spectrum: $M+H^+$ 419

[0583] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6 and CF_3CO_2D) 1.55 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)

[0584] 实施例 3

[0585]



[0586] 用类似于实施例 1 中所描述的方法,将 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基]-7-[(哌啶-4-基)甲氧基]喹唑啉 (0.25g) 与氯丙酮 (0.057ml) 反应,后处理及纯化后,得到固体 7-[[1-(乙酰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基]喹唑啉 (0.207g)。

[0587] Mass Spectrum: $M+H^+$ 475

[0588] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.40 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 2.05 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.80 (d, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0589] 元素分析: 实测值 C 67.56; H 6.44; N 11.66;

[0590] $C_{27}H_{30}N_4O_4 \cdot 0.3H_2O \cdot 0.01$ 乙醚:

[0591] 理论值 C 68.34; H 6.37; N 11.81%;

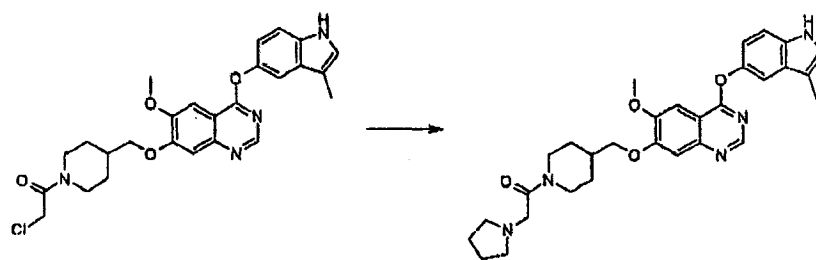
[0592] 用类似于实施例 1 中所描述的方法制备起始原料,只是用 5-羟基-2-甲基吲哚代替 5-羟基-3-甲基吲哚。因此,由 7-[[1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基]甲氧基]-4-氯-6-甲氧基喹唑啉 (3g) 和 5-羟基-2-甲基吲哚 (1.3g) 偶合和脱保护后,得到 1.7g 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基]-7-[(哌啶-4-基)甲氧基]喹唑啉。

[0593] Mass Spectrum: $M+H^+$ 419

[0594] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.55 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)

[0595] 实施例 4

[0596]



[0597] 将 7-[[1-(氯乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基]-6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基]喹唑啉 (0.118g)、吡咯烷 (0.059ml)、碘化钾 (0.01g) 和 DMF (3ml) 的混合物搅拌,并于 80°C 加热 40 分钟。将该混合物冷却至室温,真空蒸发除去溶剂,残留物经硅胶柱层析纯化,用逐渐增加极性的溶剂混合物洗脱,开始用二氯甲烷,最后用二氯甲烷/氨饱和的甲醇 (3.5M) (94/6)。蒸发溶剂,得到泡沫状物,用乙醚/戊烷 (70/30) 研磨后,得到固体,过滤收集该固体,真空干燥,得到 6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基]-7-[[1-(吡咯烷-1-基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基]喹唑啉 (0.096g)。

[0598] Mass Spectrum: $M+H^+$ 530

[0599] ^1H NMR Spectrum : (DMSO- d_6 and $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1.25 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 4.40 (m, 3H), 7.0 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)

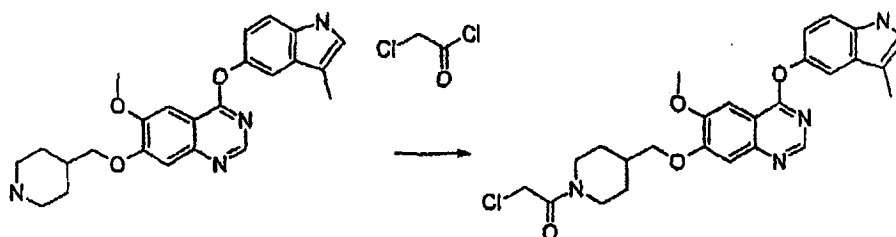
[0600] 元素分析: 实测值 C 67.31; H 7.01; N 12.94;

[0601] $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O} \cdot 0.1$ 乙醚:

[0602] 理论值 C 67.31; H 6.80; N 12.91%;

[0603] 按以下方法制备起始原料:

[0604]



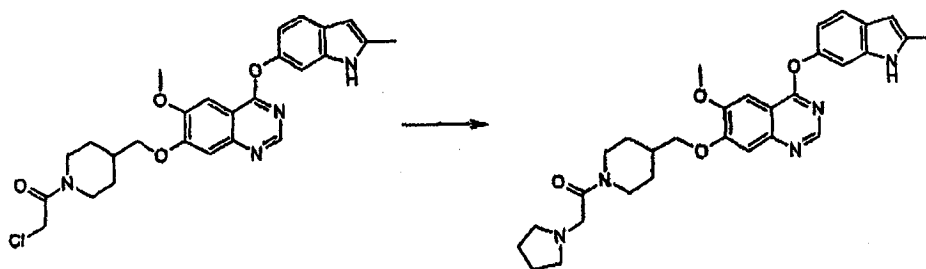
[0605] 将按实施例 1 中描述的起始原料制备方法制备的 6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-7-[(哌啶-4-基)甲氧基]喹唑啉 (0.4g) 溶于二氯甲烷 (15ml)。加入 PS-DIEA 树脂 (0.6g; 4mmol/g), 接着加入氯乙酰氯 (0.091ml)。室温搅拌该反应混合物 3 小时, 然后用甲醇稀释, 并滤去树脂。真空蒸发除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析纯化, 用逐渐增加极性的溶剂混合物洗脱, 开始用二氯甲烷, 最后用二氯甲烷/甲醇 (92/8)。蒸发除去溶剂, 得到固体泡沫状 7-[[1-(氯乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基]-6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉 (0.237g)。

[0606] Mass Spectrum: $\text{M}+\text{H}^+$ 495 and 497

[0607] ^1H NMR Spectrum : (DMSO- d_6) 1.20 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 4.40 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0608] 实施例 5

[0609]



[0610] 用类似于实施例 4 中所描述的方法, 将 7-[[1-(氯乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-6-基)氧基]喹唑啉 (0.116g) 与吡咯烷 (0.059ml) 反应, 后处理及纯化后, 得到固体 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-6-基)氧基]-7-[[1-(吡咯烷-1-基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基]喹唑啉 (0.087g)。

[0611] Mass Spectrum: $\text{M}+\text{H}^+$ 530

[0612] ^1H NMR Spectrum : (DMSO- d_6 and $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1.25 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.90 (m, 4H),

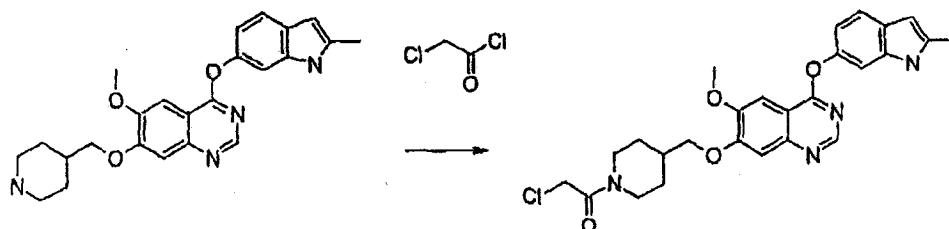
2.05 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.80 (t, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.15 (t, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.45 (d, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)

[0613] 元素分析: 实测值 C 66.64; H 6.73; N 12.98;

[0614] $C_{30}H_{35}N_5O_4 \cdot 0.5H_2O \cdot 0.05$ 乙醚:

[0615] 理论值 C 66.88; H 6.78; N 12.91%;

[0616]



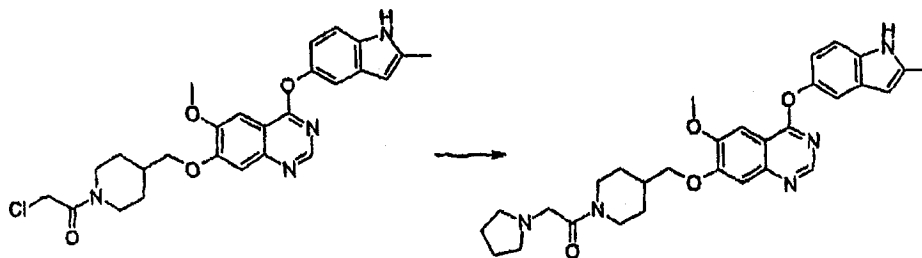
[0617] 用类似于实施例 1 和 4 中所描述的方法制备起始原料,只是用 6-羟基-2-甲基吲哚代替 5-羟基-3-甲基吲哚 (Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, 187)。因此,由 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吲哚-6-基)氧基]-7-[(哌啶-4-基)甲氧基]喹唑啉 (0.4g),得到 7-[[1-(氯乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吲哚-6-基)氧基]喹唑啉 (0.233g)。

[0618] Mass Spectrum: $M+H^+$ 495 and 497

[0619] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.20 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 4.40 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0620] 实施例 6

[0621]



[0622] 用类似于实施例 4 中所描述的方法,将 7-[[1-(氯乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基]喹唑啉 (0.157g) 与吡咯烷 (0.077ml) 反应,后处理及纯化后,得到固体 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基]-7-[[1-(吡咯烷-1-基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基]喹唑啉 (0.130g)。

[0623] Mass Spectrum: $M+H^+$ 530

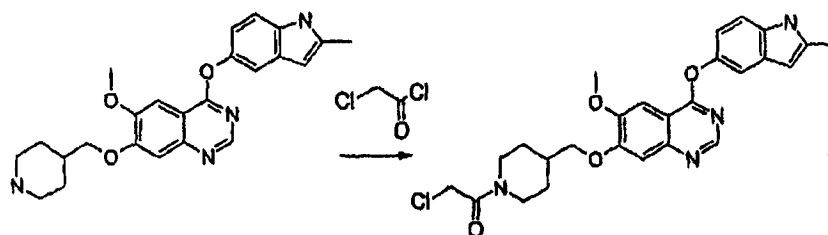
[0624] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6 and CF_3CO_2D) 1.25 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.80 (t, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.15 (t, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.45 (d, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)

[0625] 元素分析: 实测值 C 65.38; H 6.62; N 13.56;

[0626] $C_{30}H_{35}N_5O_4 \cdot 0.7H_2O \cdot 0.4DMF$;

[0627] 理论值 C 65.57 ;H 6.91 ;N 13.23% ;

[0628]

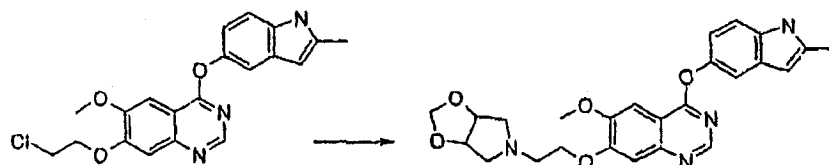


[0629] 用类似于实施例 1 和 4 中所描述的方法制备起始原料,只是用 5-羟基-2-甲基吡啶代替 5-羟基-3-甲基吡啶。因此,由 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-7-[(哌啶-4-基)甲氧基]喹唑啉 (0.42g),得到 7-[[1-(氯乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉 (0.315g)。

[0630] 1H NMR Spectrum : (DMSO- d_6) 1.20 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 4.40 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0631] 实施例 7

[0632]



[0633] 将 7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉 (0.15g)、四氢-3aH-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-c] 吡咯盐酸盐 (0.10g)、碳酸钾 (0.09g) 和碘化钾 (0.1g) 的 DMA (1.5ml) 混合物搅拌,并于 80℃ 加热 12 小时。该混合物用 DMF (0.8ml) 稀释,过滤,并用制备 LCMS 纯化 (Hypersil C18- β -碱性柱,梯度洗脱溶剂由乙腈和用 5% 碳酸铵溶液缓冲的水组成 (100g/L, pH 8.9)。真空蒸发除去溶剂,并用乙醚研磨残留物,过滤,干燥,得到浅黄色固体 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-7-[2-(四氢-5H-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-c] 吡咯-5-基)乙氧基]喹唑啉 (0.10g)。

[0634] Mass Spectrum : $M+H^+$ 463

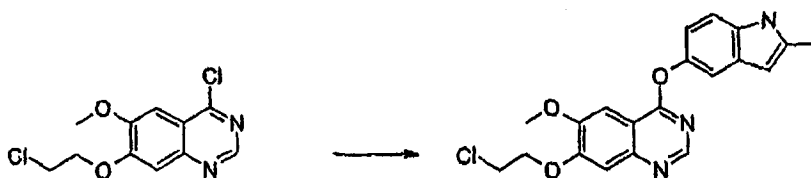
[0635] 1H NMR Spectrum : (DMSO- d_6) 2.30 (d, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.15 (d, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0636] 元素分析 : 实测值 C 62.51 ;H 5.64 ;N 11.63 ;

[0637] $C_{25}H_{26}N_4O_5$ 理论值 C 62.53 ;H 5.99 ;N 11.48% ;

[0638] 按以下方法制备起始原料 :

[0639]



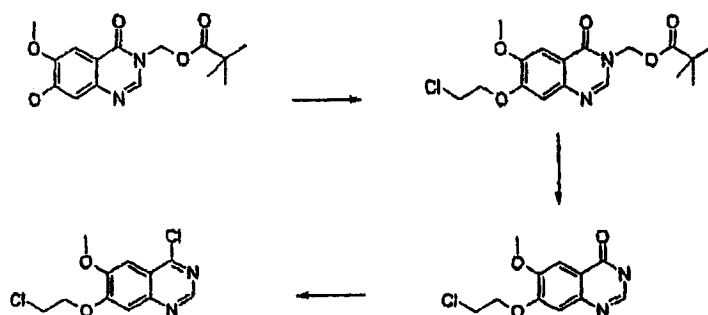
[0640] 用类似于实施例 1 中所描述的方法,将 4-氯-7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉 (4.0g) 与 5-羟基-2-甲基咪唑 (2.8g) 和碳酸钾 (3.3g) 反应,后处理及纯化后,得到米黄色固体 7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-咪唑-5-基)氧基]喹唑啉 (4.8g)。

[0641] Mass Spectrum: $M+H^+$ 384 and 386

[0642] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.40 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0643] 4-氯-7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉按以下方法制备:

[0644]



[0645] 将 2-氨基-4-苄氧基-5-甲氧基苯甲酰胺 (10g, 40mmol) (J. Med. Chem. 1977, vol 20, 146-149) 及 Gold 试剂 (7.4g, 50mmol) 的二氧六环 (100mL) 混合物搅拌,并加热回流 24 小时。向反应混合物中加入乙酸钠 (3.02g, 37mmol) 和乙酸 (1.65mL, 29mmol), 并再加热 3 小时。蒸发除去挥发性物质,向残留物中加入水,过滤收集固体,用水洗涤,干燥。乙酸重结晶,得到 7-苄氧基-6-甲氧基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (8.7g, 84%)。

[0646] 用 20 分钟向 7-苄氧基-6-甲氧基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (8.46g, 30mmol) 的 DMF (70mL) 溶液中,分批加入氢化钠 (1.44g, 60% 矿物油悬浮液, 36mmol), 并搅拌该混合物 1.5 小时。滴加入新戊酸氯甲酯 (5.65g, 37.5mmol), 并室温搅拌该混合物 2 小时。混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释,倾入冰/水 (400mL) 和 2M 盐酸 (4mL) 中。分离有机层,并用乙酸乙酯萃取水层,合并的萃取液用盐水洗涤,硫酸镁干燥,并蒸发除去溶剂。残留物用乙醚和石油醚的混合物研磨,过滤收集固体,并真空干燥,得到 7-苄氧基-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (10g, 84%)。

[0647] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.11 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 5.9 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H)

[0648] 在氢气中、于大气压下,搅拌 7-苄氧基-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (7g, 17.7mmol) 和 10% 钨碳催化剂 (700mg) 与乙酸乙酯 (250mL)、DMF (50mL)、甲醇 (50mL) 和乙酸 (0.7mL) 的混合物 40 分钟。过滤除去催化剂,并蒸发除去滤液中的溶剂。残留物用乙醚研磨,过滤收集,并真空干燥,得到 7-羟基-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (4.36g, 80%)。

[0649] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.1 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 5.89 (s, 2H), 7.0 (s, 1H),

7.48(s, 1H), 8.5(s, 1H)

[0650] 将 7-羟基-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (85g, 270mmol, 将数批合并在一起) 溶于 DMF (400mL), 加入碳酸钾 (77g, 550mmol) 和二氯乙烷 (400mL, 5130mmol), 于 70℃ 搅拌反应混合物过夜。过滤除去固体, 并用 DMF 洗涤。蒸发溶剂, 所得固体用水洗涤, 并于 50℃、用 P_2O_5 干燥。粗产物经闪式层析纯化, 用二氯甲烷/乙酸乙酯 (85/15 最高达 75/25) 洗脱。蒸发溶剂, 得到白色固体 7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (65.6g, 66%)。

[0651] 1H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.2(s, 9H), 3.9(t, 2H), 4.0(s, 3H), 4.4(t, 2H), 5.95(s, 2H), 7.1(s, 1H), 7.7(s, 1H), 8.2(s, 1H)

[0652] Mass Spectrum: $M+H^+$ 369 and 371

[0653] 将 7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (65g) 悬浮于氨气饱和的甲醇 (1.6L) 中, 并室温搅拌 2 天。将溶剂浓缩至约四分之一, 过滤收集沉淀, 并用乙醚洗涤, 得到白色固体 7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (44g, 100%)。

[0654] 1H NMR Spectrum: ($DMSO-d_6$) 3.9(s, 3H), 4.05(t, 2H), 4.4(t, 2H), 7.15(s, 1H), 7.45(s, 1H), 8.0(s, 1H)

[0655] Mass Spectrum: $M+H^+$ 255 and 257

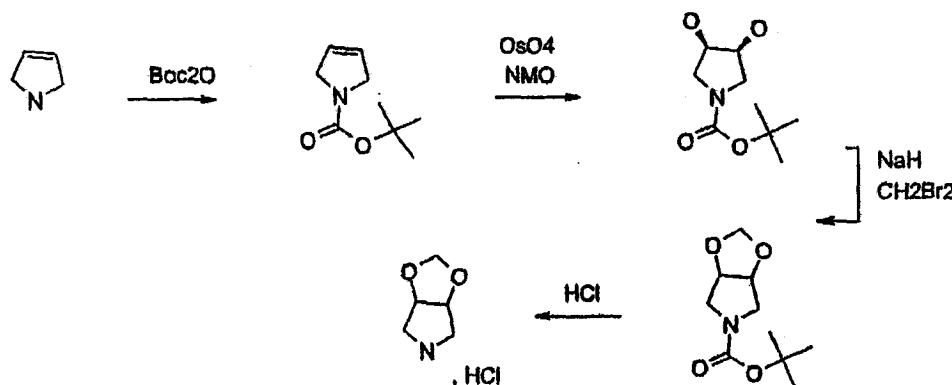
[0656] 将 7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (5g, 19mmol) 悬浮于亚硫酸氯 (28mL) 中, 并加入 DMF (0.7mL)。该混合物在无水条件下, 于 80℃ 加热 1.5 小时。蒸发除去过量的亚硫酸氯, 并加入甲苯共沸蒸馏以除去最后痕量的亚硫酸氯 (重复两次)。将固体悬浮于冰水中, 并首先用 2N 氢氧化钠、然后用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7.5。过滤收集固体, 用水、乙醚洗涤, P_2O_5 真空干燥。粗产物经闪式层析纯化, 用二氯甲烷/乙腈 (95/5 最高达 90/10) 洗脱。蒸发溶剂, 得到 4-氯-7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉 (3.06g, 59%)。

[0657] 1H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 3.95(t, 2H), 4.1(s, 3H), 4.5(t, 2H), 7.35(s, 1H), 7.45(s, 1H), 8.9(s, 1H)

[0658] Mass Spectrum: $M+H^+$ 273 and 275

[0659] 四氢-3aH-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-c] 吡咯盐酸盐按以下方法制备:

[0660]



[0661] 将 3-吡咯啉 (2,5-二氢-1H-吡咯) (25g; 0.36mole; 含吡咯烷 65% 纯) 及乙酸乙酯 (125mL) 的混合物冷却至 0℃, 滴加入 Boc_2O (78.95g; 0.36mol) 的乙酸乙酯 (125mL) 溶

液,同时维持温度在 5-10℃之间。然后使该反应混合物升至室温过夜。有机层依次用水、0.1N HCl、水、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,并用硫酸镁干燥。过滤,并蒸发溶剂,得到除了所需的 2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁基酯(62g,100%基于吡咯啉和吡咯烷的转化)外,还含 37%吡咯烷-Boc 的无色油状物(62g)。

[0662] ^1H NMR Spectrum:(CDCl_3) 1.45(s,9H),4.1(d,4H),6.75(m,2H) 吡咯烷酮-Boc: 1.50(s,9H),1.80(br s,4H),3.3(br s,4H)

[0663] 将粗 2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁基酯混合物(57.5g;0.22mol)的丙酮(500mL)溶液逐滴加入到 N-甲基吗啉-N-氧化物(28.45g;0.243mol)、四氧化锇(1.0g;0.004mol)和水(500mL)的混合物中,同时保持温度在 25℃以下。然后室温搅拌该反应混合物 5 小时。蒸发除去丙酮,并用乙酸乙酯萃取有机层。合并的有机层依次用水和盐水洗涤,并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂,残留物经硅胶柱层析纯化,用逐渐增加极性的溶剂混合物洗脱,开始用乙酸乙酯/石油醚(1/1),最后用纯乙酸乙酯。第二次闪式层析用逐渐增加极性的溶剂混合物洗脱,开始用甲醇/二氯甲烷(2/98),最后用甲醇/二氯甲烷(5/95)。蒸发溶剂,得到棕色油状(3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(34.6g;77%)。

[0664] ^1H NMR Spectrum:(CDCl_3) 1.45(s,9H),2.65(m,2H),3.35(m,2H),3.6(m,2H),4.25(m,2H)

[0665] 将(3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(34.6g;0.17mol)在氩气下溶于 DMF(400mL),并冷却至 0-5℃。分批加入氢化钠(15g;0.375mol)。该反应混合物形成难于搅拌的泡沫。于 5℃ 1 小时后,加入二溴甲烷(15.6mL;0.22mol)。在相同温度再搅拌 30 分钟后,使反应混合物升至室温。温度升至 35℃,并搅拌过夜。蒸发除去 DMF,残留物在乙酸乙酯和水之间分配。水层用乙酸乙酯萃取,合并有机层,并用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥,并蒸发。将残留物溶于最小量的二氯甲烷,并用闪式层析纯化,用乙酸乙酯/石油醚(3/7)洗脱。蒸发溶剂,得到无色油状四氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡咯-5-甲酸叔丁基酯(19.77g;54%)。

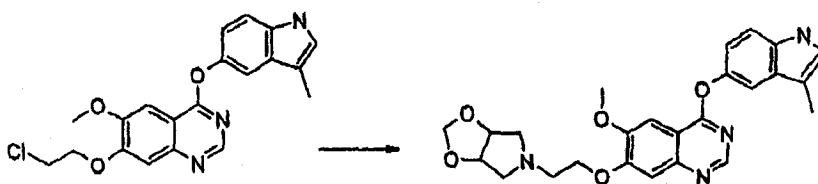
[0666] ^1H NMR Spectrum:(CDCl_3) 1.45(s,9H),3.35(m,2H),3.75(br s,2H),4.65(m,2H),4.9(s,1H),5.1(s,1H)

[0667] 将四氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡咯-5-甲酸叔丁基酯(19.77g)溶于二氯甲烷(500mL)中,并在冰浴中冷却。加入冷(来自冰箱)HCl/异丙醇(150mL;5N)溶液,并室温搅拌反应混合物 4 小时。蒸发除去溶剂,并用乙醚研磨残留物。过滤收集沉淀,用乙醚洗涤,干燥,得到米黄色固体四氢-3aH-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡咯盐酸盐(13.18g;95%)。

[0668] ^1H NMR Spectrum:(DMSO-d_6) 3.15(m,2H),3.35(m,2H),4.65(s,1H),4.8(m,2H),5.1(s,1H)

[0669] 实施例 8

[0670]



[0671] 用类似于实施例 7 中所描述的方法,将 7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉 (0.15g) 与按实施例 7 中的描述制备的四氢-3aH-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-c] 吡咯盐酸盐 (0.18g)、碳酸钾 (0.16g) 和碘化钾 (0.13g) 反应,后处理及纯化后,得到浅黄色固体 6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-7-[2-(四氢-5H-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-c] 吡咯-5-基)乙氧基]喹唑啉 (0.07g)。

[0672] Mass Spectrum: $M+H^+$ 463

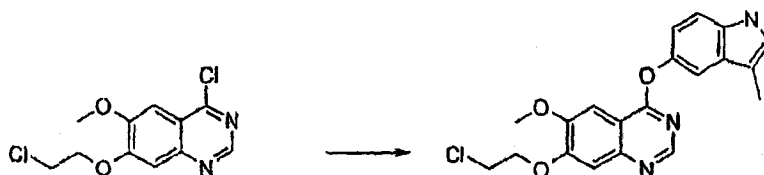
[0673] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.25 (s, 3H), 2.30 (d, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.15 (d, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0674] 元素分析: 实测值 C 64.24; H 5.89; N 11.94;

[0675] $C_{25}H_{26}N_4O_5$ 理论值 C 64.30; H 5.78; N 11.90%;

[0676] 起始原料按下法制备:

[0677]



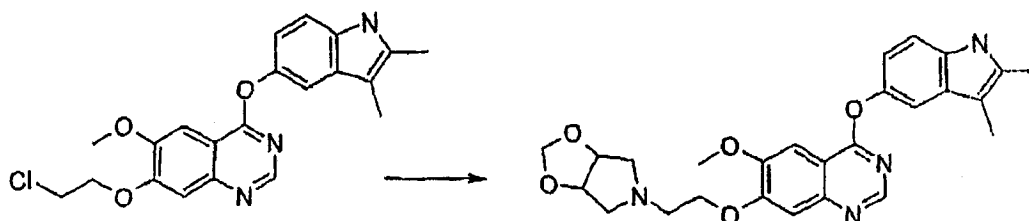
[0678] 用类似于实施例 1 中所描述的方法,将按实施例 7 中的描述制备的 4-氯-7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉 (1g) 与 5-羟基-3-甲基吡啶 (0.65g) (Journal of Organic Chemistry 1993, 58, 3757) 和碳酸钾 (0.76g) 反应,后处理及纯化后,得到白色固体 7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉 (0.81g)。

[0679] Mass Spectrum: $M+H^+$ 384 and 386

[0680] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.25 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.35 (s, tH), 7.40 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0681] 实施例 9

[0682]



[0683] 用类似于实施例 7 中所描述的方法,将 7-(2-氯乙氧基)-4-[(2,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉 (0.15g) 与按实施例 7 中的描述制备的四氢-3aH-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-c] 吡咯盐酸盐 (0.23g)、碳酸钾 (0.26g) 和碘化钾 (0.09g) 反应,后处理及纯化后,得到浅黄色固体 4-[(2,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基-7-[2-(四氢-5H-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-c] 吡咯-5-基)乙氧基]喹唑啉 (0.03g)。

[0684] Mass Spectrum: $M+H^+$ 477

[0685] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.10 (s, 3H), 2.25 (d, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.80 (t, 2H),

3. 15 (d, 2H), 4. 00 (s, 3H), 4. 30 (t, 2H), 4. 55 (s, 2H), 4. 80 (s, 1H), 5. 00 (s, 1H), 6. 90 (d, 1H), 7. 20 (s, 1H), 7. 30 (d, 1H), 7. 40 (s, 1H), 7. 60 (s, 1H), 8. 50 (s, 1H)

[0686] 元素分析: 实测值 C 64. 45 ;H 6. 12 ;N 11. 22 ;

[0687] $C_{26}H_{28}N_4O_5$ 理论值 C 64. 63 ;H 5. 86 ;N 11. 55 % ;

[0688] 起始原料按下法制备:

[0689]



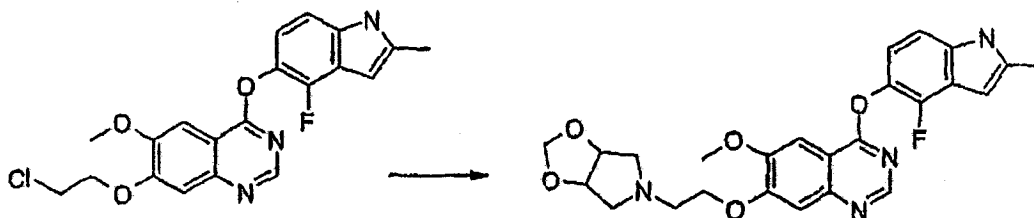
[0690] 搅拌按实施例 7 中的描述制备的 4-氯-7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉 (5. 0g)、2,3-二甲基-5-羟基咪唑 (3. 5g) (Arch. Pharm. 1972, 305, 159) 及碳酸钾 (4. 0g) 的 DMF (70ml) 混合物, 并于 90℃ 加热 3 小时。将该混合物过滤, 并真空蒸发除去溶剂。残留物经硅胶柱层析纯化, 用溶剂混合物二氯甲烷 / 乙酸乙酯 / 甲醇 (50/48/2) 洗脱。真空蒸发溶剂, 得到米黄色固体 7-(2-氯乙氧基)-4-[(2,3-二甲基-1H-咪唑-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉 (4. 9g)。

[0691] Mass Spectrum: $M+H^+$ 398 and 400

[0692] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2. 15 (s, 3H), 2. 35 (s, 3H), 4. 00 (s, 3H), 4. 10 (t, 2H), 4. 50 (t, 2H), 6. 85 (d, 1H), 7. 20 (s, 1H), 7. 25 (d, 1H), 7. 40 (s, 1H), 7. 60 (s, 1H), 8. 50 (s, 1H)

[0693] 实施例 10

[0694]



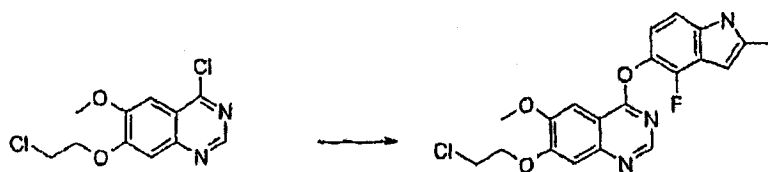
[0695] 用类似于实施例 7 中所描述的方法, 将 7-(2-氯乙氧基)-4-[(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉 (0. 15g) 与按实施例 7 中的描述制备的四氢-3aH-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-c] 吡咯盐酸盐 (0. 10g) 反应, 后处理及纯化后, 得到米黄色固体 4-[(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基)氧基]-6-甲氧基-7-[2-(四氢-5H-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-c] 吡咯-5-基)乙氧基]喹唑啉 (0. 09g)。

[0696] Mass Spectrum: $M+H^+$ 481

[0697] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2. 30 (d, 2H), 2. 40 (s, 3H), 2. 80 (t, 2H), 3. 15 (d, 2H), 4. 00 (s, 3H), 4. 30 (t, 2H), 4. 55 (s, 2H), 4. 80 (s, 1H), 4. 95 (s, 1H), 6. 25 (s, 1H), 7. 00 (t, 1H), 7. 15 (d, 1H), 7. 45 (s, 1H), 7. 60 (s, 1H), 8. 50 (s, 1H)

[0698] 起始原料按下法制备:

[0699]



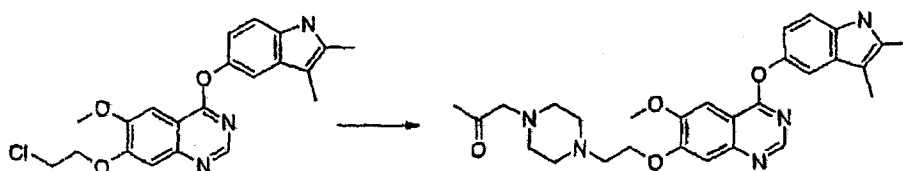
[0700] 用类似于实施例 1 中所描述的方法,将按实施例 7 中的描述制备的 4-氯-7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉混合物 (4.0g),与由 W000/47212 中描述的任何方法(特别参见其中的实施例 237)制备的 4-氟-5-羟基-2-甲基咪唑 (3.1g) 及碳酸钾 (3.3g) 反应,后处理及纯化后,得到固体 7-(2-氯乙氧基)-4-[(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉 (5.0g)。

[0701] Mass Spectrum: $M+H^+$ 402 and 404

[0702] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.40 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0703] 实施例 11

[0704]



[0705] 用类似于实施例 7 中所描述的方法,将按实施例 9 中的描述制备的 7-(2-氯乙氧基)-4-[(2,3-二甲基-1H-咪唑-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉 (0.14g) 与 1-(乙酰基甲基)哌嗪 (0.21g)、碳酸钾 (0.15g) 及碘化钾 (0.09g) 反应,后处理及纯化后,得到固体 7-{2-[4-(乙酰基甲基)哌嗪-1-基]乙氧基}-4-[(2,3-二甲基-1H-咪唑-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉 (0.03g)。

[0706] Mass Spectrum: $M+H^+$ 504

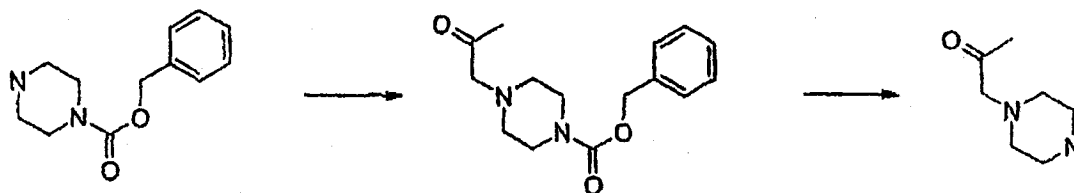
[0707] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.10 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 3.15 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0708] 元素分析: 实测值 C 64.86 ;H 6.32 ;N 13.80 ;

[0709] $C_{28}H_{33}N_5O_4$ 理论值 C 65.06 ;H 6.49 ;N 13.41 % ;

[0710] 起始原料按下法制备:

[0711]



[0712] 室温搅拌 1-哌嗪甲酸苄酯 (4.1ml)、氯甲基丙酮 (1.8ml) 及碳酸钾 (8.8g) 的乙腈 (40ml) 混合物过夜。反应混合物用乙醚稀释,该溶液在乙醚和水之间分配。水相用乙醚萃取,合并有机相,并用水、盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并蒸发。残留物经闪式层析纯化,用二氯甲烷/氨饱和的甲醇 (3.5M) (98/2) 洗脱。蒸发溶剂,得到黄色油状 4-(乙酰基甲基)-1-哌嗪甲酸苄酯 (3.7g, 63%)。

[0713] Mass Spectrum: $M+H^+$ 277

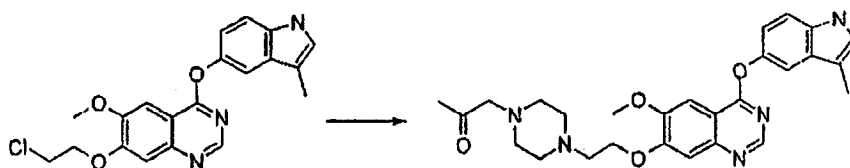
[0714] $^1\text{H NMR}$ Spectrum: (DMSO-d_6) 2.05 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 3.20 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 7.35 (m, 5H)

[0715] 将 10% 钨碳催化剂 (0.3g) 加入到 4-(乙酰基甲基)-1-哌嗪甲酸苄酯 (3.7g) 的乙醇 (45ml) 溶液中。在氢气中、于 3 个大气压下搅拌该反应混合物 1.5 小时。过滤除去催化剂, 并蒸发除去滤液中的溶剂。残留物经闪式层析纯化, 用二氯甲烷/氨饱和的甲醇 (3.5M) (97/3) 洗脱。蒸发溶剂, 得到黄色油状 1-(乙酰基甲基) 哌嗪 (1.5g, 80%)。

[0716] $^1\text{H NMR}$ Spectrum: (DMSO-d_6) 2.07 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 3.10 (s, 2H)

[0717] 实施例 12

[0718]



[0719] 用类似于实施例 7 中所描述的方法, 将按实施例 8 中的描述制备的 7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基]喹唑啉 (0.15g) 与 1-(乙酰基甲基)哌嗪 (0.17g) 及碘化钾 (0.13g) 反应, 后处理及纯化后, 得到白色固体 7-[2-[4-(乙酰基甲基)哌嗪-1-基]乙氧基]-6-甲氧基-4-[(3-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基]喹唑啉 (0.03g)。

[0720] Mass Spectrum: $M+H^+$ 490

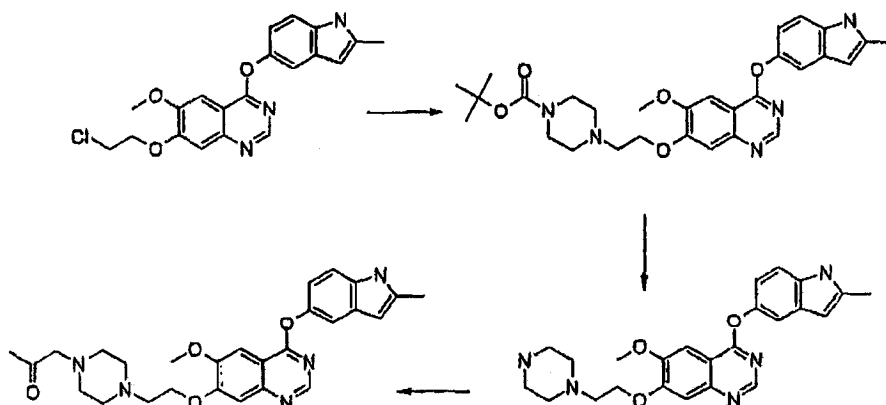
[0721] $^1\text{H NMR}$ Spectrum: (DMSO-d_6) 2.10 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 3.15 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0722] 元素分析: 实测值 C 64.77; H 6.64; N 13.92;

[0723] $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$ 理论值 C 64.96; H 6.48; N 13.98%;

[0724] 实施例 13

[0725]



[0726] 搅拌 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基]-7-[2-(哌嗪-1-基)乙氧基]喹唑啉 (0.15g)、氯丙酮 (0.036ml)、碳酸钾 (0.05g) 和 DMA (1.3ml) 的混合物, 并于 70°C 加热 1.5 小时。将该混合物冷却至室温, 将沉淀滤出, 残留物经制备 LCMS 纯化 (Hypersil C18- β -碱性柱, 用乙腈和 5% 碳酸铵溶液缓冲的水 (100g/L, pH 8.9) 组成的溶剂梯度洗

脱)。蒸发溶剂,并真空干燥,得到浅黄色固体 7-{2-[4-(乙酰基甲基)哌嗪-1-基]乙氧基}-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉 (0.10g)。

[0727] Mass Spectrum: $M+H^+$ 490

[0728] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.10 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 3.15 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0729] 起始原料按下法制备:

[0730] 用类似于实施例 7 中所描述的方法,将按实施例 7 中的描述制备的 7-(2-氯乙氧基)-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉 (2.5g) 与 1-哌嗪甲酸叔丁基酯 (2.4g)、碘化钾 (1.6g) 和碳酸钾 (0.4g) 反应,后处理及硅胶纯化(二氯甲烷/乙酸乙酯/甲醇 (50/48/2)) 后,得到浅黄色固体 7-{2-[4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基]乙氧基}-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉 (2.7g)。

[0731] Mass Spectrum: $M+H^+$ 534

[0732] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

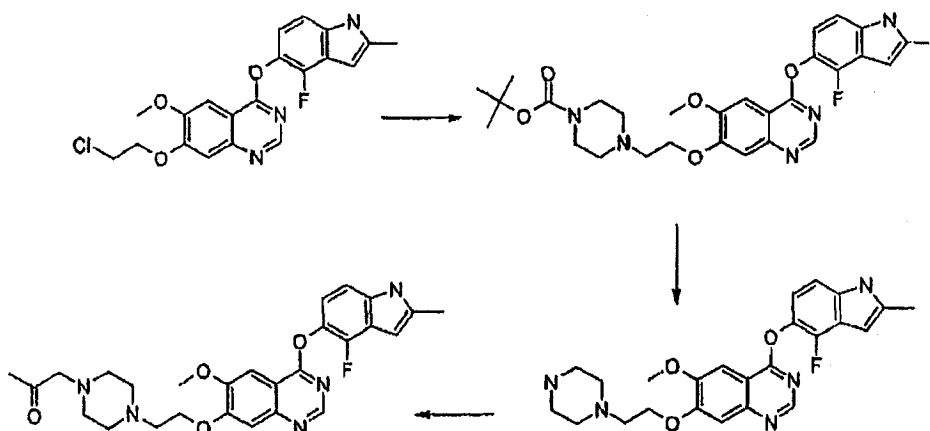
[0733] 于 0℃将 TFA (8ml) 加入到 7-{2-[4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基]乙氧基}-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉 (2.75g) 的二氯甲烷 (30ml) 溶液中,并在该温度下搅拌反应混合物 1 小时,然后在冷浴 (~ 20℃) 中真空浓缩。向残留物中加入冷水,并用 1N 氢氧化钠调节 pH 至 10.5。用二氯甲烷萃取几次后,合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩,得到白色固体 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-7-[2-(哌嗪-1-基)乙氧基]喹唑啉 (1.8g)。

[0734] Mass Spectrum: $M+H^+$ 434

[0735] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.40 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0736] 实施例 14

[0737]



[0738] 用类似于实施例 13 中所描述的方法,将 4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基-7-[2-(哌嗪-1-基)乙氧基]喹唑啉 (0.15g) 与氯丙酮 (0.034ml)

反应,后处理及纯化后,得到米黄色固体 7-{2-[4-(乙酰基甲基)哌嗪-1-基]乙氧基}-4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉 (0.10g)。

[0739] Mass Spectrum: $M+H^+$ 508

[0740] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.10 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 3.15 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0741] 起始原料按下法制备:

[0742] 用类似于实施例 7 中所描述的方法,将按实施例 10 中的描述制备的 7-(2-氯乙氧基)-4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉 (2.5g) 与 1-哌嗪甲酸叔丁基酯 (2.3g)、碘化钾 (1.6g) 和碳酸钾 (0.4g) 反应,后处理及纯化后,得到固体 7-{2-[4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基]乙氧基}-4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉 (3.0g)。

[0743] Mass Spectrum: $M+H^+$ 552

[0744] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 3.35 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

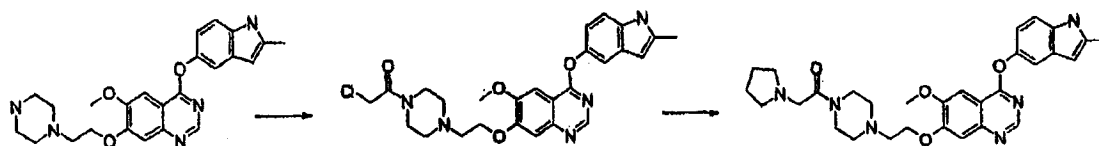
[0745] 用类似于实施例 13 中所描述的方法,将 7-{2-[4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基]乙氧基}-4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉 (3.0g) 与 TFA (8.5ml) 反应,后处理及纯化后,得到白色固体 4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基-7-[2-(哌嗪-1-基)乙氧基]喹唑啉 (1.8g)。

[0746] Mass Spectrum: $M+H^+$ 452

[0747] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.40 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0748] 实施例 15

[0749]



[0750] 搅拌 7-{2-[4-(氯乙酰基)哌嗪-1-基]乙氧基}-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉 (0.130g)、吡咯烷 (0.04ml)、碘化钾 (0.01g) 和 DMF (3.5ml) 的混合物,并于 80°C 加热 1 小时。将该混合物冷却至室温,真空蒸发溶剂,残留物经硅胶柱层析纯化,用极性逐渐增加的溶剂混合物洗脱,开始用二氯甲烷,最后用二氯甲烷/氨饱和的甲醇 (3.5M) (95/5)。蒸发溶剂,得到泡沫状物,用乙醚研磨,得到浅黄色固体 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-7-[2-[4-(吡咯烷-1-基)乙酰基]哌嗪-1-基]乙氧基喹唑啉 (0.09g),过滤收集,真空干燥。

[0751] Mass Spectrum: $M+H^+$ 545

[0752] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.70 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (m, 8H), 2.80 (t, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H),

7. 25 (s, 1H), 7. 30 (d, 1H), 7. 40 (s, 1H), 7. 60 (s, 1H), 8. 50 (s, 1H)

[0753] 起始原料按下法制备：

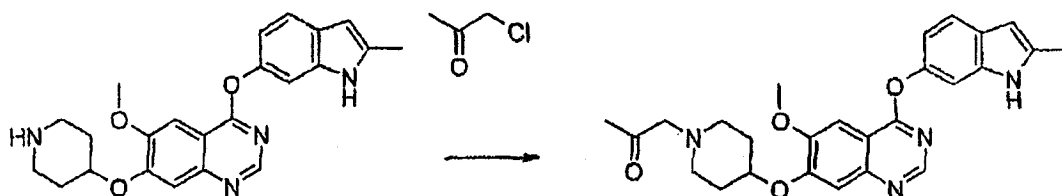
[0754] 将氯乙酰氯 (0. 09ml) 滴加到按实施例 13 中的描述制备的 6- 甲氧基 -4-[(2- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基) 氧基] -7-[2-(哌嗪 -1- 基) 乙氧基] 喹唑啉 (0. 45g) 和 PS-DIEA 树脂 (0. 66g) 的二氯甲烷 (15ml) 溶液中。室温 1 小时后, 加入甲醇, 并过滤反应混合物。真空蒸发除去溶剂, 残留物用乙醚研磨, 过滤, 干燥, 得到固体 7-{2-[4-(氯乙酰基) 哌嗪 -1- 基] 乙氧基} -6- 甲氧基 -4-[(2- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基) 氧基] 喹唑啉 (0. 36g)。

[0755] Mass Spectrum: $M+H^+$ 510 and 512

[0756] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2. 40 (s, 3H), 2. 55 (m, 2H), 2. 60 (m, 2H), 2. 85 (t, 2H), 3. 50 (m, 4H), 4. 00 (s, 3H), 4. 35 (t, 2H), 4. 40 (s, 2H), 6. 15 (s, 1H), 6. 90 (d, 1H), 7. 25 (s, 1H), 7. 30 (d, 1H), 7. 40 (s, 1H), 7. 60 (s, 1H), 8. 50 (s, 1H)

[0757] 实施例 16

[0758]



[0759] 用类似于实施例 1 中所描述的方法, 将 6- 甲氧基 -4-[(2- 甲基 -1H- 吡啶 -6- 基) 氧基] -7-[(哌啶 -4- 基) 氧基] 喹唑啉 (0. 25g) 与氯丙酮 (0. 054ml) 反应, 后处理及纯化后, 得到白色固体 7-{[1-(乙酰基甲基) 哌啶 -4- 基] 氧基} -6- 甲氧基 -4-[(2- 甲基 -1H- 吡啶 -6- 基) 氧基] 喹唑啉 (0. 21g)。

[0760] Mass Spectrum: $M+H^+$ 461

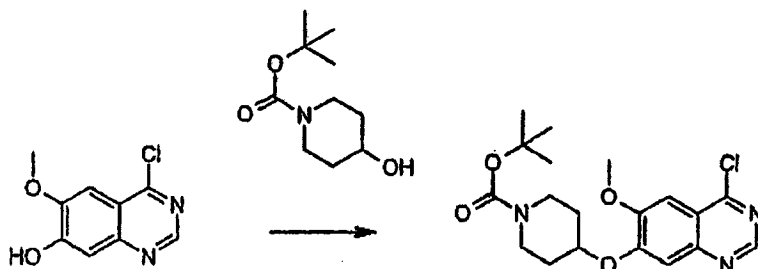
[0761] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1. 75 (m, 2H), 2. 05 (m, 2H), 2. 10 (s, 3H), 2. 35 (m, 2H), 2. 40 (s, 3H), 2. 75 (m, 2H), 3. 20 (s, 2H), 3. 95 (s, 3H), 4. 75 (s, 1H), 6. 15 (s, 1H), 6. 8 (d, 1H), 7. 15 (s, 1H), 7. 40 (m, 2H), 7. 6 (s, 1H), 8. 50 (s, 1H)

[0762] 元素分析: 实测值 C 67. 74 ;H 6. 28 ;N 11. 66 ;

[0763] $C_{26}H_{28}N_4O_4 \cdot 0.1$ 乙醚 理论值 C 67. 76 ;H 6. 25 ;N 11. 97 % ;

[0764] 起始原料按下法制备：

[0765]

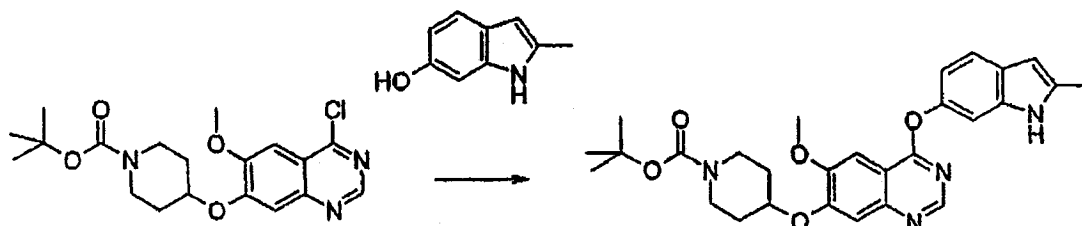


[0766] 将按实施例 1 中的描述制备的 4- 氯 -7- 羟基 -6- 甲氧基喹唑啉 (11. 5g) 的二氯甲烷 (250ml) 悬浮液用三苯基膦 (21. 5g)、1-(叔丁氧羰基) -4- 羟基哌啶 (13. 2g) 及偶氮二甲酸二叔丁酯 (19g) 处理, 并室温搅拌该混合物过夜。将粗反应混合物浓缩至三分之一, 并上硅胶柱, 用乙酸乙酯 / 石油醚 (35/65) 为溶剂洗脱。合并相关组分, 并真空蒸发, 得到

白色固体 7-[[1-(叔丁氧羰基)-哌啶-4-基]氧基]-4-氯-6-甲氧基喹唑啉 (20g)。

[0767] ^1H NMR Spectrum : (DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.95 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)

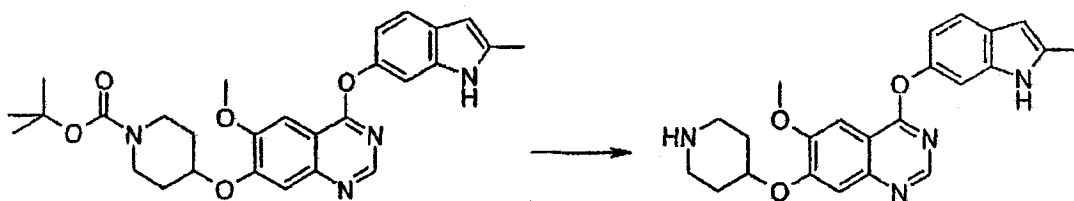
[0768]



[0769] 将 7-[[1-(叔丁氧羰基)-哌啶-4-基]氧基]-4-氯-6-甲氧基喹唑啉 (5g) 溶于 DMF (100ml)。加入 6-羟基-2-甲基吲哚 (2.3g) (Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, 187) 及碳酸钾 (2.6g), 该混合物于 90℃ 加热 3 小时。过滤除去固体, 滤液真空浓缩至干。残留物经硅胶柱层析纯化, 用极性逐渐增加的溶剂混合物洗脱, 开始用乙酸乙酯/石油醚 (1/1), 最后用 (75/25)。蒸发溶剂, 得到黄色泡沫状 7-[[1-(叔丁氧羰基)-哌啶-4-基]氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吲哚-6-基)氧基]喹唑啉 (5.4g)。

[0770] ^1H NMR Spectrum : (DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.90 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0771]

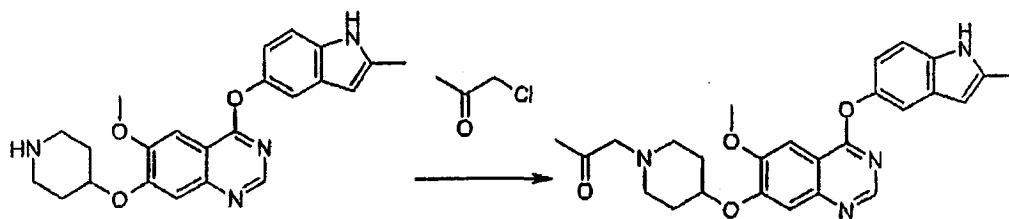


[0772] 将 7-[[1-(叔丁氧羰基)-哌啶-4-基]氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吲哚-6-基)氧基]喹唑啉 (1g) 溶于二氯甲烷 (5ml) 中, 并在冰浴中冷却。加入 TFA (2.5ml), 并在该温度下搅拌反应混合物 35 分钟。过滤除去挥发性物质, 并将残留物溶于冰冷冷却的水中。用 2N 氢氧化钠调节 pH 至 12, 并用二氯甲烷萃取两次。合并的萃取液依次用水和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 真空蒸发溶剂, 得到固体泡沫状 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吲哚-6-基)氧基]-7-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉 (0.765g)。

[0773] ^1H NMR Spectrum : (DMSO- d_6) 1.55 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H)

[0774] 实施例 17

[0775]



[0776] 用类似于实施例 1 中所描述的方法,将 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-7-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉 (0.25g) 与氯丙酮 (0.054ml) 反应,后处理及纯化后,得到 7-{[1-(乙酰基甲基)哌啶-4-基]氧基}-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉 (0.216g)。

[0777] Mass Spectrum: $M+H^+$ 461

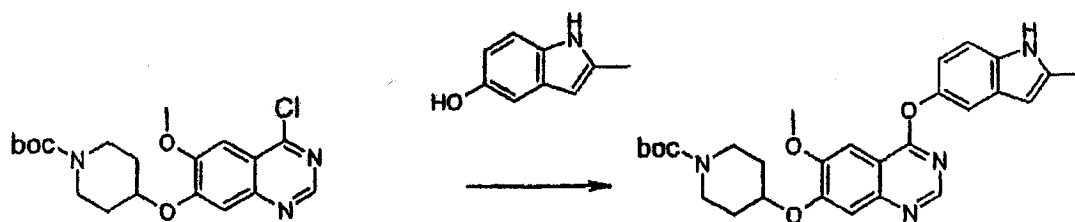
[0778] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.75 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0779] 元素分析: 实测值 C 67.79; H 5.99; N 12.07;

[0780] $C_{26}H_{28}N_4O_4$ 理论值 C 67.81; H 6.13; N 12.17%;

[0781] 起始原料按下法制备:

[0782]

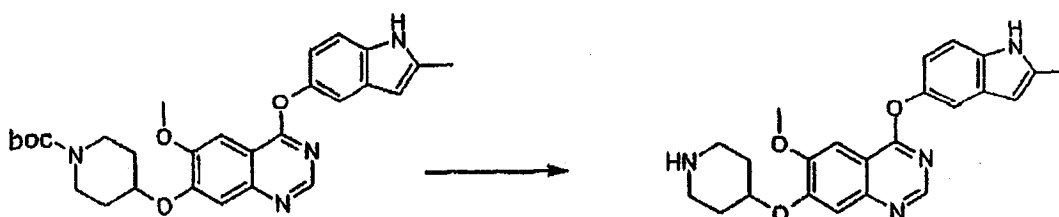


[0783] 用类似于实施例 16 中所描述的方法,将按实施例 16 中的描述制备的 7-{[1-(叔丁氧羰基)-哌啶-4-基]氧基}-4-氯-6-甲氧基喹唑啉 (5g) 与 5-羟基-2-甲基吡啶 (2.3g) 反应,后处理及纯化后,得到 7-{[1-(叔丁氧羰基)-哌啶-4-基]氧基}-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉 (2.3g)。

[0784] Mass Spectrum: $M+H^+$ 505

[0785] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.90 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0786]

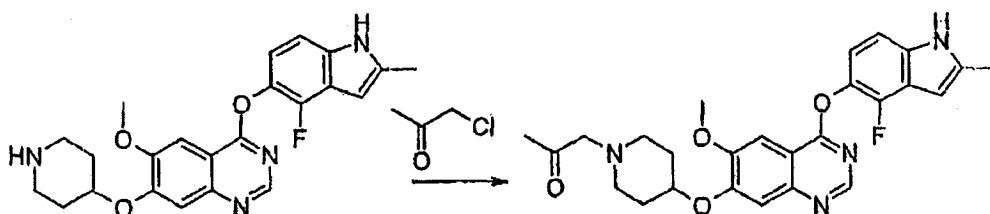


[0787] 用类似于实施例 16 中所描述的方法,将 7-{[1-(叔丁氧羰基)-哌啶-4-基]氧基}-6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]喹唑啉 (2.3g) 与 TFA (7ml) 反应,后处理及纯化后,得到 6-甲氧基-4-[(2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-7-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉 (1.6g)。

[0788] 质谱: $M+H^+$ 405

[0789] 实施例 18

[0790]



[0791] 用类似于实施例 1 中所描述的方法,将 4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基-7-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉 (0.18g) 与氯丙酮 (0.038ml) 反应,后处理及纯化后,得到 7-[[1-(乙酰基甲基)哌啶-4-基]氧基]-4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉 (0.14g)。

[0792] Mass Spectrum: $M+H^+$ 479

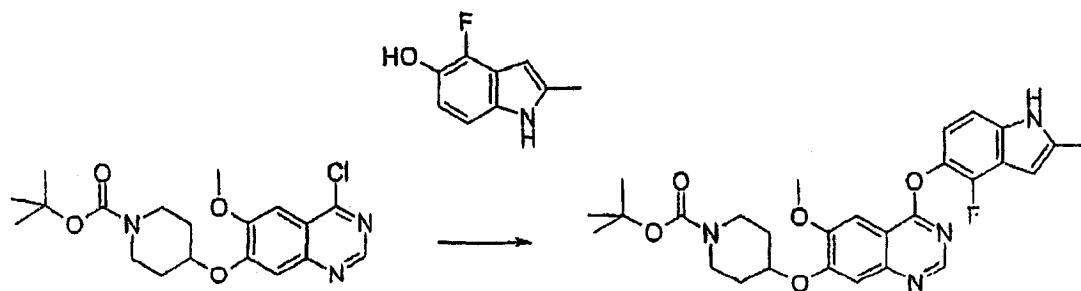
[0793] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.75 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0794] 元素分析: 实测值 C 65.04; H 5.55; N 11.53;

[0795] $C_{26}H_{27}N_4O_4F$: 理论值 C 65.26; H 5.69; N 11.71%;

[0796] 起始原料按下法制备:

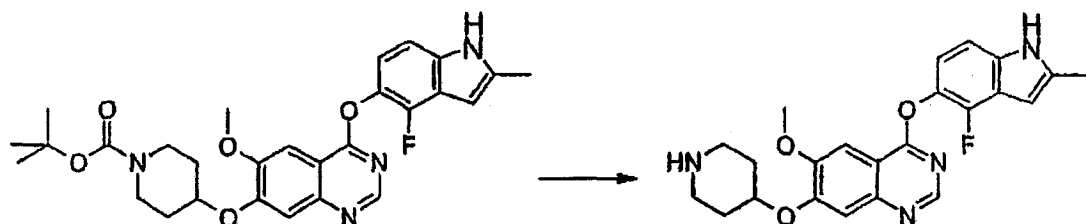
[0797]



[0798] 用类似于实施例 16 中所描述的方法,将按实施例 16 中的描述制备的 7-[[1-(叔丁氧羰基)-哌啶-4-基]氧基]-4-氯-6-甲氧基喹唑啉 (3g),与按 WO 00/47212 中描述的任何方法 (特别参见其中的实施例 237) 制备的 4-氟-5-羟基-2-甲基吡啶 (1.4g) 反应,后处理及纯化后,得到 7-[[1-(叔丁氧羰基)-哌啶-4-基]氧基]-4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉 (1.76g)。

[0799] 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.90 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0800]



[0801] 用类似于实施例 16 中所描述的方法,将 7-[[1-(叔丁氧羰基)-哌啶-4-基]氧基]-4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基喹唑啉 (1.7g) 与 TFA (5ml) 反应,后处理及纯化后,得到 4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基-7-[(哌

啶-4-基)氧基]喹唑啉(1.2g)。

[0802] 质谱: $M+H^+$ 423

[0803] 实施例 19

[0804] 下面举例说明在人中用于治疗或预防的、含式 I 化合物或其药学上可接受盐(下文中的化合物 X)的代表性药物剂型:

[0805] (a) 片剂 I mg/片

[0806] 化合物 X 100

[0807] 乳糖 Ph. Eur 182.75

[0808] 交联羧甲基纤维素钠 12.0

[0809] 玉米淀粉浆(5% w/v 浆) 2.25

[0810] 硬脂酸镁 3.0

[0811] (b) 片剂 II mg/片

[0812] 化合物 X 50

[0813] 乳糖 Ph. Eur 223.75

[0814] 交联羧甲基纤维素钠 6.0

[0815] 玉米淀粉 15.0

[0816] 聚乙烯吡咯烷酮(5% w/v 浆) 2.25

[0817] 硬脂酸镁 3.0

[0818] c) 片剂 III mg/片

[0819] 化合物 X 1.0

[0820] 乳糖 Ph. Eur 93.25

[0821] 交联羧甲基纤维素钠 4.0

[0822] 玉米淀粉浆(5% w/v 浆) 0.75

[0823] 硬脂酸镁 1.0

[0824] (d) 胶囊剂 mg/胶囊

[0825] 化合物 X 10

[0826] 乳糖 Ph. Eur 488.5

[0827] 硬脂酸镁 1.5

[0828] (e) 注射剂 I (50mg/ml)

[0829] 化合物 X 5.0% w/v

[0830] 1M 氢氧化钠溶液 15.0% v/v

[0831] 0.1M 盐酸

[0832] (调节 pH 至 7.6)

[0833] 聚乙二醇 400 4.5% w/v

[0834] 加注射用水至 100%

[0835] (f) 注射剂 II (10mg/ml)

[0836] 化合物 X 1.0% w/v

[0837] 磷酸钠 BP 3.6% w/v

[0838] 0.1M 氢氧化钠溶液 15.0% v/v

- [0839] 加注射用水至 100%
- [0840] (g) 注射剂 III (1mg/ml, 缓冲至 pH6)
- [0841] 化合物 X 0.1% w/v
- [0842] 磷酸钠 BP 2.26% w/v
- [0843] 柠檬酸 0.38% w/v
- [0844] 聚乙二醇 400 3.5% w/v
- [0845] 加注射用水至 100%
- [0846] 注

[0847] 上述制剂可通过制药领域众所周知的常规方法获得。片剂 (a)-(c) 可通过常规方法包肠溶衣, 例如提供邻苯二甲酸醋酸纤维素的包衣。