

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580011909.6

[51] Int. Cl.

C07D 215/54 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 4 月 4 日

[11] 公开号 CN 1942445A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 11/06 (2006.01)

[22] 申请日 2005.2.7

[21] 申请号 200580011909.6

[30] 优先权

[32] 2004.2.10 [33] SE [31] 0400284-6

[86] 国际申请 PCT/SE2005/000156 2005.2.7

[87] 国际公布 WO2005/075429 英 2005.8.18

[85] 进入国家阶段日期 2006.10.8

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 L·戴维 J·贾斯塔夫森

K·拉维特茨 T·穆西

A·尼斯蒂迪斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李连涛

权利要求书 34 页 说明书 103 页 按照条约第 19 条的
修改 29 页

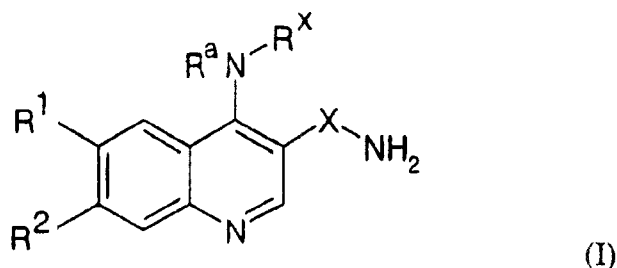
[54] 发明名称

作为 JACK3 激酶调节剂的新的喹啉-甲酰胺
类化合物

[57] 摘要

本发明涉及新的为 JAK3 激酶抑制剂的化合物、其制备方法以及含有所述化合物的药用组合物。式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X 是 -CHOH 或 -C=O。

1.一种式(I)化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中:

X 是-CHOH 或-C=O;

R^1 和 R^2 可以相同或不同, 代表硝基、氰基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、羟基、芳基、 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、

$Y(CR^3_2)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOCOR^6$,

或者 R^1 和 R^2 连接在一起为-OCH₂O-或-OCH₂CH₂O-;

R^3 基团独立是氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基或者卤素;

p 是 0、1、2、3、4 或 5;

Y 是氧、CH₂、-OSO₂-或 NR⁷;

R^4 和 R^5 各自独立代表氢或选自下列的基团: C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、-CO-(C_1 - C_8)烷基、-CO-(C_1 - C_8)环烷基、-SO₂-(C_1 - C_8)烷基、-CO-(C_1 - C_8)烷氧基、-CO-NR⁷-(C_1 - C_8)烷基、 C_3 - C_8 环烷基, 所述基团各自可被一或多个羟基、氰基、-CONH₂ 或-CO-(C_1 - C_8)烷氧基任选取代, 或者 R^4 和 R^5 与其连接的氮原子一起形成 4-7 元、饱和或芳族杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身可被至少一个选自羟基、 C_1 - C_8 烷基、=O、 C_1 - C_8 烷氧基或(C_1 - C_8 烷氧基)-CO-的取代基任选取代, 或者 R^4 和 R^5 中之一为氢或 C_1 - C_8 烷基, 而另一个是任选含有另外的氧、硫或氮原子的 5-或 6-元杂环环系;

R^6 是氢、 C_1 - C_8 烷基(本身任选被一或多个羟基、氰基、卤素或氨基取代)、苯基、苄基、-CO(C_1 - C_8)烷基或饱和单环的 4-7 元环, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 该环本身可被至少一

个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 $=O$ 、 C_1 - C_8 烷基-CO-或(C_1 - C_8 烷氧基)-CO-的取代基任选取代, 其中任何 C_1 - C_8 烷基任选被一或多个羟基、氰基、卤素或氨基取代;

R^7 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^a 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^x 选自 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基或包含一或多个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和单环的 4-7 元环, 其中任何 C_3 - C_8 环烷基或饱和单环的 4-7 元环被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素、 $-CONH_2$ -、 C_1 - C_8 烷基、(C_1 - C_8 烷基)CO-、 C_1 - C_8 烷氧基或(C_1 - C_8 烷氧基)-CO-的基团任选取代, 并且任何 C_1 - C_8 烷基、(C_1 - C_8 烷基)CO-、 C_1 - C_8 烷氧基或(C_1 - C_8 烷氧基)-CO-基团本身被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素或苯基的取代基任选取代; 或者 R^x 是基团 Ar;

Ar 选自苯基、四氢化萘基、吲哚基、吡啶基、二氢化茛基、1-氧代-2,3-二氢化茛基、吡啶基、二氢异喹啉基、氧代二氢异喹啉基、四氢异喹啉基或氧代四氢异喹啉基, 其各自可被一或多个可以相同或不同的选自下列的基团任选取代: 卤素、羟基、氰基、 C_1 - C_8 烷氧基、 CO_2R^8 、 $CONR^9R^{10}$ 、 C_1 - C_8 烷基- NR^8 - C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基- $CONR^8$ - C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基- $CONR^9R^{10}$ 、 NR^8COC_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷硫基、 C_1 - C_8 烷基(本身被一或多个羟基、叠氮基或氰基或氟原子任选取代)、 C_1 - C_8 烷基- $NR^{11}R^{12}$ 、 C_1 - C_8 烷基- OR^{12} 、 C_1 - C_8 烷基- SR^{12} ;

R^8 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^9 和 R^{10} 各自独立是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^{11} 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^{12} 是氢或选自 C_1 - C_8 烷基、 $-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-CO-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-SO_2-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 的基团;

n 是 0-5 之间;

R^{13} 基团独立是氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基、羟基(C_1 - C_8)烷基、氨基或卤素;

R^{14} 是氢或选自下列的基团: $-NR^{15}R^{16}$ 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_4 链烯基、 C_2-C_4 炔基、 $-COOH$ 、 $-S(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-SO(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-CO(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-CO-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 或者饱和或不饱和的 4-10 元环, 该环任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 所述基团各自可被一或多个选自下列的基团任选取代: 羟基、 C_1-C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、羟基(C_1-C_8 烷基)、 C_1-C_8 烷基、硝基、 $-CONH_2$ 任选取代)、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 羟基烷基、 $-C=O$ 、氰基、氨基、硝基、卤素、 C_1-C_8 烷基磺酰基或氨基磺酰基或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子;

或者 R^{11} 和 R^{12} 与其连接的氮原子一起形成 4-10 元饱和或不饱和的杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身可被一或多个羟基、羟基(C_1-C_8 烷基)、 C_1-C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、(C_1-C_8 烷基)、 C_1-C_8 烷基、硝基、 $-CONH_2$ 基团任选取代)、硝基、氰基、 $-CONH_2$ 、氨基、 $=O$ 或 $-COOH$ 基团或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 并且可被一或多个选自 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基或(C_1-C_8 烷基)- $CO-$ 的取代基任选取代; 以及

R^{15} 和 R^{16} 可以相同或不同, 代表氢、 C_1-C_8 烷基、 $-CONH_2$ 或 $-C(NH_2)=NH$;

前提是, 当

R^x 是 Ar, X 是 $-CO$, 且 R^1 和 R^2 独立是硝基、氰基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基、羟基、芳基、 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 、 $-CH_2(CH_2)_pOCOR^6$, 或者 R^1 和 R^2 连接在一起为 $-OCH_2O-$ 或 $-OCH_2CH_2O-$,

其中 R^3 基团各自独立是氢、 C_1-C_8 烷基、羟基或者卤素,

R^4 和 R^5 各自独立代表氢或 C_1 - C_8 烷基, 或者 R^4 和 R^5 与其连接的氮原子一起形成未取代的 4-7 元饱和或芳族杂环环系, 该环系任选含有另外的氧、硫或 NR^6 基团, 或者 R^4 和 R^5 中之一为氢或 C_1 - C_8 烷基, 而另一个是任选含有另外的氧、硫或氮原子的 5-或 6-元杂环环系;

以及 R^6 选自氢、 $(C_1$ - $C_8)$ 烷基、 $-CO(C_1$ - $C_8)$ 烷基、羟基取代的 $(C_1$ - $C_8)$ 烷基、卤素取代的 $(C_1$ - $C_8)$ 烷基、苯基或苄基时,

则

Ar 选自二氢异喹啉基、氧代二氢异喹啉基、四氢异喹啉基或氧代四氢异喹啉基, 其各自可任选被取代,

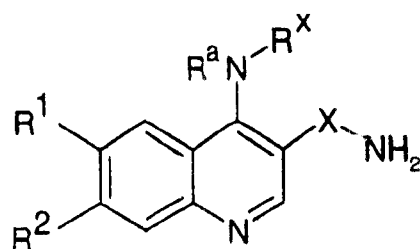
或者 Ar 是被至少一个选自下列取代基取代的苯基: 叠氮基取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基- $NR^{11}R^{12}$ 、 C_1 - C_8 烷基- OR^{12} 或 C_1 - C_8 烷基- SR^{12} ,

其中 R^{12} 选自 $-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-CO-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-SO_2-(CR^{13}_2)_nR^{14}$,

或者 R^{11} 和 R^{12} 与其连接的氮原子一起形成 4-10 元饱和或不饱和的杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身被一或多个羟基、羟基 $(C_1$ - $C_8)$ 烷基、 C_1 - C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、 $(C_1$ - C_8 烷基)、 C_1 - C_8 烷基、硝基、 $-CONH_2$ 基团任选取代)、硝基、氰基、 $-CONH_2$ 、氨基、 $=O$ 或 $-COOH$ 基团或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 并且可被一或多个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基或 $(C_1$ - C_8 烷氧基)- CO -的取代基任选取代,

前提是 Ar 不是被一或多个选自下列基团取代的苯基: C_1 - C_8 烷基- NR^{11} - C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基- O - C_1 - C_8 烷基或 C_1 - C_6 烷酰基氧基 C_1 - C_6 烷基。

2. 一种式(Ia)化合物:



(Ia)

或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中：

X 是 -CHOH 或 -C=O；

R^1 和 R^2 中之一代表硝基、氰基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、羟基、芳基、 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOCOR^6$ ，

或者 R^1 和 R^2 连接在一起为 -OCH₂O- 或 -OCH₂CH₂O-；

R^3 基团独立是氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基或者卤素；

p 是 0、1、2、3、4 或 5；

Y 是氧、CH₂、-OSO₂- 或 NR⁷；

R^4 和 R^5 各自独立代表氢或选自下列的基团： C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、-CO-(C_1 - C_8)烷基、-CO-(C_1 - C_8)环烷基、-SO₂-(C_1 - C_8)烷基、-CO-(C_1 - C_8)烷氧基、-CO-NR⁷(C_1 - C_8)烷基、 C_3 - C_8 环烷基，所述基团各自可被一或多个羟基、氰基、-CONH₂ 或 -CO-(C_1 - C_8)烷氧基任选取代，或者 R^4 和 R^5 与其连接的氮原子一起形成 4-7 元、饱和或芳族杂环环系，该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子，该环本身可被至少一个选自羟基、 C_1 - C_8 烷基、=O、 C_1 - C_8 烷氧基或 (C_1 - C_8 烷氧基)-CO- 的取代基任选取代，或者 R^4 和 R^5 中之一为氢或 C_1 - C_8 烷基，而另一个是任选含有另外的氧、硫或氮原子的 5-或 6-元杂环环系；

R^6 是氢、 C_1 - C_8 烷基(本身任选被一或多个羟基、氰基、卤素或氨基取代)、苯基、苄基、-CO(C_1 - C_8)烷基或饱和单环的 4-7 元环，该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子，该环本身可被至少一个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、=O、 C_1 - C_8 烷基-CO- 或 (C_1 - C_8 烷氧基)-CO- 的取代基任选取代，其中任何 C_1 - C_8 烷基任选被一或多个羟

基、氰基、卤素或氨基取代;

R^7 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^a 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^x 选自 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基或包含一或多个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和单环的 4-7 元环, 其中任何 C_3 - C_8 环烷基或饱和单环的 4-7 元环被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素、 $-\text{CONH}_2$ 、 C_1 - C_8 烷基、 $(C_1$ - C_8 烷基) $\text{CO}-$ 、 C_1 - C_8 烷氧基或 $(C_1$ - C_8 烷氧基)- $\text{CO}-$ 的基团任选取代, 并且任何 C_1 - C_8 烷基、 $(C_1$ - C_8 烷基) $\text{CO}-$ 、 C_1 - C_8 烷氧基或 $(C_1$ - C_8 烷氧基)- $\text{CO}-$ 基团本身被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素或苯基的取代基任选取代; 或者 R^x 是基团 Ar;

Ar 选自苯基、四氢化萘基、吲哚基、吡啶基、二氢化茛基、1-氧代-2,3-二氢化茛基、吡啶基、二氢异喹啉基、氧代二氢异喹啉基、四氢异喹啉基或氧代四氢异喹啉基, 其各自可被一或多个可以相同或不同的选自下列的基团任选取代: 卤素、羟基、氰基、 C_1 - C_8 烷氧基、 CO_2R^8 、 CONR^9R^{10} 、 C_1 - C_8 烷基- NR^8 - C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基- CONR^8 - C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基- CONR^9R^{10} 、 NR^8COC_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基(本身被一或多个羟基、叠氮基或氰基或氟原子任选取代)、 C_1 - C_8 烷基- $\text{NR}^{11}R^{12}$ 、 C_1 - C_8 烷基- OR^{12} 、 C_1 - C_8 烷基- SR^{12} ;

R^8 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^9 和 R^{10} 各自独立是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^{11} 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^{12} 是氢或选自 C_1 - C_8 烷基、 $-(\text{CR}^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-\text{CO}(\text{CR}^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CR}^{13}_2)_nR^{14}$ 的基团;

n 是 0-5;

R^{13} 基团独立是氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基、羟基(C_1 - C_8)烷基、氨基或卤素;

R^{14} 是氢或选自下列的基团: $-\text{NR}^{15}R^{16}$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_4 链烯基、 C_2 - C_4 炔基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(C_1$ - C_8 烷基)、 $-\text{SO}(C_1$ - C_8 烷基)、 $-\text{CONR}^{15}R^{16}$ 、

-CO(C₁-C₈烷基)、-CO-O-(C₁-C₈烷基)或者饱和或不饱和的 4-10 元环, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 所述基团各自可被一或多个选自下列的基团任选取代: 羟基、C₁-C₈烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、羟基(C₁-C₈烷基)、C₁-C₈烷基、硝基、-CONH₂基团任选取代)、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈羟基烷基、-C=O、氰基、氨基、硝基、卤素、C₁-C₈烷基磺酰基或氨基磺酰基或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子;

或者 R¹¹ 和 R¹² 与其连接的氮原子一起形成一个 4-10 元饱和或不饱和的杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身可被一或多个羟基、羟基(C₁-C₈烷基)、C₁-C₈烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、羟基(C₁-C₈烷基)、C₁-C₈烷基、硝基、-CONH₂基团任选取代)、硝基、氰基、-CONH₂、氨基、=O 或 -COOH 基团或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 并且可被一或多个选自 C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基或(C₁-C₈烷氧基)-CO-的取代基任选取代; 以及

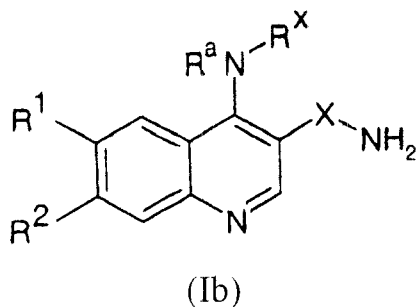
R¹⁵ 和 R¹⁶ 可以相同或不同, 代表氢、C₁-C₈烷基、-CONH₂ 或 -C(NH₂)=NH;

以及 R¹ 和 R² 中的另一个是 Y(CR³₂)_pNR⁴R⁵、Y(CR³₂)_pCONR⁴R⁵、Y(CR³₂)_pCO₂R⁶、Y(CR³₂)_pOR⁶、Y(CR³₂)_pR⁶ 或 Y(CR³₂)_pOCOR⁶,

其中至少一个 R³ 是 C₁-C₈烷氧基, 或者 R⁴ 和 R⁵ 中之一选自任选取代的 -CO-(C₁-C₈)烷基、-CO(C₁-C₈)环烷基、-SO₂-(C₁-C₈)烷基、-CO-(C₁-C₈)烷氧基、-CO-NR⁷(C₁-C₈)烷基或 C₃-C₈环烷基, 或者 R⁴ 和 R⁵ 与其连接的氮原子一起形成取代的 4-7 元饱和或芳族杂环环系, 该环系任选含有另外的氧、硫或 NR⁶ 基团, 或者 R⁶ 选自 -CO(C₁-C₈)烷基或任选取代的饱和单环的 4-7 元环, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧

和硫的杂原子, 并且该环可被至少一个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 $=O$ 、 C_1 - C_8 烷基-CO-或(C_1 - C_8 烷基)-CO-任选取代, 其中任何 C_1 - C_8 烷基被一或多个羟基、氰基、卤素或氨基任选取代。

3. 一种式(Ib)化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中:

X 是-CHOH 或-C=O;

R^1 和 R^2 可以相同或不同, 代表硝基、氰基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、羟基、芳基、 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、

$Y(CR^3_2)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOCOR^6$,

或者 R^1 和 R^2 连接在一起为-OCH₂O-或-OCH₂CH₂O-;

R^3 独立是氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基或者卤素;

p 是 0、1、2、3、4 或 5;

Y 是氧、CH₂、-OSO₂-或 NR⁷;

R^4 和 R^5 各自独立代表氢或选自下列的基团: C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、-CO-(C_1 - C_8)烷基、-CO-(C_1 - C_8)环烷基、-SO₂-(C_1 - C_8)烷基、-CO-(C_1 - C_8)烷氧基、-CO-NR⁷(C_1 - C_8)烷基、 C_3 - C_8 环烷基, 所述基团各自可被一或多个羟基、氰基、-CONH₂ 或-CO-(C_1 - C_8)烷氧基任选取代, 或者 R^4 和 R^5 与其连接的氮原子一起形成 4-7 元、饱和或芳族杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身被至少一个选自羟基、 C_1 - C_8 烷基、 $=O$ 、 C_1 - C_8 烷氧基或(C_1 - C_8 烷氧基)-CO-的取代基任选取代, 或者 R^4 和 R^5 中之一为氢或 C_1 - C_8 烷基, 而另一个是任选含有另外的氧、硫或氮原子的 5-或 6-元杂环环系;

R^6 是氢、 C_1 - C_8 烷基(本身任选被一或多个羟基、氰基、卤素或氨

基取代)、苯基、苄基、-CO(C₁-C₈)烷基或饱和单环的 4-7 元环, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 该环本身被至少一个选自 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、=O、C₁-C₈ 烷基-CO-或(C₁-C₈ 烷氧基)-CO-的取代基任选取代, 其中任何 C₁-C₈ 烷基任选被一或多个羟基、氰基、卤素或氨基取代;

R⁷ 是氢或 C₁-C₈ 烷基;

R^a 是氢或 C₁-C₈ 烷基;

R^x 选自 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 环烷基或包含一或多个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和单环的 4-7 元环, 其中任何 C₃-C₈ 环烷基或饱和单环的 4-7 元环被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素、-CONH₂-, C₁-C₈ 烷基、(C₁-C₈ 烷基)CO-, C₁-C₈ 烷氧基或(C₁-C₈ 烷氧基)-CO-的基团任选取代, 并且任何 C₁-C₈ 烷基、(C₁-C₈ 烷基)-CO-, C₁-C₈ 烷氧基或(C₁-C₈ 烷氧基)-CO-本身被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素或苯基的取代基任选取代; 或者 R^x 是基团 Ar:

Ar 选自二氢异喹啉基、氧代二氢异喹啉基、四氢异喹啉基或氧代四氢异喹啉基, 其各自可被一或多个可以相同或不同的选自下列的基团任选取代: 卤素、羟基、氰基、C₁-C₈ 烷氧基、CO₂R⁸、CONR⁹R¹⁰、C₁-C₈ 烷基-NR⁸-C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷基-CONR⁸-C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷基-CONR⁹R¹⁰、NR⁸COC₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷基硫基、C₁-C₈ 烷基(本身被一或多个羟基、叠氮基或氰基或氟原子任选取代)、C₁-C₈ 烷基-NR¹¹R¹²、C₁-C₈ 烷基-OR¹²、C₁-C₈ 烷基-SR¹²;

或者 Ar 是被至少一个选自下列的取代基取代的苯基: 叠氮基取代的 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷基-NR¹¹R^{12a}、C₁-C₈ 烷基-OR^{12a}、C₁-C₈ 烷基-SR^{12a},

其中 R^{12a} 选自-(CR¹³₂)_nR¹⁴、-CO-(CR¹³₂)_nR¹⁴、-SO₂-(CR¹³₂)_nR¹⁴;

R⁸ 是氢或 C₁-C₈ 烷基;

R⁹ 和 R¹⁰ 各自独立为氢或 C₁-C₈ 烷基;

R¹¹ 是氢或 C₁-C₈ 烷基;

R^{12} 是氢或选自 C_1 - C_8 烷基、 $-(CR^{13})_nR^{14}$ 、 $-\text{CO}-(CR^{13})_nR^{14}$ 、 $-\text{SO}_2-(CR^{13})_nR^{14}$;

n 是 0-5;

R^{13} 独立是氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基、羟基(C_1 - C_8)烷基、氨基或卤素;

R^{14} 是氢或选自下列的基团: $-\text{NR}^{15}R^{16}$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_4 链烯基、 C_2 - C_4 炔基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(C_1\text{-}C_8\text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}(C_1\text{-}C_8\text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONR}^{15}R^{16}$ 、 $-\text{CO}(C_1\text{-}C_8\text{ 烷基})$ 、 $-\text{CO-O}(C_1\text{-}C_8\text{ 烷基})$ 或者饱和或不饱和的 4-10 元环, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 所述基团各自可被一或多个选自下列的基团任选取代: 羟基、 C_1 - C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、羟基(C_1 - C_8 烷基)、 C_1 - C_8 烷基、硝基、 $-\text{CONH}_2$ 基团任选取代)、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 羟基烷基、 $-\text{C}=\text{O}$ 、氰基、氨基、硝基、卤素、 C_1 - C_8 烷基磺酰基或氨基磺酰基或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子;

或者 R^{11} 和 R^{12} 与其连接的氮原子一起形成 4-10 元饱和或不饱和的杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身被一或多个羟基、羟基(C_1 - C_8 烷基)、 C_1 - C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、(C_1 - C_8)烷基、 C_1 - C_8 烷基、硝基、 $-\text{CONH}_2$ 基团任选取代)、硝基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、氨基、 $=\text{O}$ 或 $-\text{COOH}$ 基团或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 并且可被一或多个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基或(C_1 - C_8 烷基)- CO -的取代基任选取代; 以及

R^{15} 和 R^{16} 可以相同或不同, 代表氢、 C_1 - C_8 烷基、 $-\text{CONH}_2$ 或 $\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$;

前提是 Ar 不是被一或多个选自下列取代基取代的苯基: C_1 - C_8 烷

基-NR¹¹-C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基-O-C₁-C₈烷基或C₁-C₆烷酰基氧基C₁-C₆烷基。

4. 根据权利要求1-3中任一项的化合物，其中X是C=O。

5. 根据权利要求1-4中任一项的化合物，其中R^x选自C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基或包含一或多个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和单环的4-7元环，其中任何C₃-C₈环烷基或饱和单环的4-7元环被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素、-CONH₂-、C₁-C₈烷基、(C₁-C₈烷基)-CO-、C₁-C₈烷氧基或(C₁-C₈烷氧基)-CO-的基团任选取代，并且任何C₁-C₈烷基、(C₁-C₈烷基)-CO-、C₁-C₈烷氧基或(C₁-C₈烷氧基)-CO-本身被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素或苯基的取代基任选取代。

6. 根据权利要求1-5中任一项的化合物，其中R^x是包含一或多个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和单环的4-7元环，该环被一或多个C₁-C₈烷基、(C₁-C₈烷基)-CO-、C₁-C₈烷氧基或(C₁-C₈烷氧基)-CO-的基团任选取代，所述基团各自被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素、-CONH₂-、C₁-C₈烷氧基、(C₁-C₈烷氧基)-CO-或苯基的取代基任选取代。

7. 根据权利要求1-4中任一项的化合物，其中R^x是基团Ar。

8. 根据权利要求1或2中任一项的化合物，其中Ar是被一或多个可以相同或不同的选自下列的基团任选取代的苯基：卤素、羟基、氰基、C₁-C₈烷氧基、CO₂R⁸、CONR⁹R¹⁰、C₁-C₈烷基-NR⁸-C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基-CONR⁸-C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基-CONR⁹R¹⁰、NR⁸COC₁-C₈烷基、C₁-C₈烷硫基、C₁-C₈烷基(本身被一或多个羟基、叠氮基或氰基或氟原子任选取代)、C₁-C₈烷基-NR¹¹R¹²、C₁-C₈烷基-OR¹²、C₁-C₈烷基-SR¹²。

9. 根据权利要求3或8的化合物，其中Ar是被至少一个选自下列取代基取代的苯基：叠氮基取代的C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基-NR¹¹R^{12a}、C₁-C₈烷基-OR^{12a}、C₁-C₈烷基-SR^{12a}，其中R^{12a}选自-(CR¹³)_nR¹⁴、-

$\text{CO}(\text{CR}^{13}_2)_n\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CR}^{13}_2)_n\text{R}^{14}$ ，前提是 Ar 不是被一或多个选自下列基团取代的苯基： $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基- NR^{11} - $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基- $\text{O-C}_1\text{-C}_8$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰基氧基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

10. 根据权利要求 9 的化合物，其中 Ar 是被一或多个- $\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 基团取代的苯基。

11. 根据权利要求 10 的化合物，其中 R^{11} 和 R^{12} 与其连接的氮原子一起形成 4-10 元饱和或不饱和的杂环环系，该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子，该环本身可被一或多个羟基、羟基($\text{C}_1\text{-C}_8$)烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代，该环被一或多个羟基、羟基($\text{C}_1\text{-C}_8$)烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、硝基、 $-\text{CONH}_2$ 基团任选取代)、硝基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、氨基、 $=\text{O}$ 或 $-\text{COOH}$ 基团或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代，该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子，并且可被一或多个选自 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基或($\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基)- CO- 的取代基任选取代。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项的化合物，其中 R^1 和 R^2 独立代表 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、 $\text{Y}(\text{CR}^3_2)_p\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{Y}(\text{CR}^3_2)_p\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{Y}(\text{CR}^3_2)_p\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{Y}(\text{CR}^3_2)_p\text{OR}^6$ 、 $\text{Y}(\text{CR}^3_2)_p\text{OCOR}^6$ 、 $\text{Y}(\text{CR}^3_2)_p\text{R}^6$ 。

13. 根据权利要求 12 的化合物，其中 R^1 和 R^2 都是 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基，或者 R^1 和 R^2 中之一是 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基，另一个是 $\text{Y}(\text{CR}^3_2)_p\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{Y}(\text{CR}^3_2)_p\text{OR}^6$ 或 $\text{Y}(\text{CR}^3_2)_p\text{R}^6$ 。

14. 根据权利要求 1 的化合物，所述化合物为：

- (1) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺，
- (2) 6,7-二乙氧基-4-{[2-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺，
- (3) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-(吗啉-4-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺，

- (4) 6,7-二乙氧基-4-{[3-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-甲基苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (5) 4-{[3-(叠氮基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (6) 6,7-二乙氧基-4-{[2-甲基-3-(4H-1,2,4-三唑-4-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (7) 4-{[3-({[4-(氨基磺酰基)苄基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (8) 4-({2-乙基-3-[(1H-1,2,4-三唑-5-基氨基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (9) 4-{[2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (10) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(嘧啶-2-基氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (11) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{(2-羟基环己基)氨基}甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (12) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{(3-噻吩基甲基)氨基}甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (13) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(1H-咪唑-2-基硫代)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (14) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-(硫代吗啉-4-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (15) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{(3-噻吩基甲基)氨基}甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (16) 4-({2-乙基-3-[(4-硝基-1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (17) 4-[(2-乙基-3-{{[4-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (18) 4-({2-乙基-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (19) 1-(3-{[3-(氨基羰基)-6,7-二甲氧基喹啉-4-基]氨基}-2-乙基苄基)-1H-咪唑-4-甲酸,
- (20) 4-({3-[(环戊基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (21) 4-{[2-乙基-3-({[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (22) 4-[(2-乙基-3-{[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (23) 4-({2-乙基-3-[(1,3-噻唑-2-基氨基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (24) 4-[(2-乙基-3-{[(2-羟基丙基)氨基]甲基}苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (25) 4-[(2-乙基-3-{[(2-羟基-2-苯基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (26) 4-{[2-乙基-3-({[4-(甲基磺酰基)苄基]氨基}甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (27) 4-({3-[(苄基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (28) 4-({2-乙基-3-[(3-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (29) 4-({2-乙基-3-[(1H-四唑-5-基氨基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (30) 4-({3-[(5-氨基-1H-四唑-1-基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (31) 4-{[2-乙基-3-({[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (32) 4-{[2-乙基-3-({[(2S)-2-羟基环己基]氨基}甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (33) 4-({2-乙基-3-[(哌啶-4-基氨基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (34) 4-{[2-乙基-3-({[(1R)-1-(羟基甲基)-3-甲基丁基]氨基}甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (35) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (36) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[4-(羟基甲基)哌啶-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (37) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[2-(羟基甲基)哌啶-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (38) 4-{[3-(1,4'-联哌啶-1'-基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (39) 4-[(3-{[4-(氨基羰基)哌啶-1-基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (40) 4-[(3-{[4-(2-氰基苯基)哌嗪-1-基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (41) 4-[(3-{[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (42) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[3-呋喃基甲基]氨基}甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (43) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (44) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(4-羟基哌啶-1-基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (45) 4-{[3-({[2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基-喹啉-3-甲酰胺,

- (46) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-({[2-(2-噻吩基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (47) 4-{{[3-({[(2,5-二甲基-3-呋喃基)甲基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (48) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-({[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (49) 4-{{[3-({[2-(3-氯苯基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (50) 4-{{[3-({[2-(4-氯苯基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (51) 4-{{[3-({[2-(2-氯苯基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (52) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(2-羟基-2-苯基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]-喹啉-3-甲酰胺,
- (53) 4-({3-[(环戊基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (54) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-({[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-喹啉-3-甲酰胺,
- (55) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[4-(2-吗啉-4-基乙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)氨基]-喹啉-3-甲酰胺,
- (56) 4-{{[3-({[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (57) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-[(1,3-噻唑-2-基氨基)甲基]苯基]氨基}-喹啉-3-甲酰胺,
- (58) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-(1,3-噻唑烷-3-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (59) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[2-吡啶-2-基乙基]氨基}甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,

- (60) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(1H-1,2,4-三唑-3-基氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (61) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-({[4-(2-噻吩基)苄基]氨基}甲基)苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (62) 4-({3-({[4-(氨基磺酰基)苄基]氨基}甲基)-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (63) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-({[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]氨基}甲基)苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (64) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-({[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基}甲基)苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (65) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(1-乙基哌啶-3-基)氨基]甲基)苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (66) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (67) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[吡啶-4-基甲基]氨基}甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (68) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[吡啶-3-基甲基]氨基}甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (69) 4-({3-[(苄基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (70) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[2-呋喃基甲基]氨基}甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (71) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[2-甲氧基乙基]氨基}甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (72) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[2-羟基丙基]氨基}甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (73) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-({[4-(1H-吡唑-1-基)苄基]氨基}甲基)苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,

- (74) 4-({3-[(2-[4-(氨基磺酰基)苯基]乙基)氨基]甲基}-2-乙基苯基)氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (75) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (76) 4-[(3-[(4-氯苄基)氨基]甲基)-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (77) 4-[(3-[(1-苄基哌啶-4-基)氨基]甲基)-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (78) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(3-甲氧基苄基)氨基]甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (79) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(4-甲氧基苄基)氨基]甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (80) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({3-(1H-咪唑-1-基)丙基)氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (81) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐),
- (82) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[2-羟基-1-(1H-吡啶-2-基)甲基]乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐),
- (83) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐),
- (84) 6,7-二乙氧基-4-{2-乙基-3-[(2-羟基-1-甲基氨基甲酰基-丙基氨基)-甲基]-苯基氨基}-喹啉-3-甲酰胺,
- (85) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1R,2S)-2-羟基-1-(羟基甲基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (86) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1R,2R)-2-羟基-1-(羟基甲基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (87) N-(3-{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-2-乙基苄基)丝氨酸甲酯双(三氟乙酸盐),

- (88) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({2-羟基-1-(羟基甲基)乙基}氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (89) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({1-(羟基甲基)-3-甲基丁基}氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (90) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{2-吡咯烷-1-基乙基}氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (91) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({(1S,2R)-2-羟基-1-(羟基甲基)丙基}氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (92) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({(1S)-1-(羟基甲基)-3-甲基丁基}氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (93) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({1-(羟基甲基)丁基}氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (94) 4-{3-[(1-氨基甲酰基-2-羟基-丙基氨基)-甲基]-2-乙基-苯基氨基}-6,7-二乙氧基-喹啉-3-甲酰胺,
- (95) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(1R,2R)-2-羟基-1-甲基-2-苯基乙基](甲基)氨基}甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (96) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{2-羟基-1-甲基-2-苯基乙基}氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (97) 4-{3-({2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基乙基}氨基}甲基)-2-乙基苯基}氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (98) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{2-羟基丙基}氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (99) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{2-羟基-1-甲基乙基}氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (100) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{2-羟基乙基}氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (101) 4-[(3-{{2,3-二羟基丙基}氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (102) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({2-(羟基甲基)苯基}氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (103) 4-{{3-({[(1S)-1-苄基-2-羟基乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基}氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐),
- (104) 4-{{3-({2-(二甲氨基)乙基}氨基}甲基)-2-乙基苯基}氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (105) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({4-(甲基磺酰基)苯基}氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (106) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({[(1S)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (107) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(2R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]甲基}苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (108) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({[(1S,2S)-2-羟基-1-(羟基甲基)-2-苯基乙基]氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (109) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{2-吗啉-4-基乙基}氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (110) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({[(1R,2S)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (111) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({[(1R,2R)-2-羟基-1-(羟基甲基)-2-苯基乙基]氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (112) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-[(2-羟基-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)甲基]苯基氨基}-喹啉-3-甲酰胺,
- (113) 4-[(3-{{2-氰基乙基}氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (114) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({1-(羟基甲基)-2-甲基丙基}氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (115) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({4-(甲基磺酰基)苄基}氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,

- (116) (3-([3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基)-2-乙基苄基)氨基甲酸叔丁基酯,
- (117) 4-([3-(氨基甲基)-2-乙基苄基]氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (118) 4-([3-(氨基甲基)-2-甲基苄基]氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (119) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-[(L-酪氨酰氨基)甲基]苄基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (120) 6,7-二乙氧基-4-([3-([[(乙基氨基)羰基]氨基)甲基]-2-甲基苄基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (121) 4-([3-[(乙酰基氨基)甲基]-2-甲基苄基]氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (122) 6,7-二乙氧基-4-([2-甲基-3-([[(4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基)甲基]磺酰基]氨基)甲基]苄基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (123) 4-([3-[(乙酰基氨基)甲基]-2-乙基苄基]氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (124) 4-([2-乙基-3-([[(乙基氨基)羰基]氨基)甲基]苄基]氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (125) 4-([2-乙基-3-([[(甲基磺酰基)氨基]甲基]苄基]氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (126) 4-([2-乙基-3-[(L-缬氨酰氨基)甲基]苄基]氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (127) 4-([3-([3-环己基-L-缬氨酰基]氨基)甲基]-2-乙基苄基)氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (128) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-[(L-甲硫氨酰氨基)甲基]苄基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (129) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-[(L-脯氨酰氨基)甲基]苄基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,

- (130) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-苏氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (131) N-1~-(3-{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-2-乙基苄基)-L- α -谷氨酰胺,
- (132) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-缬氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (133) 4-({3-[(L-精氨酰氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (134) 4-({3-[(L-丙氨酰氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (135) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-丝氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)-喹啉-3-甲酰胺,
- (136) 4-[(3-{[(3-环己基-L-丙氨酰基)氨基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (137) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(4S)-1,3-噻唑烷-4-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (138) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(4R)-4-羟基-L-脯氨酰]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (139) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-亮氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (140) N-1~-(3-{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-2-乙基苄基)-L-天冬酰胺,
- (141) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(2S)-哌啶-2-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (142) 4-[(3-{[(3-环己基-D-丙氨酰基)氨基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (143) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(2R)-哌啶-2-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,

- (144) 4-{[3-({[(2S)-2-氨基戊-4-烯酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (145) 4-{[3-({[(2S)-氮杂环丁烷-2-基羰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (146) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[(5-甲基-L-正亮氨酸基]氨基}甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (147) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(4R)-1,3-噻唑烷-4-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (148) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[(4-硝基-D-苯丙氨酸基]氨基}甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (149) 4-{[3-({[(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)羰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (150) 4-{[3-({[(1-氨基环己基)羰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (151) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(3R)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (152) 4-{[3-({[(2R)-2-氨基-4-苯基丁酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (153) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (154) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[(4-吡啶-4-基-L-脯氨酸基]氨基}甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (155) 4-[(3-({[(3-氨基-L-丙氨酸基]氨基}甲基)-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (156) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-苯丙氨酸基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (157) 4-{[3-({[(2S)-2-氨基-4-苯基丁酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (158) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([(3S)-哌啶-3-基羰基]氨基)甲基)苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (159) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([(3R)-哌啶-3-基羰基]氨基)甲基)苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (160) 4-[3-([(2S)-2-氨基-2-苯基乙酰基]氨基)甲基)-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (161) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-[(L-亮氨酸氨基)甲基]苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (162) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-[(D-脯氨酸氨基)甲基]苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (163) 4-[3-([(2S)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-基羰基]氨基)甲基)-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (164) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-[(甘氨酸氨基)甲基]苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (165) 4-[3-([2-氨基-4-(甲基亚磺酰基)丁酰基]氨基)甲基)-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (166) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([3-(2-呋喃基)-L-丙氨酸]氨基)甲基)苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (167) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([3-吡啶-2-基-L-丙氨酸]氨基)甲基]苯基)氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (168) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([3-(2-噻吩基)-L-丙氨酸]氨基)甲基]苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (169) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([3-(1,3-噻唑-4-基)-L-丙氨酸]氨基)甲基]苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (170) 4-[3-([(2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基]氨基)甲基)-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (171) 4-[3-([(2S)-2-氨基戊-4-炔酰基]氨基)甲基)-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (172) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-正缬氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (173) 4-{[3-({[(2R)-2-氨基-2-苯基乙酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (174) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-({[(4R)-4-羟基-D-脯氨酰]氨基}甲基)苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (175) 4-({3-[(β-丙氨酰氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (176) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[(3-吡啶-3-基-L-丙氨酰基)氨基]甲基}苯基)氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (177) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[(3-吡啶-3-基-D-丙氨酰基)氨基]甲基}苯基)氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (178) 4-{[3-({[N~5~-(氨基羰基)-L-鸟氨酰]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (179) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[(5-甲基-D-正亮氨酰基)氨基]甲基}苯基)氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (180) 4-[(3-({[(2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基羰基)氨基]甲基}-2-乙基苯基)氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (181) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-异亮氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (182) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-缬氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (183) 4-{[3-({[(1-氨基环戊基)羰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (184) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-{3-[异丁酰基(异丙基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (185) 7-{3-[乙酰基(异丙基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (186) 6-[2-(乙酰基氨基)乙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (187) 6-{2-[乙酰基(甲基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (188) 6-{2-[乙酰基(异丙基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (189) 4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-{2-[异丁酰基(甲基)氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (190) 4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-{2-[异丁酰基(异丙基)氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (191) 7-{3-[乙酰基(甲基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (192) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-{3-[异丁酰基(甲基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (193) 7-{3-[乙酰基(环丙基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (194) 7-{3-[环丙基(异丁酰基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (195) 7-[3-(乙酰基氨基)丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (196) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-[3-(异丁酰基氨基)丙氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (197) 6-{2-[(环丙基羰基)(甲基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (198) 6-{2-[(环丙基羰基)(异丙基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (199) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-{3-[异丙基(甲基磺酰基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (200) 4-{{2-乙基-3-(羟基甲基)苯基}氨基}-6-甲氧基-7-{3-[(甲基磺酰基)氨基]丙氧基}喹啉-3-甲酰胺,
- (201) {3-[(3-(氨基羰基)-4-{{2-乙基-3-(羟基甲基)苯基}氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]丙基}异丙基氨基甲酸叔丁基酯,
- (202) 4-{{2-乙基-3-(羟基甲基)苯基}氨基}-7-(3-{异丙基[(异丙基氨基)羰基]氨基}丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (203) 7-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-4-{{2-乙基-3-(羟基甲基)苯基}氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (204) 6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-4-{{2-乙基-3-(羟基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (205) 7-{3-[(2-氟基乙基)(甲基)氨基]丙氧基}-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐),
- (206) 4-{{3-(羟基甲基)-2-甲基苯基}氨基}-6-甲氧基-7-[3-(2-甲基哌啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺,
- (207) 7-{3-[(2-氟基乙基)(甲基)氨基]丙氧基}-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (208) 4-{{3-(羟基甲基)-2-甲基苯基}氨基}-7-[3-(3-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-甲酰胺,
- (209) 4-{{3-(羟基甲基)-2-甲基苯基}氨基}-7-[3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-甲酰胺,
- (210) 6-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]-7-[3-(2-甲基哌啶-1-基)丙氧基]-喹啉-3-甲酰胺,
- (211) 7-[3-(3-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (212) 7-[3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (213) 4-{{3-(羟基甲基)-2-甲基苯基}氨基}-7-[3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (214) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺,
- (215) 7-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (216) 6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (217) 6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-[(4-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (218) 6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-[(3-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (219) 6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-7-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (220) 6-{2-[(2-氟基乙基)氨基]乙氧基}-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (221) 6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (222) 6-{3-[(氟基甲基)氨基]丙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (223) 6-[3-(氨基甲酰基甲基-氨基)-丙氧基]-4-(2-乙基-苯基氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (224) N-[3-({3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)丙基]甘氨酸甲酯,
- (225) 7-(3-氟基丙氧基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (226) 乙酸 2-[(3-(氨基羰基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]乙酯,
- (227) 6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (228) 7-[3-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (229) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-[3-(3-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺,
- (230) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-[3-(3,4,4-三甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺,
- (231) 7-(环戊基氧基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (232) 6-(环戊基氧基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (233) 1-{3-[3-(氨基羰基)-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]丙基}-1-甲基吡咯烷鎓碘化物,
- (234) 4-[(3-(氨基羰基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯,
- (235) 4-({3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯,
- (236) 3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基丙烷-2-磺酸酯,
- (237) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-(哌啶-4-基氧基)喹啉-3-甲酰胺,
- (238) 4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹啉-3-甲酰胺,
- (239) 6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (240) 6-{3-[(2-氟基乙基)氨基]-2-羟基丙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (241) 4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-[2-羟基-3-(2-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (242) 4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-(2-羟基-3-哌嗪-1-基丙氧基)-7-甲氧基喹

- 啉-3-甲酰胺,
- (243) 6-{[(2R)-3-(环丙基氨基)-2-羟基-2-甲基丙基]氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (244) 6-{[(2S)-3-(环丙基氨基)-2-羟基-2-甲基丙基]氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (245) 6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (246) 6-{[(2R)-3-(环丙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (247) 6-{[(2S)-3-(环丙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (248) 2-甲基丙酸 3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基酯,
- (249) 6,7-二乙氧基-4-[(4-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-5-基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (250) 6,7-二乙氧基-4-[(4-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (251) 5-{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯,
- (252) 6,7-二乙氧基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (253) 4-{[3-(叠氮基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (254) 4-{[3-(氨基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (255) 4-{[3-(氨基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-7-{3-[异丁酰基(异丙基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (256) 4-{[3-(叠氮基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (257) 4-{{3-(氨基甲基)-2-乙基苯基}氨基}-6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (258) 4-{{3-[(乙酰基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基}-6-{3-[乙酰基(环丙基)氨基]-2-羟基丙氧基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (259) 6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-4-{{2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (260) 6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-4-{{2-乙基-3-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (261) 6-{{[(2S)-3-(环丙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-4-{{2-乙基-3-(吗啉-4-基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (262) 氨基{6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基苯基)氨基]喹啉-3-基}甲醇
- (263) 6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-4-{{2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (264) 4-{{2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基}氨基}-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲酰胺
- (265) 6-(乙基氨基)-4-{{2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (266) 6-[(2,2-二甲氧基乙基)氨基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (267) 6-[(3,3-二乙氧基丙基)氨基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (268) [2-({3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氨基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯
- (269) {2-[(3-(氨基羰基)-4-{{2-乙基-3-(羟基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-6-基)氨基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯
- (270) 6-{{3-(环丙基氨基)丙基}氨基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (271) 4-(2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

(272) 6,7-二乙氧基-4-[(2-甲基环己基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

(273) 4-[(3S)-1-(氰基乙酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

(274) 4-[(3S)-1-(氰基乙酰基)哌啶-3-基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

15.一种药用组合物，它包含根据权利要求1-14中任一项要求的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的辅助剂、稀释剂或载体。

16.一种制备权利要求15要求的药用组合物的方法，该方法包括将权利要求1-14中任一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的辅助剂、稀释剂或载体混合。

17.一种用于医疗的权利要求1-14中任一项要求的化合物或其药学上可接受的盐。

18.一种用于治疗由JAK3介导的疾病或病症的权利要求1-14中任一项要求的化合物或其药学上可接受的盐。

19. 权利要求1-14中任一项要求的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗下列疾病的药物中的用途：器官移植性排斥、狼疮、多发性硬化病、类风湿性关节炎、牛皮癣、I型糖尿病和糖尿病并发症、癌症、哮喘、鼻炎、特应性皮炎、自身免疫性甲状腺疾病、溃疡性结肠炎、Crohn氏病、阿尔兹海默氏病、白血病和其它自身免疫性疾病。

20. 根据权利要求19的用途，该用途为制备用于治疗哮喘、宿主抗移植物排斥/移植排斥或类风湿性关节炎的药物。

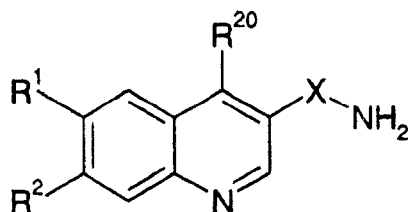
21.一种治疗由JAK3介导的疾病或病症的方法，该方法包括给予需要此种治疗的患者治疗有效量的权利要求1-14中任一项要求的化合物或其药学上可接受的盐。

22. 根据权利要求21的方法，其中所述疾病或病症是哮喘、宿主抗移植物排斥/移植排斥或类风湿性关节炎。

23.一种制备权利要求1中定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法,该方法包括:

(a) 使式(II)化合物:

(II)



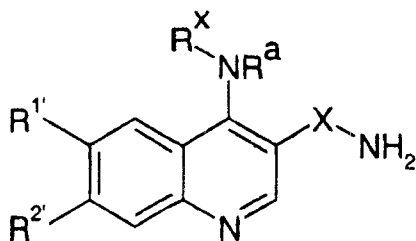
其中 R^1 和 R^2 如权利要求1中定义或者是其被保护的衍生物,及 R^{20} 是离去基团,与式(III)化合物反应:



其中 R^x 如权利要求1中的式(I)的定义或者是其被保护的衍生物,或者

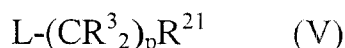
(b) 为制备式(I)化合物,其中 R^1 和/或 R^2 是 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、

$Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 或 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 的基团,其中 Y 是氧,而 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如权利要求1中定义,使式(IV)化合物:



(IV)

其中将被转化为基团 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 或 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 的 R^1 或 R^2 是羟基,另一个 R^1 或 R^2 与 R^x 一起如以上方法(a)中定义,与式(V)化合物反应:



其中 R^{21} 是 NR^4R^5 、 $CONR^4R^5$ 、 CO_2R^6 、 OR^6 或 R^6 ,且 R^4 、 R^5 和 R^6 如权利要求1中式(I)中的定义或者是其被保护的衍生物,并且任选在方法(a)或(b)之后,

-
- 除去任何保护基,
 - 将一种式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物,
 - 形成药学上可接受的盐或溶剂化物。

作为 JACK3 激酶调节剂的新的喹啉-甲酰胺类化合物

本发明涉及一类作为 JAK3 激酶抑制剂的新的化合物、这些化合物的制备方法、含有它们的药用组合物以及它们在医疗中的用途。

Janus 激酶 3(JAK3)是 Janus 蛋白激酶的家族成员。虽然该家族的其它成员基本上表达于所有的组织中,但是 JAK3 表达仅限于造血细胞中。这与其通过 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13 和 IL-15 受体经 JAK3 与这些多链受体的共同的 γ 链的非共价结合的信号传导的基本作用一致。这些细胞因子都具有一种共同的功能,即它们与淋巴细胞的分化和增殖有关。XSCID 患者人群被检查出 JAK3 蛋白水平的严重降低或者通常的 γ 链的遗传缺陷,这表明免疫抑制应由阻断通过 JAK3 途径的信号引起。动物研究表明 JAK3 不仅在 B-和 T-淋巴细胞成熟中起关键作用,维持 T-细胞功能基本上还需要 JAK3。通过这种新机理调节免疫活性可以证明在 T-细胞增殖疾病(如移植排斥和自身免疫性疾病)的治疗上的用途。

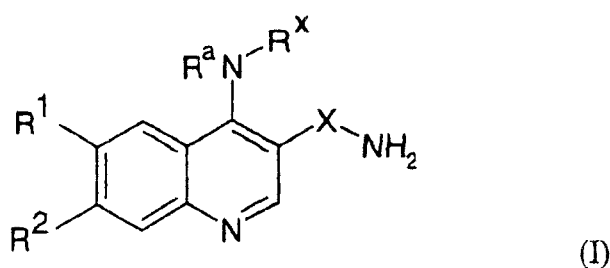
在敲除小鼠中已描述了肥大细胞中 JAK3 的作用。因此,在由 JAK3 缺陷小鼠产生的肥大细胞中, IgE/抗原诱发的脱粒和介体的释放基本降低。JAK3 缺陷并不影响体外肥大细胞的增殖,还已证明在 JAK3^{-/-}和 JAK3^{+/+}肥大细胞中的 IgE 受体水平和介体(mediator)含量是相同的。因此, JAK3 显示出对 IgE 激发的肥大细胞的完全响应的必要性。在小鼠系统中已完全确立了肥大细胞激活中 JAK3 的作用,但是,对于在 AR-SCID 患者中肥大细胞的功能尚无公开的数据。靶向作用于 JAK3 提供新的和有效治疗肥大细胞介导的过敏反应的基础。

迄今已公开的 JAK3 抑制剂包括喹唑啉类(Sudbeck, E.A.等, Clinical Cancer Res. 5(1999) 1569-82, WO 00/0202)和吡咯并[2,3-d]噻

啉类(Blumenkopf, T.A.等, WO 99/65909)。具有 JAK3 抑制活性的 4-苯胺基喹啉-3-甲酰胺公开于 WO 02/092571 中。在 WO 00/18761 和 WO 98/43960 中公开声称具有激酶抑制活性的取代的喹啉-3-甲腈衍生物。

EP 0 259 174、EP 0 346 208、EP 0 480 052 和 WO 2004/103998 中公开具有其它药理作用的喹啉衍生物, 例如作为抗溃疡剂、磷酸二酯酶抑制剂或胃酸分泌抑制剂。

本发明提供一种式(I)化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中:

X 是 -CHOH 或 -C=O;

R^1 和 R^2 可以相同或不同, 代表硝基、氰基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、羟基、芳基、 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOCOR^6$,

或者 R^1 和 R^2 连接在一起为 -OCH₂O- 或 -OCH₂CH₂O-;

R^3 基团独立是氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基或者卤素;

p 是 0、1、2、3、4 或 5;

Y 是氧、CH₂、-OSO₂-或 NR⁷;

R^4 和 R^5 各自独立代表氢或选自下列的基团: C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、-CO-(C_1 - C_8)烷基、-CO-(C_1 - C_8)环烷基、-SO₂-(C_1 - C_8)烷基、-CO-(C_1 - C_8)烷氧基、-CO-NR⁷-(C_1 - C_8)烷基、 C_3 - C_8 环烷基, 所述基团各自可被一或多个羟基、氰基、-CONH₂ 或 -CO-(C_1 - C_8)烷氧基任选取代, 或者 R^4 和 R^5 与其连接的氮原子一起形成 4-7 元饱和或芳族杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身可被至少一个选自羟基、 C_1 - C_8 烷基、=O、 C_1 - C_8 烷氧基或

(C₁-C₈ 烷氧基)-CO-的取代基任选取代, 或者 R⁴ 和 R⁵ 中之一为氢或 C₁-C₈ 烷基, 而另一个是任选含有另外的氧、硫或氮原子的 5-或 6-元杂环环系;

R⁶ 是氢、C₁-C₈ 烷基(本身任选被一或多个羟基、氰基、卤素或氨基取代)、苯基、苄基、-CO(C₁-C₈)烷基或饱和单环的 4-7 元环, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 该环本身可被至少一个选自 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、=O、C₁-C₈ 烷基-CO-或(C₁-C₈ 烷氧基)-CO-的取代基任选取代, 其中任何 C₁-C₈ 烷基任选被一或多个羟基、氰基、卤素或氨基取代;

R⁷ 是氢或 C₁-C₈ 烷基;

R^a 是氢或 C₁-C₈ 烷基;

R^x 选自 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 环烷基或包含一或多个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和单环的 4-7 元环, 其中任何 C₃-C₈ 环烷基或饱和单环的 4-7 元环被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素、-CONH₂-、C₁-C₈ 烷基、(C₁-C₈ 烷基)CO-、C₁-C₈ 烷氧基或(C₁-C₈ 烷氧基)-CO-的基团任选取代, 并且任何 C₁-C₈ 烷基、(C₁-C₈ 烷基)CO-、C₁-C₈ 烷氧基或(C₁-C₈ 烷氧基)-CO-基团本身被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素或苯基的取代基任选取代; 或者 R^x 是基团 Ar;

Ar 选自苯基、四氢化萘基、吲哚基、吡唑基、二氢化茛基、1-氧代-2,3-二氢化茛基、吡啶基、二氢异喹啉基、氧代二氢异喹啉基、四氢异喹啉基或氧代四氢异喹啉基, 其各自可被一或多个可以相同或不同的选自下列的基团任选取代: 卤素、羟基、氰基、C₁-C₈ 烷氧基、CO₂R⁸、CONR⁹R¹⁰、C₁-C₈ 烷基-NR⁸-C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷基-CONR⁸-C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷基-CONR⁹R¹⁰、NR⁸COC₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷硫基、C₁-C₈ 烷基(本身被一或多个羟基、叠氮基或氰基或氟原子任选取代)、C₁-C₈ 烷基-NR¹¹R¹²、C₁-C₈ 烷基-OR¹²、C₁-C₈ 烷基-SR¹²;

R⁸ 是氢或 C₁-C₈ 烷基;

R⁹ 和 R¹⁰ 各自独立是氢或 C₁-C₈ 烷基;

R^{11} 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^{12} 是氢或选自 C_1 - C_8 烷基、 $-(CR^{13})_nR^{14}$ 、 $-\text{CO}-(CR^{13})_nR^{14}$ 、 $-\text{SO}_2-(CR^{13})_nR^{14}$ 的基团;

n 是 0-5;

R^{13} 基团独立是氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基、羧基(C_1 - C_8) 烷基、氨基或卤素;

R^{14} 是氢或选自下列的基团: $-\text{NR}^{15}R^{16}$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_4 链烯基、 C_2 - C_4 炔基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(C_1\text{-}C_8\text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}(C_1\text{-}C_8\text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONR}^{15}R^{16}$ 、 $-\text{CO}(C_1\text{-}C_8\text{ 烷基})$ 、 $-\text{CO-O}(C_1\text{-}C_8\text{ 烷基})$ 或者饱和或不饱和的 4-10 元环, 该环任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 所述基团各自可被一或多个选自下列的基团任选取代: 羟基、 C_1 - C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、羧基(C_1 - C_8)烷基、 C_1 - C_8 烷基、硝基、 $-\text{CONH}_2$ 任选取代)、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 羟基烷基、 $-\text{C}=\text{O}$ 、氰基、氨基、硝基、卤素、 C_1 - C_8 烷基磺酰基或氨基磺酰基或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子;

或者 R^{11} 和 R^{12} 与其连接的氮原子一起形成 4-10 元饱和或不饱和的杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身可被一或多个羟基、羧基(C_1 - C_8)烷基、 C_1 - C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、(C₁-C₈ 烷基)、 C_1 - C_8 烷基、硝基、 $-\text{CONH}_2$ 基团任选取代)、硝基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、氨基、 $=\text{O}$ 或 $-\text{COOH}$ 基团或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 并且可被一或多个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基或(C₁-C₈ 烷基)-CO-的取代基任选取代; 以及

R^{15} 和 R^{16} 可以相同或不同, 代表氢、 C_1 - C_8 烷基、 $-\text{CONH}_2$ 或 $\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$;

前提是, 当

R^* 是 Ar, X 是 -CO, 且 R^1 和 R^2 独立是硝基、氰基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、羟基、芳基、 $Y(CR^3)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3)_pOR^6$ 、 $Y(CR^3)_pR^6$ 、 $-CH_2(CH_2)_pOCOR^6$, 或者 R^1 和 R^2 连接在一起为 -OCH₂O- 或 -OCH₂CH₂O-,

其中各 R^3 基团独立是氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基或者卤素,

R^4 和 R^5 各自独立代表氢或 C_1 - C_8 烷基, 或者 R^4 和 R^5 与其连接的氮原子一起形成 4-7 元饱和或芳族杂环环系, 该环系任选含有另外的氧、硫或 NR^6 基团, 或者 R^4 和 R^5 中之一为氢或 C_1 - C_8 烷基, 而另一个是任选含有另外的氧、硫或氮原子的 5-或 6-元杂环环系;

以及 R^6 选自氢、(C_1 - C_8) 烷基、-CO(C_1 - C_8) 烷基、羟基取代的(C_1 - C_8) 烷基、卤素取代的(C_1 - C_8) 烷基、苯基或苄基时,

则

Ar 选自二氢异喹啉基、氧代二氢异喹啉基、四氢异喹啉基或氧代四氢异喹啉基, 其各自可任选被取代,

或者 Ar 是被至少一个选自下列取代基取代的苯基: 叠氮基取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基- $NR^{11}R^{12}$ 、 C_1 - C_8 烷基- OR^{12} 或 C_1 - C_8 烷基- SR^{12} ,

其中 R^{12} 选自 $-(CR^{13})_nR^{14}$ 、 $-CO-(CR^{13})_nR^{14}$ 、 $-SO_2-(CR^{13})_nR^{14}$,

或者 R^{11} 和 R^{12} 与其连接的氮原子一起形成 4-10 元饱和或不饱和的杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身被一或多个羟基、羟基(C_1 - C_8) 烷基、 C_1 - C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、(C_1 - C_8 烷基)、 C_1 - C_8 烷基、硝基、-CONH₂ 基团任选取代)、硝基、氰基、-CONH₂、氨基、=O 或 -COOH 基团或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 并且可被一或多个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基或(C_1 - C_8 烷氧基)-CO-的取代基任选取代,

前提是 Ar 不是被一或多个选自下列基团取代的苯基: C_1 - C_8 烷

基-NR¹¹-C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基-O-C₁-C₈烷基或 C₁-C₆烷酰基氧基 C₁-C₆烷基。

除另有说明，术语“烷基”当单独或联合使用时，指直链或支链烷基部分。C₁-C₈烷基具有 1-8 个碳原子，包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、正戊基、正己基等。对于单一的烷基，如“丙基”，仅特指直链基团，对于单一的支链烷基，如“异丙基”，仅特指支链基团。

类似地，术语“C₁-C₈烷氧基”当单独或联合使用时，应清楚指直链或支链的、分别具有 1-8 个或者 1-4 个碳原子的基团，包括诸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基。

术语“环烷基”当单独或联合使用时，指具有 3-8 个碳原子的饱和脂族基团，包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基等。

术语芳基包括苯基和萘基。

C₂-C₄链烯基是例如乙烯基或烯丙基。C₂-C₄炔基是例如乙炔基或丙炔-2-基。

在此使用的“任选取代的”是指在任何适合的可利用的位置上，被特定的基团任选取代。

“杂原子”是氮、硫或氧原子。当环包括氮原子时，如果必要，它们可被取代以满足氮的价键要求，或者它们可通过该氮原子连接于该结构的其余的部分。氮原子也可以是 N-氧化物形式。硫原子可以是 S、S(O)或 SO₂ 形式。在杂环基环中，-CH₂-基团可由-C(O)任选替换。

此处所用的术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

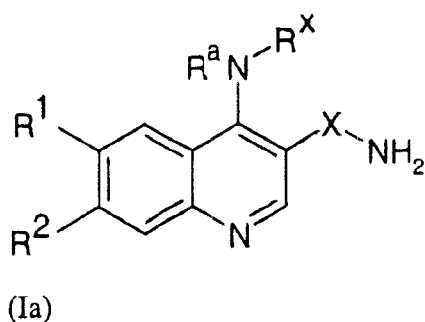
可以任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子的“饱和或不饱和的 4-10 元环”可以是饱和、部分饱和或不饱和的单环或双环。该环可以是碳环(是仅具有环碳原子的脂族环)或者是含有 4-10 个原子的杂环，其中至少一个原子是选自氮、氧和硫的杂原子，并且除另有说明，该环可以是碳或氮连接。适合的碳环的实例包括环丁基、

环戊基、环己基和环庚基。适合的4-10元杂环可以是吡啶基、咪唑基、异噁唑基、吡唑基、呋喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、硫吗啉基、吗啉基、四氢呋喃基、哌嗪基、咪唑并吡咯、吲哚、异吲哚、二氢吲哚、异吲唑、苯并咪唑、嘌呤、喹啉基(如1,2-二氢喹啉基或1,2,3,4-四氢喹啉基)、异喹啉基、肉碱基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、咪唑并吡嗪基。因此,应清楚含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和的单环的4-7元环是指含有4-7个原子的杂环,除另有说明,该环可以是碳或氮连接。这些环系的具体实例包括如上所列中包括的吡咯烷基和哌啶基。

“含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂芳环”是完全不饱和的、芳族的单环,其含有4-7个原子,其中至少一个原子是选自氮、氧和硫的杂原子,并且除另有说明,该环可以是碳或氮连接。这些环系的具体实例包括以上给出的吡啶基、咪唑基、异噁唑基、吡唑基、呋喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基或噻吩基。

应清楚的是将选择本发明化合物中环上的取代基的数量和性质以避免立体空间上不合要求的组合。

在一具体实施方案中,本发明提供一种式(Ia)化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

X 是-CHOH 或-C=O;

R¹ 和 R² 中之一代表硝基、氰基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、羟

基、芳基、 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCO_2R^6$ 、
 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOCOR^6$,

或者 R^1 和 R^2 连接在一起为 $-OCH_2O-$ 或 $-OCH_2CH_2O-$;

R^3 基团独立是氢、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基或者卤素;

p 是 0、1、2、3、4 或 5;

Y 是氧、 CH_2 、 $-OSO_2-$ 或 NR^7 ;

R^4 和 R^5 各自独立代表氢或选自下列的基团: C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 $-(C_1-C_8)$ 烷基、 $-CO-(C_1-C_8)$ 烷基、 $-CO-(C_1-C_8)$ 环烷基、 $-SO_2-(C_1-C_8)$ 烷基、 $-CO-(C_1-C_8)$ 烷氧基、 $-CO-NR^7-(C_1-C_8)$ 烷基、 C_3 - C_8 环烷基, 所述基团各自可被一或多个羟基、氰基、 $-CONH_2$ 或 $-CO-(C_1-C_8)$ 烷氧基任选取代, 或者 R^4 和 R^5 与其连接的氮原子一起形成 4-7 元、饱和或芳族杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身可被至少一个选自羟基、 C_1 - C_8 烷基、 $=O$ 、 C_1 - C_8 烷氧基或 (C_1-C_8) 烷氧基)- $CO-$ 的取代基任选取代, 或者 R^4 和 R^5 其中之一为氢或 C_1 - C_8 烷基, 而另一个是任选含有另外的氧、硫或氮原子的 5-或 6-元杂环环系;

R^6 是氢、 C_1 - C_8 烷基(本身任选被一或多个羟基、氰基、卤素或氨基取代)、苯基、苄基、 $-CO(C_1-C_8)$ 烷基或饱和单环的 4-7 元环, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 该环本身可被至少一个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 $=O$ 、 C_1 - C_8 烷基- $CO-$ 或 (C_1-C_8) 烷氧基)- $CO-$ 的取代基任选取代, 其中任何 C_1 - C_8 烷基任选被一或多个羟基、氰基、卤素或氨基取代;

R^7 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^a 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^x 选自 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基或包含一或多个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和单环的 4-7 元环, 其中任何 C_3 - C_8 环烷基或饱和单环的 4-7 元环被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素、 $-CONH_2-$ 、 C_1 - C_8 烷基、 (C_1-C_8) 烷基)- $CO-$ 、 C_1 - C_8 烷氧基或 (C_1-C_8) 烷

基)-CO-的基团任选取代,并且任何 C_1-C_8 烷基、 $(C_1-C_8 \text{ 烷基})-CO-$ 、 C_1-C_8 烷氧基或 $(C_1-C_8 \text{ 烷氧基})-CO-$ 基团本身被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素或苯基的取代基任选取代;或者 R^x 是基团 Ar;

Ar 选自苯基、四氢化萘基、吲哚基、吡唑基、二氢化茛基、1-氧代-2,3-二氢化茛基、吲唑基、二氢异喹啉基、氧代二氢异喹啉基、四氢异喹啉基或氧代四氢异喹啉基,其各自可被一或多个可以相同或不同的选自下列的基团任选取代:卤素、羟基、氰基、 C_1-C_8 烷氧基、 CO_2R^8 、 $CONR^9R^{10}$ 、 C_1-C_8 烷基- $NR^8-C_1-C_8$ 烷基、 C_1-C_8 烷基- $CONR^8-C_1-C_8$ 烷基、 C_1-C_8 烷基- $CONR^9R^{10}$ 、 $NR^8COC_1-C_8$ 烷基、 C_1-C_8 烷硫基、 C_1-C_8 烷基(本身被一或多个羟基、叠氮基或氰基或氟原子任选取代)、 C_1-C_8 烷基- $NR^{11}R^{12}$ 、 C_1-C_8 烷基- OR^{12} 、 C_1-C_8 烷基- SR^{12} ;

R^8 是氢或 C_1-C_8 烷基;

R^9 和 R^{10} 各自独立是氢或 C_1-C_8 烷基;

R^{11} 是氢或 C_1-C_8 烷基;

R^{12} 是氢或选自 C_1-C_8 烷基、 $-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-CO-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-SO_2-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 的基团;

n 是 0-5 之间;

R^{13} 独立是氢、 C_1-C_8 烷基、羟基、 C_1-C_8 烷氧基、羟基(C_1-C_8)烷基、氨基或卤素;

R^{14} 是氢或选自下列的基团: $-NR^{15}R^{16}$ 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_4 链烯基、 C_2-C_4 炔基、 $-COOH$ 、 $-S(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-SO(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-CO(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-CO-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 或者饱和或不饱和的 4-10 元环,该环任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子,所述基团各自可被一或多个选自下列的基团任选取代:羟基、 C_1-C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代,该环被一或多个羟基、羟基(C_1-C_8)烷基、 C_1-C_8 烷基、硝基、 $-CONH_2$ 任选取代)、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 羟基烷基、 $-C=O$ 、氰基、氨基、硝基、卤素、 C_1-C_8 烷基磺酰基或氨基磺酰基或者被饱和

单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子;

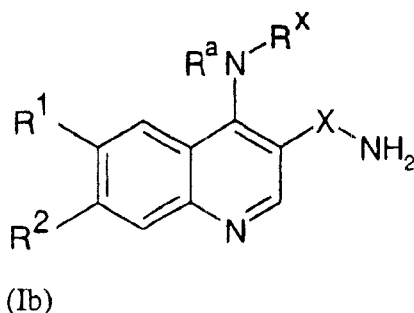
或者 R^{11} 和 R^{12} 与其连接的氮原子一起形成 4-10 元、饱和或不饱和的杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身可被一或多个羟基、羟基(C_1 - C_8)烷基、 C_1 - C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、羟基(C_1 - C_8)烷基、 C_1 - C_8 烷基、硝基、 $-\text{CONH}_2$ 基团任选取代)、硝基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、氨基、 $=\text{O}$ 或 $-\text{COOH}$ 或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 并且可被一或多个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基或(C_1 - C_8 烷基)- $\text{CO}-$ 的取代基任选取代; 以及

R^{15} 和 R^{16} 可以相同或不同, 代表氢、 C_1 - C_8 烷基、 $-\text{CONH}_2$ 或 $\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$;

R^1 和 R^2 中的另一个是 $\text{Y}(\text{CR}^3_2)_p\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{Y}(\text{CR}^3_2)_p\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{Y}(\text{CR}^3_2)_p\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{Y}(\text{CR}^3_2)_p\text{OR}^6$ 、 $\text{Y}(\text{CR}^3_2)_p\text{R}^6$ 或 $\text{Y}(\text{CR}^3_2)_p\text{OCOR}^6$,

其中至少一个 R^3 是 C_1 - C_8 烷氧基, 或者 R^4 和 R^5 中之一选自任选取代的 $-\text{CO}-(C_1-C_8)$ 烷基、 $-\text{CO}-(C_1-C_8)$ 环烷基、 $-\text{SO}_2-(C_1-C_8)$ 烷基、 $-\text{CO}-(C_1-C_8)$ 烷氧基、 $-\text{CO}-\text{NR}^7(C_1-C_8)$ 烷基或 C_3 - C_8 环烷基, 或者 R^4 和 R^5 与其连接的氮原子一起形成一个取代的 4-7 元、饱和或芳族杂环环系, 该环系任选含有另外的氧、硫或 NR^6 基团, 或者 R^6 选自 $-\text{CO}(C_1-C_8)$ 烷基或任选取代的饱和单环的 4-7 元环, 该环系任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 并且该环可被至少一个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷基- $\text{CO}-$ 、 $=\text{O}$ 或(C_1 - C_8 烷氧基)- $\text{CO}-$ 任选取代, 其中任何 C_1 - C_8 烷基被一或多个羟基、氰基、卤素或氨基任选取代;

在另一具体实施方案中，本发明提供一种式(Ib)化合物：



或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中：

X 是 -CHOH 或 -C=O；

R^1 和 R^2 可以相同或不同，代表硝基、氰基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、羟基、芳基、 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOCOR^6$ ，

或者 R^1 和 R^2 连接在一起为 -OCH₂O- 或 -OCH₂CH₂O-；

R^3 基团独立是氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基或者卤素；

p 是 0、1、2、3、4 或 5；

Y 是氧、CH₂、-OSO₂- 或 NR⁷；

R^4 和 R^5 各自独立代表氢或选自下列的基团： C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、-CO-(C_1 - C_8)烷基、-CO-(C_1 - C_8)环烷基、-SO₂-(C_1 - C_8)烷基、-CO-(C_1 - C_8)烷氧基、-CO-NR⁷-(C_1 - C_8)烷基、-C₃- C_8 环烷基，所述基团各自可被一或多个羟基、氰基、-CONH₂ 或 -CO-(C_1 - C_8)烷氧基任选取代，

或者 R^4 和 R^5 与其连接的氮原子一起形成一个 4-7 元、饱和或芳族杂环环系，该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子，该环本身可被至少一个选自羟基、 C_1 - C_8 烷基、=O、 C_1 - C_8 烷氧基或 (C_1 - C_8 烷氧基)-CO- 的取代基任选取代，或者 R^4 和 R^5 中之一为氢或 C_1 - C_8 烷基，而另一个是任选含有另外的氧、硫或氮原子的 5-或 6-元杂环环系；

R^6 是氢、 C_1 - C_8 烷基(本身任选被一或多个羟基、氰基、卤素或氨基取代)、苯基、苄基、-CO(C_1 - C_8)烷基或饱和单环的 4-7 元环，该

环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 该环本身可被至少一个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 $=O$ 或 $(C_1$ - C_8 烷氧基)- CO - 的取代基任选取代; C_1 - C_8 烷基- CO -, 其中任何 C_1 - C_8 烷基任选被一或多个羟基、氰基、卤素或氨基取代;

R^7 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^a 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^x 选自 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基或包含一或多个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和单环的 4-7 元环, 其中任何 C_3 - C_8 环烷基或饱和单环的 4-7 元环被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素、 $-CONH_2$ -, C_1 - C_8 烷基、 $(C_1$ - C_8 烷基)- CO -, C_1 - C_8 烷氧基或 $(C_1$ - C_8 烷氧基)- CO - 的基团任选取代, 并且任何 C_1 - C_8 烷基、 $(C_1$ - C_8 烷基)- CO -, C_1 - C_8 烷氧基或 $(C_1$ - C_8 烷氧基)- CO - 基团本身被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素或苯基的取代基任选取代; 或者 R^x 基团是 Ar;

Ar 选自二氢异喹啉基、氧代二氢异喹啉基、四氢异喹啉基或氧代四氢异喹啉基, 其各自可被一或多个可以相同或不同的选自下列的基团任选取代: 卤素、羟基、氰基、 C_1 - C_8 烷氧基、 CO_2R^8 、 $CONR^9R^{10}$ 、 C_1 - C_8 烷基- NR^8 - C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基- $CONR^8$ - C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基- $CONR^9R^{10}$ 、 NR^8COC_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基(本身被一或多个羟基、叠氮基或氰基或氟原子任选取代)、 C_1 - C_8 烷基- $NR^{11}R^{12}$ 、 C_1 - C_8 烷基- OR^{12} 、 C_1 - C_8 烷基- SR^{12} ;

或者 Ar 是被至少一个选自下列取代基取代的苯基: 叠氮基取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基- $NR^{11}R^{12a}$ 、 C_1 - C_8 烷基- OR^{12a} 、 C_1 - C_8 烷基- SR^{12a} ,

其中 R^{12a} 选自 $-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-CO-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-SO_2-(CR^{13}_2)_nR^{14}$;

R^8 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^9 和 R^{10} 各自独立为氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^{11} 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^{12} 是氢或选自 C_1 - C_8 烷基、 $-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-CO-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-SO_2-(CR^{13}_2)_nR^{14}$;

n 是 0-5;

R^{13} 基团独立是氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基、羧基(C_1 - C_8) 烷基、氨基或卤素;

R^{14} 是氢或选自下列的基团: $-NR^{15}R^{16}$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_4 链烯基、 C_2 - C_4 炔基、 $-COOH$ 、 $-S(C_1$ - C_8 烷基)、 $-SO(C_1$ - C_8 烷基)、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-CO(C_1$ - C_8 烷基)、 $-CO-O-(C_1$ - C_8 烷基)或者饱和或不饱和的 4-10 元环, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 所述基团各自可被一或多个选自下列的基团任选取代: 羟基、 C_1 - C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、羧基(C_1 - C_8) 烷基、 C_1 - C_8 烷基、硝基、 $-CONH_2$ 基团任选取代)、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 羟基烷基、 $-C=O$ 、氰基、氨基、硝基、卤素、 C_1 - C_8 烷基磺酰基或氨基磺酰基或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子;

或者 R^{11} 和 R^{12} 与其连接的氮原子一起形成一个 4-10 元、饱和或不饱和的杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身可被一或多个羟基、羧基(C_1 - C_8) 烷基、 C_1 - C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、(C_1 - C_8 烷基)、 C_1 - C_8 烷基、硝基、 $-CONH_2$ 基团任选取代)、硝基、氰基、 $-CONH_2$ 、氨基、 $=O$ 或 $-COOH$ 基团或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 并且可被一或多个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基或(C_1 - C_8 烷基)- CO -的取代基任选取代; 以及

R^{15} 和 R^{16} 可以相同或不同, 代表氢、 C_1 - C_8 烷基、 $CONH_2$ 或 $C(NH_2)=NH$;

前提是 Ar 不是被一或多个选自下列基团取代的苯基: C_1 - C_8 烷基- NR^{11} - C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基- O - C_1 - C_8 烷基或 C_1 - C_6 烷酰基氧基 C_1 - C_6 烷基。

适合的 X 是 -CHOH 或 -C=O, 优选 -C=O。

在一实施方案中, R^x 选自 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基或包含一或多个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和单环的 4-7 元环, 其中任何 C_3 - C_8 环烷基或饱和单环的 4-7 元环被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素、-CONH₂-, C_1 - C_8 烷基、(C_1 - C_8 烷基)-CO-, C_1 - C_8 烷氧基或(C_1 - C_8 烷氧基)-CO-的基团任选取代, 并且任何 C_1 - C_8 烷基、(C_1 - C_8 烷基)-CO-, C_1 - C_8 烷氧基或(C_1 - C_8 烷氧基)-CO-本身被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素或苯基的取代基任选取代。

在一优选的实施方案中, R^x 是 C_3 - C_8 环烷基或包含一或多个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和单环的 4-7 元环, 所述基团各自按如上所述被任选取代。优选的 R^x 是如上所述被任选取代的环己基、吡咯烷基或哌啶基。

取代基可以存在于 R^x 基团的任何位置上, 可以存在可相同或不同的一个以上的取代基。当 R^x 被取代时, 优选被 1 或 2 个取代基取代。

R^x 上的优选的取代基包括 C_1 - C_8 烷基、(C_1 - C_8 烷基)-CO-, C_1 - C_8 烷氧基或(C_1 - C_8 烷氧基)-CO-, 其各自任选被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素、-CONH₂-, C_1 - C_8 烷氧基、(C_1 - C_8 烷氧基)-CO-或苯基的取代基取代。

R^x 上的特别优选的取代基包括甲基、乙基、苄基、(CH₃)C-O-CO-、-COCN。

在另一实施方案中, R^x 是 Ar。

适合的 Ar 选自任选按如上所述取代的苯基、四氢化萘基、吲哚基、吡啶基、二氢化茚基、1-氧代-2,3-二氢化茚基或吲唑基。取代基可以存在于 Ar 基团的任何合适位置上。可以存在一个以上的取代基, 这些取代基可以相同或不同。优选的 Ar 是任选被取代的二氢异喹啉基、氧代二氢异喹啉基、四氢异喹啉基、氧代四氢异喹啉基或苯基, 最优选苯基。

当 Ar 是苯基时, 其优选被 1 个以及尤其是 2 个取代基取代。优选的取代基包括 C_1-C_8 烷基, 如甲基或乙基, 羟基(C_1-C_8)烷基, 如羟基甲基或羟基乙基, 或者 C_1-C_8 烷基- $NR^{11}R^{12}$ 、 C_1-C_8 烷基- OR^{12} 、 C_1-C_8 烷基- SR^{12} , 如 CH_2SR^{12} 、 CH_2OR^{12} 或尤其是 $-CH_2NR^{11}R^{12}$ 。

在一优选的实施方案中, Ar 是被至少一个选自下列取代基取代的苯基: C_1-C_8 烷基- $NR^{11}R^{12a}$ 、 C_1-C_8 烷基- OR^{12a} 、 C_1-C_8 烷基- SR^{12a} , 其中 R^{12a} 选自 $-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-\text{CO}-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-\text{SO}_2-(CR^{13}_2)_nR^{14}$; 前提是 Ar 不是被一或多个选自下列基团取代的苯基: C_1-C_8 烷基- NR^{11} - C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷基-O- C_1-C_8 烷基或 C_1-C_6 烷酰基氧基 C_1-C_6 烷基。

在一实施方案中, R^{11} 优选是氢。

在另一实施方案中, R^{12} 优选是 $-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 。

R^{13} 优选是氢。

R^{14} 可以是氢、 $-NR^{15}R^{16}$ 或 C_1-C_8 烷基, 但是优选是饱和或不饱和的 4-10 元环, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 所述基团各自可被一或多个选自下列的基团任选取代: 羟基、 C_1-C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、(C_1-C_8 烷基)、 C_1-C_8 烷基、硝基、 $-\text{CONH}_2$ 基团任选取代)、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 羟基烷基、 $-\text{C}=\text{O}$ 、氰基、氨基、硝基、卤素、 C_1-C_8 烷基磺酰基或氨基磺酰基或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子;

在一具体的实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 与其连接的氮原子一起形成一个 4-10 元、饱和或不饱和的杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身可被一或多个羟基、羟基(C_1-C_8)烷基、 C_1-C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、(C_1-C_8 烷基)、 C_1-C_8 烷基、硝基、 $-\text{CONH}_2$ 基团任选取代)、硝基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、氨基或 $-\text{COOH}$ 基团或者被饱和单环的 4-7 元环

任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 并且可被一或多个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基或 $(C_1$ - C_8 烷氧基)-CO- 的取代基任选取代。

R^a 是氢或 C_1 - C_8 烷基, 如甲基或乙基。当 R^a 是 C_1 - C_8 烷基时, 其优选是甲基。

在一实施方案中, R^a 是 C_1 - C_8 烷基, 尤其是甲基。

在一具体的实施方案中, R^a 是氢。

适合的 R^1 和 R^2 独立选自氢、卤素、硝基、氰基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、羟基、芳基、 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOCOR^6$; 或者 R^1 和 R^2 一起连接为 $-OCH_2O-$ 或 $-OCH_2CH_2O-$ 。

在一实施方案中, R^1 和 R^2 独立优选代表 C_1 - C_8 烷氧基、 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOCOR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 。

在一实施方案中, R^1 和 R^2 中之一或两者是 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 或 $Y(CR^3_2)_pOCOR^6$, 其中至少一个 R^3 是烷氧基, 或者 R^4 和 R^5 中之一选自 $-CO-(C_1$ - $C_8)$ 烷基、 $-CO-(C_1$ - $C_8)$ 环烷基、 $-SO_2-(C_1$ - $C_8)$ 烷基、 $-CO-(C_1$ - $C_8)$ 烷氧基、 $-CO-NR^7-(C_1$ - $C_8)$ 烷基或 $-C_3$ - C_8 环烷基, 所述基团各自可被一或多个羟基、氰基、 $-CONH_2$ 或 $-CO-(C_1$ - $C_8)$ 烷氧基任选取代, 或者 R^4 和 R^5 与其连接的氮原子一起形成一个 4-7 元、饱和或芳族杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环系可被至少一个选自羟基、 C_1 - C_8 烷基、 $=O$ 、 C_1 - C_8 烷氧基或 $(C_1$ - C_8 烷氧基)-CO-任选取代, 或者 R^6 选自 $-CO(C_1$ - $C_8)$ 烷基或饱和单环的 4-7 元环, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 该环本身可被至少一个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基或 $(C_1$ - C_8 烷氧基)-CO- 的取代基任选取代。

在另一实施方案中, R^1 和 R^2 独立优选代表甲氧基、乙氧基、-

$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{CR}^3)_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{CR}^3)_3\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{CR}^3)_2\text{OR}^6$ 、 $-\text{N}(\text{CR}^3)_3\text{OR}^6$ 。

R^3 各自独立可以代表氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基或者卤素，但是优选 R^3 各自独立代表氢或 C_1 - C_8 烷氧基，如甲氧基或乙氧基。

R^4 和 R^5 各自独立优选代表氢或选自 C_1 - C_8 烷基、 $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基的基团，所述基团各自可按如上所述被任选取代，或者 R^4 和 R^5 与其连接的氮原子一起形成一个4-7元、取代或未取代的、饱和或芳族杂环环系，该环系任选含有另外的氧、硫或 NR^6 基团。特别优选 R^4 和 R^5 各自独立代表氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CN}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、 $-\text{CO}$ -环丙基、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-O}-(\text{CH}_3)_3$ ，或者 R^4 和 R^5 一起代表任选取代的哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、1,2,4-三唑基、2,5-二氧代吡咯烷基或2,5-二氧代咪唑烷基。

在一具体的实施方案中， R^1 和 R^2 都是 C_1 - C_8 烷氧基，或者 R^1 和 R^2 中之一是 C_1 - C_8 烷氧基，而另一个是 $\text{Y}(\text{CR}^3)_p\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{Y}(\text{CR}^3)_p\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{Y}(\text{CR}^3)_p\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{Y}(\text{CR}^3)_p\text{OR}^6$ 、 $\text{Y}(\text{CR}^3)_p\text{R}^6$ 、 $\text{Y}(\text{CR}^3)_p\text{OCOR}^6$ 。

当 R^1 和 R^2 都是 C_1 - C_8 烷氧基时，其优选是甲氧基或乙氧基。在一具体的实施方案中， R^1 和 R^2 都是甲氧基或乙氧基。

本发明优选的化合物包括：

- (1) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺，
- (2) 6,7-二乙氧基-4-{[2-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺，
- (3) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-(吗啉-4-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺，
- (4) 6,7-二乙氧基-4-{[3-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-甲基苯基]氨基}喹啉

- 3-甲酰胺,
- (5) 4-([3-(叠氮基甲基)-2-甲基苯基]氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (6) 6,7-二乙氧基-4-([2-甲基-3-(4H-1,2,4-三唑-4-基甲基)苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (7) 4-([3-([4-(氨基磺酰基)苄基]氨基)甲基]-2-乙基苯基]氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (8) 4-([2-乙基-3-[(1H-1,2,4-三唑-5-基氨基)甲基]苯基]氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (9) 4-([2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (10) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-[(嘧啶-2-基氨基)甲基]苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (11) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-[(2-羟基环己基)氨基]甲基]苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (12) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-[(3-噻吩基甲基)氨基]甲基]苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (13) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-[(1H-咪唑-2-基硫代)甲基]苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (14) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-(硫代吗啉-4-基甲基)苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (15) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-[(3-噻吩基甲基)氨基]甲基]苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (16) 4-([2-乙基-3-[(4-硝基-1H-咪唑-1-基)甲基]苯基]氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (17) 4-([2-乙基-3-([4-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基]苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺三氟乙酸盐,
- (18) 4-([2-乙基-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]苯基]氨基)-6,7-二甲

- 氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (19) 1-(3-{[3-(氨基羰基)-6,7-二甲氧基喹啉-4-基]氨基}-2-乙基苄基)-1H-咪唑-4-甲酸,
- (20) 4-({3-[(环戊基氨基)甲基]-2-乙基苄基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (21) 4-{[2-乙基-3-({[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]氨基}甲基)苄基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (22) 4-[(2-乙基-3-{{(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基}甲基}苄基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (23) 4-({2-乙基-3-[(1,3-噻唑-2-基氨基)甲基]苄基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (24) 4-[(2-乙基-3-{{(2-羟基丙基)氨基}甲基}苄基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (25) 4-[(2-乙基-3-{{(2-羟基-2-苄基乙基)氨基}甲基}苄基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (26) 4-{{2-乙基-3-({[4-(甲基磺酰基)苄基]氨基}甲基)苄基}氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (27) 4-({3-[(苄基氨基)甲基]-2-乙基苄基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (28) 4-({2-乙基-3-[(3-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)甲基]苄基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (29) 4-({2-乙基-3-[(1H-四唑-5-基氨基)甲基]苄基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (30) 4-({3-[(5-氨基-1H-四唑-1-基)甲基]-2-乙基苄基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (31) 4-{[2-乙基-3-({[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]氨基}甲基)苄基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (32) 4-{{2-乙基-3-{{[(2S)-2-羟基环己基]氨基}甲基}苄基}氨基}-6,7-

- 二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (33) 4-({2-乙基-3-[(吡啶-4-基氨基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (34) 4-{[2-乙基-3-({[(1R)-1-(羟基甲基)-3-甲基丁基]氨基}甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (35) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[4-(3-甲氧基苯基)吡嗪-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (36) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[4-(羟基甲基)吡啶-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (37) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[2-(羟基甲基)吡啶-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (38) 4-{[3-(1,4'-联吡啶-1'-基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (39) 4-[(3-{[4-(氨基羰基)吡啶-1-基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (40) 4-[(3-{[4-(2-氰基苯基)吡嗪-1-基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (41) 4-[(3-{[4-(5-氰基吡啶-2-基)吡嗪-1-基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (42) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(3-呋喃基甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (43) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[4-(2-羟基乙基)吡嗪-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (44) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(4-羟基吡啶-1-基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (45) 4-{[3-({[2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基-喹啉-3-甲酰胺,
- (46) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[2-(2-噻吩基)乙基]氨基}甲基)苯基]

- 基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (47) 4-{[3-({[(2,5-二甲基-3-呋喃基)甲基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (48) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (49) 4-{[3-({[2-(3-氯苯基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (50) 4-{[3-({[2-(4-氯苯基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (51) 4-{[3-({[2-(2-氯苯基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (52) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{(2-羟基-2-苯基乙基)氨基}甲基}苯基)氨基]-喹啉-3-甲酰胺,
- (53) 4-({3-[(环戊基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (54) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-喹啉-3-甲酰胺,
- (55) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[4-(2-吗啉-4-基乙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)氨基]-喹啉-3-甲酰胺,
- (56) 4-{[3-({[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (57) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(1,3-噻唑-2-基氨基)甲基]苯基}氨基)-喹啉-3-甲酰胺,
- (58) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-(1,3-噻唑烷-3-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (59) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{(2-吡啶-2-基乙基)氨基}甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (60) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(1H-1,2,4-三唑-3-基氨基)甲基]苯基}氨基)-喹啉-3-甲酰胺,

- 基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (61) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-({[4-(2-噻吩基)苄基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (62) 4-{{[3-({[4-(氨基磺酰基)苄基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (63) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-({[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (64) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-({[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (65) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{(1-乙基哌啶-3-基)氨基}甲基)苯基]氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (66) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]甲基}苯基]氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (67) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{(吡啶-4-基甲基)氨基}甲基)苯基]氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (68) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{(吡啶-3-基甲基)氨基}甲基)苯基]氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (69) 4-({[3-({[苄基氨基]甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (70) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{(2-呋喃基甲基)氨基}甲基)苯基]氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (71) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{(2-甲氧基乙基)氨基}甲基)苯基]氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (72) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{(2-羟基丙基)氨基}甲基)苯基]氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (73) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-({[4-(1H-吡唑-1-基)苄基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (74) 4-({[3-({[2-[4-(氨基磺酰基)苄基]乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]

- 氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (75) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-({[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (76) 4-[(3-{{[(4-氟苄基)氨基]甲基}-2-乙基苯基}氨基)]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (77) 4-[(3-{{[(1-苄基哌啶-4-基)氨基]甲基}-2-乙基苯基}氨基)]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (78) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(3-甲氧基苄基)氨基]甲基}苯基}氨基)]喹啉-3-甲酰胺,
- (79) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(4-甲氧基苄基)氨基]甲基}苯基}氨基)]喹啉-3-甲酰胺,
- (80) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-({[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (81) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-({[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐),
- (82) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-({[2-羟基-1-(1H-吡啶-2-基)甲基]乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐),
- (83) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-({[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐),
- (84) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-[(2-羟基-1-甲基氨基甲酰基-丙基氨基)-甲基]-苯基氨基}]-喹啉-3-甲酰胺,
- (85) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-({[(1R,2S)-2-羟基-1-(羟基甲基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (86) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-({[(1R,2R)-2-羟基-1-(羟基甲基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (87) N-(3-{{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-2-乙基苄基)丝氨酸(serinate)甲酯双(三氟乙酸盐),
- (88) 6,7-二乙氧基-4-{{[2-乙基-3-({[2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]氨基}

- 甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (89) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[1-(羟基甲基)-3-甲基丁基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (90) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (91) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1S,2R)-2-羟基-1-(羟基甲基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (92) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1S)-1-(羟基甲基)-3-甲基丁基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (93) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[1-(羟基甲基)丁基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (94) 4-{3-[(1-氨基甲酰基-2-羟基-丙基氨基)-甲基]-2-乙基-苯基氨基}-6,7-二乙氧基-喹啉-3-甲酰胺,
- (95) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(1R,2R)-2-羟基-1-甲基-2-苯基乙基](甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (96) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(2-羟基-1-甲基-2-苯基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (97) 4-{[3-({[2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (98) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(2-羟基丙基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (99) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(2-羟基-1-甲基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (100) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(2-羟基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (101) 4-[(3-{{[(2,3-二羟基丙基)氨基]甲基}-2-乙基苯基)氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (102) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[2-(羟基甲基)苯基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,

- 基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (103) 4-{[3-({[(1S)-1-苄基-2-羟基乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐),
- (104) 4-{[3-({[2-(二甲氨基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐),
- (105) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[4-(甲基磺酰基)苯基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (106) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1S)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (107) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(2R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]甲基}苯基}氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (108) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1S,2S)-2-羟基-1-(羟基甲基)-2-苯基乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (109) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]甲基}苯基}氨基]喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐),
- (110) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1R,2S)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (111) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1R,2R)-2-羟基-1-(羟基甲基)-2-苯基乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (112) 6,7-二乙氧基-4-{2-乙基-3-[(2-羟基-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)甲基]苯基氨基}-喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (113) 4-[(3-{{[(2-氰基乙基)氨基]甲基}-2-乙基苯基}氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (114) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[1-(羟基甲基)-2-甲基丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (115) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[4-(甲基磺酰基)苄基]氨基}甲基)

- 苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (116) (3-{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-2-乙基苄基)氨基甲酸叔丁基酯,
- (117) 4-{[3-(氨基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (118) 4-{[3-(氨基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (119) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-酪氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (120) 6,7-二乙氧基-4-{[3-({[(乙基氨基)羰基]氨基}甲基)-2-甲基苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (121) 4-({3-[(乙酰基氨基)甲基]-2-甲基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (122) 6,7-二乙氧基-4-({2-甲基-3-([[(4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基)甲基]磺酰基}氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (123) 4-({3-[(乙酰基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (124) 4-{[2-乙基-3-({[(乙基氨基)羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (125) 4-[(2-乙基-3-{[(甲基磺酰基)氨基]甲基}苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (126) 4-({2-乙基-3-[(L-缬氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (127) 4-[(3-{[(3-环己基-L-缬氨酰基)氨基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (128) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-甲硫氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (129) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-脯氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹

- 啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (130) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-苏氨酸氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (131) N~1~-((3-([3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基))-2-乙基苄基)-L-α-谷氨酸酰胺二(三氟乙酸盐),
- (132) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-缬氨酸氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (133) 4-({3-[(L-精氨酸氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐),
- (134) 4-({3-[(L-丙氨酸氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (135) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-丝氨酸氨基)甲基]苯基}氨基)-喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (136) 4-[(3-([3-(环己基-L-丙氨酸氨基)氨基]甲基))-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (137) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([[(4S)-1,3-噻唑烷-4-基羰基]氨基)甲基]苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (138) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([[(4R)-4-羟基-L-脯氨酸氨基]甲基]苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (139) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-亮氨酸氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (140) N~1~-((3-([3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基))-2-乙基苄基)-L-天冬氨酸酰胺二(三氟乙酸盐),
- (141) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([[(2S)-哌啶-2-基羰基]氨基)甲基]苯基]氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (142) 4-[(3-([3-(环己基-D-丙氨酸氨基)氨基]甲基))-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (143) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([[(2R)-哌啶-2-基羰基]氨基)甲基]-

- 苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (144) 4-{[3-({[(2S)-2-氨基戊-4-烯酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (145) 4-{[3-({[(2S)-氮杂环丁烷-2-基羰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (146) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(5-甲基-L-正亮氨酸基)氨基]甲基}苯基}氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (147) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(4R)-1,3-噻唑烷-4-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (148) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(4-硝基-D-苯丙氨酸基)氨基]甲基}苯基}氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (149) 4-{[3-({[(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)羰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (150) 4-{[3-({[(1-氨基环己基)羰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (151) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(3R)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (152) 4-{[3-({[(2R)-2-氨基-4-苯基丁酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (153) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (154) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(4-吡啶-4-基-L-脯氨酸基)氨基]甲基}苯基}氨基]喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐),
- (155) 4-[(3-{{[(3-氨基-L-丙氨酸基)氨基]甲基}-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐),
- (156) 6,7-二乙氧基-4-({[2-乙基-3-[(D-苯丙氨酸基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (157) 4-{[3-({[(2S)-2-氨基-4-苯基丁酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}

- 基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (158) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([(3S)-哌啶-3-基羰基]氨基)甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (159) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([(3R)-哌啶-3-基羰基]氨基)甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (160) 4-([3-([(2S)-2-氨基-2-苯基乙酰基]氨基)甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (161) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([L-亮氨酸氨基)甲基]苯基)氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (162) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([D-脯氨酸氨基)甲基]苯基)氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (163) 4-([3-([(2S)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-基羰基]氨基)甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (164) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([甘氨酸氨基)甲基]苯基)氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (165) 4-([3-([2-氨基-4-(甲基亚磺酰基)丁酰基]氨基)甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (166) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([3-(2-呋喃基)-L-丙氨酸]氨基)甲基]苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (167) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([3-吡啶-2-基-L-丙氨酸]氨基)甲基]苯基)氨基}喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐),
- (168) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([3-(2-噻吩基)-L-丙氨酸]氨基)甲基]苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (169) 6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-([3-(1,3-噻唑-4-基)-L-丙氨酸]氨基)甲基]苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐),
- (170) 4-([3-([(2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基]氨基)甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (171) 4-([3-([(2S)-2-氨基戊-4-炔酰基(pent-4-ynoyl)]氨基)甲基)-2-乙

- 基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (172) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-正缬氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (173) 4-{[3-({[(2R)-2-氨基-2-苯基乙酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (174) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(4R)-4-羟基-D-脯氨酰]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (175) 4-({3-[(β-丙氨酰氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (176) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(3-吡啶-3-基-L-丙氨酰基)氨基]甲基}苯基}氨基]喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐),
- (177) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(3-吡啶-3-基-D-丙氨酰基)氨基]甲基}苯基}氨基]喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐),
- (178) 4-{[3-({[N~5~-(氨基羧基)-L-鸟氨酰]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (179) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(5-甲基-D-正亮氨酰基)氨基]甲基}苯基}氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (180) 4-[(3-{{[(2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基羧基)氨基]甲基}-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (181) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-异亮氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (182) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-缬氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (183) 4-{[3-({[(1-氨基环戊基)羧基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (184) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-{3-[异丁酰基(异丙基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (185) 7-{3-[乙酰基(异丙基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯

- 基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (186) 6-[2-(乙酰基氨基)乙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (187) 6-{2-[乙酰基(甲基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (188) 6-{2-[乙酰基(异丙基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (189) 4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-{2-[异丁酰基(甲基)氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (190) 4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-{2-[异丁酰基(异丙基)氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (191) 7-{3-[乙酰基(甲基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (192) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-{3-[异丁酰基(甲基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (193) 7-{3-[乙酰基(环丙基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (194) 7-{3-[环丙基(异丁酰基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (195) 7-[3-(乙酰基氨基)丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (196) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-[3-(异丁酰基氨基)丙氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (197) 6-{2-[(环丙基羰基)(甲基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (198) 6-{2-[(环丙基羰基)(异丙基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (199) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-{3-[异丙基(甲基磺酰基)]

- 氨基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (200) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-{3-[(甲基磺酰基)氨基]丙氧基}喹啉-3-甲酰胺,
- (201) {3-[(3-(氨基羰基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]丙基}异丙基氨基甲酸叔丁基酯,
- (202) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-(3-{异丙基[(异丙基氨基)羰基]氨基}丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (203) 7-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (204) 6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (205) 7-{3-[(2-氟基乙基)(甲基)氨基]丙氧基}-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (206) 4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基-7-[3-(2-甲基哌啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺,
- (207) 7-{3-[(2-氟基乙基)(甲基)氨基]丙氧基}-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (208) 4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-7-[3-(3-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-甲酰胺,
- (209) 4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-7-[3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-甲酰胺,
- (210) 6-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]-7-[3-(2-甲基哌啶-1-基)丙氧基]-喹啉-3-甲酰胺,
- (211) 7-[3-(3-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (212) 7-[3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (213) 4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-7-[3-(3-羟基吡咯烷-1-基)

- 丙氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (214) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (215) 7-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (216) 6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (217) 6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-[(4-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (218) 6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-[(3-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (219) 6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-7-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (220) 6-{2-[(2-氟基乙基)氨基]乙氧基}-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (221) 6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (222) 6-{3-[(氟基甲基)氨基]丙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (223) 6-[3-(氨基甲酰基甲基-氨基)-丙氧基]-4-(2-乙基-苯基氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (224) N-[3-({3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)丙基]甘氨酸甲酯二(三氟乙酸盐),
- (225) 7-(3-氟基丙氧基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺三氟乙酸盐(盐),
- (226) 乙酸 2-[3-(氨基羰基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]乙酯三氟乙酸盐(盐),
- (227) 6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-

- 3-甲酰胺,
- (228) 7-[3-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (229) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-[3-(3-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺,
- (230) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-[3-(3,4,4-三甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺,
- (231) 7-(环戊基氧基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (232) 6-(环戊基氧基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (233) 1-{3-[(3-(氨基羰基)-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]丙基}-1-甲基吡咯烷鎓碘化物,
- (234) 4-[(3-(氨基羰基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯,
- (235) 4-({3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯,
- (236) 3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基丙烷-2-磺酸酯,
- (237) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-(哌啶-4-基氧基)喹啉-3-甲酰胺,
- (238) 4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹啉-3-甲酰胺,
- (239) 6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (240) 6-{3-[(2-氰基乙基)氨基]-2-羟基丙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (241) 4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-[2-羟基-3-(2-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基]

- 7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (242) 4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-(2-羟基-3-哌嗪-1-基丙氧基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (243) 6-{[(2R)-3-(环丙基氨基)-2-羟基-2-甲基丙基]氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (244) 6-{[(2S)-3-(环丙基氨基)-2-羟基-2-甲基丙基]氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (245) 6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (246) 6-{[(2R)-3-(环丙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (247) 6-{[(2S)-3-(环丙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (248) 2-甲基丙酸 3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基酯,
- (249) 6,7-二乙氧基-4-[(4-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-5-基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (250) 6,7-二乙氧基-4-[(4-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (251) 5-{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯,
- (252) 6,7-二乙氧基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (253) 4-{[3-(叠氮基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (254) 4-{[3-(氨基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (255) 4-{[3-(氨基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-7-{3-[异丁酰基(异丙基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (256) 4-{{3-(叠氮基甲基)-2-乙基苯基}氨基}-6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (257) 4-{{3-(氨基甲基)-2-乙基苯基}氨基}-6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (258) 4-({3-[(乙酰基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6-{3-[乙酰基(环丙基)氨基]-2-羟基丙氧基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (259) 6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-4-{{2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (260) 6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-4-{{2-乙基-3-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (261) 6-{{[(2S)-3-(环丙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-4-{{2-乙基-3-(吗啉-4-基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (262) 氨基{6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基苯基)氨基]喹啉-3-基}甲醇
- (263) 6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-4-{{2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (264) 4-{{2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基}氨基}-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲酰胺
- (265) 6-(乙基氨基)-4-{{2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (266) 6-[(2,2-二甲氧基乙基)氨基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (267) 6-[(3,3-二乙氧基丙基)氨基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (268) [2-({3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氨基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯
- (269) {2-[(3-(氨基羰基)-4-{{2-乙基-3-(羟基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-6-基)氨基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯
- (270) 6-{{3-(环丙基氨基)丙基}氨基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基

喹啉-3-甲酰胺

- (271) 4-(2,3-二氢-1H-茛-1-基氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (272) 6,7-二乙氧基-4-[(2-甲基环己基)氨基]喹啉-3-甲酰胺
- (273) 4-{[(3S)-1-(氰基乙酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (274) 4-{[(3S)-1-(氰基乙酰基)哌啶-3-基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

及其任何一种化合物的药学上可接受的盐和溶剂化物。

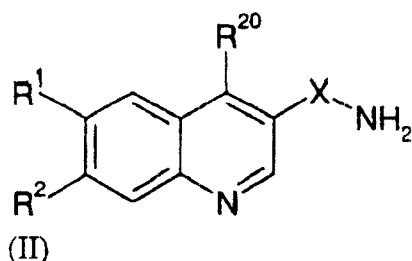
当本发明化合物含有一或多个不对称取代的碳原子时，本发明化合物包括所有的立体异构体，包括对映体和非对映体以及其包括外消旋混合物的混和物。互变异构体及其混合物也包括在内。

采用已知的方法(cf. Advanced Organic Chemistry: 第3版，作者 J March, p104-107)，可将消旋体拆分成各对映体。适合的方法包括通过使外消旋体原料与手性辅料反应形成非对映体衍生物，接着通过分离(例如通过层析)所述非对映体，然后断裂辅料部分。

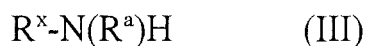
本发明化合物可以以药学上可接受的盐的形式提供。适合的药学上可接受的盐包括碱性盐，如碱金属盐(如钠)、碱土金属盐(如钙或镁)、有机胺盐，如三乙胺、吗啉、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、普鲁卡因、二苄基胺、N,N-二苄基乙胺或氨基酸(如赖氨酸)。另一方面，如果所述化合物碱性足够强，适合的盐包括酸加成盐，如甲磺酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐以及与磷酸和硫酸形成的盐。

本发明还提供一种制备如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法，该方法包括：

(a) 使式(II)化合物:

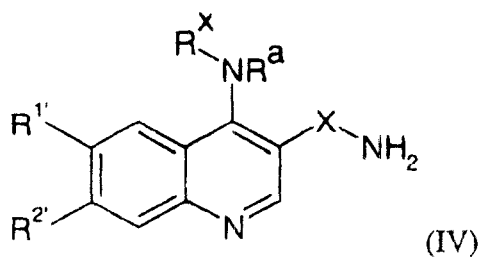


其中 R^1 和 R^2 按式(I)中定义或者是其被保护的衍生物, R^{20} 是离去基团, 与式(III)化合物反应:

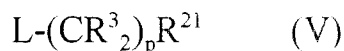


其中 R^x 和 R^a 按式(I)中的定义或者是其被保护的衍生物, 或者

(b) 为制备式(I)化合物, 其中 R^1 和/或 R^2 是 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 或 $Y(CR^3_2)_pR^6$, 其中 Y 是氧, 使式(IV)化合物:



其中将被转化为基团 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 或 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 的 R^1 或 R^2 是羟基, 另一个 R^1 或 R^2 与 R^x 一起按以上方法(a)中定义, 与式(V)化合物反应:



其中 R^{21} 是 NR^4R^5 、 $CONR^4R^5$ 、 CO_2R^6 、 OR^6 或 R^6 , R^4 、 R^5 和 R^6 按式(I)中的定义或者是其被保护的衍生物,

并且任选在方法(a)或(b)之后,

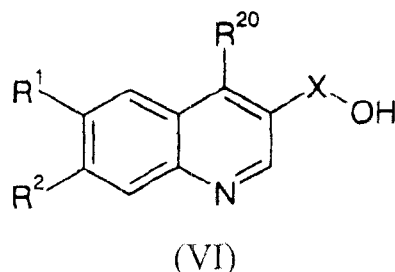
- 除去任何保护基,
- 将一种式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物,
- 形成药学上可接受的盐或溶剂化物。

在方法(a)中, 基团 R^{20} 是离去基团, 如卤素, 尤其是氯。该反应

可在惰性溶剂(如 DMF)中, 在升高温度(如约 100℃)下进行。

在方法(b)中, 离去基团 L 优选是卤素, 尤其是氯。该反应可在碱(如碳酸铯)存在下, 在惰性溶剂(如 DMF 或乙醇)中进行。

式(II)化合物可通过使式(VI)化合物:



其中 R^1 、 R^2 和 R^{20} 按式(II)中定义, 与氯化剂(如亚硫酸氯)反应, 接着使对应的酰氯与氨反应来制备。

式(VI)化合物可用本领域常规的方法制备。

使用本领域常规的标准方法, 可将式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物。

可使用的转化反应的类型的实例包括通过芳族取代反应引入取代基、取代基的还原、取代基的烷基化和取代基的氧化反应。这些方法的试剂和反应条件是化学领域熟知的, 在下列实施例中举例说明。例如, 通过与氯化剂(如亚硫酸氯)反应, 可将羟基用氯代基团代替, 而该氯代基团本身可进行亲核取代反应。另外, 可将氯代取代基用叠氮化钠处理以用叠氮基代替氯代基, 而叠氮基可再被还原为氨基。氨基可常规被酰氯或异氰酸酯酰基化, 然后通过用适当的酸处理转化为酰胺。

应清楚某些官能团可能需要用标准保护基保护。官能团的保护和脱保护在例如 J.W.F.McOmie 编辑, Plenum Press (1973)出版的

“Protective Groups in Organic Chemistry”中以及在第三版 T.W.Greene & P.G.M.Wuts, Wiley-Interscience(1999)出版的 “Protective Groups in Organic Synthesis” 中描述。

JAK3 介导的疾病包括炎症、免疫性疾病和支气管肺病。

本发明还涉及一种药用组合物, 该组合物用于(a)治疗或预防选

自器官移植性排斥、狼疮、多发性硬化病、类风湿性关节炎、牛皮癣、I型糖尿病和糖尿病并发症、癌症、哮喘、鼻炎、特应性皮炎、自身免疫性甲状腺疾病、溃疡性结肠炎、Crohn氏病、阿尔兹海默氏病、白血病和其它自身免疫性疾病的疾病或病症，或者(b)抑制哺乳动物(包括人)中蛋白酪氨酸激酶或 Janus 激酶 3 (JAK3)，该组合物包括有效作用于这些疾病或病症的量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

本发明化合物优选用于治疗哮喘、类风湿性关节炎和宿主抗移植排斥/移植排斥。

本发明还涉及一种药用组合物，该组合物用于(a)治疗或预防选自器官移植性排斥、狼疮、多发性硬化病、类风湿性关节炎、牛皮癣、I型糖尿病和糖尿病并发症、癌症、哮喘、鼻炎、特应性皮炎、自身免疫性甲状腺疾病、溃疡性结肠炎、Crohn氏病、阿尔兹海默氏病、白血病和其它自身免疫性疾病的疾病或病症，或者(b)抑制哺乳动物(包括人)中蛋白酪氨酸激酶或 Janus 激酶 3 (JAK3)，该组合物包括有效作用于这些疾病或病症的量的单独的或者与 T-细胞免疫抑制剂或抗炎药联合的式 I 化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体。

本发明还涉及抑制哺乳动物(包括人)中蛋白酪氨酸激酶或 Janus 激酶 3 (JAK3)的方法，该方法包括给与该哺乳动物有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

给予的所述化合物的剂量依据相关病征、患者的年龄、体重和性别而变化，并可通过主治医生确定。该剂量优选在 0.1-100mg/kg 的范围。

可将所述化合物以溶液、混悬液、HFA 气雾剂或干粉制剂形式，如在已知的如 Turbuhaler®的吸入装置中的制剂，进行局部给药，如给予肺部和/或呼吸道；或者全身给药，例如通过以片剂、丸剂、胶囊剂、糖浆剂、散剂或颗粒剂形式口服给药，或者诸如以无菌非肠

道溶液或混悬液形式非肠道给药，或者通过诸如以栓剂形式直肠给药。

可将本发明化合物以其本身形式或以药用组合物形式给药，所述药用组合物包含本发明化合物以及药学上可接受的稀释剂、辅助剂或载体。特别优选不含有能引起副作用(如过敏反应)的物质的组合物。

本发明化合物的干粉制剂和加压 HFA 气雾剂可通过口腔或鼻腔吸入给药。对于吸入给药，可将所述化合物按要求分散为极细粉末。该分散很好的化合物优选具有物质的平均直径小于 $10\mu\text{m}$ ，可将其悬浮于带有帮助分散的抛射剂混合物中，如 $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ 脂肪酸或其盐(如油酸)、胆酸盐、磷脂、烷基糖类、全氟化物或多乙氧基化的表面活性剂或者其它药学上可接受的分散剂。

本发明化合物还可通过干粉吸入器的途径给药。该吸入器可以是单剂量或多剂量吸入器，和可以是呼吸驱动的干粉吸入器。

一种可能是将分散极细的化合物与载体物质，如单、二或多糖、糖醇或其它多元醇相混合。适合的载体是糖，如乳糖、葡萄糖、棉子糖、松三糖、乳糖醇、麦芽糖醇、海藻糖、蔗糖、甘露糖醇；以及淀粉。另外，可将所述分散极细的化合物通过另一物质包衣。还可将该粉末分配到硬明胶胶囊中，每粒胶囊含有所要求量的活性化合物。

另一种可能是将该分散极细粉末加工成小球，该小球在吸入步骤中破碎。可将这种球化的粉末填充到多剂量吸入器(如已知的 Turbuhaler®)的药物储库中，该吸入器中剂量单位计量所要求的剂量，然后由患者吸入。用这种系统，在有或无载体物质下，可将活性化合物传递给患者。

对于口服给药，可将活性化合物与辅助剂或载体，如乳糖、糖类、山梨醇、甘露糖醇；淀粉，如马铃薯淀粉、玉米淀粉或支链淀粉；纤维素衍生物；粘合剂，如明胶或聚乙烯吡咯烷酮，和/或润滑

剂,如硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇、蜂蜡、石蜡等混合,然后压制成片。如果需要包衣片剂,可将如上所述制备的片芯用浓缩的糖溶液包衣,该糖溶液可含有如阿拉伯胶、明胶、滑石粉、二氧化钛等。另外,可将所述片剂用溶解于易于挥发的有机溶剂中的适合的多聚物包衣。

为制备软明胶胶囊,可将所述化合物与诸如植物油或聚乙二醇混合。硬明胶胶囊可含有使用上述片剂中所提及的赋形剂的该化合物的颗粒。还可将该药物的液体或半固体制剂填充到硬明胶胶囊中。

口服应用的液体制剂可以是糖浆剂或混悬剂形式,例如含有所述化合物、平衡糖和乙醇、水、甘油和丙二醇的混合物的溶液。这些液体制剂任选可含有着色剂、矫味剂、糖类和/或作为增稠剂的羧甲基纤维素以及本领域技术人员熟知的其它赋形剂。

还可将本发明化合物与其它用于治疗上述病症的化合物联合给药。

此处所用的术语“医学治疗”是指包括在人或其它哺乳动物的体内或体外进行的预防、诊断和治疗的方案。术语“治疗”和“治疗上”同上理解。

下列实施例举例说明本发明。

通用方法

除另有说明,所有反应均在室温、氩气下,在干燥玻璃仪器中进行。使用的所有溶剂和试剂都是可接受的。用 Merck 硅胶 60 (0.040-0.063mm)进行制备硅胶层析。制备 HPLC 使用 Kromasil KR-100-5-C18 柱(250x20mm, Akzo Nobel)和乙腈/水的混合物,流速 10ml/min。反应监测通过分析 HPLC 在 254nm 下进行,使用 Kromasil C-18 柱(150x4.6mm)和 5-100%乙腈的水溶液(含 0.1%三氟乙酸)的梯度洗脱,流速 1ml/min。采用旋转蒸发仪,在最高温度 40℃下,减压下进行溶剂的蒸发。产物的干燥在 40℃下减压进行。

¹H-NMR 光谱采用 Varian Inova-400 或 Unity-500+仪器记录。使

用氯仿- d (δ_H 7.27ppm)、二甲亚砜- d_6 (δ_H 2.50ppm)或甲醇- d_4 (δ_H 3.35ppm)的中央溶剂峰作为内标物。低分辨质谱采用装备 APCI 离子化室的 Hewlett Packard 1100 LC-MS 系统获得。

用 Merck 硅胶 60 (0.040-0.063mm)进行制备硅胶层析。制备 HPLC 使用 Kromasil KR-100-5-C18 柱(250x20mm, Akzo Noble)和乙腈/水的混合物, 流速 10ml/min。反应监测通过分析 HPLC 在 254nm 下进行, 使用 Kromasil C-18 柱(150x4.6mm)和 5-100%乙腈的水溶液(含 0.1% 三氟乙酸)的梯度洗脱, 流速 1ml/min。采用旋转蒸发仪, 在最高温度 40℃下, 减压下进行溶剂的蒸发。产物的干燥在 40℃下减压进行。

在以下实施例的 1H NMR 数据中, quintet 表示五重峰, mult 表示多重峰。

实施例 1

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺

a) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺

本标题化合物根据 WO02/092571 中所述的方法制备。

b) 4-{[3-(氯甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺

向 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺(1.1g, 2.7mmol)在二氯甲烷(7ml)中的悬浮液中加入亚硫酸氯(0.7g, 5.77mmol)。15 分钟后, 该混悬液溶解。与甲苯共沸蒸发过量的亚硫酸氯, 得到标题化合物 1.15g (100%), 为黄色粉末。

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 12.5 (1H, s); 9.12 (1H, s); 8.69 (1H, br s); 8.08 (1H, br s); 7.52 (1H, d); 7.45 (1H, s); 7.33 (1H, t); 7.23 (1H, d); 6.63 (1H, s); 4.92 (2H, s); 4.18 (2H, q); 3.72 (2H, br s); 2.83 (2H, br s); 1.39 (3H, t); 1.17 (3H, t); 1.05 (3H, t);
APCI-LC/MS m/z : 428.4 [MH^+]

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺

将咪唑(110mg, 1.6mmol)加入到 4-{[3-(氯甲基)-2-乙基苯基]氨基}

基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺(40.2mg, 0.094mmol)在 1-甲基-2-吡咯烷酮(2ml)中的溶液中。将混合物在 70℃下加热 2 小时, 冷却至室温, 用水稀释。产物经制备型 HPLC 纯化。冷冻干燥后, 得到标题化合物, 为白色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.96 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.04 (2H, t), 6.93 (1H, s), 6.87 (1H, d), 6.60 (2H, d), 6.55 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.14 (2H, q), 2.85 (2H, q), 1.36 (3H, t), 1.02 (5H, dd)

APCI-LC/MS m/z : 460.2 [MH^+]

根据与实施例 1 类似的方式, 制备实施例 2-115 的标题化合物。

实施例 2

6,7-二乙氧基-4-{[2-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z : 447.5 [MH^+]

实施例 3

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-(吗啉-4-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.97 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.03 (2H, d), 6.98 (2H, t), 6.61 (1H, s), 6.56 (2H, d), 4.14 (2H, q), 3.57 (5H, s), 3.51 (3H, s), 2.87 (2H, q), 2.38 (4H, s), 1.36 (3H, t), 1.24 (3H, t), 1.01 (3H, t)

APCI LC-MS m/z : 479.4 [MH^+]

实施例 4

6,7-二乙氧基-4-{[3-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-甲基苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z : 446.5 [MH^+]

实施例 5

4-{[3-(叠氮基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z : 421.5 [MH^+]

实施例 6

6,7-二乙氧基-4-{[2-甲基-3-(4H-1,2,4-三唑-4-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 447.5 [MH⁺]

实施例 7

4-{[3-({[4-(氨基磺酰基)苄基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 550.4 [MH⁺]

实施例 8

4-({2-乙基-3-[(1H-1,2,4-三唑-5-基氨基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 448.2 [MH⁺]

实施例 9

4-{[2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

¹H NMR (399.99 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.33 (s, 2 H), 3.88 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.86 (q, 2H), 1.03 (t, 3H)

APCI LC-MS m/z: 432.4[MH⁺]

实施例 10

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(嘧啶-2-基氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 487.1 [MH⁺]

实施例 11

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(2-羟基环己基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 507.5 [MH⁺]

实施例 12

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(3-噻吩基甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 505.6 [MH⁺]

实施例 13

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(1H-咪唑-2-基硫代)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 492.6 [MH⁺]

实施例 14

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-(硫代吗啉-4-基甲基)苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 495.6 [MH⁺]

实施例 15

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(3-噻吩基甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 505.6 [MH⁺]

实施例 16

4-({2-乙基-3-[(4-硝基-1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 477.2 [MH⁺]

实施例 17

4-[(2-乙基-3-{{4-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基}甲基}苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺三氟乙酸盐(盐)

APCI LC-MS m/z: 462.5 [MH⁺]

实施例 18

4-({2-乙基-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 446.5 [MH⁺]

实施例 19

1-(3-{{3-(氨基羰基)-6,7-二甲氧基喹啉-4-基}氨基}-2-乙基苄基)-1H-咪唑-4-甲酸

APCI LC-MS m/z: 476.5 [MH⁺]

实施例 20

4-({3-[(环戊基氨基)甲基]-2-乙基苄基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

¹NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.12 (1H, d), 7.00 (1H, t), 6.63 (1H, s), 6.57 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.73 (2H, s), 3.19 (3H, s), 3.03 (1H, t), 2.86 (2H, q), 1.73 (2H, mult), 1.61 (2H, mult), 1.46 (2H, mult), 1.35 (2H, mult), 1.21 (3H, t)

APCI LC-MS m/z: 449.2[MH⁺]

实施例 21

4-([2-乙基-3-([2-(1H-咪唑-4-基)乙基]氨基)甲基]苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (1H, s), 9.00 (2H, d), 8.60 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.52 (2H, s), 7.48 (2H, d), 7.37 (2H, mult), 7.23 (1H, d), 6.67 (1H, s), 4.34 (2H, s), 3.94 (4H, s), 3.40 (3H, t), 3.20 (4H, s), 3.11 (3H, t), 2.81 (2H, s), 1.14 (3H, t)

APCI LC-MS m/z: 475.2[MH⁺]

实施例 22

4-[(2-乙基-3-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]甲基]苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.12 (1H, d), 7.00 (1H, t), 6.62 (2H, s), 6.58 (2H, d), 4.59 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.25 (2H, d), 3.19 (3H, s), 2.87 (2H, d), 1.23 (3H, t), 1.02 (6H, s).

APCI LC-MS m/z: 453.1[MH⁺]

实施例 23

4-([2-乙基-3-[(1,3-噻唑-2-基氨基)甲基]苯基]氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 464.1 [MH⁺]

实施例 24

4-[(2-乙基-3-[(2-羟基丙基)氨基]甲基]苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 439.3 [MH⁺]

实施例 25

4-[(2-乙基-3-[(2-羟基-2-苯基乙基)氨基]甲基]苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 501.3 [MH⁺]

实施例 26

4-([2-乙基-3-([4-(甲基磺酰基)苄基]氨基)甲基]苯基)氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

¹H NMR (399.99 MHz, dms-*d*₆) δ 11.03 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.88 (2H, d), 7.63 (2H, d), 7.57 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.03 (1H, t), 6.63 (1H, s), 6.59 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.18 (6H, s), 2.83 (2H, d), 1.17 (3H, t)

APCI LC-MS m/z: 549.3[MH⁺]

实施例 27

4-([3-([苄基氨基)甲基]-2-乙基苄基]氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

¹H NMR (399.99 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (1H, s), 8.88 (1H, br s), 8.27 (1H, br s), 7.60 (1H, s), 7.33 (4H, mult), 7.22 (2H, mult), 7.16 (1H, d), 7.03 (1H, t), 6.63 (1H, s), 6.59 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.73 (4H, d), 3.18 (3H, s), 2.81 (2H, q), 1.16 (3H, t)

APCI LC-MS m/z 471.3[MH⁺]

实施例 28

4-([2-乙基-3-[(3-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)甲基]苄基]氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 478.5 [MH⁺]

实施例 29

4-([2-乙基-3-[(1H-四唑-5-基氨基)甲基]苄基]氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 449.2 [MH⁺]

实施例 30

4-([3-[(5-氨基-1H-四唑-1-基)甲基]-2-乙基苄基]氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 449.2 [MH⁺]

实施例 31

4-{[2-乙基-3-({[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-
6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

¹H NMR (399.99 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.28 (1H, br s), 7.60 (1H, br s), 7.22 (1H, s), 7.13 (1H, d), 7.01 (1H, t), 6.62 (1H, s), 6.58 (1H, d), 6.22 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.29 (2H, t), 3.19 (5H, mult), 3.14 (2H, t), 2.85 (2H, q).

APCI LC-MS m/z 493.3[MH⁺]

实施例 32

4-{[2-乙基-3-({[(2S)-2-羟基环己基]氨基}甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基
基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 479.3 [MH⁺]

实施例 33

4-({2-乙基-3-[(哌啶-4-基氨基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-
甲酰胺

三(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 464.3 [MH⁺]

实施例 34

4-{[2-乙基-3-({[(1R)-1-(羟基甲基)-3-甲基丁基]氨基}甲基)苯基]氨基}-
6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 481.5 [MH⁺]

实施例 35

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)氨基]
基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 584.6 [MH⁺]

实施例 36

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[4-(羟基甲基)哌啶-1-基]甲基}苯基)氨基]
喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 507.5 [MH⁺]

实施例 37

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[2-(羟基甲基)哌啶-1-基]甲基}苯基)氨基]
喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 507.5 [MH⁺]

实施例 38

4-{[3-(1,4'-联哌啶-1'-基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-
甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 560.7 [MH⁺]

实施例 39

4-[(3-{[4-(氨基羰基)哌啶-1-基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基
喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 520.5 [MH⁺]

实施例 40

4-[(3-{[4-(2-氰基苯基)哌嗪-1-基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧
基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 579.7 [MH⁺]

实施例 41

4-[(3-{[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二
乙氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 580.6 [MH⁺]

实施例 42

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(3-呋喃基甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 489.5 [MH⁺]

实施例 43

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 522.6[MH⁺]

实施例 44

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[4-羟基哌啶-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 493.5 [MH⁺]

实施例 45

4-{[3-({[2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基-喹啉-3-甲酰胺,

APCI LC-MS m/z: 557.6[MH⁺]

实施例 46

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[2-(2-噻吩基)乙基]氨基}甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,

APCI LC-MS m/z: 519.5 [MH⁺]

实施例 47

4-{[3-({[(2,5-二甲基-3-呋喃基)甲基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

APCI LC-MS m/z: 517.6[MH⁺]

实施例 48

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,

APCI LC-MS m/z: 534.6 [MH⁺]

实施例 49

4-{[3-({[2-(3-氯苯基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

APCI LC-MS m/z: 547.5 [MH⁺]

实施例 50

4-{[3-({[2-(4-氯苯基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

APCI LC-MS m/z: 547.6 [MH⁺]

实施例 51

4-{[3-({[2-(2-氯苯基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

APCI LC-MS m/z: 547.6 [MH⁺]

实施例 52

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{(2-羟基-2-苯基乙基)氨基}甲基}苯基)氨基]-喹啉-3-甲酰胺,

APCI LC-MS m/z: 529.6 [MH⁺]

实施例 53

4-({3-[(环戊基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

APCI LC-MS m/z: 477.5 [MH⁺]

实施例 54

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-([2-(1H-咪唑-4-基)乙基]氨基)甲基]苯基}氨基}-喹啉-3-甲酰胺,
APCI LC-MS m/z: 503.6[MH⁺]

实施例 55

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[4-(2-吗啉-4-基乙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)氨基]-喹啉-3-甲酰胺,
APCI LC-MS m/z: 591.7[MH⁺]

实施例 56

4-{[3-([2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
APCI LC-MS m/z: 523.5 [MH⁺]

实施例 57

6,7-二乙氧基-4-([2-乙基-3-[(1,3-噻唑-2-基氨基)甲基]苯基]氨基)-喹啉-3-甲酰胺
APCI LC-MS m/z: 492.5 [MH⁺]

实施例 58

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-(1,3-噻唑烷-3-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺
APCI LC-MS m/z: 481.5 [MH⁺]

实施例 59

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(2-吡啶-2-基乙基)氨基]甲基]苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺
APCI LC-MS m/z: 514.5 [MH⁺]

实施例 60

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(1H-1,2,4-三唑-3-基氨基)甲基]苯基}氨基)

喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 476.6 [MH⁺]

实施例 61

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[4-(2-噻吩基)苄基]氨基}甲基)苯基]氨基}

喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 581.5 [MH⁺]

实施例 62

4-{[3-({[4-(氨基磺酰基)苄基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙

氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 578.6 [MH⁺]

实施例 63

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]氨基}甲基)苯基]

氨基}喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 552.6 [MH⁺]

实施例 64

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基}甲基)苯

基]氨基}喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 549.7 [MH⁺]

实施例 65

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{(1-乙基哌啶-3-基)氨基}甲基}苯基)氨基]

喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 520.6 [MH⁺]

实施例 66

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 569.6 [MH⁺]

实施例 67

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(吡啶-4-基甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 500.6 [MH⁺]

实施例 68

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(吡啶-3-基甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 500.6 [MH⁺]

实施例 69

4-({3-[(苄基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 499.5 [MH⁺]

实施例 70

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(2-呋喃基甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 489.6 [MH⁺]

实施例 71

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 467.5 [MH⁺]

实施例 72

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(2-羟基丙基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 467.5 [MH⁺]

实施例 73

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-([4-(1H-吡唑-1-基)苄基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 565.6 [MH⁺]

实施例 74

4-({3-[(2-[4-(氨基磺酰基)苯基]乙基}氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 592.7 [MH⁺]

实施例 75

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-([2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 520.7 [MH⁺]

实施例 76

4-[(3-{[(4-氯苄基)氨基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 533.5 [MH⁺]

实施例 77

4-[(3-{[(1-苄基哌啶-4-基)氨基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 582.7 [MH⁺]

实施例 78

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(3-甲氧基苄基)氨基]甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 529.5[MH⁺]

实施例 79

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(4-甲氧基苄基)氨基]甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 529.7 [MH⁺]

实施例 80

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-([3-(1H-咪唑-1-基)丙基)氨基]甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 517.6[MH⁺]

实施例 81

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-([(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基)甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 541.5 [MH⁺]

实施例 82

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-([2-羟基-1-(1H-吡啶-2-基甲基)乙基]氨基)甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 582.5 [MH⁺]

实施例 83

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-([(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基)甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 524.5 [MH⁺]

实施例 84

6,7-二乙氧基-4-{2-乙基-3-[(2-羟基-1-甲基氨基甲酰基-丙基氨基)-甲基]-苯基氨基}-喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐),

APCI LC-MS m/z: 529.5 [MH⁺]

实施例 85

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1R,2S)-2-羟基-1-(羟基甲基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 497.3 [MH⁺]

实施例 86

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1R,2R)-2-羟基-1-(羟基甲基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 497.5 [MH⁺]

实施例 87

N-(3-{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-2-乙基苄基)丝氨酸甲酯双(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 511.3 [MH⁺]

实施例 88

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 483.5 [MH⁺]

实施例 89

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[1-(羟基甲基)-3-甲基丁基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 509.5 [MH⁺]

实施例 90

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 506.5[MH⁺]

实施例 91

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1S,2R)-2-羟基-1-(羟基甲基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 497.3 [MH⁺]

实施例 92

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1S)-1-(羟基甲基)-3-甲基丁基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 509.5 [MH⁺]

实施例 93

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[1-(羟基甲基)丁基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 495.5 [MH⁺]

实施例 94

4-{3-[(1-氨基甲酰基-2-羟基-丙基氨基)-甲基]-2-乙基-苯基氨基}-6,7-二乙氧基-喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 510.4[MH⁺]

实施例 95

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[(1R,2R)-2-羟基-1-甲基-2-苯基乙基](甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 557.5 [MH⁺]

实施例 96

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(2-羟基-1-甲基-2-苯基乙基)氨基]甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 543.5 [MH⁺]

实施例 97

4-{[3-([2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基乙基]氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 561.5 [MH⁺]

实施例 98

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(2-羟基丙基)氨基]甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 467.5 [MH⁺]

实施例 99

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(2-羟基-1-甲基乙基)氨基]甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 467.5 [MH⁺]

实施例 100

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(2-羟基乙基)氨基]甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 453.5 [MH⁺]

实施例 101

4-[(3-([2,3-二羟基丙基)氨基]甲基)-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 483.5 [MH⁺]

实施例 102

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[2-(羟基甲基)苯基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 515.4 [MH⁺]

实施例 103

4-{[3-({[(1S)-1-苄基-2-羟基乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 549.6 [MH⁺]

实施例 104

4-{[3-({[2-(二甲氨基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 543.5 [MH⁺]

实施例 105

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[4-(甲基磺酰基)苯基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 480.4 [MH⁺]

实施例 106

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1S)-2-羟基-1-苄基乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 563.5 [MH⁺]

实施例 107

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[(2R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 529.5 [MH⁺]

实施例 108

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1S,2S)-2-羟基-1-(羟基甲基)-2-苯基乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 493.5 [MH⁺]

实施例 109

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]甲基)苯基]氨基]喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 559.5 [MH⁺]

实施例 110

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1R,2S)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 522.4 [MH⁺]

实施例 111

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1R,2R)-2-羟基-1-(羟基甲基)-2-苯基乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 559.5 [MH⁺]

实施例 112

6,7-二乙氧基-4-{2-乙基-3-[(2-羟基-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)甲基]苯基氨基}-喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 559.5 [MH⁺]

实施例 113

4-[(3-({[(2-氰基乙基)氨基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 462.5 [MH⁺]

实施例 114

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-([1-(羟基甲基)-2-甲基丙基]氨基)甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 495.5 [MH⁺]

实施例 115

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-([4-(甲基磺酰基)苄基]氨基)甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 577.5 [MH⁺]

实施例 116

3-{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-2-乙基苄基氨基甲酸叔丁基酯

将 4-氯-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺(96.5mg, 0.33mmol)、3-氨基-2-乙基苄基氨基甲酸叔丁基酯(根据 WO 02/092571)(119mg, 0.476)在 NMP(2ml)中的混合物在 115℃ 下加热过夜。冷却后, 将该溶液用水稀释, 用碳酸氢钠碱化。用乙酸乙酯(3x)从该水性溶液中提取所述化合物。将提取物用水(2x)、盐水(2x)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 蒸发。残留物经硅胶层析纯化(CH₂Cl₂/MeOH), 得到 105mg (62%)标题化合物, 为白色粉末。

¹H NMR (299.946 MHz, DMSO-*d*₆) δ10.98 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.00 (2H, mult), 6.56 (2H, mult), 4.22 (2H, d), 4.12 (4H, mult), 3.40 (1H, s), 2.81 (2H, d), 1.39 (9H, s), 1.33 (3H, t), 1.17 (3H, t), 1.02 (3H, t)

APCI-LC/MS m/z: 509.4 [MH⁺]

实施例 117

4-{[3-(氨基甲基)-2-乙基苄基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺

向冷却的 3-{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-2-乙基苄基氨基甲酸叔丁基酯(105mg, 0.21mmol)的二氯甲烷(4ml)溶液中加

入 TFA(4ml)。在 0℃ 下 40 分钟后，蒸发溶剂。将残留物溶解于乙腈/氨水的溶液中，经制备 HPLC 纯化，冷冻干燥后，得到为白色粉末的标题化合物(36mg, 42%)。

^1H NMR (399.99 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.01 (1H, t), 6.63 (1H, s), 6.54 (1H, d), 4.13 (2H, q), 3.80 (2H, s), 2.81 (2H, q), 1.35 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.01 (3H, t)
APCI-LC/MS m/z: 409.2 [MH+]

实施例 118

4-{[3-(氨基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺

按类似于实施例 117 的方法制备标题化合物。

APCI-LC/MS m/z: 395.2[MH+]

实施例 119

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-酪氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),

向 boc-L-酪氨酸(45mg, 0.16mmol)、HATU(61mg, 0.16mmol)和 DIEA(26mg, 0.2mmol)在 NMP/二氯甲烷(1ml)中的混合物中，加入 4-{[3-(氨基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺 (15mg, 0.039mmol)。室温下，将反应物搅拌 1 小时。然后加入 TFA(50% 的 DCM 溶液, 1ml)，将反应混合物再搅拌 1 小时。然后将混合物用水(1.0ml)稀释，经制备 HPLC 纯化，用乙腈/水梯度洗脱，流速 20ml/min。冷冻干燥该混合物后，得到收率为 20%的标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (1H, s,); 8.98 (1H, s,); 8.85 (1H, s,); 8.54 (1H, s,); 8.20 (3H, s,); 8.02 (1H, s,); 7.28 (1H, s,); 7.16 (1H, s,); 7.04 (2H, d, J=8.5 Hz); 6.72 (2H, d, J=8.5 Hz); 6.65 (1H, s,); 4.49 (1H, s,); 4.34 (1H, d, J=11.3 Hz); 4.20 (2H, q, J=7.0 Hz); 3.99 (1H, s,); 2.96 (2H, t, J=6.7 Hz); 2.70 (1H, d, J=27.3 Hz); 1.39 (3H, t, J=7.0 Hz); 1.13 (6H, t, J=7.5 Hz); 1.07 (9H, t, J=6.7 Hz).

APCI-LC/MS m/z: 572.6 [MH+]

根据类似实施例 119 的方法，用 4-{[3-(氨基甲基)-2-乙基苯基]

氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺、4-{[3-(氨基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺或4-{[3-(氨基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺和适当的氨基酸、酰氯或异氰酸酯, 制备实施例120-183的标题化合物

实施例 120

6,7-二乙氧基-4-{[3-({[(乙基氨基)羰基]氨基}甲基)-2-甲基苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 466.5[MH⁺]

实施例 121

4-({3-[(乙酰基氨基)甲基]-2-甲基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 437.4[MH⁺]

实施例 122

6,7-二乙氧基-4-({2-甲基-3-([[(4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基)甲基]磺酰基]氨基)甲基}苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 585.1[MH⁺]

实施例 123

4-({3-[(乙酰基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 423.4[MH⁺]

实施例 124

4-{[2-乙基-3-({[(乙基氨基)羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 585.1[MH⁺]

实施例 125

4-[(2-乙基-3-[(甲基磺酰基)氨基]甲基)苯基]氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 459.2[MH⁺]

实施例 126

4-({2-乙基-3-[(L-缬氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 480.2[MH⁺]

实施例 127

4-[(3-[(3-环己基-L-缬氨酰基)氨基]甲基)-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,

APCI LC-MS m/z: 534.5[MH⁺]

实施例 128

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-甲硫氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),

APCI LC-MS m/z: 540.5[MH⁺]

实施例 129

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-脯氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),

APCI LC-MS m/z: 506.4[MH⁺]

实施例 130

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-苏氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 510.4[MH⁺]

实施例 131

N~1~-(3-{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-2-乙基苄基)-L- α -谷氨酰胺二(三氟乙酸盐),

APCI LC-MS m/z: 538.5[MH⁺]

实施例 132

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-缬氨酰氨基)甲基]苄基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 508.5[MH⁺]

实施例 133

4-({3-[(L-精氨酰氨基)甲基]-2-乙基苄基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 565.6[MH⁺]

实施例 134

4-({3-[(L-丙氨酰氨基)甲基]-2-乙基苄基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 480.4[MH⁺]

实施例 135

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-丝氨酰氨基)甲基]苄基}氨基)-喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 496.4[MH⁺]

实施例 136

4-[(3-{[(3-环己基-L-丙氨酰基)氨基]甲基}-2-乙基苄基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 562.5[MH⁺]

实施例 137

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(4S)-1,3-噻唑烷-4-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 524.4[MH⁺]

实施例 138

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(4R)-4-羟基-L-脯氨酸]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),

APCI LC-MS m/z: 522.5[MH⁺]

实施例 139

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-亮氨酸氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),

APCI LC-MS m/z: 522.5[MH⁺]

实施例 140

N~1~-(3-{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-2-乙基苄基)-L-天冬酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 523.2[MH⁺]

实施例 141

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(2S)-哌啶-2-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 520.5[MH⁺]

实施例 142

4-[(3-{[(3-环己基-D-丙氨酸基)氨基]甲基}-2-乙基苄基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 562.5[MH⁺]

实施例 143

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(2R)-哌啶-2-基羰基]氨基}甲基)-苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 520.5[MH⁺]

实施例 144

4-{[3-({[(2S)-2-氨基戊-4-烯酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 506.5[MH⁺]

实施例 145

4-{[3-({[(2S)-氮杂环丁烷-2-基羰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 492.4[MH⁺]

实施例 146

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[(5-甲基-L-正亮氨酸酰基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 536.5[MH⁺]

实施例 147

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(4R)-1,3-噻唑烷-4-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 524.4[MH⁺]

实施例 148

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[(4-硝基-D-苯丙氨酸酰基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 601.5[MH⁺]

实施例 149

4-{[3-({[(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)羰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 568.5[MH⁺]

实施例 150

4-{[3-({[(1-氨基环己基)羰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 534.5[MH⁺]

实施例 151

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(3R)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 568.5[MH⁺]

实施例 152

4-{[3-({[(2R)-2-氨基-4-苯基丁酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 570.5[MH⁺]

实施例 153

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 568.5[MH⁺]

实施例 154

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[(4-哌啶-4-基-L-脯氨酰基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 589.6[MH⁺]

实施例 155

4-[(3-[(3-氨基-L-丙氨酰基)氨基]甲基)-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 495.4[MH⁺]

实施例 156

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-苯丙氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 556.5[MH⁺]

实施例 157

4-{[3-({[(2S)-2-氨基-4-苯基丁酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 570.5[MH⁺]

实施例 158

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(3S)-哌啶-3-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 520.5[MH⁺]

实施例 159

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(3R)-哌啶-3-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 520.5[MH⁺]

实施例 160

4-{[3-({[(2S)-2-氨基-2-苯基乙酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 542.5[MH⁺]

实施例 161

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-亮氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 522.5[MH⁺]

实施例 162

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-脯氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 506.5[MH⁺]

实施例 163

4-{[3-({[(2S)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-基羰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 504.4[MH⁺]

实施例 164

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(甘氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 466.4[MH⁺]

实施例 165

4-{[3-({[2-氨基-4-(甲基亚磺酰基)丁酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 556.5[MH⁺]

实施例 166

6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({[3-(2-呋喃基)-L-丙氨酰]氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 546.5[MH⁺]

实施例 167

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(3-吡啶-2-基-L-丙氨酰基)氨基]甲基)苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 557.5[MH⁺]

实施例 168

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-([3-(2-噻吩基)-L-丙氨酰]氨基)甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 562.4[MH⁺]

实施例 169

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-([3-(1,3-噻唑-4-基)-L-丙氨酰]氨基)甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 563.5[MH⁺]

实施例 170

4-{[3-([[(2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基]氨基)甲基]-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 534.5[MH⁺]

实施例 171

4-{[3-([[(2S)-2-氨基戊-4-炔酰基]氨基)甲基]-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 504.4[MH⁺]

实施例 172

6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-正缬氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 508.5[MH⁺]

实施例 173

4-{[3-({[(2R)-2-氨基-2-苯基乙酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 542.5[MH⁺]

实施例 174

6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(4R)-4-羟基-D-脯氨酸]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 522.4[MH⁺]

实施例 175

4-({3-[(β-丙氨酸氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 480.4[MH⁺]

实施例 176

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{(3-吡啶-3-基-L-丙氨酸基)氨基}甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 557.5[MH⁺]

实施例 177

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{(3-吡啶-3-基-D-丙氨酸基)氨基}甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺三(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 557.5[MH⁺]

实施例 178

4-{[3-({[N~5~-(氨基羧基)-L-鸟氨酸]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 566.5[MH⁺]

实施例 179

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(5-甲基-D-正亮氨酸基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
APCI LC-MS m/z: 536.5[MH⁺]

实施例 180

4-[(3-[(2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基羰基)氨基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)
APCI LC-MS m/z: 554.5[MH⁺]

实施例 181

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(L-异亮氨酸基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)
APCI LC-MS m/z: 522.5[MH⁺]

实施例 182

6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(D-缬氨酸基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)
APCI LC-MS m/z: 508.5[MH⁺]

实施例 183

4-[3-[(1-氨基环戊基)羰基]氨基]甲基)-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)
APCI LC-MS m/z: 520.5[MH⁺]

实施例 184

4-[(2-乙基-3-(羟基甲基)苯基)氨基]-7-[3-[异丁酰基(异丙基)氨基]丙氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

向 4-[(2-乙基-3-(羟基甲基)苯基)氨基]-7-[3-(异丙基氨基)丙氧基]

基]-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺(根据 WO 02/092571 中所述方法制备, 10mg, 0.021mmol)、三乙胺(0.2ml)在 NMP(1ml)中的溶液中, 加入异丁酸酐(3.8mg, 0.024mmol)。室温下, 将混合物搅拌过夜。将该溶液用水稀释, 产物经制备 HPLC 纯化。冷冻干燥后, 得到 6.7mg (59%) 标题化合物, 为白色粉末。

^1H NMR (399.99 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.21 (2H, mult), 7.04 (1H, t), 6.65 (1H, d), 6.59 (1H, d), 5.16 (1H, t), 4.60 (2H, d), 4.46 (1H, quintet), 4.13 (2H, mult), 3.23 (1H, t), 3.21 (3H, d), 2.81 (3H, mult), 1.96 (2H, s), 1.19 (3H, t), 1.12 (3H, t), 1.05 (3H, d), 0.98 (3H, d), 0.90 (3H, d)

APCI-LC/MS m/z: 537.3 [MH⁺]

按照与实施例 184 类似的方法, 用适当的酸酐、酰氯和异氰酸酯制备下列实施例 185-202。

实施例 185

7-{3-[乙酰基(异丙基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,

^1H NMR (399.99 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.19 (2H, d), 7.05 (1H, t), 6.65 (1H, d), 6.60 (1H, d), 5.16 (1H, t), 4.59 (2H, d), 4.44 (.5H, t), 4.12 (2H, dt), 4.00 (.5H, quintet), 3.23 (1H, t), 3.21 (3H, d), 2.79 (2H, q), 1.97 (5H, mult), 1.19 (3H, t), 1.08 (6H, mult)

APCI LC-MS m/z: 509.3[MH⁺]

实施例 186

6-[2-(乙酰基氨基)乙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 423.2[MH⁺]

实施例 187

6-{2-[乙酰基(甲基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 437.2[MH⁺]

实施例 188

6-{2-[乙酰基(异丙基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 465.2[MH⁺]

实施例 189

4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-{2-[异丁酰基(甲基)氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 465.2[MH⁺]

实施例 190

4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-{2-[异丁酰基(异丙基)氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 493.3[MH⁺]

实施例 191

7-{3-[乙酰基(甲基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 481.5[MH⁺]

实施例 192

4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-{3-[异丁酰基(甲基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 509.6[MH⁺]

实施例 193

7-{3-[乙酰基(环丙基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 507.6[MH⁺]

实施例 194

7-{3-[环丙基(异丁酰基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 534.7[MH⁺]

实施例 195

7-[3-(乙酰基氨基)丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 467.3[MH⁺]

实施例 196

4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-[3-(异丁酰基氨基)丙氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 494.7[MH⁺]

实施例 197

6-{2-[(环丙基羰基)(甲基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,

APCI LC-MS m/z: 463.2[MH⁺]

实施例 198

6-{2-[(环丙基羰基)(异丙基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 491.2[MH⁺]

实施例 199

4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-{3-[异丙基(甲基磺酰基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,

APCI LC-MS m/z: 545.3[MH⁺]

实施例 200

4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-{3-[(甲基磺酰基)氨基]丙氧基}喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 503.6[MH⁺]

实施例 201

{3-[(氨基羰基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]丙基}异丙基氨基甲酸叔丁基酯

¹H NMR (399.99 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 3.36 - 3.31 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.94 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

APCI LC-MS m/z: 567.3[MH⁺]

实施例 202

4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-(3-{异丙基[(异丙基氨基)羰基]氨基}丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

¹H NMR (399.99 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.22 (quintet, J = 6.7 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.76 (quintet, J = 6.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.80 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.06 - 0.97 (m, 12H)

APCI LC-MS m/z: 552.3[MH⁺]

根据 WO 02/092571 中所述的方法制备下列实施例 203-233。

实施例 203

7-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 465.4[MH⁺]

实施例 204

6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

¹H NMR (399.99 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.02 (1H, s); 8.88 (1H, s); 8.29 (1H, br s); 7.61 (1H, br s); 7.23 (1H, s); 7.18 (1H, d, J = 7.4 Hz); 7.04 (1H, t, J = 7.8 Hz); 6.65 (1H, s); 6.60 (1H, d, J = 7.7 Hz); 5.19 (1H, br s); 4.61 (2H, s); 3.88 (3H, s); 3.37 (2H, s); 2.80 (2H, q, J = 7.4 Hz); 1.99 (1H, dq, J = 6.7, 3.4 Hz); 1.57 (2H, quintet, J = 6.6 Hz); 1.20 (3H, t, J = 7.5 Hz); 0.34 (2H, td, J = 6.4, 4.2 Hz); 0.15 (2H, dt, J = 6.1, 3.7 Hz).

APCI-LC/MS m/z: 465.4 [MH⁺]

实施例 205

7-{3-[(2-氰基乙基)(甲基)氨基]丙氧基}-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 478.3[MH⁺]

实施例 206

4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基-7-[3-(2-甲基哌啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 493.3[MH⁺]

实施例 207

7-{3-[(2-氰基乙基)(甲基)氨基]丙氧基}-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 478.2[MH⁺]

实施例 208

4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-7-[3-(3-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 495.3[MH⁺]

实施例 209

4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-7-[3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 495.3[MH⁺]

实施例 210

6-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]-7-[3-(2-甲基哌啶-1-基)丙氧基]-喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 463.3[MH⁺]

实施例 211

7-[3-(3-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 465.3[MH⁺]

实施例 212

7-[3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 465.3[MH⁺]

实施例 213

4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-7-[3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 481.1[MH⁺]

实施例 214

4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 477.6[MH⁺]

实施例 215

7-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 437.5[MH⁺]

实施例 216

6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 437.2[MH⁺]

实施例 217

6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-[(4-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 421.5[MH⁺]

实施例 218

6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-[(3-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 421.5[MH⁺]

实施例 219

6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-7-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 407.2[MH⁺]

实施例 220

6-{2-[(2-氟基乙基)氨基]乙氧基}-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-
7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 450.2[MH⁺]

实施例 221

6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 435.3[MH⁺]

实施例 222

6-{3-[(氟基甲基)氨基]丙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 434.3[MH⁺]

实施例 223

6-[3-(氨基甲酰基甲基-氨基)-丙氧基]-4-(2-乙基-苯基氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 452.3[MH⁺]

实施例 224

N-[3-({3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)丙基]甘氨酸甲酯二(三氟乙酸盐)

APCI LC-MS m/z: 467.3[MH⁺]

实施例 225

7-(3-氟基丙氧基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺三氟乙酸盐(盐)

APCI LC-MS m/z: 435.2[MH⁺]

实施例 226

乙酸 2-[(3-(氨基羰基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]乙酯三氟乙酸盐(盐)

APCI LC-MS m/z: 568.5[MH⁺]

实施例 227

6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 421.1[MH⁺]

实施例 228

7-[3-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 507.6[MH⁺]

实施例 229

4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-[3-(3-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 522.6[M⁺]

实施例 230

4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-[3-(3,4,4-三甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 550.5[MH⁺]

实施例 231

7-(环戊基氧基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 436.2[MH⁺]

实施例 232

6-(环戊基氧基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 406.5[MH⁺]

实施例 233

1-{3-[(3-(氨基羰基)-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]丙基}-1-甲基吡咯烷鎓碘化物

向 7-(3-氯丙氧基)-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺(0.050g, 0.116mmol)的丙酮(4.0ml)混合物中加入 1-甲基吡咯烷(0.040g, 0.46mmol)和碘化钠, 将混合物在 60℃下加热 24 小时。冷却后, 蒸发丙酮, 将反应混合物用水(2.0ml)稀释, 经制备 HPLC 纯化, 用乙腈/水梯度洗脱, 流速 20ml/min。将该混合物冷冻干燥后, 得到标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.80 (1H, s,); 7.27 (1H, d, J=7.2 Hz); 7.22 (1H, s,); 7.14 (1H, t, J=7.6 Hz); 6.86 (1H, d, J=7.5 Hz); 6.81 (1H, s,); 4.70 (2H, s,); 4.26 (2H, t, J=5.2 Hz); 3.61 (7H, m,); 3.14 (3H, s,); 2.38 (2H, m,); 2.36 (3H, s,); 2.25 (3H, m,); 1.91 (3H, s,)

APCI-LC/MS m/z: 479.4 [M⁺]

实施例 234

4-[(3-(氨基羰基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯

将 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-羟基-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺(112.6mg, 0.31mmol)(根据 WO 02/092571 中所述的方法制备)、4-[(甲基磺酰基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯(99.7mg, 0.36mmol)和碳酸铯(158.5mg, 0.49mmol)的二甲亚砜(2ml)混合物在 70℃下加热 10 小时。将反应混合物冷却, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残留物经快速层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(9.6:0.4)洗脱, 得到标题化合物, 为黄色粉末

(39mg, 23%)。

$^1\text{H NMR}$ (399.99 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.06 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.05 (1H, s), 6.65 (2H, s), 6.62 (2H, d), 5.16 (1H, s), 4.59 (2H, d), 3.69 (2H, mult), 3.19 (5H, s), 2.79 (2H, d), 2.02 (1H, s), 1.53 (2H, mult), 1.39 (9H, s), 1.19 (3H, t)

APCI-LC/MS m/z : 551.4 [MH+]

实施例 235

4-({3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯

根据实施例 235 中所述制备标题化合物。

APCI-LC/MS m/z : 521.4 [MH+]

实施例 236

3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基丙烷-2-磺酸酯 (sulfonate)

将 4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-羟基-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺三氟乙酸盐(根据 WO 02/092571 中所述的方法制备) (77.2mg, 0.17mmol)、三乙胺(0.5ml, 3.6mmol)在 1-甲基-2-吡咯烷酮的溶液中, 加入丙烷-2-磺酰氯(0.1ml, 0.89mmol)。室温下搅拌 48 小时后, 将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩。残留物经制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (24.6mg, 32%)。

$^1\text{H NMR}$ (399.99 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.14 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.34 (1H, dd), 7.20 (1H, s), 7.14 (2H, t), 7.07 (1H, td), 6.75 (1H, d), 3.94 (3H, s), 3.13 (1H, t), 2.70 (2H, q), 1.17 (6H, d), 1.16 (3H, t)

APCI-LC/MS m/z : 444.1 [MH+]

实施例 237

4-{{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-(哌啶-4-基氧基)喹啉-3-甲酰胺

将实施例 235 中所述的 4-[(3-(氨基羰基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯(32mg, 0.06mmol)溶解于冰冷却的二氯甲烷(5ml)中, 加入三氟乙酸(5ml)。室温下搅拌 1 小时后, 蒸发溶剂。残留物经制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为白色粉末(7mg, 26%)。

$^1\text{H NMR}$ (399.99 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.03 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.03 (1H, t), 6.62 (1H, s), 6.59 (1H, d), 4.63 (3H, s), 3.17 (3H, s), 2.93 (2H, q), 2.77 (2H, q), 2.60 (3H, t), 1.95 (2H, dd), 1.44 (2H, mult), 1.18 (3H, t)
APCI-LC/MS m/z : 451.2 [MH $^+$]

实施例 238

4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹啉-3-甲酰胺

根据实施例 238 中所述制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (399.99 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.83 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.29 (1H, br s), 7.62 (1H, br s), 7.32 (1H, dd), 7.25 (1H, s), 7.04 (2H, quintet), 6.67 (1H, s), 6.60 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.54 (1H, mult), 2.77 (4H, mult), 2.20 (2H, d), 1.48 (2H, s), 1.21 (5H, mult)
APCI-LC/MS m/z : 421.2 [MH $^+$]

实施例 239

6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

向 4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-羟基-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺(根据 WO 02/092571) (0.070g, 0.2mmol)和碳酸铯(0.100g, 0.3mmol) 在 NMP (3.0 ml)中的混合物中, 加入表溴代醇(epibromohydrine) (0.034g, 0.25mmol), 将混合物在 90℃下加热 0.5 小时。冷却后, 加入环丙胺 (0.05g, 0.87mmol), 将混合物在 70℃下加热过夜。冷却后, 将反应

混合物用水(2.0ml)稀释, 经制备型 HPLC 纯化, 用乙腈/水梯度洗脱, 流速 20ml/min。

$^1\text{H NMR}$ (399.99 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 6.68 - 6.66 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.83 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (q, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 2.72 (q, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.25 (t, 3H), 0.36 - 0.33 (m, 2H), 0.18 - 0.14 (m, 2H)
APCI-MS m/z : 451.5[MH⁺]

按照与实施例 239 类似的方式, 制备实施例 240-247 的标题化合物。

实施例 240

6-{3-[(2-氰基乙基)氨基]-2-羟基丙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z : 464.1[MH⁺]

实施例 241

4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-[2-羟基-3-(2-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z : 481.3[MH⁺]

实施例 242

4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-(2-羟基-3-哌嗪-1-基丙氧基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z : 480.3[MH⁺]

实施例 243

6-([(2R)-3-(环丙基氨基)-2-羟基-2-甲基丙基]氧基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z : 465.6[MH⁺]

实施例 244

6-{[(2S)-3-(环丙基氨基)-2-羟基-2-甲基丙基]氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 465.6[MH⁺]

实施例 245

6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 481.2[MH⁺]

实施例 246

6-{[(2R)-3-(环丙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 451.5[MH⁺]

实施例 247

6-{[(2S)-3-(环丙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z: 451.5[MH⁺]

实施例 248

2-甲基丙酸 3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基酯

APCI LC-MS m/z: 408.4[MH⁺]

实施例 249

6,7-二乙氧基-4-[(4-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-5-基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

按照 WO 02/092571 中所述, 由 5-氨基-4-甲基异喹啉-1(2H)-酮和 4-氯-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺制备标题化合物。

^1H NMR (399.99 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.28 (1H, s), 11.26 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.11 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.33 (1H, t), 7.22 (1H, s), 7.11 (1H, d), 6.99 (1H, d), 6.64 (1H, s), 4.14 (2H, mult), 3.37 (3H, mult), 3.25 (2H, mult), 1.35 (3H, t), 0.92 (3H, t)
APCI-LC/MS m/z : 433.2 [MH $^+$]

实施例 250

6,7-二乙氧基-4-[(4-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)氨基]喹啉-3-甲酰胺

按照 WO 02/092571 中所述类似的方式, 由 5-氨基-4-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮和 4-氯-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺制备标题化合物。

^1H NMR (399.99 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.28 (1H, s), 11.26 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.12 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.33 (1H, t), 7.22 (1H, s), 7.11 (1H, d), 6.99 (1H, d), 6.64 (1H, s), 4.14 (1H, quintet), 3.37 (3H, dq), 3.23 (4H, mult), 1.35 (3H, t), 0.92 (3H, t)
APCI-LC/MS m/z : 435.3 [MH $^+$]

实施例 251

5-{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯

将 4-氯-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺(178mg, 0.61mmol, 根据 WO 02/092571 制备)、5-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯(198mg, 0.80mmol)、乙酸(7 μ l)在 NMP(3ml)中的混合物在 110 $^{\circ}\text{C}$ 下加热过夜。将反应混合物冷却, 然后在乙酸乙酯和碳酸氢钠溶液之间分配。将有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩。残留物经快速层析纯化, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:0.5)洗脱, 得到标题化合物, 为浅棕色粉末(214mg, 69%)。

^1H NMR (399.99 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.63 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.24 (1H, br s), 7.58 (1H, br s), 7.22 (1H, s), 7.06 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.65 (2H, s), 6.61 (2H, d), 4.53 (2H, s), 4.15 (2H, q), 3.59 (2H, t), 3.49 (2H, d), 2.70 (2H, t), 1.39 (9H, s), 1.36 (3H, t), 1.06 (3H, t).
APCI-LC/MS m/z : 507.2 [MH $^+$]

实施例 252

6,7-二乙氧基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基氨基)喹啉-3-甲酰胺

按照实施例 117 中所述类似的方式制备标题化合物。

^1H NMR (399.99 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.22 (1H, s), 6.96 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.70 (1H, s), 6.52 (1H, d), 4.15 (2H, d), 3.85 (2H, s), 3.51 (2H, s), 2.98 (2H, s), 2.61 (2H, s), 1.37 (3H, s), 1.15 (3H, s)

APCI-LC/MS m/z: 407.2 [MH⁺]

实施例 253

4-{[3-(叠氮基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

按照实施例 1 中所述类似的方式，用叠氮化钠制备标题化合物。

APCI LC-MS m/z: 490.3[MH⁺]

实施例 254

4-{[3-(氨基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

按照 WO 02/092571 中所述的方法，用 5%钯-碳和实施例 253 中所述的化合物制备标题化合物。

APCI LC-MS m/z: 464.3[MH⁺]

实施例 255

4-{[3-(氨基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-7-{3-[异丁酰基(异丙基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

按照实施例 255 类似的方法，用实施例 185 中所述的化合物制备标题化合物。

APCI LC-MS m/z: 536.4[MH⁺]

实施例 256

4-{[3-(叠氮基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

按照实施例 240 类似的方法，制备标题化合物。

APCI LC-MS m/z: 506.6[MH⁺]

实施例 257

4-{[3-(氨基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

按照实施例 254 类似的方法，制备标题化合物。

APCI LC-MS m/z: 480.6[MH⁺]

实施例 258

4-({3-[(乙酰基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6-{3-[乙酰基(环丙基)氨基]-2-羟基丙氧基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

按照实施例 119 类似的方法，用化合物 257 和乙酸酐制备标题化合物。

APCI LC-MS m/z: 564.6[MH⁺]

按照实施例 239 类似的方法，制备实施例 259-261 的标题化合物。

实施例 259

6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI-LC/MS m/z: 480.6[MH⁺]

实施例 260

6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

按照实施例 239 中所述, 用 4-{[2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]氨基}-6-羟基-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺、表溴代醇和环丙胺, 制备标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (1H, s,); 8.90 (1H, s,); 8.32 (1H, s,); 7.72 (1H, s,); 7.64 (1H, s,); 7.26 (1H, s,); 7.11 (1H, s,); 7.05 (2H, t, $J=7.8$ Hz); 6.94 (1H, s,); 6.77 (1H, d, $J=7.6$ Hz); 6.62 (2H, mult,); 5.34 (2H, s,); 4.89 (1H, d, $J=4.3$ Hz); 3.90 (3H, s,); 3.72 (1H, s,); 2.83 (2H, q, $J=7.2$ Hz); 2.06 (1H, mult,); 0.35 (2H, mult,); 0.16 (1H, d, $J=1.8$ Hz)

APCI-LC/MS m/z : 531.6 [MH $^+$]

实施例 261

6-{[(2S)-3-(环丙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-4-{[2-乙基-3-(吗啉-4-基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI-LC/MS m/z : 550.7[MH $^+$]

实施例 262

氨基{6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基苯基)氨基]喹啉-3-基}甲醇

在氩气下, 将 Red-A1 (5.3 mg, 0.13 mmol)慢慢加入到根据 WO02/092571 中所述方法制备的 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺(10 mg, 0.26 mmol)的 THF 混合液中, 在 50℃下搅拌 18 小时。将得到的混合物用水洗涤, 将有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。得到的粗产物在 HPLC 上纯化, 得到 1mg (2.62mmol, 10%)所要求的产物。

APCI-MS: m/z 382.5 [MH $^+$]

实施例 263

6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

按照实施例 253 类似的方法, 制备标题化合物。

APCI-LC/MS m/z: 515.4[MH⁺]

实施例 264

4-{[2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲酰胺

a) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲酰胺

将 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-羟基-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺(根据 WO 02/092571 所述的方法制备)(32.2mg, 0.09mmol)、2-溴乙基甲基醚(23.7mg, 0.17mmol)、碳酸铯(45.3mg, 0.14mmol)和 NMP (1 ml)的混合物在 60℃下加热 4 小时。冷却后, 将反应混合物用水稀释, 经制备 HPLC 纯化, 得到 19mg 所述化合物。

APCI-LC/MS m/z: 426.3[MH⁺]

b) 按照实施例 1 类似的方法制备标题化合物。

¹H NMR (399.99 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.02 (1H, s); 8.89 (1H, d, J = 5.2 Hz); 8.31 (1H, br s); 7.72 (1H, s); 7.64 (1H, br s); 7.26 (1H, s); 7.09 (1H, s); 7.06 (1H, d, J = 7.7 Hz); 6.93 (1H, s); 6.87 (2H, d, J = 7.5 Hz); 6.64 (1H, d, J = 7.7 Hz); 6.57 (1H, s); 5.33 (2H, s); 4.22 (2H, t, J = 4.3 Hz); 3.70 (2H, t, J = 4.4 Hz); 3.31 (2H, br s); 3.18 (3H, br s); 2.86 (2H, q, J = 7.4 Hz); 1.03 (3H, t, J = 7.4 Hz).

APCI-LC/MS m/z: 476.4 [MH⁺]

实施例 265

6-(乙基氨基)-4-{[2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

a) 6-(乙基氨基)-4-{[2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯

在一 schlenk 容器中, 在氩气下放入根据实施例 1 类似途径制备的 6-溴-4-{[2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(71.2mg, 0.14mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(12.1mg, 0.01 mmol)、二(二苯膦)1.1 萘(28.3mg, 0.05mmol)、碳酸铯(83mg, 0.26 mmol)、乙胺(0.34mg, 7.6mmol)和甲苯(10 ml)。将该容器密封, 在 75 °C 下加热 48 小时。将反应混合物冷却, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残留物经制备 HPLC 纯化, 得到 24mg 所要求的化合物。

APCI-LC/MS m/z: 474.3[MH⁺]

b) 将氰化钾(5mg)和第一步骤的产物混悬于用氨饱和的无水甲醇(10ml)中。将该 schlenk 密封, 在 65 °C 下加热 50 小时。将反应混合物冷却, 然后真空浓缩。残留物经制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体(8mg, 13%)。

¹H NMR (399.99 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.65 (1H, s); 8.73 (1H, s); 8.23 (1H, br s); 7.68 (1H, s); 7.56 (1H, br s); 7.12 (1H, s); 7.06 (1H, s); 6.98 (2H, t, J = 7.8 Hz); 6.92 (1H, s); 6.81 (1H, d, J = 7.5 Hz); 6.47 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.05 (1H, s); 5.29 (3H, m); 3.91 (3H, s); 2.84 (2H, d, J = 7.2 Hz); 2.52 (1H, br s); 1.02 (3H, t, J = 7.4 Hz); 0.75 (3H, t, J = 7.1 Hz).

APCI-LC/MS m/z: 445.3 [MH⁺].

按照实施例 265 类似的方式制备实施例 266-268 的标题化合物。

实施例 266

6-[(2,2-二甲氧基乙基)氨基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

^1H NMR (399.99 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.61 (1H, s); 8.75 (1H, s); 8.24 (1H, s); 7.57 (1H, s); 7.28 (1H, m); 7.16 (1H, s); 7.00 (2H, m); 6.50 (1H, m); 6.24 (1H, s); 5.24 (1H, t, $J = 5.8$ Hz); 4.15 (1H, t, $J = 5.5$ Hz); 3.94 (3H, s); 3.12 (6H, s); 2.73 (2H, q, $J = 7.5$ Hz); 2.65 (2H, t, $J = 5.7$ Hz); 1.26 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

APCI-LC/MS m/z : 425.4 [MH $^+$]

实施例 267

6-[(3,3-二乙氧基丙基)氨基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

^1H NMR (299.946 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.58 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.28 (1H, br s), 7.62 (1H, br s), 7.24 (1H, mult), 7.13 (1H, s), 6.98 (2H, dq, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 6.51 (1H, mult), 6.14 (1H, s), 5.42 (1H, t), 4.32 (1H, t), 3.91 (3H, s), 3.49 (2H, mult), 3.36 (2H, mult), 2.72 (2H, q), 2.53 (2H, q), 1.51 (2H, dd), 1.25 (3H, t), 1.08 (6H, t)

APCI-LC/MS m/z : 467.4 [MH $^+$]

实施例 268

[2-({3-(氨基羧基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氨基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯

APCI-LC/MS m/z : 480.3 [MH $^+$]

实施例 269

{2-[(3-(氨基羧基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-6-基)氨基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯

a) 6-溴-4-{[3-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]-2-乙基苯基}氨基-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯

在室温、氩气下，将 6-溴-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(406mg, 0.89mmol)、叔丁基(氯代)二甲基硅

烷(0.95g, 6.3mmol)、咪唑(1.9g, 27.9mmol)的 DMF(3ml)混合液搅拌 48 小时。然后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残留物经快速层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(97:3)洗脱, 得到标题化合物, 为灰色粉末(309mg, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (399.99 MHz, DMSO- d_6): δ 10.24 (1H, s); 9.01 (1H, s); 7.54 (1H, s); 7.37 (1H, s); 7.29 (1H, d, $J = 7.4$ Hz); 7.11 (1H, t, $J = 7.8$ Hz); 6.81 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 4.79 (2H, s); 4.31 (2H, q, $J = 7.1$ Hz); 3.94 (3H, s); 2.76 (2H, q, $J = 7.5$ Hz); 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz); 1.15 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); 0.89 (9H, s, $J = 2.9$ Hz); 0.09 (6H, s, $J = 3.1$ Hz).

APCI-LC/MS m/z : 573.1, 574.2, 575.1 $[\text{M}^+]$, $[\text{M}+1]$, $[\text{M}+2]$

b) 6-({2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}氨基)-4-{[3-({[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯

在一 schlenk 容器中, 在氩气下, 放入 6-溴-4-{[3-({[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(250mg, 0.44mmol)、三(二亚苺基丙酮)二钯(0)(21mg, 0.02mmol)、二(二苺磷)1.1 萘(48mg, 0.08mmol)、碳酸铯(230mg, 0.71mmol)、N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(101mg, 0.63mmol)和甲苯(8ml)。将该容器密封, 在 85℃ 下将反应混合物加热过夜。冷却, 然后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残留物经快速层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(100:3)洗脱, 得到标题化合物, 为黄色粉末(205mg, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (399.988 MHz, CDCl_3): δ 10.21 (1H, s); 9.03 (1H, s); 7.25 (1H, d, $J = 7.3$ Hz); 7.21 (2H, s); 7.06 (1H, t, $J = 7.8$ Hz); 6.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 4.83 (2H, s); 4.64 (1H, br s); 4.54 (1H, br s); 4.43 (2H, q, $J = 7.1$ Hz); 3.97 (3H, s); 3.00 - 2.83 (5H, m); 2.83 - 2.61 (4H, m); 1.48 - 1.43 (13H, m); 1.31 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); 0.98 (9H, s, $J = 2.8$ Hz); 0.16 (6H, s, $J = 3.0$ Hz);

APCI-LC/MS m/z : 653.3 $[\text{MH}^+]$

c) {2-[(3-(氨基羰基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-6-基)氨基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯

在一高压瓶中, 放入 6-({2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}氨基)-4-{[3-({[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(148mg, 0.23mmol)、氟化钾(7mg, 0.1mmol)和用氨饱和的无水甲醇(10ml)。将该烧瓶密封, 在 55℃ 下加热 96 小时。冷却, 然后真空浓缩, 将残留物与氟化四丁基铵水合物(150mg, 0.57mmol)在四氢呋喃(5ml)中搅拌 1 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残留物经制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为浅黄色粉末(52mg, 44%)。

按实施例 266 类似的方式, 使用 6-溴-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯和(3-氨基-丙基)-环丙基-氨基甲酸叔丁基酯, 制备标题化合物。根据实施例 117 方法, 用 TFA 除去氨基甲酸叔丁基酯衍生物。

$^1\text{H NMR}$ (399.99 MHz, DMSO- d_6): δ 10.69 (1H, s); 8.73 (1H, s); 8.21 (1H, br s); 7.53 (1H, br s); 7.16 - 7.07 (2H, m); 6.96 (1H, t, $J = 7.7$ Hz); 6.70 (1H, t, $J = 5.3$ Hz); 6.45 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 6.10 (1H, s); 5.37 (1H, t, $J = 4.8$ Hz); 5.12 (1H, t, $J = 5.3$ Hz); 4.59 (2H, d, $J = 5.3$ Hz); 3.90 (3H, s); 2.81 (4H, m); 1.36 (9H, s); 1.27 (2H, s); 1.21 (3H, t, $J = 7.4$ Hz);
APCI-LC/MS m/z : 510.3 [MH $^+$]

实施例 270

6-{[3-(环丙基氨基)丙基]氨基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

a) 6-溴-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯根据 WO 02/092571 制备。

^1H NMR (399.99 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.12 (1H, s); 9.01 (1H, s); 7.67 (1H, s); 7.44 - 7.38 (2H, m); 7.25 (1H, t, $J = 7.3$ Hz); 7.16 (1H, t, $J = 12.5$ Hz); 6.93 (1H, d, $J = 7.7$ Hz); 4.27 (2H, q, $J = 7.1$ Hz); 3.98 (3H, s); 2.71 (2H, q, $J = 7.5$ Hz); 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz); 1.21 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

APCI-LC/MS m/z : 429.1, 431.1 [MH $^+$]

b) (3-氨基-丙基)-环丙基-氨基甲酸叔丁基酯

环丙基(3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁基酯

将 3-溴丙-1-醇(4.5g, 32.4mmol)、环丙胺(12.4g, 216.5mmol)和四氢呋喃(40ml)的混合物在 60℃ 下加热 7 小时。将反应混合物冷却至室温, 真空浓缩, 用四氢呋喃(20ml)/三乙胺(10ml)的混合物稀释, 再真空浓缩。向残留物中加入二碳酸二叔丁基酯(7.2g, 33.0mmol)、四氢呋喃(30ml)和三乙胺(5ml)。将该悬浮液在 50℃ 下加热过夜, 冷却至室温, 用乙醚稀释, 过滤, 真空浓缩滤液。残留物经快速层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇洗脱(100:3), 得到标题化合物, 为无色油状物(3.1g, 44%)。

^1H NMR (299.944 MHz, CDCl_3): δ 3.56 (2H, quintet, $J = 5.7$ Hz); 3.38 (2H, t, $J = 6.1$ Hz); 2.45 (1H, ddd, $J = 10.8$ 7.0 3.9 Hz); 1.70 (2H, quintet, $J = 8.1$ Hz); 1.46 (9H, s); 0.77 - 0.68 (2H, m); 0.62 - 0.56 (2H, m).

3-溴丙基(环丙基)氨基甲酸叔丁基酯

用 20 分钟, 向环丙基(3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁基酯(1.6g, 7.4mmol)、三苯膦(2.5g, 9.7mmol)和四氢呋喃(25ml)的冷却的溶液中加入四溴化碳 3.2g, 9.7mmol)。在 0℃ 下, 将混合物搅拌 30 分钟, 然后升至室温。室温下 3 小时后, 将反应混合物用乙醚稀释, 过滤除去沉淀。将滤液真空浓缩, 残留物经快速层析纯化, 用二氯甲烷/庚烷洗脱(2:1), 得到标题化合物, 为无色油状物(1.2g, 59%)。

^1H NMR (399.988 MHz, CDCl_3): δ 3.39 (2H, t, $J = 6.7$ Hz); 3.33 (2H, t, $J = 7.1$ Hz); 2.49 (1H, septet, $J = 5.1$ Hz); 2.11 (2H, 五重峰, $J = 6.9$ Hz); 1.45 (9H, s); 0.75 (2H, td, $J = 7.1$ 5.1 Hz); 0.60 (2H, m).

3-叠氮基丙基(环丙基)氨基甲酸叔丁基酯

室温下, 将 3-溴丙基(环丙基)氨基甲酸叔丁基酯(1.1g, 3.9mmol)、叠氮化钠(0.33g, 5.1mmol)和 1-甲基-2-吡咯烷酮(7ml)的混合物搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残留物经快速层析纯化, 用二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物, 为无色油状物(0.92g, 96%)。

^1H NMR (399.988 MHz, CDCl_3): δ 3.29 (4H, q, $J = 13.1$ Hz); 2.48 (1H, septet, $J = 5.7$ Hz); 1.82 (2H, quintet, $J = 7.0$ Hz); 1.45 (9H, s); 0.74 (2H, m); 0.59 (2H, m).

(3-氨基-丙基)-环丙基-氨基甲酸叔丁基酯

在 1 个大气压氢气下, 将 3-叠氮基丙基(环丙基)氨基甲酸叔丁基酯(0.9g, 3.7mmol)、5%披钨碳(60mg)在乙醇(15ml)和乙酸乙酯(15ml)中的混和物剧烈搅拌 19 小时。在反应期间, 将氢气气氛改变 2 次。过滤催化剂, 浓缩滤液, 得到标题化合物, 为无色油状物(0.79g, 98%)。

^1H NMR (399.988 MHz, CDCl_3): δ 3.27 (2H, t, $J = 6.9$ Hz); 2.70 (2H, t, $J = 6.8$ Hz); 2.45 (1H, dt, $J = 6.9$ 3.4 Hz); 1.76 (2H, s); 1.69 (2H, 五重峰, $J = 6.9$ Hz); 1.44 (9H, s); 0.72 (2H, dd, $J = 12.2$ 6.9 Hz); 0.57 (2H, m).

c) 6-{[3-(环丙基氨基)丙基]氨基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺

根据实施例 266 类似的方式, 使用 6-溴-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯和(3-氨基-丙基)-环丙基-氨基甲酸叔丁基酯, 制备标题化合物。根据实施例 117 的方法, 用 TFA 除去氨基甲酸叔丁基酯衍生物。

^1H NMR (399.99 MHz, DMSO- d_6): δ 10.57 (1H, s); 8.73 (1H, s); 8.22 (1H, br s); 7.55 (1H, br s); 7.27 (1H, m); 7.13 (1H, s); 6.99 (2H, m); 6.50 (1H, m); 6.14 (1H, s); 5.65 (1H, t, $J = 5.5$ Hz); 3.92 (3H, s); 2.74 (2H, q, $J = 7.4$ Hz); 2.58 (2H, q, $J = 6.4$ Hz); 2.40 (2H, t, $J = 6.2$ Hz); 2.00 - 1.89 (2H, m); 1.35 - 1.22 (5H, m); 0.33 (2H, m); 0.17 (2H, m).

APCI-LC/MS m/z : 434.5 [MH $^+$]

按照上述方法的类似的方法, 制备实施例 271-274 的标题化合物。

实施例 271

4-(2,3-二氢-1H-茛-1-基氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z : 364.1[MH $^+$]

实施例 272

6,7-二乙氧基-4-[(2-甲基环己基)氨基}喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z : 372.3[MH $^+$]

实施例 273

4-{[(3S)-1-(氰基乙酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z : 384.1[MH $^+$]

实施例 274

4-{[(3S)-1-(氰基乙酰基)哌啶-3-基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

APCI LC-MS m/z : 398.1[MH $^+$]

药理学数据

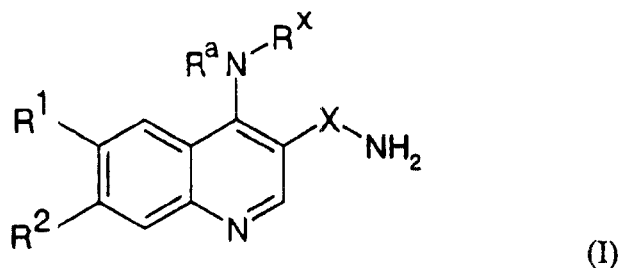
JAK3 HTRF 试验

JAK3 激酶试验利用一种与 GroEL/S 共表达在大肠杆菌上的一种融合蛋白(与谷胱甘肽 S-转移酶(GST)耦合的 Jak3 激酶结构域), 并经

谷胱甘肽琼脂糖凝胶亲和层析纯化。将该酶用 10mM Tris-HCl、150 mM NaCl、5%甘露醇、2mM 2-巯基乙醇和 30%甘油稀释。该激酶反应中的底物是以 2 μ M 使用的 JAK3 的自动磷酸化位点的生物素化的肽(生物素-LPDKDYYVVREPG)。试验条件如下：在室温下，将 JAK3、化合物和底物在 25mM Trizma 碱、5mM MgCl₂、5mM MnCl₂、0.05% TritonX-100 和 2 μ M ATP 中孵育 45 分钟。反应体积为 20 μ M。加入的终止溶液使终浓度达到 100 μ M EDTA。最后，加入在 50mM Hepes、0.5M KF 和 0.1%BSA 中的 0.065mg/ml PT66-K 和 10.42 μ M SA-XL665。孵育 60 分钟后，在 Discovery 仪器上读板。

所述各实施例化合物的 IC₅₀ 值小于 10 μ M。

1. 一种式(I)化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中:

X 是 -CHOH 或 -C=O;

R^1 和 R^2 可以相同或不同, 代表硝基、氰基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、羟基、芳基、 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOCOR^6$,

或者 R^1 和 R^2 连接在一起为 -OCH₂O- 或 -OCH₂CH₂O-;

R^3 基团独立是氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基或者卤素;

p 是 0、1、2、3、4 或 5;

Y 是氧、CH₂、-OSO₂- 或 NR⁷;

R^4 和 R^5 各自独立代表氢或选自下列的基团: C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、-CO-(C_1 - C_8)烷基、-CO-(C_1 - C_8)环烷基、-SO₂-(C_1 - C_8)烷基、-CO-(C_1 - C_8)烷氧基、-CO-NR⁷-(C_1 - C_8)烷基、 C_3 - C_8 环烷基, 所述基团各自可被一或多个羟基、氰基、-CONH₂ 或 -CO-(C_1 - C_8)烷氧基任选取代, 或者 R^4 和 R^5 与其连接的氮原子一起形成 4-7 元、饱和或芳族杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身可被至少一个选自羟基、 C_1 - C_8 烷基、=O、 C_1 - C_8 烷氧基或 (C_1 - C_8 烷氧基)-CO- 的取代基任选取代, 或者 R^4 和 R^5 中之一为氢或 C_1 - C_8 烷基, 而另一个是任选含有另外的氧、硫或氮原子的 5-或 6-元杂环环系;

R^6 是氢、 C_1 - C_8 烷基(本身任选被一或多个羟基、氰基、卤素或氨基取代)、苯基、苄基、-CO(C_1 - C_8)烷基或饱和单环的 4-7 元环, 该环

可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子,该环本身可被至少一个选自 C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、=O、C₁-C₈烷基-CO-或(C₁-C₈烷氧基)-CO-的取代基任选取代,其中任何 C₁-C₈烷基任选被一或多个羟基、氰基、卤素或氨基取代;

R⁷ 是氢或 C₁-C₈烷基;

R^a 是氢或 C₁-C₈烷基;

R^x 选自 C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基或包含一或多个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和单环的 4-7 元环,其中任何 C₃-C₈环烷基或饱和单环的 4-7 元环被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素、-CONH₂-、C₁-C₈烷基、(C₁-C₈烷基)CO-、C₁-C₈烷氧基或(C₁-C₈烷氧基)-CO-的基团任选取代,并且任何 C₁-C₈烷基、(C₁-C₈烷基)CO-、C₁-C₈烷氧基或(C₁-C₈烷氧基)-CO-基团本身被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基或卤素的取代基任选取代;或者 R^x 是基团 Ar;

Ar 选自苯基、四氢化萘基、吲哚基、吡啶基、二氢化茚基、1-氧代-2,3-二氢化茚基、吡啶基、二氢异喹啉基、氧代二氢异喹啉基、四氢异喹啉基或氧代四氢异喹啉基,其各自可被一或多个可以相同或不同的选自下列的基团任选取代: CO₂R⁸、CONR⁹R¹⁰、C₁-C₈烷基-NR⁸-C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基-CONR⁸-C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基-CONR⁹R¹⁰、NR⁸COC₁-C₈烷基、被一或多个羟基、叠氮基或氰基或氟原子取代的 C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基-NR¹¹R¹²、C₁-C₈烷基-OR¹²、C₁-C₈烷基-SR¹²;

R⁸ 是氢或 C₁-C₈烷基;

R⁹ 和 R¹⁰ 各自独立是氢或 C₁-C₈烷基;

R¹¹ 是氢或 C₁-C₈烷基;

R¹² 是氢或选自 C₁-C₈烷基、-(CR¹³₂)_nR¹⁴、-CO-(CR¹³₂)_nR¹⁴、-SO₂-(CR¹³₂)_nR¹⁴ 的基团;

n 是 0-5;

R¹³ 基团独立是氢、C₁-C₈烷基、羟基、C₁-C₈烷氧基、羟基(C₁-C₈)

烷基、氨基或卤素;

R^{14} 是氢或选自下列的基团: $-NR^{15}R^{16}$ 、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_4 链烯基、 C_2-C_4 炔基、 $-COOH$ 、 $-S(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-SO(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-CO(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-CO-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 或者饱和或不饱和的 4-10 元环, 该环任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 所述基团各自可被一或多个选自下列的基团任选取代: 羟基、 C_1-C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、羟基(C_1-C_8)烷基、 C_1-C_8 烷基、硝基、 $-CONH_2$ 基团任选取代)、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 羟基烷基、 $-C=O$ 、氰基、氨基、硝基、卤素、 C_1-C_8 烷基磺酰基或氨基磺酰基或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子;

或者 R^{11} 和 R^{12} 与其连接的氮原子一起形成 4-10 元饱和或不饱和的杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身被一或多个羟基、羟基(C_1-C_8)烷基、 C_1-C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、(C_1-C_8 烷基)、 C_1-C_8 烷基、硝基、 $-CONH_2$ 基团任选取代)、硝基、氰基、 $-CONH_2$ 、氨基、 $=O$ 或 $-COOH$ 基团或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 并且可被一或多个选自 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基或(C_1-C_8 烷基)- $CO-$ 的取代基任选取代; 以及

R^{15} 和 R^{16} 可以相同或不同, 代表氢、 C_1-C_8 烷基、 $-CONH_2$ 或 $-C(NH_2)=NH$;

前提是, 当

R^x 是 Ar, X 是 $-CO$, 且 R^1 和 R^2 独立是硝基、氰基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基、羟基、芳基、 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 、 $-CH_2(CH_2)_pOCOR^6$, 或者

R^1 和 R^2 连接在一起为 $-OCH_2O-$ 或 $-OCH_2CH_2O-$, 其中 R^3 基团各自独立是氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基或者卤素, R^4 和 R^5 各自独立代表氢或 C_1 - C_8 烷基, 或者 R^4 和 R^5 与其连接的氮原子一起形成未取代的 4-7 元饱和或芳族杂环环系, 该环系任选含有另外的氧、硫或 NR^6 基团, 或者 R^4 和 R^5 中之一为氢或 C_1 - C_8 烷基, 而另一个是任选含有另外的氧、硫或氮原子的 5-或 6-元杂环环系; 以及 R^6 选自氢、 (C_1-C_8) 烷基、 $-CO(C_1-C_8)$ 烷基、羟基取代的 (C_1-C_8) 烷基、卤素取代的 (C_1-C_8) 烷基、苯基或苄基时,

则

Ar 选自二氢异喹啉基、氧代二氢异喹啉基、四氢异喹啉基或氧代四氢异喹啉基, 其各自可任选被取代,

或者 Ar 是被至少一个选自下列取代基取代的苯基: 叠氮基取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基- $NR^{11}R^{12}$ 、 C_1 - C_8 烷基- OR^{12} 或 C_1 - C_8 烷基- SR^{12} , 其中 R^{12} 选自 $-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-CO-(CR^{13}_2)_nR^{14}$ 、 $-SO_2-(CR^{13}_2)_nR^{14}$, 或者 R^{11} 和 R^{12} 与其连接的氮原子一起形成 4-10 元饱和或不饱和的杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身被一或多个羟基、羟基 (C_1-C_8) 烷基、 C_1 - C_8 烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、 (C_1-C_8) 烷基)、 C_1 - C_8 烷基、硝基、 $-CONH_2$ 基团任选取代)、硝基、氰基、 $-CONH_2$ 、氨基、 $=O$ 或 $-COOH$ 基团或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 并且可被一或多个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基或 (C_1-C_8) 烷氧基- $CO-$ 的取代基任选取代,

前提是 Ar 不是被一或多个选自下列基团取代的苯基: C_1 - C_8 烷基- NR^{11} - C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基- O - C_1 - C_8 烷基或 C_1 - C_6 烷酰基氧基 C_1 - C_6 烷基。

2. 一种权利要求 1 化合物, 其中:

至少一个 R^3 是 C_1 - C_8 烷氧基, 或

R^4 和 R^5 中之一选自任选取代的 $-\text{CO}-(C_1-C_8)$ 烷基、 $-\text{CO}-(C_1-C_8)$ 环烷基、 $-\text{SO}_2-(C_1-C_8)$ 烷基、 $-\text{CO}-(C_1-C_8)$ 烷氧基、 $-\text{CO}-\text{NR}^7(C_1-C_8)$ 烷基或 C_3 - C_8 环烷基, 或者 R^4 和 R^5 与其连接的氮原子一起形成取代的 4-7 元饱和或芳族杂环环系, 该环系任选含有另外的氧、硫或 NR^6 基团;

R^6 选自 $-\text{CO}(C_1-C_8)$ 烷基或任选取代的饱和单环的 4-7 元环, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 该环可被至少一个选自 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 $=\text{O}$ 、 C_1 - C_8 烷基- CO -或 (C_1-C_8) 烷氧基- CO -的取代基任选取代, 其中任何 C_1 - C_8 烷基任选被一或多个羟基、氰基、卤素或氨基取代。

3. 一种权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar 是被至少一个选自下列的取代基取代的苯基: 叠氮基取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基- $\text{NR}^{11}\text{R}^{12a}$ 、 C_1 - C_8 烷基- OR^{12a} 、 C_1 - C_8 烷基- SR^{12a} , 其中 R^{12a} 选自 $-(\text{CR}^{13}_2)_n\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CR}^{13}_2)_n\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CR}^{13}_2)_n\text{R}^{14}$ 。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中 X 是 $\text{C}=\text{O}$ 。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的化合物, 其中 R^x 选自 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基或包含一或多个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和单环的 4-7 元环, 其中任何 C_3 - C_8 环烷基或饱和单环的 4-7 元环被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素、 $-\text{CONH}_2$ -、 C_1 - C_8 烷基、 (C_1-C_8) 烷基- CO -、 C_1 - C_8 烷氧基或 (C_1-C_8) 烷氧基- CO -的基团任选取代, 并且任何 C_1 - C_8 烷基、 (C_1-C_8) 烷基- CO -、 C_1 - C_8 烷氧基或 (C_1-C_8) 烷氧基- CO -基团本身被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素或苯基的取代基任选取代。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物, 其中 R^x 是包含一或多个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和单环的 4-7 元环, 该环被一或多个 C_1 - C_8 烷基、 (C_1-C_8) 烷基- CO -、 C_1 - C_8 烷氧基或 (C_1-C_8) 烷氧基- CO -任选取代, 所述基团各自被一或多个选自羟基、叠氮基、氰基、氨基、卤素、-

CONH₂-、C₁-C₈烷氧基、(C₁-C₈烷氧基)-CO-或苯基的取代基任选取代。

7. 根据权利要求 1-4 中任一项的化合物, 其中 R^x是基团 Ar。

8. 根据权利要求 1 或 2 任一项的化合物, 其中 Ar 是被一或多个可以相同或不同的选自下列的基团任选取代的苯基: 卤素、羟基、氰基、C₁-C₈烷氧基、CO₂R⁸、CONR⁹R¹⁰、C₁-C₈烷基-NR⁸-C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基-CONR⁸-C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基-CONR⁹R¹⁰、NR⁸COC₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基(本身被一或多个羟基、叠氮基或氰基或氟原子任选取代)、C₁-C₈烷基-NR¹¹R¹²、C₁-C₈烷基-OR¹²、C₁-C₈烷基-SR¹²。

9. 根据权利要求 3 或 8 的化合物, 其中 Ar 是被至少一个选自下列取代基取代的苯基: 叠氮基取代的 C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基-NR¹¹R^{12a}、C₁-C₈烷基-OR^{12a}、C₁-C₈烷基-SR^{12a}, 其中 R^{12a}选自-(CR¹³)_nR¹⁴、-CO-(CR¹³)_nR¹⁴、-SO₂-(CR¹³)_nR¹⁴, 前提是 Ar 不是被一或多个选自下列基团取代的苯基: C₁-C₈烷基-NR¹¹-C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基-O-C₁-C₈烷基或 C₁-C₆烷酰基氧基 C₁-C₆烷基。

10. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 Ar 是被一或多个-CH₂NR¹¹R¹²基团取代的苯基。

11. 根据权利要求 10 的化合物, 其中 R¹¹和 R¹²与其连接的氮原子一起形成 4-10 元饱和或不饱和的杂环环系, 该环系任选含有一或多个选自氧、硫或氮的另外的杂原子, 该环本身可被一或多个羟基、羟基(C₁-C₈)烷基、C₁-C₈烷基(其本身可被 4-7 元饱和或不饱和的、任选含有另外的氧、硫或氮原子的杂环环系任选取代, 该环被一或多个羟基、羟基(C₁-C₈)烷基、C₁-C₈烷基、硝基、-CONH₂基团任选取代)、硝基、氰基、-CONH₂、氨基、=O 或-COOH 基团或者被饱和单环的 4-7 元环任选取代, 该环可任选含有一或多个选自氮、氧和硫的杂原子, 并且可被一或多个选自 C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基或(C₁-C₈烷氧基)-CO-的取代基任选取代。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项的化合物, 其中 R^1 和 R^2 独立代表 C_1 - C_8 烷氧基、 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOCOR^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 。

13. 根据权利要求 12 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 都是 C_1 - C_8 烷氧基, 或者 R^1 和 R^2 中之一是 C_1 - C_8 烷氧基, 而另一个是 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 或 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 。

14. 根据权利要求 1 的化合物, 所述化合物为:

- (1) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (2) 6,7-二乙氧基-4-{{2-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (3) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-(吗啉-4-基甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (4) 6,7-二乙氧基-4-{{3-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-甲基苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (5) 4-{{3-(叠氮基甲基)-2-甲基苯基}氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (6) 6,7-二乙氧基-4-{{2-甲基-3-(4H-1,2,4-三唑-4-基甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (7) 4-{{3-({4-(氨基磺酰基)苄基}氨基)甲基}-2-乙基苯基}氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (8) 4-({2-乙基-3-[(1H-1,2,4-三唑-5-基氨基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (9) 4-{{2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基}氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (10) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(嘧啶-2-基氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,

- (11) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(2-羟基环己基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (12) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(3-噻吩基甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (13) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(1H-咪唑-2-基硫代)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (14) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-(硫代吗啉-4-基甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (15) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(3-噻吩基甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (16) 4-({2-乙基-3-[(4-硝基-1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (17) 4-[(2-乙基-3-{{4-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基}甲基}苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (18) 4-({2-乙基-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (19) 1-(3-{{3-(氨基羰基)-6,7-二甲氧基喹啉-4-基}氨基}-2-乙基苄基)-1H-咪唑-4-甲酸,
- (20) 4-({3-[(环戊基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (21) 4-{{2-乙基-3-({2-(1H-咪唑-4-基)乙基}氨基}甲基)苯基}氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (22) 4-[(2-乙基-3-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (23) 4-({2-乙基-3-[(1,3-噻唑-2-基氨基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (24) 4-[(2-乙基-3-[(2-羟基丙基)氨基]甲基}苯基)氨基]-6,7-二甲氧基

喹啉-3-甲酰胺,

- (25) 4-[(2-乙基-3-{[(2-羟基-2-苯基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺二(三氟乙酸盐),
- (26) 4-{[2-乙基-3-({[4-(甲基磺酰基)苄基]氨基}甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (27) 4-({3-[(苄基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (28) 4-({2-乙基-3-[(3-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (29) 4-({2-乙基-3-[(1H-四唑-5-基氨基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (30) 4-({3-[(5-氨基-1H-四唑-1-基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (31) 4-{[2-乙基-3-({[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (32) 4-{[2-乙基-3-({[(2S)-2-羟基环己基]氨基}甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (33) 4-({2-乙基-3-[(哌啶-4-基氨基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (34) 4-{[2-乙基-3-({[(1R)-1-(羟基甲基)-3-甲基丁基]氨基}甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (35) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (36) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[4-(羟基甲基)哌啶-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (37) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[2-(羟基甲基)哌啶-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,

- (38) 4-{[3-(1,4'-联吡啶-1'-基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (39) 4-{[3-{[4-(氨基羰基)吡啶-1-基]甲基}-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (40) 4-{[3-{[4-(2-氟基苯基)吡啶-1-基]甲基}-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (41) 4-{[3-{[4-(5-氟基吡啶-2-基)吡啶-1-基]甲基}-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (42) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(3-呋喃基甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (43) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[4-(2-羟基乙基)吡啶-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (44) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(4-羟基吡啶-1-基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (45) 4-{[3-({[2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基-喹啉-3-甲酰胺,
- (46) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[2-(2-噻吩基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (47) 4-{[3-({[(2,5-二甲基-3-呋喃基)甲基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (48) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (49) 4-{[3-({[2-(3-氟基苯基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (50) 4-{[3-({[2-(4-氟基苯基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (51) 4-{[3-({[2-(2-氟基苯基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二

乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (52) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(2-羟基-2-苯基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]-喹啉-3-甲酰胺,
- (53) 4-({3-[(环戊基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (54) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}-喹啉-3-甲酰胺,
- (55) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[4-(2-吗啉-4-基乙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)氨基]-喹啉-3-甲酰胺,
- (56) 4-{[3-({[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (57) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(1,3-噻唑-2-基氨基)甲基]苯基}氨基)-喹啉-3-甲酰胺,
- (58) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-(1,3-噻唑烷-3-基甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (59) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(2-吡啶-2-基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (60) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(1H-1,2,4-三唑-3-基氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (61) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[4-(2-噻吩基)苄基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (62) 4-{[3-({[4-(氨基磺酰基)苄基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (63) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (64) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,

- (65) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(1-乙基哌啶-3-基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (66) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[[4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (67) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (68) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(吡啶-3-基甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (69) 4-({3-[(苄基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (70) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(2-呋喃基甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (71) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (72) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(2-羟基丙基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (73) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-([4-(1H-吡唑-1-基)苄基]氨基)甲基}苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (74) 4-({3-[(2-[4-(氨基磺酰基)苯基]乙基}氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (75) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-([2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨基)甲基}苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (76) 4-[(3-[(4-氯苄基)氨基]甲基)-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (77) 4-[(3-[(1-苄基哌啶-4-基)氨基]甲基)-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (78) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-[(3-甲氧基苄基)氨基]甲基}苯基)氨基]

- 基]喹啉-3-甲酰胺,
- (79) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(4-甲氧基苄基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (80) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (81) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐),
- (82) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[2-羟基-1-(1H-吡啶-2-基)甲基]乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐),
- (83) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐),
- (84) 6,7-二乙氧基-4-{2-乙基-3-[(2-羟基-1-甲基氨基甲酰基-丙基氨基)-甲基]-苯基氨基}-喹啉-3-甲酰胺,
- (85) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1R,2S)-2-羟基-1-(羟基甲基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (86) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1R,2R)-2-羟基-1-(羟基甲基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (87) N-(3-{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-2-乙基苄基)丝氨酸甲酯双(三氟乙酸盐),
- (88) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (89) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[1-(羟基甲基)-3-甲基丁基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (90) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(2-吡咯烷-1-基)乙基]氨基}甲基)苯基]氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (91) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1S,2R)-2-羟基-1-(羟基甲基)丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,

- (92) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(1S)-1-(羟基甲基)-3-甲基丁基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (93) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[1-(羟基甲基)丁基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (94) 4-{3-[(1-氨基甲酰基-2-羟基-丙基氨基)-甲基]-2-乙基-苯基氨基}-6,7-二乙氧基-喹啉-3-甲酰胺,
- (95) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(1R,2R)-2-羟基-1-甲基-2-苯基乙基](甲基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (96) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(2-羟基-1-甲基-2-苯基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (97) 4-{[3-({[2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (98) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(2-羟基丙基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (99) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(2-羟基-1-甲基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (100) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(2-羟基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (101) 4-[(3-{{[(2,3-二羟基丙基)氨基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (102) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[2-(羟基甲基)苯基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (103) 4-{[3-({[(1S)-1-苄基-2-羟基乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐),
- (104) 4-{[3-({[2-(二甲氨基)乙基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (105) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[4-(甲基磺酰基)苯基]氨基}甲基)

- 苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (106) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({[(1S)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (107) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(2R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]甲基}苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (108) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({[(1S,2S)-2-羟基-1-(羟基甲基)-2-苯基乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (109) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]甲基}苯基)氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (110) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({[(1R,2S)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (111) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({[(1R,2R)-2-羟基-1-(羟基甲基)-2-苯基乙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (112) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-[(2-羟基-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)甲基]苯基氨基}-喹啉-3-甲酰胺,
- (113) 4-[(3-{{[(2-氰基乙基)氨基]甲基}-2-乙基苯基)氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (114) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({[1-(羟基甲基)-2-甲基丙基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (115) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-({[4-(甲基磺酰基)苄基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (116) (3-{{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-2-乙基苄基)氨基甲酸叔丁基酯,
- (117) 4-{{[3-(氨基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (118) 4-{{[3-(氨基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (119) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-酪氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (120) 6,7-二乙氧基-4-{[3-({[(乙基氨基)羰基]氨基}甲基)-2-甲基苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (121) 4-({3-[(乙酰基氨基)甲基]-2-甲基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (122) 6,7-二乙氧基-4-({2-甲基-3-({[(4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基)甲基]磺酰基}氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (123) 4-({3-[(乙酰基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (124) 4-{[2-乙基-3-({[(乙基氨基)羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (125) 4-[(2-乙基-3-{{[(甲基磺酰基)氨基]甲基}苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (126) 4-({2-乙基-3-[(L-缬氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (127) 4-[(3-{{[(3-环己基-L-缬氨酰基)氨基]甲基}-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (128) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-甲硫氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (129) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-脯氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (130) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-苏氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (131) N~1~-(3-{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-2-乙基苄基)-L- α -谷氨酰胺,
- (132) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-缬氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹

啉-3-甲酰胺,

(133) 4-({3-[(L-精氨酸氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

(134) 4-({3-[(L-丙氨酸氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

(135) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-丝氨酸氨基)甲基]苯基}氨基)-喹啉-3-甲酰胺,

(136) 4-[(3-[(3-环己基-L-丙氨酸基)氨基]甲基)-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

(137) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-([(4S)-1,3-噻唑烷-4-基羰基]氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,

(138) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-([(4R)-4-羟基-L-脯氨酸]氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,

(139) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-亮氨酸氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,

(140) N~1~-((3-([3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基)-2-乙基苄基)-L-天冬酰胺,

(141) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-([(2S)-哌啶-2-基羰基]氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,

(142) 4-[(3-[(3-环己基-D-丙氨酸基)氨基]甲基)-2-乙基苯基]氨基]-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

(143) 6,7-二乙氧基-4-{{2-乙基-3-([(2R)-哌啶-2-基羰基]氨基}甲基)-苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,

(144) 4-{{3-([(2S)-2-氨基戊-4-烯酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基}氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

(145) 4-{{3-([(2S)-氮杂环丁烷-2-基羰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基}氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (146) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(5-甲基-L-正亮氨酸基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (147) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(4R)-1,3-噻唑烷-4-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (148) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(4-硝基-D-苯丙氨酸基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (149) 4-{[3-({[(1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)羰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (150) 4-{[3-({[(1-氨基环己基)羰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (151) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(3R)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (152) 4-{[3-({[(2R)-2-氨基-4-苯基丁酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (153) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (154) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{[(4-哌啶-4-基-L-脯氨酸基)氨基]甲基}苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (155) 4-[(3-{{[(3-氨基-L-丙氨酸基)氨基]甲基}-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (156) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-苯丙氨酸基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (157) 4-{[3-({[(2S)-2-氨基-4-苯基丁酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (158) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(3S)-哌啶-3-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (159) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(3R)-哌啶-3-基羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,

基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,

- (160) 4-{[3-({[(2S)-2-氨基-2-苯基乙酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (161) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-亮氨酸氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (162) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-脯氨酸氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (163) 4-{[3-({[(2S)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-基羧基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (164) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(甘氨酸氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (165) 4-{[3-({[2-氨基-4-(甲基亚磺酰基)丁酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (166) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-({[3-(2-呋喃基)-L-丙氨酸]氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (167) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-({[3-吡啶-2-基-L-丙氨酸]氨基}甲基)苯基]氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (168) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-({[3-(2-噻吩基)-L-丙氨酸]氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (169) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-({[3-(1,3-噻唑-4-基)-L-丙氨酸]氨基}甲基)苯基}氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (170) 4-{[3-({[(2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (171) 4-{[3-({[(2S)-2-氨基戊-4-炔酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (172) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-正缬氨酸氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,

- (173) 4-{[3-({[(2R)-2-氨基-2-苯基乙酰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (174) 6,7-二乙氧基-4-{[2-乙基-3-({[(4R)-4-羟基-D-脯氨酰]氨基}甲基)苯基]氨基}喹啉-3-甲酰胺,
- (175) 4-({3-[(β-丙氨酰氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (176) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(3-吡啶-3-基-L-丙氨酰基)氨基]甲基}苯基}氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (177) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(3-吡啶-3-基-D-丙氨酰基)氨基]甲基}苯基}氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (178) 4-{[3-({[N~5~-(氨基羰基)-L-鸟氨酰]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (179) 6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基-3-{{[(5-甲基-D-正亮氨酰基)氨基]甲基}苯基}氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (180) 4-[(3-{{[(2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基羰基)氨基]甲基}-2-乙基苯基}氨基)-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (181) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(L-异亮氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (182) 6,7-二乙氧基-4-({2-乙基-3-[(D-缬氨酰氨基)甲基]苯基}氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (183) 4-{[3-({[(1-氨基环戊基)羰基]氨基}甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6,7-二乙氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (184) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-{3-[异丁酰基(异丙基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (185) 7-{3-[乙酰基(异丙基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (186) 6-[2-(乙酰基氨基)乙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-

3-甲酰胺,

- (187) 6-{2-[乙酰基(甲基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (188) 6-{2-[乙酰基(异丙基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (189) 4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-{2-[异丁酰基(甲基)氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (190) 4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-{2-[异丁酰基(异丙基)氨基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (191) 7-{3-[乙酰基(甲基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (192) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-{3-[异丁酰基(甲基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (193) 7-{3-[乙酰基(环丙基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (194) 7-{3-[环丙基(异丁酰基)氨基]丙氧基}-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (195) 7-[3-(乙酰基氨基)丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (196) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-[3-(异丁酰基氨基)丙氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (197) 6-{2-[(环丙基羰基)(甲基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (198) 6-{2-[(环丙基羰基)(异丙基)氨基]乙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (199) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-{3-[异丙基(甲基磺酰基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (200) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-{3-[(甲基磺酰基)氨基]丙氧基}喹啉-3-甲酰胺,
- (201) {3-[(3-(氨基羰基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]丙基}异丙基氨基甲酸叔丁基酯,
- (202) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-(3-{异丙基[(异丙基氨基)羰基]氨基}丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (203) 7-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (204) 6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (205) 7-{3-[(2-氟基乙基)(甲基)氨基]丙氧基}-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺双(三氟乙酸盐),
- (206) 4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基-7-[3-(2-甲基哌啶-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺,
- (207) 7-{3-[(2-氟基乙基)(甲基)氨基]丙氧基}-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (208) 4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-7-[3-(3-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-甲酰胺,
- (209) 4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-7-[3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-3-甲酰胺,
- (210) 6-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]-7-[3-(2-甲基哌啶-1-基)丙氧基]-喹啉-3-甲酰胺,
- (211) 7-[3-(3-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (212) 7-[3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (213) 4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-7-[3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙

- 氧基]-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (214) 4-{{2-乙基-3-(羟基甲基)苯基}氨基}-6-甲氧基-7-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺,
- (215) 7-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-{{3-(羟基甲基)-2-甲基苯基}氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (216) 6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-{{3-(羟基甲基)-2-甲基苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (217) 6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-[(4-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (218) 6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-[(3-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (219) 6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-7-甲氧基-4-[(2-甲基苯基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (220) 6-{2-[(2-氰基乙基)氨基]乙氧基}-4-{{3-(羟基甲基)-2-甲基苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (221) 6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (222) 6-{3-[(氰基甲基)氨基]丙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (223) 6-[3-(氨基甲酰基甲基-氨基)-丙氧基]-4-(2-乙基-苯基氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (224) N-[3-({3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)丙基]甘氨酸甲酯,
- (225) 7-(3-氰基丙氧基)-4-{{2-乙基-3-(羟基甲基)苯基}氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (226) 乙酸 2-[(3-(氨基羰基)-4-{{2-乙基-3-(羟基甲基)苯基}氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]乙酯,

- (227) 6-[2-(环丙基氨基)乙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (228) 7-[3-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (229) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-[3-(3-甲基-2,5-二氧化咪唑烷-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺,
- (230) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-[3-(3,4,4-三甲基-2,5-二氧化咪唑烷-1-基)丙氧基]喹啉-3-甲酰胺,
- (231) 7-(环戊基氧基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (232) 6-(环戊基氧基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (233) 1-{3-[(3-(氨基羰基)-4-{[3-(羟基甲基)-2-甲基苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]丙基}-1-甲基吡咯烷鎓碘化物,
- (234) 4-[(3-(氨基羰基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯,
- (235) 4-({3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氧基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯,
- (236) 3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基丙烷-2-磺酸酯,
- (237) 4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-7-(哌啶-4-基氧基)喹啉-3-甲酰胺,
- (238) 4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹啉-3-甲酰胺,
- (239) 6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (240) 6-{3-[(2-氰基乙基)氨基]-2-羟基丙氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (241) 4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-[2-羟基-3-(2-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (242) 4-[(2-乙基苯基)氨基]-6-(2-羟基-3-哌嗪-1-基丙氧基)-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (243) 6-{[(2R)-3-(环丙基氨基)-2-羟基-2-甲基丙基]氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (244) 6-{[(2S)-3-(环丙基氨基)-2-羟基-2-甲基丙基]氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (245) 6-[3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基]-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (246) 6-{[(2R)-3-(环丙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (247) 6-{[(2S)-3-(环丙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (248) 2-甲基丙酸 3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基酯,
- (249) 6,7-二乙氧基-4-[(4-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-5-基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (250) 6,7-二乙氧基-4-[(4-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)氨基]喹啉-3-甲酰胺,
- (251) 5-{[3-(氨基羰基)-6,7-二乙氧基喹啉-4-基]氨基}-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯,
- (252) 6,7-二乙氧基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基氨基)喹啉-3-甲酰胺,
- (253) 4-{[3-(叠氨基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (254) 4-{[3-(氨基甲基)-2-乙基苯基]氨基}-6-[3-(环丙基氨基)丙氧基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,

- (255) 4-{{3-(氨基甲基)-2-乙基苯基}氨基}-7-{{3-[异丁酰基(异丙基)氨基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (256) 4-{{3-(叠氮基甲基)-2-乙基苯基}氨基}-6-{{3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (257) 4-{{3-(氨基甲基)-2-乙基苯基}氨基}-6-{{3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (258) 4-({3-[(乙酰基氨基)甲基]-2-乙基苯基}氨基)-6-{{3-[乙酰基(环丙基)氨基]-2-羟基丙氧基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (259) 6-{{3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基}-4-{{2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (260) 6-{{3-(环丙基氨基)-2-羟基丙氧基}-4-{{2-乙基-3-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (261) 6-{{[(2S)-3-(环丙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}-4-{{2-乙基-3-(吗啉-4-基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺,
- (262) 氨基{6,7-二乙氧基-4-[(2-乙基苯基)氨基]喹啉-3-基}甲醇
- (263) 6-{{3-(环丙基氨基)丙氧基}-4-{{2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (264) 4-{{2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基}氨基}-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-3-甲酰胺
- (265) 6-(乙基氨基)-4-{{2-乙基-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基}氨基}-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (266) 6-[(2,2-二甲氧基乙基)氨基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (267) 6-[(3,3-二乙氧基丙基)氨基]-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (268) [2-({3-(氨基羰基)-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基}氨基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯

- (269) {2-[(3-(氨基羰基)-4-{[2-乙基-3-(羟基甲基)苯基]氨基}-7-甲氧基喹啉-6-基)氨基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯
- (270) 6-{[3-(环丙基氨基)丙基]氨基}-4-[(2-乙基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (271) 4-(2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基)-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (272) 6,7-二乙氧基-4-[(2-甲基环己基)氨基]喹啉-3-甲酰胺
- (273) 4-{[(3S)-1-(氰基乙酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺
- (274) 4-{[(3S)-1-(氰基乙酰基)哌啶-3-基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-3-甲酰胺

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

15. 一种药用组合物，它包含权利要求 1-14 中任一项要求的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的辅助剂、稀释剂或载体。

16. 一种制备权利要求 15 要求的药用组合物的方法，该方法包括将权利要求 1-14 中任一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的辅助剂、稀释剂或载体混合。

17. 一种用于医疗的权利要求 1-14 中任一项要求的化合物或其药学上可接受的盐。

18. 一种用于治疗由 JAK3 介导的疾病或病症的权利要求 1-14 中任一项要求的化合物或其药学上可接受的盐。

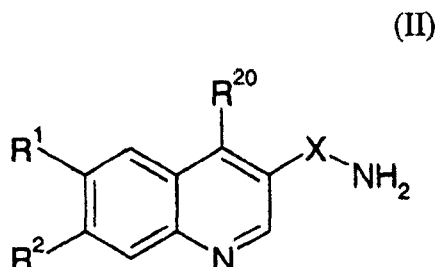
19. 权利要求 1-14 中任一项要求的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗下列疾病的药物中的用途：器官移植性排斥、狼疮、多发性硬化病、类风湿性关节炎、牛皮癣、I 型糖尿病和糖尿病并发症、癌症、哮喘、鼻炎、特应性皮炎、自身免疫性甲状腺疾病、溃疡性结肠炎、Crohn 氏病、阿尔兹海默氏病、白血病和其它自身免疫性疾病。

20. 根据权利要求 19 的用途，该用途为制备用于治疗哮喘、宿主

抗移植排斥/移植排斥或类风湿性关节炎的药物。

21. 一种制备权利要求1中定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法, 该方法包括:

(a) 使式(II)化合物:

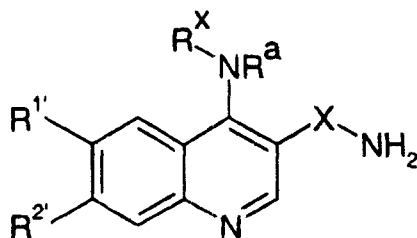


其中 R^1 和 R^2 如权利要求1中定义或者是其被保护的衍生物, 及 R^{20} 是离去基团, 与式(III)化合物反应:



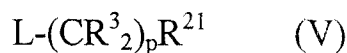
其中 R^x 如权利要求1中的式(I)的定义或者是其被保护的衍生物, 或者

(b) 为制备式(I)化合物, 其中 R^1 和/或 R^2 是基团 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 或 $Y(CR^3_2)_pR^6$, 其中 Y 是氧, 而 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如权利要求1中定义, 使式(IV)化合物:



(IV)

其中将被转化为基团 $Y(CR^3_2)_pNR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCONR^4R^5$ 、 $Y(CR^3_2)_pCO_2R^6$ 、 $Y(CR^3_2)_pOR^6$ 或 $Y(CR^3_2)_pR^6$ 的 $R^{1'}$ 或 $R^{2'}$ 是羟基, 另一个 $R^{1'}$ 或 $R^{2'}$ 与 R^x 一起如以上方法(a)中定义, 与式(V)化合物反应:



其中 R^{21} 是 NR^4R^5 、 $CONR^4R^5$ 、 CO_2R^6 、 OR^6 或 R^6 , 且 R^4 、 R^5 和 R^6 如权利要求1中式(I)中的定义或者是其被保护的衍生物,

并且任选在方法(a)或(b)之后,

- 除去任何保护基,
- 将一种式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物,
- 形成药学上可接受的盐或溶剂化物。