

[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 200480039036.5

[51] Int. Cl.

C07D 239/91 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 17 日

[11] 公开号 CN 1898216A

[22] 申请日 2004.10.22

[21] 申请号 200480039036.5

[30] 优先权

[32] 2003.10.24 [33] GB [31] 0324790.5

[86] 国际申请 PCT/GB2004/004474 2004.10.22

[87] 国际公布 WO2005/042502 英 2005.5.12

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.26

[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 迪尔格·S·布朗 伊恩·A·纳什

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

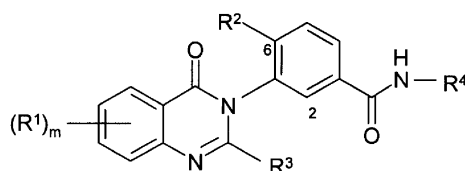
权利要求书 17 页 说明书 138 页

[54] 发明名称

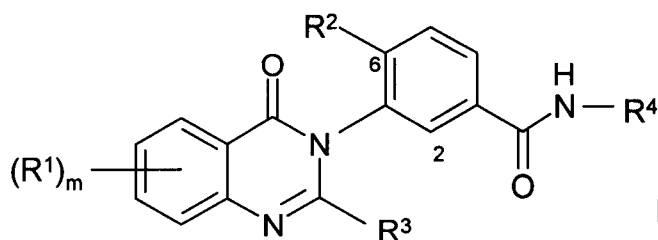
酰胺衍生物

[57] 摘要

本发明涉及具有式(I)的化合物, 其中 m 是 0 - 2 和各 R¹是基团如羟基, 卤素, 三氟甲基杂环基和杂环基氧基; R²是卤素, 三氟甲基或(1 - 6C)烷基; R³是氢, 卤素或(1 - 6C)烷基; 和 R⁴是(3 - 6C)环烷基; 或其可药用盐; 制备它们的方法, 包含它们的药物组合物和它们在治疗细胞因子介导的疾病或医学病症中的用途。



1.式 I 的化合物



其中 m 是 0、1 或 2;

R^1 是卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚硫酸基、(1-6C)烷基磺酰基、羟基-(2-6C)烷氧基、氨基-(2-6C)烷氧基、氰基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基-(2-6C)烷氧基、氨基甲酰基-(1-6C)烷氧基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷氧基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、羟基-(2-6C)烷基氨基、氰基-(2-6C)烷基氨基、卤素-(2-6C)烷基氨基、氨基-(2-6C)烷基氨基、(1-6C)烷氧基-(2-6C)烷基氨基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷基氨基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂芳基氧基、杂芳基-(1-6C)烷氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基-(1-6C)烷基、杂环基氧基、杂环基-(1-6C)烷氧基和杂环基氨基，

和其中 R^1 取代基中的任何芳基、杂芳基或杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基，所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、羧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N、N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基和二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基，

和其中包含连接到 2 个碳原子上的 CH_2 基团或连接到 1 个碳或氮原子上

的 CH_3 基团的任何定义如上的 R^1 取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基, 所述取代基选自卤素、羟基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、氧代、羧基、氨基甲酰基、乙酰氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷氧基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、卤代-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(1-6C)磺酰基、(1-6C)氨磺酰基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基氧基,

和其中 R^1 取代基中的任何杂环基基团可任选带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基;

R^2 是卤素、三氟甲基或(1-6C)烷基;

R^3 是氢、卤素或(1-6C)烷基; 和

R^4 是(3-6C)环烷基, 和 R^4 可任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基的取代基所取代; 或其可药用盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基磺酰基、羟基-(2-6C)烷氧基、氨基-(2-6C)烷氧基、氰基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂芳基-(1-6C)烷氧基、杂环基、杂环基-(1-6C)烷基、杂环基氧基和杂环基-(1-6C)烷氧基,

和其中 R^1 取代基中的任何杂芳基或杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基, 所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基,

和其中包含连接到 2 个碳原子上的 CH_2 基团或连接到 1 个碳或氮原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团

上带有一个或多个取代基,所述取代基选自卤素、羟基、三氟甲基、氧代(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、卤代-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基氧基,

和其中 R^1 取代基中的任何杂环基基团可任选带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基;

或其可药用盐。

3.根据权利要求 1 或权利要求 2 的化合物,其中 R^1 是卤素、羟基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基磺酰基、氨基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基、杂环基氧基和杂环基-(1-6C)烷氧基,

和其中 R^1 取代基中的任何杂芳基或杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基,所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基的,

和其中包含连接到 2 个碳原子上的 CH_2 基团或连接到 1 个碳或氮原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 个取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基,所述取代基选自卤素、羟基、三氟甲基、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、(1-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基氧基;或其可药用盐。

4.根据权利要求 1 的化合物,其中 m 是 1 或 2; 或其可药用盐。

5.根据权利要求 1 的化合物,其中 R^2 是(1-6C)烷基; 或其可药用盐。

6.根据权利要求 1 或权利要求 5 的化合物,其中 R^2 是甲基; 或其可药用盐。

7.根据权利要求 1 的化合物,其中 R^3 是氢; 或其可药用盐。

8.根据权利要求 1 的化合物,其中 R^4 是环丙基或环丁基、和 R^4 可任选被一个或多个取代基所取代,所述取代基选自卤素、羟基、氨基、(1-6C)烷

基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基的；或其可药用盐。

9.根据权利要求1的化合物、其中 R^4 是环丙基和可任选被一个或多个选自氟、氯、羟基、甲基、乙基和甲氧基的取代基所取代；或其可药用盐。

10.根据权利要求1的化合物，其中 R^4 是环丙基或环丁基；或其可药用盐。

11.根据权利要求1的化合物，其中 m 是1；

R^1 是卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基磺酰基、羟基-(2-6C)烷氧基、氨基-(2-6C)烷氧基、氰基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂芳基-(1-6C)烷氧基、杂环基、杂环基-(1-6C)烷基、杂环基氧基和杂环基-(1-6C)烷氧基，

和其中 R^1 取代基中的任何杂芳基或杂环基基团可任选带有1或2个取代基，所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基，

和其中包含连接到2个碳原子上的 CH_2 基团或连接到1个碳或氮原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 个取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基，所述取代基选自卤素、羟基、三氟甲基、氧代(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、卤代-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基氧基，

和其中 R^1 取代基中的任何杂环基基团可任选带有1或2个氧代或硫代取代基；

R^2 是三氟甲基或甲基；

R^3 是氢；

R^4 是环丙基或环丁基和可任选被一个或多个选自氟、氯、羟基、甲基、乙基和甲氧基的取代基取代;

或其可药用盐。

12. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 m 是 1;

R^1 是氟、氯、溴、碘、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、乙酰基、甲硫基、乙硫基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、2-氨基乙氧基、2-氨基-1-甲基乙氧基、3-氨基丙氧基、2-氨基-2-甲基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、2-甲基氨基-1-甲基乙氧基、3-乙基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、2-二乙基氨基乙氧基、2-二甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基-2-甲基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲基、1-二甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、氨基甲酰基甲基、1-氨基甲酰基乙基、2-氨基甲酰基乙基、3-氨基甲酰基丙基、杂芳基甲基、杂芳基乙基、杂环基、杂环基氧基、杂环基甲氧基和 2-杂环基乙氧基,

和其中 R^1 取代基中的任何杂芳基或杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基, 所述取代基选自羟基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丁基甲基、环丙基甲基、环丁基甲氧基、环丙基甲氧基、乙酰基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基羰基甲基、乙氧基羰基甲基、叔丁氧基羰基甲基、1-甲氧基羰基乙基、1-乙氧基羰基乙基、2-甲氧基羰基乙基、2-乙氧基羰基乙基、3-甲氧基羰基丙基、3-乙氧基羰基丙基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N-丙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、氟甲基、氯甲基、溴甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基和 3-甲氧基丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、1-氰基乙基、3-氰基丙基,

和其中包含连接到 2 个碳原子上的 CH_2 基团或连接到 1 个碳或氮原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 个取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基, 所述取代基选自氟、氯、溴、碘、羟基、三氟甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙

基、2-乙氧基乙基、3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、叔丁氧基羰基、杂芳基甲基、杂芳基乙基、杂环基和杂环基氧基

R² 是甲基;

R³ 是氢;

R⁴ 是环丙基或环丁基和可任选被甲基取代;

或其可药用盐。

13. 根据权利要求 1 的化合物, 选自::

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丁基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[1-(环丙基甲基)哌啶-4-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-(1; 4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代-6-哌嗪-1-基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(4-丙基哌嗪-1-基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰

胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(4-丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-三氟甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-[叔丁基乙酰基]哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环戊基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[2-甲基-6-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[4-(环丙基甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-(4-乙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[4-(2-甲氧基乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

3-[6-[4-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺;

[4-(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)哌嗪-1-基]乙酸;

N-环丙基-3-[6-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[4-(2-乙氧基乙基)哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-甲基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-(7-氟-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-(2,3-二羟基-2-甲基丙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-(6-异丁氧基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-(2-羟基-2-甲基-3-吡咯烷-1-基丙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-(6-吗啉-4-基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代-6-硫代吗啉-4-基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-(4-羟基哌啶-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基-4-氧化哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌啶-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代-6-哌啶-1-基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺;

4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

3-[6-[4-(氰基甲基)哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(4-丙-2-炔-1-基哌嗪-1-基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺;

3-[6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲

酰胺;

3-[6-(4-环丁基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲

酰胺;

N-环丙基-3-(6-碘-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-(6-甲氧基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺;

3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺;

N-环丁基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(1-乙基哌啶-4-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(1-异丙基哌啶-4-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[4-(1,3-噻唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-{4-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲基]哌嗪-1-基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

3-[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(吡咯烷-3-基氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(吡啶-2-基甲氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-{4-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基]哌嗪-1-基}喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(1-乙基吡咯烷-3-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[1-(环丙基甲基)吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[1-(2-氟乙基)哌啶-4-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(1-环丙基哌啶-4-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(3R)-4-乙基-3-甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[7-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(3R)-4-异丙基-3-甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(3R)-4-(环丙基甲基)-3-甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(2-吗啉-4-基乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

3-[6-(2-氮杂环丁烷-1-基乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲

基苯甲酰胺;

5-(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯;

N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(1-异丙基吡咯烷-3-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{2-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(3S)-吡咯烷-3-基氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-{2-[甲基(吡啶-2-基甲基)氨基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)哌嗪-1-基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代吡啶并[3,4-]嘧啶-3(4H)-基)苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[[3(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[(3S)-1-乙基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[(3S)-1-(环丙基甲基)吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[(3S)-1-异丙基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(3R)-吡咯烷-3-基氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(3-哌啶-1-基丙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[2-(1H-吡咯-1-基)乙氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[2-(二甲基氨基)-2-甲基丙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[3-(1H-吡咯-1-基)丙氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

3-[6-(2-氨基乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-{[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[(3R)-1-乙基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[(3R)-1-(环丙基甲基)吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[(3R)-1-异丙基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-{2-[(甲基磺酰基)氨基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

3-[6-[2-(乙酰基氨基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-(7-甲氧基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(1-甲基哌啶-3-基)甲氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(1-甲基哌啶-2-基)甲氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{2-(二甲基氨基)乙基}硫基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(2-硫代吗啉-4-基乙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[2-(4-羟基哌啶-1-基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

3-[6-{2-[(环丁基甲基)(甲基)氨基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(2-{甲基[2-(甲基磺酰基)乙基]氨基}乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(2-{甲基[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基}乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

(2E)-3-(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)丙烯酸甲酯;

N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(1-甲基哌啶-4-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[7-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[7-(2-吗啉-4-基乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-4-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-({1-[(2S)-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-({1-[(2R)-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-{{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基}苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{2-[(2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{2-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{2-[异丙基(甲基)氨基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{2-[异丙基(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉

-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

3-[6-[2-(叔丁基氨基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)-2-甲基丙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(4-甲基吗啉-2-基)甲氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[8-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

3-[6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺;

4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-[4-氧代-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-(8-甲氧基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(2R)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(2S)-1-乙醇酰基吡咯烷-2-基]甲氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(3-硫代吗啉-4-基丙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{3-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]丙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{3-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]丙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{3-[(3-呋喃基甲基)(甲基)氨基]丙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺; 和

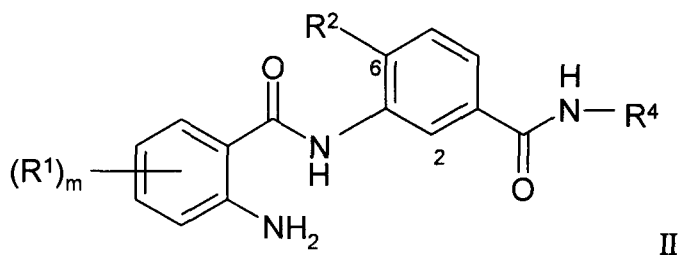
3-[6-{3-[(环丁基甲基)(甲基)氨基]丙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环

丙基-4-甲基苯甲酰胺;

或其可药用盐。

14.制备根据权利要求1的式I的化合物或其可药用盐的方法,包括:

(a)将式II的N-苯基-2-氨基苯甲酰胺



与式III的羧酸,或其反应性衍生物反应,

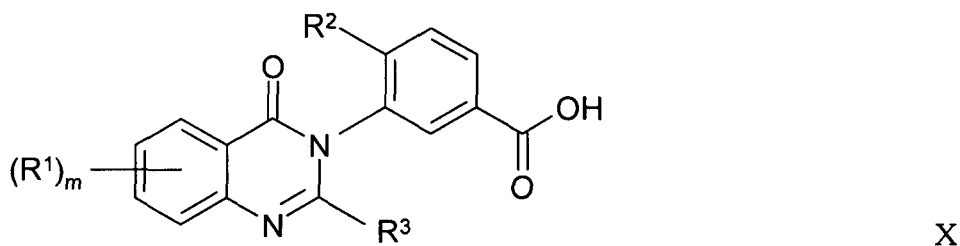


其中可变基团如权利要求1定义和其中任何官能团根据需要被保护,和:

(i)去除任何保护基团;和

(ii)任选形成可药用盐;

(b)将如上定义的式X的羧酸或其反应性衍生物,



与式VI的胺,



在如上定义的标准酰胺键形成条件下反应,其中可变基团如权利要求1定义并且其中任何官能团根据需要被保护,和:

(i)去除任何保护基团;和

(ii)任选形成可药用盐。

15.用于治疗细胞因子介导的疾病的药物组合物,包括如权利要求1至13任一项所述的式I的化合物,或其可药用盐,和可药用的稀释剂或载体。

16.权利要求1至13中任一项所述的式I的化合物或其可药用盐,用于治疗而治疗人或动物体的方法。

17.一种治疗细胞因子介导的疾病或医学病症的方法,包括向温血动物给药有效量的权利要求1至13中任一项所述的式I的化合物,或其可药用盐。

18.一种治疗细胞因子介导的疾病或医学病症的方法,包括向需要这种方法温血动物给药细胞因子抑制量的权利要求1至13中任一项所述的式I的化合物,或其可药用盐。

19.一种治疗由细胞因子的产生或作用介导的疾病或医学病症的方法,包括向需要这种方法的温血动物给药细胞因子抑制量的权利要求1至13中任一项所述的式I的化合物,或其可药用盐。

20.一种治疗类风湿关节炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、炎性肠疾病、多发性硬化、AIDS、感染性休克、充血性心力衰竭、缺血性心脏疾病或牛皮癣的方法,包括向温血动物给药有效量的权利要求1至13中任一项所述的式I的化合物或其可药用盐。

21.权利要求1至13中任何一项所述的式I的化合物或其可药用盐,用于制备药物。

22.权利要求1至13中任何一项所述的式I的化合物或其可药用盐,用于制备药物,所述药物用于治疗细胞因子介导的医学病症。

23.权利要求1至13中任何一项所述的式I的化合物或其可药用盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗类风湿关节炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、炎性肠疾病、多发性硬化、AIDS、感染性休克、充血性心力衰竭、缺血性心脏疾病或牛皮癣。

酰胺衍生物

本发明涉及可用作细胞因子介导的疾病的抑制剂的酰胺衍生物,或其可药用盐。本发明还涉及用于制造所述酰胺衍生物的方法、包括所述酰胺衍生物的药物组合物和它们在例如利用对细胞因子介导的疾病的抑制作用的治疗方法中的应用。

公开于本发明的酰胺衍生物是产生细胞因子如肿瘤坏死因子(以下为TNF),例如TNF α ,和各种白细胞介素(以下为IL)家族,例如IL-1, IL-6和IL-8的抑制剂。因此本发明酰胺衍生物可用于治疗其中过度产生细胞因子,例如过度产生TNF α 或IL-1的疾病或医学症状。已知的是,细胞因子通过各种细胞如单核细胞和巨噬细胞而产生,而且它们产生据信对疾病或医学症状如炎症和免疫调节重要的各种生理作用。例如,TNF α 和IL-1已与细胞信号级联有关,信号级联据信对疾病状态如炎症和变态反应性疾病和细胞因子-诱导毒性的病理学有贡献。还已知的是,在某些细胞系统中,TNF α 的产生先于和调解其它细胞因子如IL-1的产生。

异常水平的细胞因子还涉及例如生理活性类花生酸类物质如前列腺素和白三烯的产生、蛋白水解酶如胶原酶的释放的刺激、例如通过T辅助细胞的刺激而对免疫系统的活化、导致钙吸收的破骨细胞活性的活化、来自例如软骨的蛋白多糖的释放的刺激、对细胞增生和血管生成的刺激。

细胞因子据信还涉及疾病状态如炎症和变态反应性疾病,例如关节炎(尤其类风湿关节炎,骨关节炎和痛风),胃肠道炎症(尤其炎性肠疾病,溃疡性结肠炎,克罗恩氏疾病和胃炎),皮肤疾病(尤其牛皮癣,湿疹和皮炎)和呼吸疾病(尤其哮喘,支气管炎,过敏性鼻炎,慢性阻塞性肺疾病和成人呼吸窘迫综合征)的产生和发展,和各种心血管和脑血管疾病如充血心力衰竭,急性心力衰竭,心肌梗塞,动脉粥样硬化斑的形成,高血压,血小板聚集,心绞痛(angina),中风,再灌注损伤,血管损伤包括再狭窄和外周血管疾病,和,例如,各种骨代谢病症如骨质疏松症(包括老年和绝经后骨质疏松症),佩吉特氏疾病,骨转移,高钙血症,甲状旁腺功能亢进,骨硬化病,骨硬化病和牙周炎,和可伴随类风湿关节炎和骨关节炎的骨代谢的异常变化的产生和发展。过度的细胞因子产生还涉及介导细菌,真菌和/或病毒感染的某些并

发症如内毒素休克，感染性休克和毒性休克综合征和涉及介导 CNS 手术或损伤的某些并发症如神经创伤和局部缺血中风。过度的细胞因子产生还涉及介导或加剧疾病的发展，包括软骨或肌肉吸收，肺纤维化，肝硬化，肾纤维化，存在于某些慢性疾病如恶性疾病和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)中的恶病质，慢性阻塞性肺疾病，肿瘤侵入和肿瘤转移和多发性硬化。过度的细胞因子产生还与疼痛有关。

TNF α 在引起类风湿关节炎的细胞信号级联中起中心作用的证据由 TNF α 抗体的临床研究中的效力提供(The Lancet, 1994, 344, 125 和 British Journal of Rheumatology, 1995, 34, 334)。

因此细胞因子如 TNF α 和 IL-1 据信是相当多的疾病和医学病症的重要介质。因此，对这些细胞因子的产生和/或作用的抑制预期可有益地用于预防，控制或治疗这些疾病和医学病症。

无意于暗示在本发明中公开的酰胺衍生物仅通过单个生物过程的作用而具有药理活性，据信该酰胺衍生物通过对酶 p38 激酶的抑制而抑制细胞因子的作用。p38 激酶，也称作细胞因子抑制结合蛋白质(以下为 CSBP)和再活化激酶(以下为 RK)，是酶的促分裂原活化蛋白(以下为 MAP)激酶家族中的一种，已知通过如由电离辐射、细胞毒性剂和毒素，例如内毒素如细菌脂多糖产生的生理应激，和通过各种试剂如细胞因子，例如 TNF α 和 IL-1 而被活化。已知 p38 激酶磷酸化某些细胞内蛋白质，这些蛋白质涉及导致细胞因子如 TNF α 和 IL-1 的生物合成和分泌的酶级联步骤。已知 p38 激酶抑制剂已由 G.J.Hanson 在 Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733 中概述。P38 激酶已知已被确认为 p38 α 和 p38 β 的同工型存在。

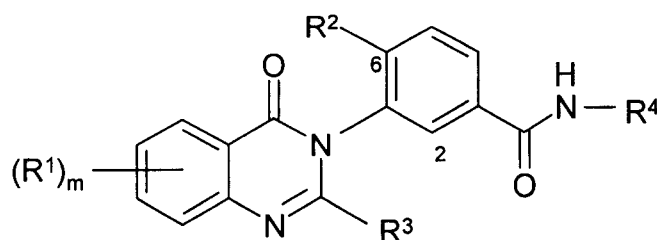
公开于本发明的酰胺衍生物是细胞因子如 TNF，尤其是 TNF α ，和各种白介素，尤其是 IL-1 的产生的抑制剂。

从国际专利申请 WO 00/55153 中已知，某些苯甲酰胺衍生物是细胞因子如 TNF，和各种白介素的产生的抑制剂。一种公开的化合物是 3-[5-(2-氯吡啶-4-基羰基氨基)-2-甲基苯基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(对比化合物 A)。另一公开的化合物是 3-[5-(3,5-二氟苯甲酰氨基)-2-甲基苯基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-3, 4-二氢喹唑啉-4-酮(对比化合物 B)。

在该文件中没有公开在中心 6-甲基苯基核的 3-位上带有(3-6C)环烷基氨基羰基取代基的酰胺衍生物。我们现已发现，这些化合物具有有效的细胞因

子抑制活性和具有理想的药理活性分布。

根据本发明的第一方面，提供了式 I 的化合物



其中 m 是 0、1 或 2；

R^1 是卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚硫酸基、(1-6C)烷基磺酰基、羟基-(2-6C)烷氧基、氨基-(2-6C)烷氧基、氰基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基-(2-6C)烷氧基、氨基甲酰基-(1-6C)烷氧基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷氧基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷基、羟基-(2-6C)烷基氨基、氰基-(2-6C)烷基氨基、卤代-(2-6C)烷基氨基、氨基-(2-6C)烷基氨基、(1-6C)烷氧基-(2-6C)烷基氨基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷基氨基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂芳基氧基、杂芳基-(1-6C)烷氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基-(1-6C)烷基、杂环基氧基、杂环基-(1-6C)烷氧基和杂环基氨基，

和其中 R^1 取代基中的任何芳基、杂芳基或杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基，所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、羧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基和二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基，

和其中包含连接到 2 个碳原子上的 CH_2 基团或连接到 1 个碳或氮原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基，所述取代基选自卤素、羟基、氨基、三氟甲基、

三氟甲氧基、氧代、羧基、氨基甲酰基、乙酰氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷氧基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、卤代-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(1-6C)磺酰基、(1-6C)氨基磺酰基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基氧基,

和其中 R^1 取代基中的任何杂环基基团可任选带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基;

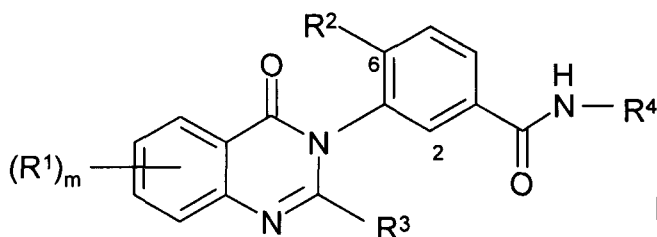
R^2 是卤素、三氟甲基或(1-6C)烷基;

R^3 是氢、卤素或(1-6C)烷基; 和

R^4 是(3-6C)环烷基, 和 R^4 可任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基的取代基所取代;

或其可药用盐。

根据本发明的另一方面, 提供了式 I 的化合物



其中 m 是 0、1 或 2;

R^1 是氨基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基、氨基-(2-6C)烷基氨基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷基氨基、芳基、芳基-(1-6C)烷基、芳基-(1-6C)烷氧基、芳基氧基、芳基氨基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂芳基氧基、杂芳基-(1-6C)烷氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基-(1-6C)烷基、杂环基氧基、杂环基-(1-6C)烷氧基或杂环基氨基,

和其中 R^1 取代基中的任何芳基、杂芳基或杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基, 所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、

(1-6C)烷氧基、羧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基和二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基，

和其中包含连接到 2 个碳原子上的 CH_2 基团或连接到碳原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基，所述取代基选自羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基，

和其中 R^1 取代基中的任何杂环基基团可任选带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基；

R^2 是卤素、三氟甲基或(1-6C)烷基；

R^3 是氢、卤素或(1-6C)烷基；和

R^4 是(3-6C)环烷基，和 R^4 可任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基的；

或其可药用盐。

在本说明书中，术语(1-6C)烷基包括直链和支链烷基基团如丙基，异丙基和叔丁基。所提及的各个烷基基团如“丙基”仅对于直链类型是特定的，所提及的各个支链烷基基团如“异丙基”仅对于支链类型是特定的。在本说明书中，术语(3-6C)环烷基包括环丙基，环丁基，环戊基，环戊烯基，和环己基。所提及的各个环烷基基团如“环戊基”仅对于 5-元环是特定的。

可以理解，只要某些具有定义如上的结构式 I 的化合物可利用一个或多个非对称碳原子而以旋光或外消旋形式存在，本发明在其定义中包括具有抑制细胞因子尤其是 TNF 的特性的任何这些旋光或外消旋形式。旋光体的合成可通过本领域熟知的有机化学标准技术而进行，例如通过由旋光起始物料合成或通过拆分外消旋形式。类似地，针对 TNF 的抑制性能可使用以下提及的标准实验室技术而评估。

对于以上提及的通用基团合适的基团(value)包括以下给出的那些。

对于 R^1 (当它是芳基时)合适的基团是，例如，苯基，茚基，茚满基，萘基，四氢萘基或芴基，优选苯基。

对于 R^1 (当它是杂芳基时) 合适的基团是, 例如, 芳族 5-或 6-元单环、9-或 10-元双环环或各具有至多五个选自氧、氮和硫的环杂原子的 13-或 14-元三环状环、例如呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三氮烯基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吡唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、蔡啶基、卟啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、S,S-二氧代二苯并噻吩基(S,S-dioxodibenzothiophenyl)、咕吨基、二苯并-1,4-二噁英基、吩氧硫杂环己二烯基(phenoxathiinyl)、吩噁嗪基、二苯并环己二烯基、吩噻嗪基、噻蒎基、苯并呋喃并吡啶基(benzofuopyridyl)、吡啶并吲哚基、吡啶基或菲啶基、优选呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吡唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、蔡啶基、卟啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基或咕吨基、更优选呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、喹啉基、卟啉基、二苯并呋喃基或二苯并噻吩基。

对于 R^1 (当它是杂环基时) 合适的基团是, 例如, 各具有至多五个选自氧、氮和硫的杂原子的非芳族饱和或部分饱和 3-至 10-元单环或双环环或 5-至 7-元单环, 例如环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、1,1-二氧化异噻唑烷基(dioxidoisothiazolidinyl)、吗啉基、硫代吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、1,1-二氧代四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基或四氢嘧啶基或其苯并衍生物如 2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并噻吩基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、色满基和异色满基、优选氮杂环丁烷-1-基、3-吡咯啉-1-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、1,1-二氧化异噻唑烷-2-基、吗啉代、1,1-二氧代四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、高哌啶-1-基、哌啶基(piperidino)、哌嗪-1-基或高哌嗪-1-基。带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基的对于这种基团的合适的基团是、例如、2-氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或 2,6-

二氧代哌啶基。

对于 R^4 或 R^1 (当它是(3-6C)环烷基时), 或对于 R^1 (当它是(3-6C)环烷基时) 中的取代基合适的基团是, 例如, 饱和单环 3-至 6-元碳环如环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 优选环丙基、环戊基或环丁基, 更优选环丙基。

对于 R^1 (当它是(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基时) 中的取代基的合适的基团是, 例如, 环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环丙基乙基, 优选环丙基甲基或环丙基乙基, 更优选环丙基甲基。

对于各种 R^1 、 R^2 或 R^3 基团, 或适对于 R^1 上的或 R^1 中的芳基、杂芳基或杂环基基团上的各种取代基合适的基团包括:

对于卤素: 氟、氯、溴和碘;

对于(1-6C)烷基: 甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基;

对于(2-6C)链烯基: 乙烯基和烯丙基;

对于(2-6C)炔基: 乙炔基和 2-丙炔基;

对于(1-6C)烷氧基: 甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基;

对于(1-6C)烷硫基: 甲硫基、乙硫基和丙硫基;

对于(1-6C)烷基亚硫酸基: 甲基亚硫酸基、乙基亚硫酸基和丙基亚硫酸基;

对于(1-6C)烷基磺酰基: 甲基磺酰基、乙基磺酰基和丙基磺酰基;

对于羟基-(2-6C)烷氧基: 2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-羟基-1-甲基乙氧基、2-羟基-2-丙氧基和 4-羟基丁氧基;

对于氰基-(1-6C)烷氧基: 氰基甲氧基、2-氰基乙氧基和 3-氰基丙氧基;

对于(1-6C)烷氧基-(2-6C)烷氧基: 2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、3-甲氧基丙氧基,

2-甲氧基-1-甲基乙氧基和 4-乙氧基丁氧基;

对于氨基甲酰基-(1-6C)烷氧基: 氨基甲酰基甲氧基和 2-氨基甲酰基乙氧基;

对于 N-(1-6C)烷基氨基甲酰基-(1-6C)烷氧基: N-甲基氨基甲酰基甲氧基、2-(N-乙基氨基甲酰基)乙氧基和 3-(N-甲基氨基甲酰基)丙氧基;

对于(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基(3-6C)环烷基甲基和(3-6C)环烷基乙基;

对于(1-6C)烷基氨基: 甲基氨基、乙基氨基和丙基氨基;

对于二[(1-6C)烷基]氨基: 二甲基氨基、二乙基氨基和 N-乙基-N-甲基氨基

基;

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

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

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

对于(2-6C)烷酰基: 乙酰基和丙酰基;

对于卤代-(1-6C)烷基: 氟甲基、氯甲基、溴甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、2-氟乙基、2-氯乙基和 2-溴乙基;

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

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

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

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

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

对于羧基-(1-6C)烷基: 羧基甲基、1-羧基乙基、2-羧基乙基、3-羧基丙基和 4-羧基丁基;

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

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

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

对于氨基-(2-6C)烷氧基: 2-氨基乙氧基、2-氨基-1-甲基乙氧基、3-氨基

丙氧基、2-氨基-2-甲基丙氧基和4-氨基丁氧基;

对于(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基: 2-甲基氨基乙氧基、2-甲基氨基-1-甲基乙氧基、和3-乙基氨基丙氧基,

对于二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基: 2-二甲基氨基乙氧基、2-二乙基氨基乙氧基、2-二甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基-2-甲基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基和4-二甲基氨基丁氧基、2-(N-甲基-N-异丙基氨基)乙氧基、和2-(N-乙基-N-异丙基氨基)乙氧基;

对于氨基-(2-6C)烷基氨基: 2-氨基乙基氨基、3-氨基丙基氨基、2-氨基-2-甲基丙基氨基和4-氨基丁基氨基;

对于卤代-(2-6C)烷基氨基: 2-氟乙基氨基、2-氯乙基氨基、2-溴乙基氨基、3-氟丙基氨基和3-氯丙基氨基;

对于羟基-(2-6C)烷基氨基: 2-羟基乙基氨基、3-羟基丙基氨基、2-羟基-2-甲基丙基氨基和4-羟基丁基氨基;

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

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

对于(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷基氨基: 2-甲基氨基乙基氨基、2-乙基氨基乙基氨基、2-丙基氨基乙基氨基、3-甲基氨基丙基氨基、3-乙基氨基丙基氨基、2-甲基氨基-2-甲基丙基氨基和4-甲基氨基丁基氨基;

对于二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷基氨基: 2-二甲基氨基乙基氨基、2-(N-乙基-N-甲基氨基)乙基氨基、2-二乙基氨基乙基氨基、2-二丙基氨基乙基氨基、3-二甲基氨基丙基氨基、3-二乙基氨基丙基氨基、2-二甲基氨基-2-甲基丙基氨基和4-二甲基氨基丁基氨基;

对于 R^1 合适的基团和对于 R^1 或 R^4 上的取代基合适的基团包括:

对于芳基-(1-6C)烷基: 苄基、2-苄基乙基、2-苄基丙基和3-苄基丙基;

对于芳基-(1-6C)烷氧基: 苄基氧基和2-苄基乙氧基;

对于芳基氧基: 苯氧基和2-萘基氧基;

对于芳基氨基: 苯胺基;

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

对于杂芳基-(1-6C)烷氧基：杂芳基甲氧基和 2-杂芳基乙氧基；

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

对于杂环基-(1-6C)烷氧基：杂环基甲氧基和 2-杂环基乙氧基；

对于(2-6C)烷酰基氧基：乙酰氧基和丙酰基氧基；

对于(1-6C)烷酰基氨基：甲酰氨基、乙酰氨基和丙酰氨基；

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

式 I 的化合物的合适的可药用盐，例如，足够碱性的式 I 的化合物的酸-加成盐，例如，与无机或有机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、柠檬酸、马来酸、酒石酸、富马酸、半富马酸、琥珀酸、半琥珀酸、扁桃酸、甲磺酸、二甲磺酸(dimethanesulphonic)、乙烷-1,2-磺酸、苯磺酸、水杨酸或 4-甲苯磺酸的酸-加成盐。

m、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 的其它值(values)如下。这些值可根据需要在以上或以下限定的任何定义、权利要求或实施方案中使用。

m 是 0、1 或 2。

m 是 1 或 2。

m 是 1。

m 是 2。

R¹ 是卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基磺酰基、羟基-(2-6C)烷氧基、氨基-(2-6C)烷氧基、氰基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂芳基-(1-6C)烷氧基、杂环基、杂环基-(1-6C)烷基、杂环基氧基和杂环基-(1-6C)烷氧基，

和其中 R¹ 取代基中的任何杂芳基或杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基，所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲

酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基，

和其中包含连接到2个碳原子上的CH₂基团或连接到1个碳或氮原子上的CH₃基团的任何如上定义的R¹取代基可任选在每个所述CH₂或CH₃基团上带有一个或多个取代基，所述取代基选自卤素、羟基、三氟甲基、氧代(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、卤代-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基氧基，

和其中R¹取代基中的任何杂环基基团可任选带有1或2个氧代或硫代取代基。

R¹是卤素、羟基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基磺酰基、氨基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基、杂环基氧基和杂环基-(1-6C)烷氧基，

和其中R¹取代基中的任何杂芳基或杂环基基团可任选带有1或2个取代基，所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基，

和其中包含连接到2个碳原子上的CH₂基团或连接到1个碳或氮原子上的CH₃基团的任何如上定义的R¹取代基可任选在每个所述CH₂或CH₃基团上带有一个或多个取代基，所述取代基选自卤素、羟基、三氟甲基、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、(1-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基氧基。

R¹是卤素、羟基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基磺酰基、氨基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基、杂环基氧基和杂环基-(1-6C)烷氧基，

和其中 R^1 取代基中的任何杂芳基或杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基, 所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基,

和其中包含连接到 2 个碳原子上的 CH_2 基团或连接到 1 个碳或氮原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基, 所述取代基选自卤素、羟基、三氟甲基、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、(1-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基氧基。

R^1 是氟、氯、溴、碘、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、乙酰基、甲硫基、乙硫基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、2-氨基乙氧基、2-氨基-1-甲基乙氧基、3-氨基丙氧基、2-氨基-2-甲基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、2-甲基氨基-1-甲基乙氧基、3-乙基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、2-二乙基氨基乙氧基、2-二甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基-2-甲基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲基、1-二甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、氨基甲酰基甲基、1-氨基甲酰基乙基、2-氨基甲酰基乙基、3-氨基甲酰基丙基、杂芳基甲基、杂芳基乙基、杂环基、杂环基氧基、杂环基甲氧基和 2-杂环基乙氧基,

和其中 R^1 取代基中的任何杂芳基或杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基, 所述取代基选自羟基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丁基甲基、环丙基甲基、环丁基甲氧基、环丙基甲氧基、乙酰基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基羰基甲基、乙氧基羰基甲基、叔丁氧基羰基甲基、1-甲氧基羰基乙基、1-乙氧基羰基乙基、2-甲氧基羰基乙基、2-乙氧基羰基乙基、3-甲氧基羰基丙基、3-乙氧基羰基丙基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N-丙基氨基甲酰基、N、N-二甲基氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基、N、N-二乙基氨基甲酰基、氟甲基、氯甲基、溴甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基和 3-甲氧基丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、1-氰基乙基、3-氰基丙基,

和其中包含连接到2个碳原子上的CH₂基团或连接到1个碳或氮原子上的CH₃基团的任何如上定义的R¹取代基可任选在每个所述CH₂或CH₃基团上带有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、氯、溴、碘、羟基、三氟甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、叔丁氧基羰基、杂芳基甲基、杂芳基乙基、杂环基和杂环基氧基。

R¹是氟、氯、溴、碘、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、乙酰基、甲硫基、乙硫基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、2-氨基乙氧基、2-氨基-1-甲基乙氧基、3-氨基丙氧基、2-氨基-2-甲基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、2-甲基氨基-1-甲基乙氧基、3-乙基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、2-二乙基氨基乙氧基、2-二甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基-2-甲基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲基、1-二甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、氨基甲酰基甲基、1-氨基甲酰基乙基、2-氨基甲酰基乙基、3-氨基甲酰基丙基、哌啶基甲基、哌啶基乙基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吗啉基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基或四氢嘧啶基、哌啶基氧基、吡咯烷基氧基、吗啉基乙氧基、吡咯烷基乙氧基、哌啶基乙氧基、氮杂环丁烷基乙氧基,

和其中R¹取代基中的任何杂芳基或杂环基基团可任选带有1或2个取代基,所述取代基选自羟基、氟(is fluoro)、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丁基甲基、环丙基甲基、环丁基甲氧基、环丙基甲氧基、乙酰基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基羰基甲基、乙氧基羰基甲基、叔丁氧基羰基甲基、1-甲氧基羰基乙基、1-乙氧基羰基乙基、2-甲氧基羰基乙基、2-乙氧基羰基乙基、3-甲氧基羰基丙基、3-乙氧基羰基丙基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N-丙基氨基甲酰基、N、N-二甲基氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基、N、N-二乙基氨基甲酰基、氟甲基、氯甲基、溴甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基和3-甲氧基丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、1-氰基乙基、3-氰基丙基,

和其中包含连接到2个碳原子上的CH₂基团或连接到1个碳或氮原子上的CH₃基团的任何如上定义的R¹取代基可任选在每个所述CH₂或CH₃基团上带有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、氯、溴、碘、羟基、三氟甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、叔丁氧基羰基、哌啶基甲基、哌啶基乙基、高哌啶基(homopiperidinyl)、哌嗪基、高哌嗪基(homopiperazinyl)、吗啉基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、哌啶基氧基和吡咯烷基氧基。

R¹是氨基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基、氨基-(2-6C)烷基氨基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷基氨基、芳基、芳基-(1-6C)烷基、芳基-(1-6C)烷氧基、芳基氧基、芳基氨基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂芳基氧基、杂芳基-(1-6C)烷氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基-(1-6C)烷基、杂环基氧基、杂环基-(1-6C)烷氧基或杂环基氨基、

和其中R¹取代基中的任何芳基、杂芳基或杂环基基团可任选带有1或2个取代基,所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、羰基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N、N-二[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、羰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基和二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、

和其中包含连接到2个碳原子上的CH₂基团或连接到碳原子上的CH₃基团的任何如上定义的R¹取代基可任选在每个所述CH₂或CH₃基团上带有一个或多个取代基,所述取代基选自羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基、

和其中R¹取代基中的任何杂环基基团可任选带有1或2个氧代或硫代取代基。

R¹是芳基、芳基-(1-6C)烷基、芳基-(1-6C)烷氧基、芳基氧基、芳基氨基、

杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂芳基氧基、杂芳基-(1-6C)烷氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基-(1-6C)烷基、杂环基氧基、杂环基-(1-6C)烷氧基或杂环基氨基，

和其中 R^1 取代基中的任何芳基、杂芳基或杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基，所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、羧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基和二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基，

和其中包含连接到 2 个碳原子上的 CH_2 基团或连接到碳原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基，所述取代基选自羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基，

和其中 R^1 取代基中的任何杂环基基团可任选带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基。

R^1 是氨基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基、氨基-(2-6C)烷基氨基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷基氨基或二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷基氨基，

和其中包含连接到 2 个碳原子上的 CH_2 基团或连接到碳原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基，所述取代基选自羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基。

R^1 是杂环基、杂环基-(1-6C)烷基、杂环基氧基、杂环基-(1-6C)烷氧基或杂环基氨基，

和其中 R^1 取代基中的任何杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基，所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、羧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)

烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基和二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基，

和其中包含连接到 2 个碳原子上的 CH_2 基团或连接到碳原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基，所述取代基选自羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基。

R^1 是杂环基、杂环基氧基或杂环基-(1-6C)烷氧基，

和其中 R^1 取代基中的任何杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基，所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、羧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基和二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基，

和其中包含连接到 2 个碳原子上的 CH_2 基团或连接到碳原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基，所述选自羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]胺。

R^1 是杂环基或杂环基氧基，

和其中 R^1 取代基中的任何杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基，所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、羧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N、N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基和二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基，

和其中包含连接到 2 个碳原子上的 CH_2 基团或连接到碳原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有

一个或多个取代基,所述取代基选自羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基。

R^1 是各具有至多5个选自氧、氮和硫的杂原子的非芳族饱和或部分饱和3-至10-元单环或双环环或5-至7-元单环,

和其中 R^1 取代基中的任何基团可任选带有1或2个取代基,所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、羧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基和二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基,

和其中包含连接到2个碳原子上的 CH_2 基团或连接到碳原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 个取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基,所述取代基选自羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基。

R^1 是杂环基或杂环基氧基,

和其中 R^1 取代基中的任何杂环基基团可任选带有1或2个取代基,所述取代基选自(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基和羟基-(1-6C)烷基。

R^1 是吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基(piperidinyI)、哌啶基氧基(piperidinyloxy)、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基,

和其中 R^1 取代基中的任何基团可任选带有1或2个取代基,所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、羧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N、N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基和二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基,

和其中包含连接到2个碳原子上的 CH_2 基团或连接到碳原子上的 CH_3

基团的任何如上定义的 R^1 取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基, 所述取代基选自羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基。

R^1 是吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌啶基氧基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基,

和其中 R^1 取代基中的任何杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基, 所述取代基选自(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基和羟基-(1-6C)烷基。

R^1 是哌啶基、哌啶基氧基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基,

和其中 R^1 取代基中的任何基团可任选带有 1 或 2 个取代基, 所述取代基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基甲基、叔丁氧基羰基、叔丁氧基羰基甲基和 2-羟基乙基。

R^1 是 4-甲基哌嗪-1-基。

R^2 是卤素、三氟甲基或(1-6C)烷基。

R^2 是三氟甲基或(1-6C)烷基。

R^2 是三氟甲基或甲基。

R^2 是甲基。

R^3 是氢、卤素或(1-6C)烷基;

R^3 是氢或卤素。

R^3 是氢或氯。

R^3 是氯。

R^3 是氢。

R^4 是(3-6C)环烷基, 并且 R^4 可任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基的取代基取代。

R^4 是(3-5C)环烷基, 并且 R^4 可任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基的取代基取代。

R^4 是环丙基、环丁基、或环戊基, 并且 R^4 可任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基的取代基取代。

R^4 是环丙基或环丁基, 并且 R^4 可任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基的取代基取代。

R^4 是环丙基并且可任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基的取代基取代。

R^4 是环丙基并且可任选被一个或多个选自卤素、羟基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基和(1-6C)烷氧基的取代基取代。

R^4 是环丙基并且可任选被一个或多个选自氟、氯、羟基、甲基、乙基、和甲氧基的取代基所取代。

R^4 是环丙基并且可任选被甲基和甲氧基取代。

R^4 是环丙基并且可任选被甲基取代。

R^4 是环丙基、环丁基或环戊基。

R^4 是环丙基或环丁基。

R^4 是环丙基。

本发明的具体新化合物包括, 例如, 式 I 的酰胺衍生物、或其可药用的盐、其中: -

(a) m 是 1;

R^1 是杂环基、杂环基-(1-6C)烷基、杂环基氧基、杂环基-(1-6C)烷氧基或杂环基氨基、

和其中 R^1 取代基中的任何杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基, 所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、羧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N、N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基和二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基,

和其中包含连接到 2 个碳原子上的 CH_2 基团或连接到碳原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基, 所述取代基选自羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯

基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基;

R^2 是三氟甲基或甲基;

R^3 是氢或氯; 和

R^4 是(3-6C)环烷基, 并且 R^4 可任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基的取代基取代。

(b) m 是 1;

R^1 是杂环基或杂环基氧基,

和其中 R^1 取代基中的任何杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基, 所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、羧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N、N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基和二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基,

和其中包含连接到 2 个碳原子上的 CH_2 基团或连接到碳原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基, 所述取代基选自羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基;

R^2 是甲基;

R^3 是氢; 和

R^4 是环丙基并且可任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二[(1-6C)烷基]氨基的取代基取代。

(c) m 是 1;

R^1 是杂环基或杂环基氧基,

和其中 R^1 取代基中的任何杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基, 所述取代基选自(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基和羟基-(1-6C)烷基;

R^2 是甲基;

R^3 是氢; 和

R^4 是环丙基并且可任选被一个或多个选自卤素、羟基、(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基和(1-6C)烷氧基的取代基取代。

(d) m 是 1;

R^1 是吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌啶基氧基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基,

和其中 R^1 取代基中的任何杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基, 所述取代基选自(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基和羟基-(1-6C)烷基。

R^2 是甲基;

R^3 是氢; 和

R^4 是环丙基或环丁基。

(e) m 是 1;

R^1 是哌啶基、哌啶基氧基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基,

和其中 R^1 取代基中的任何基团可任选带有 1 或 2 个取代基, 所述取代基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基甲基、叔丁氧基羰基、叔丁氧基羰基甲基和 2-羟基乙基;

R^2 是甲基;

R^3 是氢; 和

R^4 是环丙基或环丁基。

(f) m 是 1;

R^1 是卤素、羟基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基磺酰基、羟基-(2-6C)烷氧基、氨基-(2-6C)烷氧基、氰基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂芳基-(1-6C)烷氧基、杂环基、杂环基-(1-6C)烷基、杂环基氧基和杂环基-(1-6C)烷氧基,

和其中 R^1 取代基中的任何杂芳基或杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基, 所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷氧

基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、氨基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基，

和其中包含连接到2个碳原子上的CH₂基团或连接到1个碳或氮原子上的CH₃基团的任何如上定义的R¹取代基可任选在每个所述CH₂或CH₃基团上带有一个或多个取代基，所述取代基选自卤素、羟基、三氟甲基、氧代(1-6C)烷基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(3-6C)环烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、卤代-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基氧基，

和其中R¹取代基中的任何杂环基基团可任选带有1或2个氧代或硫代取代基；

R²是三氟甲基或甲基；

R³是氢；

R⁴是环丙基或环丁基和可任选被一个或多个选自氟、氯、羟基、甲基、乙基、和甲氧基的取代基取代。

(g) m 是1；

R¹是卤素、羟基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)链烯基、(2-6C)炔基、(2-6C)烷酰基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基磺酰基、氨基-(2-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、氨基甲酰基-(1-6C)烷基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基、杂环基氧基和杂环基-(1-6C)烷氧基，

和其中R¹取代基中的任何杂芳基或杂环基基团可任选带有1或2个取代基，所述取代基选自羟基、卤素、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基-(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基羰基-(1-6C)烷基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、卤代-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基，

和其中包含连接到2个碳原子上的CH₂基团或连接到1个碳或氮原子上的CH₃基团的任何如上定义的R¹取代基可任选在每个所述CH₂或CH₃基团上带有一个或多个取代基，所述取代基选自卤素、羟基、三氟甲基、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、(1-6C)烷氧基、二[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)

烷基、(1-6C)烷氧基羰基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基和杂环基氧基；

R^2 是甲基；

R^3 是氢；

R^4 是环丙基或环丁基并且可任选被一个或多个选自氟、氯、羟基、甲基、乙基和甲氧基的取代基取代。

(h) m 是 1；

R^1 是氟、氯、溴、碘、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、乙酰基、甲硫基、乙硫基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、2-氨基乙氧基、2-氨基-1-甲基乙氧基、3-氨基丙氧基、2-氨基-2-甲基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、2-甲基氨基-1-甲基乙氧基、3-乙基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、2-二乙基氨基乙氧基、2-二甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基-2-甲基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲基、1-二甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、氨基甲酰基甲基、1-氨基甲酰基乙基、2-氨基甲酰基乙基、3-氨基甲酰基丙基、杂芳基甲基、杂芳基乙基、杂环基、杂环基氧基、杂环基甲氧基和 2-杂环基乙氧基，

和其中 R^1 取代基中的任何杂芳基或杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基，所述取代基选自羟基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丁基甲基、环丙基甲基、环丁基甲氧基、环丙基甲氧基、乙酰基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基羰基甲基、乙氧基羰基甲基、叔丁氧基羰基甲基、1-甲氧基羰基乙基、1-乙氧基羰基乙基、2-甲氧基羰基乙基、2-乙氧基羰基乙基、3-甲氧基羰基丙基、3-乙氧基羰基丙基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N-丙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、氟甲基、氯甲基、溴甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基和 3-甲氧基丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、1-氰基乙基、3-氰基丙基，

和其中包含连接到 2 个碳原子上的 CH_2 基团或连接到 1 个碳或氮原子上的 CH_3 基团的任何如上定义的 R^1 取代基可任选在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上带有一个或多个取代基，所述取代基选自氟、氯、溴、碘、羟基、三氟甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧

基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、叔丁氧基羰基、杂芳基甲基、杂芳基乙基、杂环基和杂环基氧基

R^2 是甲基;

R^3 是氢;

R^4 是环丙基或环丁基并且可任选被甲基取代。

(i) m 是 1;

R^1 是氟、氯、溴、碘、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、乙酰基、甲硫基、乙硫基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、2-氨基乙氧基、2-氨基-1-甲基乙氧基、3-氨基丙氧基、2-氨基-2-甲基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、2-甲基氨基-1-甲基乙氧基、3-乙基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、2-二乙基氨基乙氧基、2-二甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基-2-甲基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲基、1-二甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、氨基甲酰基甲基、1-氨基甲酰基乙基、2-氨基甲酰基乙基、3-氨基甲酰基丙基、哌啶基甲基、哌啶基乙基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吗啉基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基或四氢嘧啶基、哌啶基氧基、吡咯烷基氧基、吗啉基乙氧基、吡咯烷基乙氧基、哌啶基乙氧基、氮杂环丁烷基乙氧基(azetidinyloxy),

和其中 R^1 取代基中的任何杂芳基或杂环基基团可任选带有 1 或 2 个取代基, 所述取代基选自羟基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丁基甲基、环丙基甲基、环丁基甲氧基、环丙基甲氧基、乙酰基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基羰基甲基、乙氧基羰基甲基、叔丁氧基羰基甲基、1-甲氧基羰基乙基、1-乙氧基羰基乙基、2-甲氧基羰基乙基、2-乙氧基羰基乙基、3-甲氧基羰基丙基、3-乙氧基羰基丙基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N-丙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、氟甲基、氯甲基、溴甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基和 3-甲氧基丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、1-氰基乙基、3-氰基丙基的取代基,

和其中包含连接到2个碳原子上的CH₂基团或连接到1个碳或氮原子上的CH₃基团的任何如上定义的R¹取代基可任选在每个所述CH₂或CH₃基团上带有一个或多个选自氟、氯、溴、碘、羟基、三氟甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、叔丁氧基羰基、哌啶基甲基、哌啶基乙基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吗啉基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、哌啶基氧基和吡咯烷基氧基的取代基

R²是甲基;

R³是氢;

R⁴是环丙基或环丁基并且可任选被甲基取代。

本发明的特殊优选的化合物是, 例如: -

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺,

N-环丁基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺,

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺,

N-环丙基-3-[6-{[1-(环丙基甲基)哌啶-4-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺,

N-环丙基-3-[6-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺,

N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代-6-哌嗪-1-基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺,

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺,

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺,

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺,

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺,

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺,

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺,

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(4-丙基哌嗪-1-基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺,

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(4-丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺,

N-环丙基-4-三氟甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺,

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-[叔丁基乙酰基]哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺,

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺,

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺,

N-环戊基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[2-甲基-6-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[4-(环丙基甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-(4-乙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[4-(2-甲氧基乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

3-[6-[4-(2-氨基-2-氧代乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-4-氧代喹唑啉

-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺;

[4-(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)哌嗪-1-基]乙酸;

N-环丙基-3-[6-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[4-(2-乙氧基乙基)哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-甲基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-(7-氟-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-(2,3-二羟基-2-甲基丙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-(6-异丁氧基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-(2-羟基-2-甲基-3-吡咯烷-1-基丙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-(6-吗啉-4-基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代-6-硫代吗啉-4-基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-(4-羟基哌啶-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基-4-氧化哌嗪(oxidopiperazin)-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌啶-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代-6-哌啶-1-基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺;

4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-

基]苯甲酰胺;

3-[6-[4-(氰基甲基)哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(4-丙-2-炔-1-基哌嗪-1-基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺;

3-[6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺;

3-[6-(4-环丁基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-(6-碘-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-(6-甲氧基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺;

3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺;

N-环丁基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(1-乙基哌啶-4-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(1-异丙基哌啶-4-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[4-(1,3-噻唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-{4-[(5-甲基异噻唑-3-基)甲基]哌嗪-1-基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

3-[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(吡咯烷-3-基氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲

酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(吡啶-2-基甲氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-{4-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基]哌嗪-1-基}喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(1-乙基吡咯烷-3-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[1-(环丙基甲基)吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[1-(2-氟乙基)哌啶-4-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(1-环丙基哌啶-4-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(3R)-4-乙基-3-甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[7-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(3R)-4-异丙基-3-甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(3R)-4-(环丙基甲基)-3-甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(2-吗啉-4-基乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

3-[6-(2-氮杂环丁烷-1-基乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺;

5-(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯;

N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(1-异丙基吡咯烷-3-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{2-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(3S)-吡咯烷-3-基氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-{2-[甲基(吡啶-2-基甲基)氨基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)哌嗪-1-基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代吡啶并[3,4-]嘧啶-3(4H)-基)苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-{[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[(3S)-1-乙基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[(3S)-1-(环丙基甲基)吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[(3S)-1-异丙基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(3R)-吡咯烷-3-基氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(3-哌啶-1-基丙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[2-(1H-吡咯-1-基)乙氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[2-(二甲基氨基)-2-甲基丙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[3-(1H-吡咯-1-基)丙氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

3-[6-(2-氨基乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-{[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[(3R)-1-乙基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-

基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[(3R)-1-(环丙基甲基)吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[(3R)-1-异丙基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-{2-[(甲基磺酰基)氨基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

3-[6-[2-(乙酰基氨基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-(7-甲氧基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(1-甲基哌啶-3-基)甲氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(1-甲基哌啶-2-基)甲氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[2-(二甲基氨基)乙基]硫基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(2-硫代吗啉-4-基乙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[2-(4-羟基哌啶-1-基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

3-[6-{2-[(环丁基甲基)(甲基)氨基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环

丙基-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(2-{甲基[2-(甲基磺酰基)乙基]氨基}乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(2-{甲基[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基}乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

(2E)-3-(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)丙烯酸甲酯;

N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(1-甲基哌啶-4-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[7-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[7-(2-吗啉-4-基乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-4-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-({1-[(2S)-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-({1-[(2R)-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-{{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{[1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{2-[(2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{2-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{2-[异丙基(甲基)氨基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{2-[异丙基(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

3-[6-[2-(叔丁基氨基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)-2-甲基丙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(4-甲基吗啉-2-基)甲氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[8-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

3-[6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺;

4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-[4-氧代-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-(8-甲氧基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(2R)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-[(2S)-1-乙醇酰基吡咯烷-2-基]甲氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(3-硫代吗啉-4-基丙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺;

N-环丙基-3-[6-{3-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]丙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

(i)去除任何保护基团; 和

(ii)任选形成可药用盐。

式 III 的羧酸的合适的反应性衍生物是, 例如, 酰卤, 例如通过酸和无机酰氯(inorganic acid chloride), 例如亚硫酸酰氯反应而形成的酰氯; 混合酸酐, 例如通过将酸和氯甲酸酯如氯甲酸异丁酯反应而形成的酸酐; 活性酯, 例如通过将酸与苯酚如五氟苯酚(pentafluorophenol), 与酯如三氟乙酸五氟苯酯或与醇如 N-羟基苯并三唑反应而形成的酯; 酰基叠氮化物, 例如通过将酸和叠氮化物如二苯基磷酰基叠氮化物反应而形成的叠氮化物; 酰肼, 例如通过将酸和肼化物如二乙基磷酰肼反应而形成的肼化物; 或酸和碳二亚胺如二环己基碳二亚胺的反应产物。式 III 的羧酸的优选的反应性衍生物是, 例如, 式 III 的羧酸的相应的原酸的酯, 例如三烷基酯如三甲基或三乙酯。对于其中 R^3 是氢的式 III 的羧酸, 合适的原酸酯是原甲酸三乙酯和对于其中 R^3 是甲基的式 III 的羧酸, 合适的原酸酯是原乙酸三乙酯。

反应可适宜地在合适的碱如, 例如, 碱或碱土金属碳酸盐, 醇化物(alkoxide), 氢氧化物或氢化物, 例如碳酸钠、碳酸钾, 乙醇钠、叔丁醇钾, 氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠或氢化钾, 或有机金属碱如烷基-锂, 例如正丁基-锂, 或二烷基氨基-锂, 例如二异丙基酰胺锂(lithium di-isopropylamide), 或, 例如, 有机胺碱如, 例如, 吡啶, 2,6-卢剔啶、可力丁、4-二甲基氨基吡啶、三乙基胺、吗啉或二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯的存在下进行。

反应也可适宜地在合适的酸如, 例如, 无机或有机酸如盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 乙酸, 三氟乙酸, 柠檬酸或马来酸的存在下进行。

反应还优选在合适的惰性溶剂或稀释剂, 例如甲醇、乙醇、四氢呋喃、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮、二甲基亚砷或丙酮中, 并在例如 0 至 150°C, 适宜地在 75°C 或接近 75°C 的温度下进行。

保护基团一般可根据保护所述基团的需要而选自文献中描述的或熟练化学家所已知的任何基团, 并可通过常规方法而引入。保护基团可通过例如描述于文献中或熟练化学家所已知适用于去除所讨论的保护基团的任何适宜的方法而去除, 选择这些方法使得在最少干扰分子中的其它基团的情况下进行该保护基团的去除。

简便起见, 以下给出保护基团的具体例子, 其中例如, 低级烷基中的“低

级”表示它所应用的基团优选具有1-4个碳原子。可以理解，这些例子不是穷举的。如果以下给出用于去除保护基团的方法的具体例子，那么这些也同样不是穷举的。没有被具体提及的保护基团的使用和去保护的方法当然在本发明的范围内。

羧基保护基团可以是能形成酯的脂肪醇或芳基脂肪醇或能形成酯的甲硅烷醇(所述醇或甲硅烷醇优选包含1-20个碳原子)的残基。羧基保护基团的例子包括直或支化链(1-12C)烷基基团(例如异丙基，叔丁基)；低级烷氧基低级烷基基团(例如甲氧基甲基，乙氧基甲基，异丁氧基甲基)；较低脂族酰氧基低级烷基基团，(例如乙酰氧基甲基，丙酰氧基甲基，丁酰氧基甲基，新戊酰氧基甲基)；低级烷氧基羰基氧基低级烷基基团(例如1-甲氧基羰基氧基乙基，1-乙氧基羰基氧基乙基)；芳基低级烷基基团(例如苄基，对甲氧基苄基，邻硝基苄基，对硝基苄基，二苯甲基和酞基)；三(低级烷基)甲硅烷基基团(例如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基)；三(低级烷基)甲硅烷基低级烷基基团(例如三甲基甲硅烷基乙基)；和(2-6C)链烯基基团(例如烯丙基和乙烯基乙基)。特别适用于去除羧基保护基团的方法包括例如酸-，碱-，金属-或酶催化水解。

羟基保护基团的例子包括低级烷基基团(例如叔丁基)，低级链烯基基团(例如烯丙基)；低级烷酰基基团(例如乙酰基)；低级烷氧基羰基基团(例如叔丁氧基羰基)；低级链烯基氧基羰基基团(例如烯丙基氧基羰基)；芳基低级烷氧基羰基基团(例如苯甲酰基氧基羰基，对甲氧基苄基氧基羰基，o-硝基苄基氧基羰基，对硝基苄基氧基羰基)；三低级烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基，叔丁基二甲基甲硅烷基)和芳基低级烷基(例如苄基)基团。

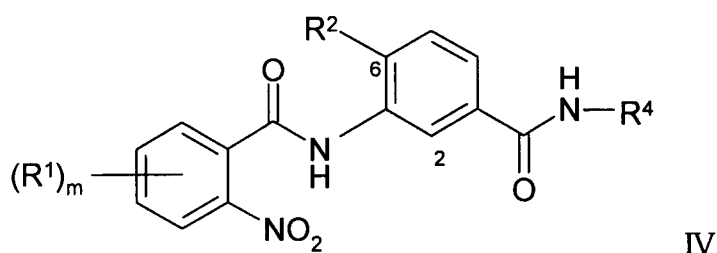
氨基保护基团的例子包括甲酰基，芳烷基基团(例如苄基和取代的苄基，对甲氧基苄基，硝基苄基和2,4-二甲氧基苄基，和三苯基甲基)；二-对-茴香基甲基和呋喃基甲基基团；低级烷氧基羰基(例如叔丁氧基羰基)；低级链烯基氧基羰基(例如烯丙基氧基羰基)；芳基低级烷氧基羰基基团(例如苄基氧基羰基，对甲氧基苄基氧基羰基，邻硝基苄基氧基羰基，对硝基苄基氧基羰基)；三烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基)；亚烷基(例如亚甲基)；亚苄基和取代的亚苄基基团。

适用于去除羟基和氨基保护基团的方法包括，例如，酸-、碱-、金属-或酶催化水解(用于如对硝基苄基氧基羰基的基团)，氢化(用于如苄基的基团)

和光解(用于如邻硝基苄基氧基羰基的基团)。

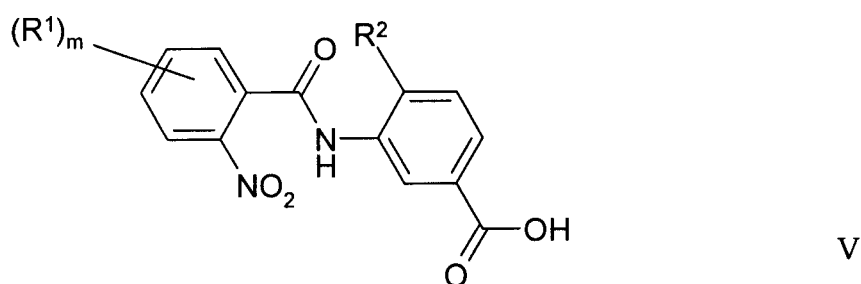
关于反应条件和试剂的一般性指导,可参考读物 *Advanced Organic Chemistry*(第四版, Jerry March, 由 John Wiley & Sons 1992 出版)。关于保护基团的一般性指导,可参考读物 *Protective Groups in Organic Synthesis*(第二版, Green 等人, 由 John Wiley & Sons 出版)。

式 II 的 N-苄基-2-氨基苯甲酰胺可通过还原相应的式 IV 的硝基化合物而制备



典型的反应条件包括在催化剂,例如金属催化剂如碳上钯(palladium-on-carbon)的存在下使用甲酸铵或氢气。另外,溶解金属还原例如,可使用铁在酸例如无机或有机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸或乙酸的存在下进行。反应适宜地在有机溶剂(优选极性质子溶剂)的存在下和优选在加热例如至约 60°C 而进行。任何官能团根据需要被保护和去保护。

式 IV 的硝基苯可通过将如上定义的式 V 的酸,或其反应性衍生物



与式 VI 的胺,

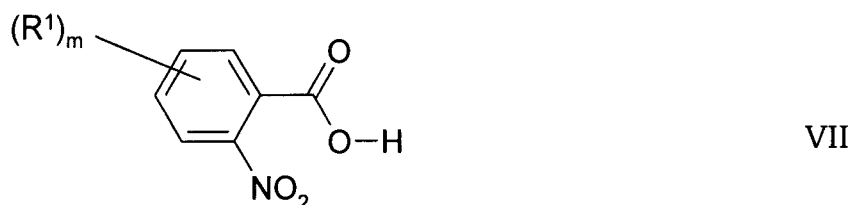


在标准酰胺键形成条件下反应而制备,其中可变基团如本文所定义并且其中任何官能团根据需要被保护。

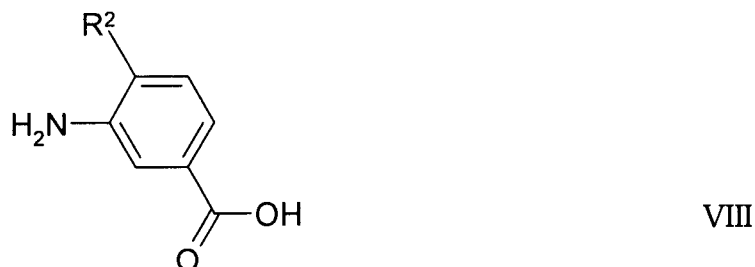
典型的条件包括例如通过用卤代试剂(例如草酰氯)在有机溶剂中在环境

温度下处理形成酰卤而活化式 V 的化合物的羧基基团,并随后将活化化合物与式 VI 的胺反应。任何官能团根据需要被保护和去保护。适宜地,碳二亚胺偶联试剂在有机溶剂(优选无水极性质子惰性有机溶剂)的存在下在非极端温度,例如-10 至 40°C,通常在约 20°C 的环境温度下使用。

式 V 的酸可通过将如上定义的式 VII 的苯甲酸,或其活化衍生物,

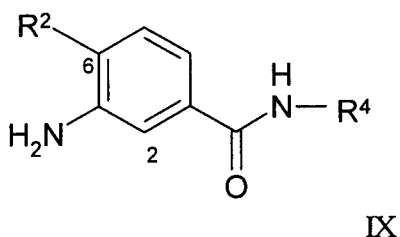


与式 VIII 的苯胺在如上定义的合适的酰胺键形成条件下反应而制备

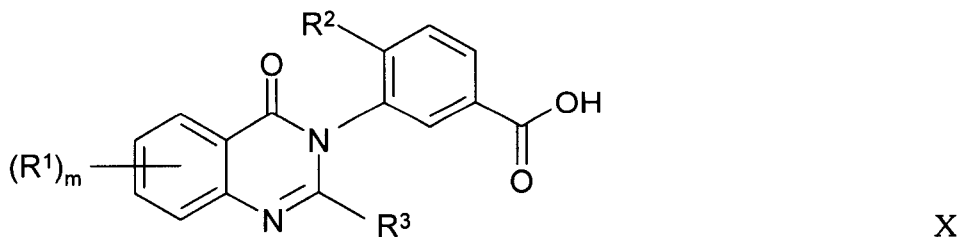


其中可变基团如本文所定义在并且其中羧基基团根据需要被保护,和
(i)去除任何保护基团。

式 IV 的硝基苯还可通过将如上定义的式 VII 的苯甲酸,或其活化衍生物与式 IX 的苯胺在如上定义的合适的酰胺键形成条件下反应而制备



(b)式 I 的化合物或其可药用盐,可通过将如上定义的式 X 的羧酸或其反应性衍生物,



与式 VI 的胺,



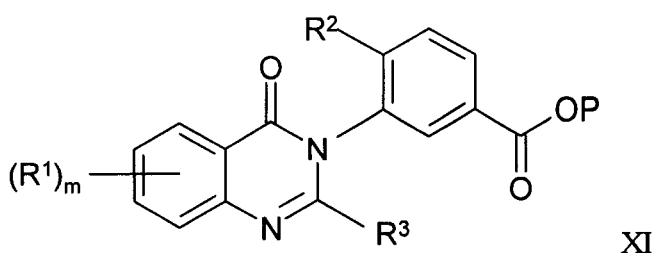
在如上定义的标准酰胺键形成条件下反应而制备, 其中可变基团如本文所定义并且其中任何官能团根据需要被保护, 和:

- (i) 去除任何保护基团; 和
- (ii) 任选形成可药用盐。

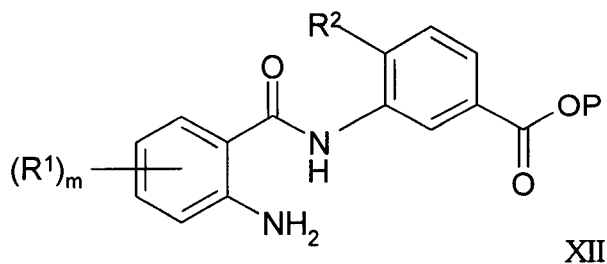
反应优选在如上定义的合适的碱的存在下进行。反应优选在合适的惰性溶剂或稀释剂, 例如四氢呋喃、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮、二甲基亚砜或丙酮中, 和在例如-78 至 150°C, 适宜地在环境温度或接近环境温度下进行。

通常碳二亚胺偶联试剂在有机溶剂(优选无水极性质子惰性有机溶剂)的存在下在非极端温度, 例如-10 至 40°C, 通常在约 20°C 的环境温度下使用。其它典型的条件包括例如通过用卤代试剂(halo reagent)(例如草酰氯或亚硫酸氯)在有机溶剂中在环境温度下处理形成酰卤而活化式 X 的化合物的羧基基团, 并随后将活化化合物与式 VI 的胺反应。

式 X 的羧酸可通过在以上所定义的标准条件下将如上定义的式 XI 的相应的保护羧基化合物去保护而制备, 其中 P 是羧基保护基团(如酯)。通常, 该转化使用氢氧化钠水溶液或无水甲醇钠在醇介质如甲醇中在 40-65°C 下而实现, 得到羧酸盐。所需羧酸 X 通过加入含水酸, 通常稀盐酸而回收。



式 XI 的保护羧基化合物可通过将式 XII 的 N-苯基-2-氨基苯甲酰胺

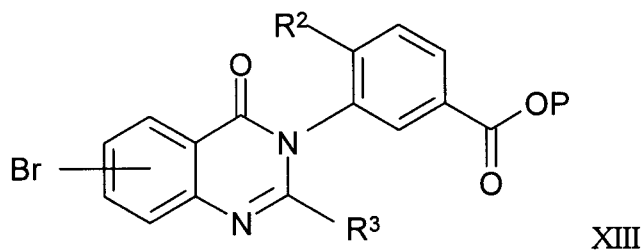


与式 III 的羧酸, 或其反应性衍生物反应而制备,



其中可变基团如本文所定义并且其中任何官能团根据需要被保护。

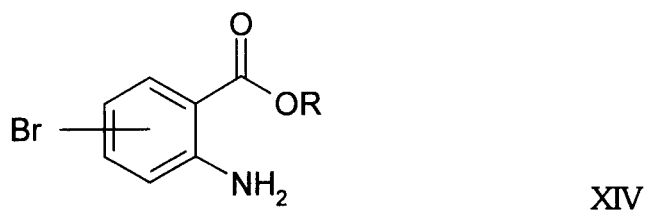
式 XI 的保护羧基化合物也可通过将式 XIII 的芳基溴化物



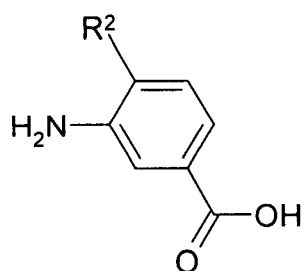
与(R¹)_m-胺在标准胺化形成条件下反应而制备, 其中可变基团如本文所定义并且其中任何官能团根据需要被保护。

典型的条件包括在螯合双齿膦配体如 BINAP 与无机碱如碳酸铯的存在下使用合适的过渡金属催化剂前体如乙酸钯(Palladium Acetate)。适宜地, 芳族溶剂如甲苯在温度, 例如 80 至 110°C 下, 通常在温度约 100°C 用于该转化。转化还可使用式 XIII 的化合物的芳基碘或三氟甲磺酸芳基酯形式进行。

式 XIII 的芳基溴化合物可通过将式 XIV(其中 R 是氢或(1-6C)烷基)的市售取代的邻氨基苯甲酸衍生物,

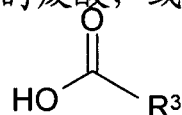


与式 VIII 的苯胺反应



VIII

并将所得化合物与式 IX 的羧酸，或其反应性衍生物反应而制备，



IX

其中可变基团如本文所定义并且其中任何官能团根据需要被保护，和：

(i) 去除任何保护基团；和

(ii) 任选形成可药用的。

式 IX 的羧酸的合适的反应性衍生物是，例如，酰卤，例如通过将酸和无机酰氯，例如亚硫酸氯反应而形成的酰氯；混合酸酐，例如通过将酸和氯甲酸酯如氯甲酸异丁基酯反应而形成的酸酐；活性酯，例如通过将酸与苯酚如五氟苯酚，与酯如三氟乙酸五氟苯酯或与醇如 N-羟基苯并三唑反应而形成的酯；酰基叠氮化物，例如通过将酸和叠氮化物如二苯基磷酰基叠氮化物反应而形成的叠氮化物；酰肼，例如通过将酸和氰化物如二乙基磷酰肼反应而形成的氰化物；或酸和碳二亚胺如二环己基碳二亚胺的反应产物。式 IX 的羧酸的优选的反应性衍生物是，例如，式 IX 的羧酸的相应的原酸的酯，例如三烷基酯如三甲基或三乙基酯。对于其中 R^3 是氢的式 IX 的羧酸，合适的原酸酯是原甲酸三乙酯，对于其中 R^3 是甲基的式 IX 的羧酸，合适的原酸酯是原乙酸三乙酯。

反应需要酸催化剂如硫酸、对甲苯磺酸、甲酸、苯甲酸、乙酸和三氟乙酸。

反应还优选在合适的惰性溶剂，例如乙醇、正丁醇、2-甲基-丁烷-2-醇(叔戊基醇)、环己醇、乙酸正丁酯、丙腈、4-甲基-2-戊酮(MIBK)、N-甲基吡咯烷酮、乙酸、茴香醚和甲苯中，在例如 78 至 120°C，适宜地在 100°C 或接近 100°C 的温度下进行。

(c) 其中 R^1 或 R^4 上的取代基是(1-6C)烷氧基或取代的(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基或二[(1-6C)烷基]氨基的式 I 的化合物可通过适宜地在如上定义的

合适的碱的存在下将式 I 的化合物(其中 R^1 或 R^4 上的取代基根据需要是羟基或氨基)烷基化而制备。

反应优选在合适的惰性溶剂或稀释剂,例如卤化溶剂如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳,醚如四氢呋喃或 1,4-二噁烷,芳族溶剂如甲苯,或双极(dipolar)质子惰性溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砷的存在下进行。反应适宜地在例如 10 至 150°C, 优选 20 至 80°C 进行。

合适的烷基化剂是,例如,本领域已知用于将羟基烷基化成烷氧基或取代的烷氧基,或用于将氨基烷基化成烷基氨基或取代的烷基氨基的任何试剂,例如烷基或取代的烷基卤,例如(1-6C)烷基氯、溴或碘或取代的(1-6C)烷基氯、溴或碘,所述烷基化适宜地在如上定义的合适的碱的存在下,在如上定义的合适的惰性溶剂或稀释剂中和在例如, 10 至 140°C 的温度下,适宜地在环境温度或接近环境温度下进行。

(d)其中 R^1 或 R^4 上的取代基是氨基、(1-6C)烷基氨基或二[(1-6C)烷基]氨基的式 I 的化合物可通过适宜地在如上定义的合适的碱的存在下将其中 R^1 或 R^4 上的取代基是合适的离去基团的式 I 的化合物与合适的胺反应而制备。

合适的离去基团是,例如,卤素基团如氟、氯或溴, (1-6C)链烷磺酰基氧基基团如甲烷磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基基团如 4-甲苯磺酰基氧基。

反应适宜地在如上定义的合适的惰性稀释剂或载体的存在下,和在例如 20 至 200°C, 适宜地在 75 至 150°C 的温度进行。

以下生物检测和实施例用于说明本发明。

生物学检测

以下检测可用于测定式 I 的化合物的 p38 激酶-抑制, TNF-抑制和抗关节炎作用:

体外酶检测

评估待测化合物抑制酶 p38 激酶的能力。确定待测化合物针对酶的各 p38 α 和 p38 β 同工型的活性。

人重组体 MKK6(GenBank 登记号 G1209672)从 Image clone 45578(Genomics, 1996, 33, 151)中分离并使用类似于 J.Han 等人所公开的方法(Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 2886-2891)用于在 pGEX

载体中产生 GST 融合蛋白形式的蛋白。使用类似于 J.Han 等人, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1995, 1265, 224-227 和 Y.Jiang 等人, *Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271, 17920-17926 所述的方法, P38 α (GenBank 登记号 G529039)和 p38 β (GenBank 登记号 G1469305)通过分别使用设计用于人 p38 α 和 p38 β 基因的 5'和 3'端的低聚核苷酸, PCR 扩增人类淋巴瘤母细胞 cDNA(GenBank 登记号 GM1416)和人胎大脑 cDNA[使用 Gibco superscript cDNA 合成试剂盒从 mRNA 合成(Clontech, 目录号 6525-1)]而分离。

这两种 p38 蛋白同工型用 PET 载体中在 *E.coli* 中表达。人重组体 p38 α 和 p38 β 同工型作为 5'-myc, 6His 标记的蛋白而得到。MKK6 和 p38 蛋白都使用标准程序而纯化: GST MKK6 使用谷胱甘肽琼脂糖柱而纯化而 p38 蛋白使用镍螯合物柱而纯化。

p38 酶在使用之前通过用 MKK6 在 30°C 下培养 3 小时而活化。未活化 *E.coli*-表达 MKK6 保持足够的活性以充分活化 p38 的两种同工型。对于 p38 α , 活化培养物包含 p38 α (50 μ l, 10mg/ml), MKK6(5 μ l, 12mg/ml), “激酶缓冲剂” [550 μ l; pH 7.4 缓冲液, 包含 Tris HCl(50 mM), EGTA(0.1 mM), 原钒酸钠(0.1 mM)和 β -巯基乙醇(0.1 %)], Mg[75 μ l 100mM Mg(OCOCH₃)₂]和 ATP(75 μ l 1mM)。用于 p38 β 的活化培养物类似于以上, 除了包含 p38 β 酶(82 μ l, 3.05mg/ml)和 518 μ l“激酶缓冲液”。p38 α 和 p38 β 活化培养物都新鲜使用或被等分并储存在-80°C。

待测化合物溶解在 DMSO(10mM)中和在聚丙烯板(Costar 3365)中用 DMSO 进行 1: 3 连续稀释。将化合物稀释物随后用“激酶缓冲液”1: 10 稀释并将 10 μ l 转移至微量测定板(microtiter assay plate)(Costar 3596)。对照孔包含 10 μ l(用激酶缓冲液 1: 10 稀释)DMSO。激酶测定混合物[30 μ l; 包含 Myelin Basic Protein(Sigma M-1891; 在“激酶缓冲液”中, 0.5ml 的 6.66mg/ml 溶液), 活化 p38 α 酶(3.8 μ l)并随后加入“激酶缓冲液”(2.55ml)]。每一板上的对照孔包含以上“激酶测定混合物”(n=6 复孔)或包含其中活化 p38 酶被替换为激酶缓冲液的“激酶测定混合物”(n=6 复孔)。随后将“标记的 ATP”加入到所有的孔[10 μ l; 包含 50 μ M ATP, 5 μ Ci ³³P ATP(Amersham International 目录号 AH9968)和 50mM Mg(OCOCH₃)₂]。对于 p38 β , 23 μ l 活化 p38 β 酶和“激酶缓冲液”(2.53 ml)被包括在“激酶测定混合物”中。待测化合物的最终浓度是 2.4 μ M-0.001 μ M(n=2 复孔)。微量板在环境温度下(在轻微搅拌下)培养 60 分

钟并将反应通过加入 20 % 三氯乙酸(TCA)(50 μ l)而中止。沉淀蛋白质使用 Packard Filtermate harvester(2 % TCA 洗涤)被捕获到过滤板(filter plates)(Perkin Elmer 6005174)上, 随后干燥过夜并将 25 μ l MICROSCINT O(Packard O6013611)加入每个孔。板在 Top Count 闪烁计数器上计数。剂量应答曲线使用固有的自动数据分析程序包和原始曲线拟合程序包而生成。

基于体外细胞的检测

(i) PBMC

待测化合物抑制 TNF α 产生的能力通过使用人外周血单核细胞而评估, 所述细胞在被脂多糖(LPS)刺激时合成和分泌 TNF α 。

外周血单核细胞(PBMC)通过密度离心(Lymphoprep™; Nycomed)从肝素化(10 个单位/ml 的肝素)人血液中分离。将单核细胞重悬在被补充以 1 % 热失活人 AB 血清(Sigma H-1513)的“培养基”[RPMI 1640 培养基(Sigma R0883), 包含 50 个单位/ml 青霉素, 50 μ g/ml 链霉素和 2mM 谷氨酰胺]中。将化合物在 20mM 浓度下溶解在 DMSO 中, 用“培养基”1:100 稀释并用包含 1 % DMSO 的“培养基”进行连续稀释。将 PBMCs(160 μ l 培养基中的 2.2×10^5 个细胞)使用 20 μ l 变化浓度的待测化合物(重复培养物)或 20 μ l 包含 1 % DMSO 的培养基(对照孔)在 37°C 下在湿润(5 % CO₂/95 % 空气)培养箱(Corning 3595; 96 孔平底组织培养物板)中培养 30 分钟。将 20 μ l 溶解在“培养基”中的脂多糖[LPS E.Coli 0111: B4(Sigma L-4130), 最终浓度 0.1 μ g/ml]加入到合适的孔中。将 20 μ l 培养基加入“单独的培养基”对照孔中。在各 96 孔板上包括六个“单独的 LPS”和六个“单独的培养基”对照。

将待测化合物在最终浓度剂量范围 20 μ M-0.0001 μ M 内检测 TNF α 抑制活性。各检测包括已知的 TNF α 抑制剂即 p38 MAPK 抑制剂, SB203580(Lee, J.C., 等人(1994)Nature 372 p739-746)。板在 37°C 下(湿润培养箱)培养 24 小时, 然后将 100 μ l 上清从各孔中取出并储存在-80°C(96 孔圆底板; Corning 3799)下。使用人 TNF α ELISA(使用 R&D 系统配对抗体, MAB610 和 BAF210)测定各样品 TNF α 水平。

$$\% \text{抑制} = \frac{(\text{单独的LPS} - \text{单独的培养基}) - (\text{待测物浓度} - \text{培养基浓度})}{(\text{单独的LPS} - \text{单独的培养基})} \times 100$$

(ii) 人全血

待测化合物抑制 TNF α 产生的能力另外在人全血分析中评估。人全血在

被 LPS 刺激时分泌 $\text{TNF}\alpha$ 。

肝素化(10 个单位/ml)人血液得自志愿者。将 160 μl 全血加入 96 孔圆底板(Corning 3799)中。将化合物以浓度 10mM 溶解在 DMSO 中,用“培养基”[RPMI 1640 培养基(Sigma)包含 50 个单位/ml 青霉素, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 链霉素和 2mM 谷氨酰胺]1:100 稀释并随后用包含 1% DMSO 的培养基进行连续稀释。将 20 μl 的各待测浓度的待测物加入到合适的孔中(一式三份的培养物)(最终浓度剂量范围 10 μM -0.0001 μM)。将 20 μl 的包含 1% DMSO 的 RPMI 培养基加入到对照孔中。

板在 37 $^{\circ}\text{C}$ (湿润培养箱)培养 30 分钟,然后加入 20 μl 的 LPS(最终浓度 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。将培养基加入对照孔。在各板上包括六个“单独的 LPS”和六个“单独的培养基”对照物。各检测包括已知的 $\text{TNF}\alpha$ 合成/分泌抑制剂。板在 37 $^{\circ}\text{C}$ (潮湿化孵化器)下培养 6 小时。将板离心处理(2000 rpm, 10 分钟)并将 80 μl 血浆取出和储存在-80 $^{\circ}\text{C}$ (Corning 3799 板)下。 $\text{TNF}\alpha$ 水平通过 ELISA 使用来自 R&D 系统的配对抗体(目录号 MAB610 和 BAF210)而测定。

体内评价

待测化合物体内抑制 $\text{TNF}\alpha$ 合成的能力在大鼠脂多糖(LPS)-激发模型中评价。简要地说,在合适的时间点将化合物口服给药至雌性 Wistar Alderley Park(AP)大鼠(80-100g)(100-0.3mg/kg,在 20% DMSO(Sigma D-2650)中/60% PEG 400(Fisher Scientific P/3676/08)/20% 无菌去离子水中;每组 5 只动物),然后用 LPS 激发。对照动物(每组 10 只)仅给药载体。LPS(LPS E.Coli 0111:B4; Sigma L-4130)静脉内给药(30 μg ,在 0.2 ml 无菌生理盐水中(Phoenix Pharma Ltd))。对照组用 0.2 ml 无菌生理盐水激发。血液在 60 分钟之后得自麻醉的动物并在环境温度下温育 2 小时后(Sarstedt 血清分离器 1ml 微管, ref 41.1500.005)和离心之后分离出血清。血清样品储存在-80 $^{\circ}\text{C}$,然后通过 ELISA(R & D System rat $\text{TNF}\alpha$ Quantikine 试剂盒,目录号 SRTA00)测定 $\text{TNF}\alpha$ 含量。抑制 $\text{TNF}\alpha$ 百分数计算如下:

$$100 - [(\text{处置的化合物} - \text{盐水对照物}) / \text{LPS 对照物} - \text{盐水对照物}) \times 100]$$

作为抗关节炎剂的实验

检测化合物在大鼠链球菌细胞壁-诱导关节炎模型(SCW)中的活性[进一步信息参见 Carlson, R.P.和 Jacobsen, P.B.(1999)Cimparison of adjuvant and

streptococcal cell-wall-induced arthritis in the rat.In Vivo Models of Inflammation, Morgan, D.W.和 Marshall, L.A.编辑, Birkhauser Verlag, Basel, Switzerland]。

简要地说, 通过将 20μl 无菌生理盐水中的 5μg 链球菌细胞壁(Lee Labs, PG-PS 100P)关节内注射至雌性 Lewis 大鼠(160-180g)的左踝而使雌性 Lewis 大鼠敏化。3 天后评价相应应答性并且动物随机分布。在敏化之后 21 天(表示为第 0 天)通过静脉内注射 100μg scw(在 500μl 无菌生理盐水中)诱导关节炎。在在疾病开始前(第-1 天)或在疾病开始之后(第+1 天)将化合物口服给药(每日 50-1 mg/kg)(4 ml/kg)(每实验组 10 只动物;载体 0.5 % (w/v)HPMC 和 0.1 % (w/v)聚山梨酯 80)。对照动物(n=10)仅接受载体。还包括给予载体的“非诱导”对照动物(每组 5 只动物)。将动物从(第-1)天开始在每日基础上称重并从(第-1)天开始在每日基础上使用游标卡尺测定踝直径。在第 6 天终止, 取出左后肢并固定在 10 % 福尔马林中用于组织学评价。

尽管如所料想, 式 I 的化合物的药理特性预期根据结构改变而变化, 一般来说, 式 a 的化合物在低于 1μM 的浓度具有超过 50 % 的 p38α 和/或 p38β 抑制。本发明的待测化合物在有效的剂量下没有观察到生理上不接受的毒性。

下表显示在以上检测中测定时代表性选择的根据本发明的化合物的 IC₅₀ 数值:

实施例	p38α(μM)	人全血(μM)
对比化合物 A	0.277	3.71
对比化合物 B	0.041	3.85
2	0.023	0.034
6	0.054	0.435
6(a)	0.081	0.351
7	0.008	0.034
16	0.066	0.084
24	0.019	0.017
25	0.033	0.078

根据本发明的另一方面，提供了包括式 I 的化合物，或其可药用盐，联合可药用的稀释剂或载体的药物组合物。

根据本发明的另一方面，提供了用于治疗由细胞因子介导的疾病的药物组合物，所述组合物包括式 I 的化合物，或其可药用盐，联合可药用的稀释剂或载体。

本发明组合物可以是适用于口服使用(例如作为片剂、锭剂、硬或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳液、可分散的粉末或粒剂、糖浆或酏剂)，适用于局部使用(例如作为乳膏，软膏，凝胶，或水性或油性溶液或悬浮液)，适用于吸入给药(例如作为细分粉末或液体气溶胶)，适用于吸入给药(例如作为细分粉末)或适用于不经肠道给药(例如作为无菌水性或油性溶液用于静脉内、皮下、肌内或肌内给药或作为栓剂用于直肠加药)的形式。

本发明组合物可通过常规方法使用本领域熟知的常规药物赋形剂而得到。因此，预期用于口服的组合物可包含，例如，一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

与一种或多种赋形剂结合以得到单剂量形式的活性成分的量必然根据所要治疗的受治疗者和具体的给药途径而变化。例如，预期用于向人口服给药的配方一般包含，例如，与合适的和适宜的量的赋形剂混合的 0.5 mg 至 0.5 g 的活性剂，所述赋形剂可占总组合物重量的约 5 至约 98%。

根据熟知的医学原理，本发明式 I 的化合物用于治疗或预防性目的的剂量大小自然根据病症的性质和严重性、动物或患者的年龄和性别和给药途径而变化。

在使用式 I 的化合物用于治疗或预防性目的时，如果需要按照分剂量给药，一般给药使得日剂量在例如 0.5 mg 至 75 mg/kg 体重的范围内，的。一般来说，如果采用不经肠道途径，一般给药较低的剂量。因此，例如，对于静脉内给药，一般使用例如 0.5 mg 至 30 mg/kg 体重的剂量。类似地，对于吸入给药，使用例如，0.5 mg 至 25 mg/kg 体重的剂量。但口服给药是优选的，尤其片剂形式。通常，单位剂量形式包含约 1 mg 至 500 mg 本发明化合物。

根据本发明的另一方面，提供在通过治疗而治疗人或动物体的方法中使用的式 I 的化合物，或其可药用盐。

根据本发明的另一方面，提供了式 I 的化合物，或其可药用盐在制备药

物中的用途。

根据本发明的另一方面，提供了式 I 的化合物，或其可药用盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗细胞因子介导的医学症状。

另一方面，本发明提供了一种治疗细胞因子介导的疾病或医学症状的方法，所述方法包括向温血动物给药有效量的式 I 的化合物，或其可药用盐。

另一方面，本发明提供了一种治疗细胞因子介导的疾病或医学症状的方法，所述方法包括向需要这种治疗的温血动物给药细胞因子抑制量的式 I 的化合物，或其可药用盐。

另一方面，本发明提供了一种治疗细胞因子的产生或作用介导的疾病或医学症状的方法，所述方法包括向需要这种治疗的温血动物给药细胞因子抑制量的式 I 的化合物，或其可药用盐。

在本发明的另一方面，提供了一种用于抑制细胞因子在温血动物中的产生或作用的方法，所述方法包括向其提供 p38 激酶抑制量的式 I 的化合物，或其可药用盐。

另一方面，本发明提供了式 I 的化合物，或其可药用盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗 TNF、IL-1、IL-6 或 IL-8 介导的疾病或医学症状。

另一方面，本发明提供了一种治疗、以 TNF、IL-1、IL-6 或 IL-8 介导的疾病或医学症状的方法，包括向温血动物给药有效量的式 I 的化合物，或其可药用盐。

另一方面，本发明提供了式 I 的化合物，或其可药用盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗 TNF 介导的疾病或医学症状。

另一方面，本发明提供了一种治疗 TNF 介导的疾病或医学症状的方法，包括向温血动物给药有效量的式 I 的化合物，或其可药用盐。

另一方面，本发明提供了式 I 的化合物，或其可药用盐在制备用于抑制 TNF、IL-1、IL-6 或 IL-8 的药物中的用途。

另一方面，本发明提供了一种抑制 TNF，IL-1，IL-6 或 IL-8 的方法，包括向温血动物给药有效量的式 I 的化合物，或其可药用盐。

另一方面，本发明提供了式 I 的化合物，或其可药用盐在制备用于抑制 TNF 的药物中的用途。

另一方面，本发明提供了一种抑制 TNF 的方法，所述方法包括向温血动物给药有效量的式 I 的化合物，或其可药用盐。

另一方面,本发明提供了用于制备药物的式 I 的化合物,或其可药用盐,所述药物用于治疗 p38 激酶媒介的疾病或医学症状。

另一方面,本发明提供了一种治疗 p38 激酶介导的疾病或医学症状的方法,所述方法包括向温血动物给药有效量的式 I 的化合物,或其可药用盐。

另一方面,本发明提供了式 I 的化合物,或其可药用盐在制备用于产生 p38 激酶抑制作用的药物中的用途。

另一方面,本发明提供了一种提供 p38 激酶抑制作用的方法,所述方法包括向温血动物给药有效量的式 I 的化合物,或其可药用盐。

另一方面,本发明提供了式 I 的化合物,或其可药用盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗类风湿关节炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、炎性肠疾病、多发性硬化、AIDS、感染性休克、充血心力衰竭、缺血性心脏疾病或牛皮癣。

另一方面,本发明提供了一种治疗类风湿关节炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、炎性肠疾病、多发性硬化、AIDS、感染性休克、充血心力衰竭、缺血性心脏疾病或牛皮癣的方法,所述方法包括向温血动物给药有效量的式 I 的化合物,或其可药用盐。

式 I 的化合物可与其它药物和治疗组合使用,用于治疗可得益于对细胞因子,尤其是 TNF 和 IL-1 的抑制的疾病状态。例如,式 I 的化合物可与药物和治疗结合使用,用于治疗类风湿关节炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、炎性肠疾病、多发性硬化、AIDS,感染性休克、充血心力衰竭、缺血性心脏疾病、牛皮癣和在该说明书中前面提及的其它疾病状态。

例如,利用其抑制细胞因子的能力,式 I 的化合物可用于治疗某些炎症和非炎症疾病,而这些疾病目前采用环加氧酶-抑制性非甾体抗炎药物(NSAID)如吲哚美辛、酮咯酸、乙酰基脂环族酸、布洛芬、舒林酸、托美丁和吡罗昔康治疗。本发明式 I 的化合物与 NSAID 的共同给药可使后者药物用于产生治疗作用所需的量下降。这样减少 NSAID 可能的不良副作用如胃肠作用。因此根据本发明的进一步特点,提供了包含式 I 的化合物,或其可药用盐,结合或混合使用的环加氧酶抑制性非甾体抗炎药物,和可药用的稀释剂或载体的药物组合物。

式 I 的化合物还可与抗炎剂如酶 5-脂氧酶的抑制剂一起使用。

式 I 的化合物还可与抗关节炎剂如金、甲氨蝶呤、甾类化合物和青霉素

胺一起用于治疗类风湿关节炎之类的病症，和与甾类化合物一起用于治疗骨关节炎之类的病症。

式 I 的化合物也可在降解性疾病，例如骨关节炎中，与软骨保护，抗退变性和/或修复剂如双醋瑞因，透明质酸配方如 Hyalan, Rumalon, Arteparon 和氨基葡萄糖盐如 Antril 一起给药。

式 I 的化合物可与抗哮喘剂如甾类化合物，支气管扩张剂和白三烯拮抗剂组合用于治疗哮喘。

尤其是，为了治疗炎性疾病类风湿关节炎、牛皮癣、炎性肠疾病、慢性阻塞性肺疾病、哮喘和变应性鼻炎，本发明化合物可与 TNF- α 抑制剂之类的药物如抗 TNF 单克隆抗体(如 Remicade, CDP-870 和 D₂E₇)和 TNF 受体免疫球蛋白分子(如 Enbrel.reg.)，非选择 COX-1/COX-2 抑制剂(如吡罗昔康、双氯芬酸，丙酸如萘普生、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬和布洛芬，灭酸酯(fenamates)如甲芬那酸、吲哚美辛、舒林酸、阿扎丙宗，吡唑啉酮如保泰松，水杨酸酯如阿司匹林)，COX-2 抑制剂(如美洛昔康、塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔和艾托考昔)低剂量甲氨蝶呤，lefunomide；环索奈德；羟氯喹，d-青霉胺，金诺芬或不经肠道或口服金相组合。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与白三烯生物合成抑制剂，5-脂氧酶(5-LO)抑制剂或 5-脂氧酶活化蛋白(FLAP)拮抗剂如齐留通；ABT-761；芬留顿；替泊沙林；Abbott-79175；Abbott-85761；N-(5-取代的)-噻吩-2-烷基磺酰胺；2,6-二-叔丁基苯酚胺；甲氧基四氢吡喃如 Zeneca ZD-2138；化合物 SB-210661；吡啶基-取代的 2-氰基萘化合物如 L-739, 010；2-氰基喹啉化合物如 L-746, 530；吲哚和喹啉化合物如 MK-591, MK-886, 和 BAY $\times$ 1005 的组合。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与白三烯 LTB₄, LTC₄, LTD₄, 和 LTE₄ 的受体拮抗剂的组合，所述的受体拮抗剂选自：吩噻嗪-3-酮类如 L-651, 392；脒基化合物如 CGS-25019c；苯并草胺(benzoxalamines)如昂唑司特；苯碳亚胺酰胺类(benzenecarboximidamides)如 BIIL 284/260；和化合物如扎鲁司特，阿鲁司特，孟鲁司特，普仑司特，维鲁司特(MK-679)，RG-12525, Ro-245913, 伊拉司特(CGP 45715A)，和 BAY $\times$ 7195。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与包括同工型 PDE4D 抑制剂在内的 PDE4 抑制剂的组合。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与抗组胺 H₁ 受体拮抗剂如西替利嗪、氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定、阿司咪唑、氮卓斯汀和氯苯那敏的组合。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与胃保护 H₂ 受体拮抗剂的组合。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与 α_1 -和 α_2 -肾上腺素受体激动剂血管收缩药拟交感神经剂，如丙己君、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、盐酸萘甲唑林、盐酸阿弗林、盐酸四氢唑林、盐酸赛洛唑啉和盐酸乙诺那林的组合。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与抗胆碱能剂如异丙托溴铵；噻托溴铵；氧托溴铵；哌仑西平；和替仑西平的组合。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与 β_1 -至 β_4 -肾上腺素受体激动剂如奥西那林 (metaproterenol)、异丙肾上腺素 (isoproterenol)、异丙肾上腺素 (isoprenaline)、沙丁胺醇 (albuterol)、沙丁胺醇 (salbutamol)、福莫特罗、沙美特罗、特布他林、奥西那林 (orciprenaline)、比托特罗甲磺酸盐和吡布特罗；或甲基鸦片黄 (methylxanthanine)，包括茶碱和氨茶碱；色甘酸钠；或毒蕈碱受体 (M1、M2、和 M3) 拮抗剂的组合。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与胰岛素样生长因子 I 型 (IGF-1) 类似物的组合。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与具有减少的系统副作用的吸入糖皮质激素如泼尼松、泼尼松龙、氟尼缩松、曲安纳德、二丙酸倍氯米松 (beclomethasone dipropionate)、布地奈德、丙酸氟替卡松和糠酸莫米松的组合。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与基质金属蛋白酶 (MMPs) 的抑制剂，即，溶基质蛋白酶、胶原酶和明胶酶，以及可聚蛋白聚糖 (aggrecanase)；尤其胶原酶-1 (MMP-1)、胶原酶-2 (MMP-8)、胶原酶-3 (MMP-13)、溶基质蛋白酶-1 (MMP-3)、溶基质蛋白酶-2 (MMP-10) 和溶基质蛋白酶-3 (MMP-11) 和 MMP-12 的组合。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与具有趋化因子受体功能的其它调节剂如 CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10 和 CCR11 (C-C 家族)；CXCR1、CXCR3、CXCR4 和 CXCR5 (C-X-C 家族) 和 CX3CR1 (C-X₃-C 家族) 的组合。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与抗病毒剂如奈非那韦、AZT、阿昔洛韦和泛昔洛韦和抗败血症化合物如 Valant 的组合。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与心血管药如钙通道阻断剂, 降脂药如他汀类、氯贝特类(fibrates)、 β -阻断剂、Ace 抑制剂、血管紧张素-2 受体拮抗剂和血小板聚集抑制剂的组合。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与 CNS 剂如抗抑郁药(如舍曲林), 抗帕金森药物(如司来吉兰、L-多巴、Requip、Mirapex, MAOB 抑制剂如 selegine 和雷沙吉兰, comP 抑制剂如 Tasmar、A-2 抑制剂, 多巴胺重摄取抑制剂, NMDA 拮抗剂, 烟碱激动剂, 多巴胺激动剂和神经元一氧化氮合酶的抑制剂), 和抗阿耳茨海默氏症药物如多奈哌齐、他克林, COX-2 抑制剂, 丙戊茶碱或 metryfonate 的组合。

本发明进一步涉及式 I 的化合物与以下物质的组合: (i)胰蛋白酶抑制剂; (ii)血小板活化因子(PAF)拮抗剂; (iii)白介素转化酶(ICE)抑制剂; (iv)IMPDH 抑制剂; (v)粘附性分子抑制剂, 包括 VLA-4 拮抗剂; (vi)组织蛋白酶; (vii)MAP 激酶抑制剂; (viii)葡萄糖-6 磷酸脱氢酶抑制剂; (ix)激肽-B₁-和 B₂-受体拮抗剂; (x)抗痛风剂, 如, 秋水仙碱; (xi)黄嘌呤氧化酶抑制剂, 如, 别嘌醇; (xii)尿酸剂, 如, 丙磺舒, 磺吡酮, 和苯溴马隆; (xiii)促生长激素分泌剂; (xiv)转化生长因子(TGF β); (xv)血小板-衍生的生长因子(PDGF); (xvi)成纤维细胞生长因子, 如, 碱性成纤维细胞生长因子(bFGF); (xvii)粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF); (xviii)辣椒素乳剂; (xix)速激肽 NK₁ 和 NK₃ 受体拮抗剂, 选自 NKP-608C; SB-233412(他奈坦); 和 D-4418; (xx)弹性蛋白酶抑制剂, 选自 UT-77 和 ZD-0892; (xxi)TNF α 转化酶抑制剂(TACE); (xxii)诱导一氧化氮合酶抑制剂(iNOS)或(xxiii)在 TH2 细胞上表达的化学引诱物受体-同系物分子(CRTH2 拮抗剂)。

式 I 的化合物也可与骨质疏松症剂如 roloxifene、屈洛昔芬、拉索昔芬或 fosomax 和免疫抑制剂如 FK-506、雷帕霉素、环孢素、硫唑嘌呤和甲氨蝶呤组合使用。

式 I 的化合物也可与用于治疗骨关节炎的现有治疗剂结合使用。适合组合使用的药物包括标准非甾体抗炎药物(以下称 NSAID's)如吡罗昔康、双氯芬酸, 丙酸如萘普生、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬和布洛芬, fenamates 如甲芬那酸、吲哚美辛、舒林酸、阿扎丙宗, 吡唑啉酮类如保泰松, 水杨酸酯类如阿司匹林, COX-2 抑制剂如塞来考昔、伐地考昔、罗非考昔和艾托考昔, 止痛药和关节炎治疗如皮质类固醇类和透明质酸类如透明蛋白原和

synvisc 和 P2X7 受体拮抗剂。

式 I 的化合物还可与用于治疗癌的现有治疗剂组合使用。适合组合使用的试剂包括:

(i)例如用于医学肿瘤学的抗增生/抗赘生药物和其组合,如烷基化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝基脲);抗代谢药(例如抗叶酸剂如氟嘧啶类如 5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氧蝶呤、胞嘧啶阿拉伯糖苷、羟基脲、吉西他滨和紫杉醇(Taxol®);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素如阿霉素、博来霉素、多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素和普卡霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨和紫杉烷类如紫杉酚和泰索帝);和拓扑异构酶抑制剂(例如鬼臼乙叉甙类如依托泊苷和替尼泊苷,安吡啶,托泊替康和喜树碱);

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

(iii)抑制癌细胞侵入的药剂(例如金属蛋白质酶抑制剂如马立马司他和具有尿激酶纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂);

(iv)具有生长因子功能的抑制剂,例如这些抑制剂包括生长因子抗体,生长因子受体抗体(例如抗 erbb2 抗体曲妥单抗[Herceptin™]和抗 erbb1 抗体西妥昔单抗[C225]),法呢基(farnesyl)转移酶抑制剂,酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的其它抑制剂(例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(gefitinib, AZD 1839), N-(3-乙炔基苯基)-6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(erlotinib, OSI-774)和 6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033)),例如血小板-衍生的生长因子家族抑制剂和例如肝细胞生长因子家族抑制剂;

(v)抗血管生成剂如抑制血管内皮生长因子的作用的那些(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗[Avastin™],例如公开于国际专利申请 WO

97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 和 WO 98/13354 的化合物)和通过其它机理作用的化合物(例如利诺胺, 整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能的抑制剂和血管他汀(angiotatin));

(vi)血管损害剂如考布他汀 A4 和公开于国际专利申请 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 和 WO 02/08213 的化合物;

(vii)反义治疗, 例如涉及以上列举的靶标的那些如 ISIS 2503, anti-ras 反义;

(viii)基因治疗方案, 包括例如用于替代异常基因如异常 p53 或异常 BRCA1 或 BRCA2 的方案, GDEPT(基因定向(directed)的酶前药治疗)方案如使用胞嘧啶脱氨基酶, 胸腺嘧啶激酶或细菌硝基还原酶酶的那些和用于增加病人对化学治疗或放射性治疗的耐受性的那些如多药耐性基因治疗; 和

(ix)免疫治疗方案, 包括例如用于增加患者肿瘤细胞的致免疫力的体外和体内方案, 如使用细胞因子如白介素 2, 白介素 4 或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的转染, 用于减少 T-细胞无反应性的方案, 使用转染免疫细胞如细胞因子-转染树枝状细胞的方案, 使用细胞因子-转染的肿瘤细胞系的方案和使用个体基因型的(anti-idiotypic)抗体的方案。

如果配制备固定剂量, 这些组合产品采用在本文所述剂量范围内的式 I 的化合物和在其被认可的剂量范围内的其它药物活性剂。如果组合配方不合适, 那么考虑连续使用。

尽管式 I 的化合物主要用作温血动物(包括人)的治疗剂, 但它也可根据需要用于抑制细胞因子的作用。因此, 它可用作药理学标准用于开发新的生物待测和用于研究新的药理剂。

本发明现在以下非限定性例子中说明, 其中, 除非另有所述:

(i)操作在环境温度, 即 17 至 25°C 下和在惰性气体如氩气氛下进行, 除非另有所述;

(ii)蒸发通过真空旋转蒸发进行且处理步骤在通过过滤去除残余固体之后进行;

(iii)柱色谱(通过快速(flash)方法)和中压液相层析(MPLC)在得自 E.Merck(Darmstadt, 德国)的 Merck Kieselsilica(Art.9385)或 Merck Lichroprep RP-18(Art.9303)反相硅胶上进行, 或高压液相色谱(HPLC)在 C18 反相硅胶

上, 例如在 Dynamax C-18 60Å 制备反相柱上进行;

(iv) 产率仅为了说明而给出, 且不一定是可得到的最大值;

(v) 本发明式 I 的化合物的结果通过核磁共振(NMR)和质谱技术而确认; 快速原子轰击(FAB)质谱数据使用 Platform 谱仪而得到, 如果合适, 收集正离子数据或负离子数据; NMR 化学位移值在 δ 尺度上测定[质子磁共振波谱使用在场强度 300MHz 下操作的 Varian Gemini 2000 谱仪或在场强度 250MHz 下操作的 Bruker AM250 谱仪测定]; 使用以下简称: s, 单峰; d, 双重峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; br, 宽;

(vi) 熔点未被校正并使用 Mettler SP62 自动熔点装置或油浴装置测定; 和

(vii) 使用以下简称: -

DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
THF	四氢呋喃
HATU	O-(7- 氮 杂 苯 并 三 唑 -1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐

实施例 1

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺

将原甲酸三乙酯(0.549 ml)加入至搅拌的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯甲酰胺(0.270 g)和冰乙酸(0.047 ml)在乙醇(5 ml)中的混合物中。将混合物加热至 80℃并搅拌 16 小时。将反应混合物蒸发,溶解在二氯甲烷中并用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤。将有机相蒸发并将残余物通过柱色谱在离子交换柱(isolute SCX 柱, 来自 International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK)上纯化,起始使用甲醇并随后使用甲醇和氨水溶液的 99:1 混合物,得到标题化合物(0.102 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.54(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.91(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.44(m, 2H), 2.64(t, 2H), 2.84(m, 1H), 3.52(t, 2H), 3.60(t, 2H), 7.22(d, 1H), 7.36(m, 1H), 7.50(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.87(m, 1H), 7.96(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: M+H⁺432。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯甲酰胺制备如下: -

在 0℃向搅拌的 4-甲基-3-硝基苯甲酰氯(20 g)在二氯甲烷(200 ml)中的溶液中加入环丙基胺(7.62 ml)和三乙基胺(28 ml)的混合物。使混合物升温至室温并进一步搅拌 16 小时。将反应混合物在真空中蒸发并加入饱和 NaHCO₃ 溶液。将沉淀固体过滤出并用异己烷洗涤和干燥(硫酸镁),得到无色固体的标题化合物(22.9 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.60(m, 2H), 0.72(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.87(m, 1H), 7.60(d, 1H), 8.06(m, 1H), 8.41(d, 1H), 8.67(d, 1H); 质谱: M+H⁺221。

将 N-环丙基-4-甲基-3-硝基苯甲酰胺(22.92 g)和 10% 钯/碳(palladium on carbon)(2 g)在乙醇(500 ml)中的悬浮液在氢气氛下搅拌 16 小时。将反应混合物经硅藻土(Celite®)过滤和并将滤液蒸发至干,得到无色固体的标题化合物(17.1 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.53(m, 2H), 0.65(m, 2H), 2.07(s, 3H), 2.80(m, 1H), 6.92(m, 2H), 7.06(d, 1H), 8.09(d, 1H); 质谱: M+H⁺191。

A) 将 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(5.50 g)加入搅拌的 5-氯-2-硝基苯甲酸(7.59 g)、N,N-二异丙基乙基胺(12.2 ml)和 HATU(14.3 g)在 DMF(50 ml)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倒入饱和

NaHCO₃ 溶液(1000 ml)中并将所得固体过滤并在 40℃下真空干燥(硫酸镁)。这样得到 5-氯-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基苯甲酰胺(10.02 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.67(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.83(m, 1H), 7.31(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.93(d, 2H), 8.18(d, 1H), 8.37(d, 1H); 质谱: M+Na⁺396。

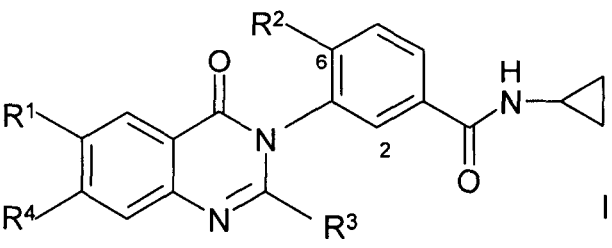
B) 将 1-甲基高哌嗪(1.25 ml)加入至搅拌的 5-氯-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基苯甲酰胺(0.6 g)在 DMSO(5.0 ml)中的溶液中。将混合物加热至 80℃并搅拌 16 小时。将冷却的混合物倒入饱和 NaHCO₃ 溶液(100 ml)中并用乙酸乙酯(100 ml)和二氯甲烷(100 ml)萃取。将有机萃取物合并, 干燥(硫酸镁), 在减压下浓缩并将残余物用乙酸乙酯/异己烷研制。将所得固体过滤并在 40℃下真空干燥。这样得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-硝基苯甲酰胺(0.34 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.57(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.90(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.51(m, 2H), 2.64(m, 2H), 2.82(m, 1H), 3.61(t, 2H), 3.68(t, 2H), 6.80(d, 1H), 6.88(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.97(s, 1H), 8.03(d, 1H), 8.35(d, 1H), 9.87(s, 1H); 质谱: M+H⁺452。

C) 将 10% 钨/碳(0.05 g)加入至搅拌的 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-硝基苯甲酰胺(0.304 g)在甲醇(5 ml)中的悬浮液中并将混合物在氢气气氛下在 10 巴压力下搅拌。在氢吸收停止之后, 将催化剂经硅藻土(Celite®)过滤而被去除。滤液在减压下浓缩, 这样提供粗品 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯甲酰胺(0.27 g), 无需进一步纯化而使用; 质谱: M+H⁺422。

实施例 2

使用描述于实施例 1 的类似方法, 将合适的起始物料与原甲酸三乙酯反应, 得到描述于表 1 中的化合物。

表 1



R ⁴	R ³	R ¹	R ²	方法	注
H	H	4-乙基哌嗪-1-基	Me	Ex 1	a
H	H	4-异丙基哌嗪-1-基	Me	Ex 1	b
H	H	(3S)-3-甲基哌嗪-1-基	Me	Ex 1	c
H	H	(3R)-3-甲基哌嗪-1-基	Me	Ex 1	d
H	H	4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基	Me	Ex 1	e
H	H	4-(羧酸叔丁酯)哌嗪-1-基	Me	Ex 1	f
H	H	4-(羧酸叔丁酯)1,4-二氮杂环庚烷-1-基	Me	Ex 1	g
H	H	4-甲基哌嗪-1-基	CF ₃	Ex 1	h
H	H	4-[叔丁基乙酰基]哌嗪-1-基	Me	Ex 1	i
H	H	(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基	Me	Ex 1	j
H	H	(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基	Me	Ex 1	k
H	H	4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基 (AZ12203370)	Me	Ex 1	l
F	H	4-甲基哌嗪-1-基(AZ12263849)	Me	Ex 1	m
F	H	H(AZ12195830)	Me	Ex 1	n
MeO	H	H(AZ12280352)	Me	Ex 1	o
H	H	(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷 -2-羧酸叔丁基酯(AZ12264941)	Me	Ex 1	p

注

a)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.02(t, 3H), 2.11(s, 3H), 2.37(m, 2H), 2.51(m, 4H), 2.84(m, 1H), 3.25(m, 4H), 7.45(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.62(s, 2H), 7.80(d, 1H), 7.88(m, 1H), 8.06(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: M+H⁺432。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-乙基哌嗪-1-基)苯甲酰胺制备如下: -

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将 N-乙基哌嗪与 5-氯-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.57(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.02(t, 3H), 2.30(s, 3H), 2.37(m, 2H), 2.48(m, 4H), 2.83(m, 1H), 3.49(m, 4H), 7.06(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.96(s, 1H), 8.04(d, 1H), 8.35(d, 1H), 9.91(s, 1H); 质谱: M+H⁺452。

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱: M+H⁺422。

b)该产物具有以下数据; NMR 谱(DMSO_d₆): 0.54(m, 2H), 0.67(m, 2H), 0.99(d, 6H), 2.11(s, 3H), 2.59(m, 4H), 2.67(m, 1H), 2.83(m, 1H), 3.25(m, 4H), 7.44(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.61(s, 2H), 7.79(d, 1H), 7.88(m, 1H), 8.06(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: M+H⁺446。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯甲酰胺制备如下:

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法, 将 N-异丙基哌嗪与 5-氯-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.57(m, 2H), 0.67(m, 2H), 0.99(d, 6H), 2.29(s, 3H), 2.54(m, 4H), 2.68(m, 1H), 2.83(m, 1H), 3.48(m, 4H), 7.05(m, 2H), 7.27(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.96(s, 1H), 8.03(d, 1H), 8.35(d, 1H), 9.90(s, 1H); 质谱 M+H⁺466。

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法,

将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱: $M+H^+$ 436。

c)该产物具有以下数据; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.53(m, 2H), 0.65(m, 2H), 1.03(m, 3H), 2.11(s, 3H), 2.28(t, 1H), 2.64(t, 1H), 2.80(m, 3H), 2.98(d, 1H), 3.64(m, 2H), 7.43(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.61(s, 2H), 7.79(s, 1H), 7.87(d, 1H), 8.05(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 418。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]苯甲酰胺制备如下:

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将(S)-2-甲基哌嗪与 5-氯-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.56(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.05(d, 3H), 2.29(s, 3H), 2.53(m, 2H), 2.79(m, 4H), 3.00(d, 1H), 3.93(t, 2H), 7.05(m, 2H), 7.27(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.97(s, 1H), 8.03(d, 1H), 8.35(d, 1H), 9.88(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 438。

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱: $M+H^+$ 408。

d)该产物具有以下数据; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.53(m, 2H), 0.66(m, 2H), 1.04(d, 3H), 2.11(s, 3H), 2.31(t, 1H), 2.66(m, 1H), 2.81(m, 3H), 3.00(d, 1H), 3.66(m, 2H), 7.44(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.61(s, 2H), 7.61(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.06(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 418。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]苯甲酰胺制备如下:

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将(R)-2-甲基哌嗪与 5-氯-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.56(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.04(d, 3H), 2.30(s, 3H), 2.52(m, 2H), 2.71(m, 2H), 2.84(m, 2H), 2.98(d, 1H), 3.92(t, 2H), 7.04(m, 2H), 7.27(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.97(s, 1H), 8.03(d, 2H), 8.35(d, 1H), 9.88(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 438。

使用实施例1中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法,将N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料;质谱: $M+H^+$ 408。

e)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO d_6)0.54(m, 2H), 0.68(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.43(m, 2H), 2.57(m, 4H), 2.83(m, 1H), 3.26(m, 4H), 3.52(m, 2H), 4.40(m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.62(s, 2H), 7.62(s, 1H), 7.87(d, 1H), 8.06(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 448。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]苯甲酰胺制备如下:

使用实施例1中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法,将N-哌嗪乙醇与5-氯-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基苯甲酰胺反应,得到N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: (DMSO d_6)0.57(m, 2H), 0.68(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.44(t, 2H), 2.54(m, 4H), 2.83(m, 1H), 3.50(m, 6H), 4.46(s, 1H), 7.05(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.96(s, 1H), 8.04(d, 1H), 8.35(d, 1H), 9.90(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 468。

使用实施例1中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法,将N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料;质谱: $M+H^+$ 438。

f)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO d_6)0.55(m, 3H), 0.69(m, 3H), 1.42(s, 16H), 2.12(s, 4H), 2.85(m, 2H), 3.28(m, 9H), 3.47(m, 8H), 7.51(m, 3H), 7.64(m, 3H), 7.79(m, 2H), 7.89(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.42(m, 1H); 质谱: $M+H^+$ 504。

用作起始物料的 4-{4-氨基-3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]苯基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯制备如下:

使用实施例1中涉及起始物料制备的部分中所述的(A)小节的类似方法,将3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺与5-氟-2-硝基苯甲酸反应,得到5-氟-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: (DMSO d_6)0.58(m, 2H), 0.69(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.85(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.61(m, 2H), 7.76(m, 1H), 7.94(s, 1H), 8.26(m, 1H), 8.40(m, 1H), 10.25(s, 1H); 质谱: $M-H^+$ 356。

使用实施例1中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法,将哌嗪-1-羧酸叔丁酯与 5-氟-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基苯甲酰胺反应得到 4-{3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.58(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.40(s, 9H), 2.30(s, 3H), 2.85(m, 1H), 3.50(m, 8H), 7.06(m, 2H), 7.29(d, 1H), 7.57(m, 1H), 7.94(m, 1H), 8.07(m, 1H), 8.37(d, 1H), 9.93(s, 1H); 质谱: M-H⁺522。

使用实施例1中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法,将 4-{3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯还原得到所需起始物料; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.40(s, 9H), 2.25(s, 3H), 2.85(m, 1H), 2.97(m, 4H), 3.46(m, 4H), 6.00(s, 2H), 6.70(m, 1H), 6.99(m, 1H), 7.30(m, 2H), 7.62(m, 1H), 7.75(m, 1H), 8.36(m, 1H), 9.74(s, 1H); 质谱: M+H⁺494。

g)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆ 在 373K)0.55(m, 2H), 0.69(m, 2H), 1.27(s, 9H), 1.82(t, 2H), 2.11(s, 3H), 2.85(m, 1H), 3.20(t, 2H), 3.61(m, 6H), 7.27(s, 1H), 7.40(m, 1H), 7.51(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.78(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.96(s, 1H), 8.42(s, 1H); 质谱: M+H⁺518。

用作起始物料的 4-{4-氨基-3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]苯基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯制备如下:

使用实施例1中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法,将 1, 4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁基酯与 5-氟-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基苯甲酰胺反应得到 4-{3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.59(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.33(s, 9H), 1.74(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.85(m, 1H), 3.65(m, 8H), 6.91(m, 2H), 7.25(m, 1H), 7.57(m, 1H), 7.99(m, 2H), 8.37(m, 1H), 9.82(d, 1H); 质谱: M-H⁺536。

使用实施例1中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法,将 4-{3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯还原得到所需起始物料; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.57(m, 2H), 0.66(m, 2H), 1.33(s, 9H), 1.81(m, 2H), 2.26(m, 3H), 2.81(m, 1H), 3.38(m, 8H), 5.62(s, 2H), 6.67(m, 1H), 6.82(m, 1H),

7.02(m, 1H), 7.31(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.84(d, 1H), 8.36(d, 1H), 9.72(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 508。

h)该产物具有以下数据; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.56(m, 3H), 0.85(m, 2H), 2.37(s, 4H), 2.61(m, 6H), 2.78(m, 1H), 3.35(m, 5H), 6.79(s, 1H), 7.39(m, 1H), 7.47(s, 1H), 7.62(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.85(m, 3H), 8.07(m, 1H); 质谱: $M-H^+$ 470。

用作起始物料的 2-氨基-N-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-(三氟甲基)苯基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺制备如下:

在 0°C 下向 3-硝基-4-(三氟甲基)苯甲酸(9.4 g)在二氯甲烷(80 ml)中的搅拌溶液中滴加草酰氯(7 ml), 随后加入 DMF(1 滴)。使反应物升温至室温和搅拌 4 小时。将溶剂在真空中蒸发。将残余物重悬在二氯甲烷(80 ml)中并加入环丙基胺(3.3 ml)和二异丙基乙基胺(16.7 ml)的混合物。使混合物升温至室温和搅拌 90 分钟。将反应混合物蒸发。将 2N HCl(200 ml)加入残余物中并用乙酸乙酯(3×200 ml)萃取。将有机相合并, 用 2N HCl(2×150 ml)、饱和 $NaHCO_3$ 溶液(3×100 ml)、盐水(100 ml)洗涤并随后干燥(硫酸镁)和在真空中蒸发, 得到标题化合物(10.85g); NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.60(m, 2H), 0.72(m, 2H), 2.89(m, 1H), 8.14(m, 1H), 8.29(m, 1H), 8.49(s, 1H), 8.88(m, 1H); 质谱: $M+H^+$ 275。

在氢气氛下, 将 N-环丙基-3-硝基-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(22.92 g)和 10% 钯/碳(2 g)在乙醇(500 ml)中的悬浮液搅拌 16 小时。将反应混合物经硅藻土(Celite®)过滤并将滤液蒸发至干, 得到无色固体的标题化合物(17.1 g); NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.52(m, 2H), 0.67(m, 2H), 2.79(m, 1H), 5.70(s, 2H), 6.96(d, 1H), 7.23(s, 1H), 7.36(m, 1H), 8.37(m, 1H); 质谱: $M+H^+$ 245。

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(A)小节的类似方法, 将 3-氨基-N-环丙基-4-(三氟甲基)苯甲酰胺与 5-氟-2-硝基苯甲酸反应, 得到 N-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-(三氟甲基)苯基]-5-氟-2-硝基苯甲酰胺; 质谱: $M-H^+$ 410。

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将 N-甲基哌嗪与 N-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-(三氟甲基)苯基]-5-氟-2-硝基苯甲酰胺反应得到 N-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-(三氟甲基)苯基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.58(m, 2H), 0.70(m, 2H),

2.23(s, 3H), 2.45(m, 4H), 2.89(m, 1H), 3.47(m, 4H), 6.89(s, 1H), 7.11(d, 1H), 7.87(s, 2H), 8.06(m, 2H), 8.78(m, 1H), 10.28(s, 1H); 质谱: $M-H^+$ 491。

使用实施例1中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法, 将 N-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-(三氟甲基)苯基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱: $M+H^+$ 462。

i)该产物具有以下数据; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.55(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.42(s, 9H), 2.12(s, 3H), 2.69(m, 4H), 2.85(m, 1H), 3.17(m, 2H), 3.28(m, 4H), 7.50(m, 2H), 7.62(m, 2H), 7.81(m, 1H), 7.88(m, 1H), 8.07(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 518。

用作起始物料的(4-{4-氨基-3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]苯基}哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯制备如下:

使用实施例1中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将哌嗪-1-基乙酸叔丁酯与 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到(4-{3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯基}哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.58(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.43(s, 9H), 2.32(s, 3H), 2.66(m, 4H), 2.86(m, 1H), 3.21(s, 2H), 3.53(m, 4H), 7.09(m, 2H), 7.30(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.99(s, 1H), 8.07(m, 1H), 8.38(m, 1H), 9.93(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 538。

使用实施例1中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法, 将(4-{3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯基}哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯还原得到所需起始物料; 质谱: $M-H^+$ 506。

j)该产物显示以下数据: NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.53(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.04(d, 3H), 2.13(m, 9H), 2.85(m, 3H), 3.66(m, 2H), 7.45(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.61(s, 2H), 7.81(s, 1H), 7.87(d, 1H), 8.06(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 432。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯甲酰胺制备如下:

使用实施例1中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将(S)-2-甲基哌嗪与 5-氟-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.56(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.05(d,

3H), 2.29(s, 3H), 2.53(m, 2H), 2.79(m, 4H), 3.00(d, 1H), 3.93(t, 2H), 7.05(m, 2H), 7.27(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.97(s, 1H), 8.03(d, 1H), 8.35(d, 1H), 9.88(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 438。

将 1-碘甲烷(0.081 ml)加入搅拌的 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺(0.517 g)和碳酸钾(0.686 g)在 DMA(1.50 ml)中的混合物中。混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倒入水(15 ml)中并将所得固体过滤并在 40℃ 下真空干燥。这样得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺(0.365 g); NMR 谱: 0.56(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.06(d, 3H), 2.09(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.68(m, 1H), 2.83(m, 2H), 3.04(m, 1H), 3.92(m, 2H), 7.05(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.97(s, 1H), 8.03(d, 1H), 8.36(d, 1H), 9.89(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 452。

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱 $M+H^+$ 422。

k)该产物得到以下数据; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.53(m, 2H), 0.66(m, 2H), 1.06(d, 3H), 2.16(m, 9H), 2.84(m, 3H), 3.66(m, 2H), 7.45(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.62(s, 2H), 7.81(s, 1H), 7.87(d, 1H), 8.06(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 432。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯甲酰胺制备如下: -

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将(R)-2-甲基哌嗪与 5-氯-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.56(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.04(d, 3H), 2.30(s, 3H), 2.52(m, 2H), 2.71(m, 2H), 2.84(m, 2H), 2.98(d, 1H), 3.92(t, 2H), 7.04(m, 2H), 7.27(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.97(s, 1H), 8.03(d, 2H), 8.35(d, 1H), 9.88(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 438。

将 1-碘甲烷(0.050 ml)加入至搅拌的 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺(0.32 g)和碳酸钾(0.43 g)在 DMA(1.5 ml)中的混合物中。混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倒

入水(15 ml)中并将所得固体过滤和在 40℃下真空干燥。这样得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺 (0.21 g); NMR 谱: 0.55(m, 2H), 0.66(m, 2H), 1.05(d, 3H), 2.10(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.68(m, 1H), 2.83(m, 2H), 3.05(m, 1H), 3.93(m, 2H), 7.05(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.98(s, 1H), 8.03(d, 1H), 8.36(d, 1H), 9.89(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 452。

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱: $M+H^+$ 422。

1)该产物具有以下数据; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.62(m, 4H), 2.12(s, 3H), 2.84(m, 1H), 2.92(s, 3H), 3.28(m, 4H), 3.42(m, 4H), 7.51(m, 2H), 7.66(m, 2H), 7.81(d, 1H), 7.89(m, 1H), 8.10(d, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: $M+Na^+$ 504。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]苯甲酰胺制备如下:

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将 1-(甲基磺酰基)哌嗪与 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.64(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.84(m, 1H), 2.93(s, 3H), 3.26(m, 4H), 3.64(m, 4H), 7.13(m, 2H), 7.29(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.98(s, 1H), 8.08(t, 1H), 8.37(d, 1H), 9.95(s, 1H); 质谱: $M-H^+$ 500。

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱: $M+H^+$ 472。

m)该产物具有以下数据; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.73(s, 4H), 2.12(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.55(m, 4H), 2.84(m, 1H), 3.20(m, 4H), 7.51(m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.64(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.89(m, 1H), 8.21(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: $M+Na^+$ 436。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺制备如下:

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(A)小节的类似方法,

将 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺与 4,5-二氟-2-硝基苯甲酸反应得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4,5-二氟-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.63(d, 4H), 2.29(s, 3H), 2.84(m, 1H), 7.31(d, 1H), 7.62(m, 1H), 7.93(d, 1H), 8.12(m, 1H), 8.42(m, 2H), 10.31(s, 1H); 质谱: M-H⁺374。

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将 N-甲基哌嗪与 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4,5-二氟-2-硝基苯甲酰胺反应得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.73(s, 4H), 2.23(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.48(d, 4H), 2.75(m, 1H), 3.35(m, 4H), 7.21(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.61(m, 1H), 8.06(m, 2H), 8.38(d, 1H), 10.00(s, 1H); 质谱: M+H⁺456。

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.61(m, 4H), 2.22(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.45(m, 4H), 2.79(m, 1H), 2.92(m, 2H), 3.50(m, 2H), 6.36(s, 2H), 6.52(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.62(m, 1H), 7.73(m, 1H), 8.35(d, 1H), 9.72(s, 1H); 质谱: M+H⁺426。

n)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.62(m, 2H), 0.76(m, 2H), 2.21(s, 3H), 2.91(m, 1H), 7.57(m, 2H), 7.66(m, 1H), 7.92(d, 1H), 7.97(m, 1H), 8.34(m, 1H), 8.44(s, 1H), 8.53(d, 1H); 质谱: M+H⁺338。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氟苯甲酰胺制备如下:

在室温下向搅拌的 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(2.85 g)和 4-氟-2-硝基苯甲酸(4.21 g)在二甲基甲酰胺(30 ml)中的溶液中加入 HATU(6.86 g)和吡啶(3 ml)的混合物。混合物在室温下再搅拌 16 小时。将反应混合物蒸发。将残余物在二氯甲烷和饱和 NaHCO₃ 溶液之间分配。将所得水萃取物用二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用水洗涤。将沉淀固体过滤出并将有机相干燥(硫酸镁)和蒸发。将合并的固体用乙醚研制, 得到固体的标题化合物(3.84 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.59(m, 2H), 0.69(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.85(m, 1H), 7.32(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.78(m, 1H), 7.93(m, 2H), 8.09(m, 1H), 8.45(s, 1H), 10.42(s, 1H); 质谱: M+H⁺358。

将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氟-2-硝基苯甲酰胺(0.49 g)

和 10 % 钨/碳(0.05 g)在乙醇(40 ml)中的悬浮液在氢气氛下搅拌 16 小时。将反应混合物经硅藻土(Celite®)过滤并将滤液蒸发至干, 得到固体的标题化合物(0.57 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.57(m, 2H), 0.68(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.85(m, 1H), 6.39(m, 1H), 6.52(m, 1H), 6.75(s, 2H), 7.32(d, 1H), 7.63(m, 1H), 7.80(m, 2H), 8.41(d, 1H), 9.79(s, 1H); 质谱: M+H⁺328。

o)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.57(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.87(m, 1H), 3.95(s, 3H), 7.21(m, 2H), 7.53(d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.90(m, 1H), 8.12(d, 1H), 8.28(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺350。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-甲氧基苯甲酰胺制备如下:

在室温下向搅拌的 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(1.47 g)和 4-甲氧基-2-硝基苯甲酸(2.00 g)在 DMF(20 ml)中的溶液中加入 HATU(3.55 g)和吡啶(1.5 ml)的混合物。混合物在室温下再搅拌 16 小时。将反应混合物蒸发。将残余物在二氯甲烷和饱和 NaHCO₃ 溶液之间分配。将所得水性萃取物用二氯甲烷萃取。将沉淀固体过滤出, 得到固体的标题化合物(2.86 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.59(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.85(m, 1H), 3.93(s, 3H), 7.32(d, 1H), 7.41(m, 1H), 7.62(m, 2H), 7.78(d, 1H), 7.87(s, 1H), 8.40(s, 1H), 10.15(s, 1H); 质谱: M+H⁺370。

将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-甲氧基-2-硝基苯甲酰胺(2.00 g)和 10 % 钨/碳(0.21 g)在乙醇(100 ml)中的悬浮液在氢气氛下搅拌 16 小时。将反应混合物经硅藻土(Celite®)过滤并将滤液蒸发至干, 得到固体的标题化合物(1.81 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.57(m, 2H), 0.69(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.85(m, 1H), 3.74(s, 3H), 6.19(m, 1H), 6.29(d, 1H), 6.61(s, 2H), 7.31(d, 1H), 7.61(m, 1H), 7.71(d, 1H), 7.76(d, 1H), 8.36(d, 1H), 9.51(s, 1H); 质谱: M+H⁺340。

p)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.37(d, 9H), 1.97(m, 2H), 2.14(m, 3H), 2.86(m, 1H), 3.11(m, 1H), 3.23(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.67(m, 1H), 4.49(d, 1H), 4.70(m, 1H), 7.15(t, 1H), 7.30(m, 1H), 7.52(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.81(m, 1H), 7.90(m, 1H), 8.01(s, 1H), 8.42(m, 1H); 质谱: M+H⁺516。

用作起始物料的(1S,4S)-5-{4-氨基-3-[(5-{(环丙基氨基)羰基}-2-甲基苯基)氨基)羰基]苯基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯制备如下: 使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将(1S,4S)-(-)-2, 5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯与 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到(1S,4S)-5-{3-[(5-{(环丙基氨基)羰基}-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.59(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.39(d, 9H), 2.00(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.54(s, 2H), 2.86(m, 1H), 3.40(m, 1H), 3.66(t, 1H), 4.53(d, 1H), 4.87(s, 1H), 6.80(s, 2H), 7.30(d, 1H), 7.58(m, 1H), 8.01(s, 1H), 8.07(d, 1H), 8.38(d, 1H), 9.90(s, 1H); 质谱: M+H⁺536。

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法, 将(1S, 4S)-5-{3-[(5-{(环丙基氨基)羰基}-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯还原得到所需起始物料; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.58(m, 2H), 0.69(m, 2H), 1.37(d, 9H), 1.88(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.86(m, 1H), 2.99(m, 1H), 3.45(m, 2H), 3.53(m, 1H), 4.43(s, 2H), 5.68(s, 2H), 6.70(m, 2H), 6.92(s, 1H), 7.33(d, 1H), 7.63(m, 1H), 7.82(s, 1H), 8.37(d, 1H), 9.76(s, 1H); 质谱: M+H⁺506。

实施例 3

[4-(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)哌嗪-1-基]乙酸(AZ12189157)

向搅拌的[4-(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)哌嗪-1-基]乙酸叔丁酯(0.28 g)在 二氯甲烷(10 ml)中的溶液中加入 4N HCl 的二噁烷溶液。在 72 小时之后, 加入水(15 ml)并将溶液倒到离子交换柱(isolute SCX-2 柱, 来自 International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK)上。将柱用水(2 × 50 ml)、甲醇(2 × 50 ml)洗涤并将产物用 2N 氨的甲醇溶液洗脱。将包含产物的级分在真空中蒸发, 用异己烷/乙酸乙酯研制, 得到标题化合物(0.21 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.61(m, 4H), 2.12(s, 3H), 2.70(m, 4H), 2.84(m, 1H), 3.09(s, 2H), 3.28(m, 4H), 7.49(m, 2H), 7.62(m, 2H), 7.81(d, 1H), 7.89(m, 1H), 8.07(s, 1H), 8.44(d, 1H); 质谱: M+H⁺462。

实施例 4

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12265665)

将(1S,4S)-5-(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.30 g)和 38% 甲醛溶液(0.42 ml)在甲酸(5 ml)中的溶液在 90℃下搅拌 16 小时。将反应混合物用水稀释并加入碳酸氢钠,抽真空至干。将残余物在二氯甲烷和饱和 NaHCO₃ 溶液之间分配。将有机相用水洗涤并干燥(硫酸镁)。将残余物通过柱色谱在离子交换柱(isolute SCX-2 柱,来自 International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, UK)上纯化,起始使用二氯甲烷并随后使用甲醇和氨水溶液的 49:1 混合物,得到标题化合物(0.137 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.96(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.57(d, 1H), 2.87(m, 2H), 3.29(d, 1H), 3.45(m, 1H), 3.56(s, 1H), 4.50(d, 1H), 7.13(d, 1H), 7.26(m, 1H), 7.52(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.81(m, 1H), 7.90(m, 1H), 7.99(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺430。

实施例 5

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺

在 35℃下向搅拌的 4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酸(0.2 g)和 DMF(0.05 ml)在二氯甲烷(4 ml)中的浆液中加入亚硫酰氯(0.019 ml)。将所得黄色溶液在 35℃下搅拌 2.5 小时。反应混合物浓缩得到黄色/橙色固体。将该固体在室温下在二氯甲烷(4 ml)中搅拌并加入环丙基胺(0.37 ml),搅拌 10 分钟并浓缩。将所得固体在乙酸乙酯(5 ml)和饱和 NaHCO₃ 溶液(2.5 ml)之间分配。将水层分离并将有机层用盐水(5 ml)洗涤。将有机相浓缩得到黄色泡沫体和白色固体。将混合物用甲苯(5 mL)研制并过滤以去除无机残余物。将甲苯溶液浓缩得到黄色胶状物,将其溶解在二氯甲烷中并浓缩(3 次),得到黄色泡沫状标题化合物(171 mg); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.48(m, 4H), 2.86(m, 1H), 3.29(m, 4H), 7.48(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.64(m, 2H), 7.82(d, 1H), 7.90(m,

1H), 8.09(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 418。

用作起始物料的 4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酸制备如下:

在 50℃下向 5-溴-2-氨基苯甲酸甲酯(10.0 g)和 3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯(7.90 g)在甲苯(100 ml)中的搅拌溶液加入原甲酸三乙酯(8.12 ml)和冰乙酸(2.50 ml)。将混合物加热回流 16 小时。醇副产物使用 Dean-Stark 条件蒸馏并将反应混合物冷却至室温。将所得固体通过过滤而收集, 用甲苯(2×20 ml)洗涤和在 40℃下真空干燥, 得到白色固体标题化合物(13.1 g); NMR 谱: (DMSO- d_6) 2.16(s, 3H), 3.85(s, 3H), 7.60(d, 1H), 7.71(d, 1H), 8.01(m, 3H), 8.26(s, 1H), 8.34(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 373。

在环境温度下向 3-(6-溴-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯(15.0 g)、 Cs_2CO_3 (26.2 g)、外消旋 2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘(1.88 g)、乙酸钨(0.46 g)在无水甲苯(150 ml)中的搅拌悬浮液中加入 N-甲基哌嗪(5.99 ml)。将混合物加热至 100℃并搅拌 16 小时。将无机固体通过热过滤而去除并将滤液在搅拌下冷却至室温以使产物结晶。将混合物搅拌 16 小时并将固体通过过滤而分离, 用甲苯(3×10 ml)洗涤和在 40℃下真空干燥, 得到黄色固体的标题化合物(8.44 g); NMR 谱: (DMSO- d_6): 2.15(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.48(m, 4H), 3.29(m, 4H), 3.85(s, 3H), 7.46(m, 1H), 7.58(m, 3H), 7.98(m, 2H), 8.07(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 393。

在 65℃下向 4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酸甲酯(0.5 g)在甲醇(5 ml)中的搅拌悬浮液中加入 1N NaOH(1.6 ml)并在 65℃下搅拌 30 分钟。混合物通过在 5 分钟内加入 1N HCl(1.6 ml)而酸化并将反应混合物在 1 小时内冷却至室温并再搅拌 30 分钟。将所得固体通过过滤而分离, 用水(2 mL)、甲醇/水(1: 1, 2 mL)、甲醇(2×2 mL)洗涤并在 40℃下真空干燥, 得到黄白色固体标题化合物(0.4 g); NMR 谱: (DMSO- d_6) 2.14(s, 3H), 2.78(s, 3H), 3.25(m, 8H), 7.57(m, 2H), 7.68(s, 2H), 7.91(m, 1H), 7.98(m, 1H), 8.12(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 379。

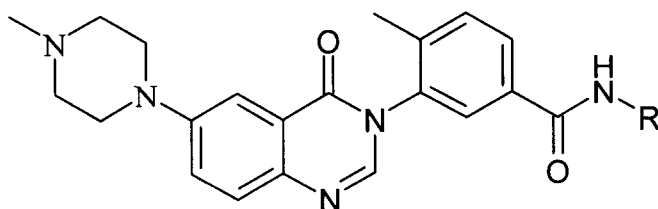
实施例 6

N-环丁基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺

将氧氯化磷(phosphorus oxychloride)(0.08 ml)加至 4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酸(0.30 g)、环丁基胺(0.09 ml)和吡啶(5 ml)的混合物中并将所得物在 120°C 微波(具有 300W 磁控管的 Personal Chemistry Emrys Optimizer)加热 5 分钟。将混合物蒸发。将残余物在乙酸乙酯和饱和 NaHCO₃ 溶液之间分配。将有机相干燥(硫酸镁)和蒸发并将残余物通过柱色谱在硅胶柱上起始使用二氯甲烷并随后使用二氯甲烷和甲醇的 9:1 混合物作为洗脱剂而纯化。这样得到标题化合物(0.16 g); NMR 谱: (DMSO-d₆) 1.68(m, 2H), 2.05(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.20(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.48(m, 4H), 3.29(m, 4H), 4.42(m, 1H), 7.49(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.65(m, 2H), 7.87(d, 1H), 7.92(m, 1H), 8.10(s, 1H), 8.60(d, 1H); 质谱: M+H⁺ 432。

使用类似于实施例 6 所述的方法, 将 4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酸与合适的胺反应, 得到描述于表 2 中的化合物

表 2



R	方法	注
1-甲基环丙基(AZ12225481)	Ex 5	a
环戊基	Ex 5	b
环戊-3-烯	Ex 5	c

注

a)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO-d₆) 0.61(m, 2H), 0.74(m, 2H), 1.37(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.48(m, 4H), 3.28(m, 4H),

7.50(m, 2H), 7.64(m, 2H), 7.82(s, 1H), 7.89(m, 1H), 8.08(s, 1H), 8.65(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 432。

用作起始物料的(1-甲基环丙基)胺盐酸盐制备如下:

在氩气氛下将二苯基磷酰基叠氮化物(10.5 ml)加至 1-甲基环丙烷羧酸(4.88 g)和三乙基胺(6.8 ml)在无水叔丁醇(100 ml)中的搅拌混合物中。混合物被加热至 50℃并搅拌 15 分钟。混合物随后被加热至 100℃并搅拌 16 小时。将反应混合物蒸发,溶解在乙醚中和用饱和 NaHCO_3 溶液、水洗涤并干燥(硫酸镁),得到固体的标题化合物(3.61 g); NMR 谱: (DMSO-d_6)0.45(m, 2H), 0.58(m, 2H), 1.22(s, 3H), 1.37(s, 9H), 7.01(s, 1H)。

将(1-甲基环丙基)氨基甲酸叔丁酯(3.60 g)溶解在 10% HCl 的甲醇(20 ml)溶液中并在 50℃下加热 6 小时。将反应混合物真空中蒸发并加入乙醚。将混合物蒸发,得到固体的标题化合物(2.24 g); NMR 谱: (DMSO-d_6)0.60(m, 2H), 0.92(m, 2H), 1.35(s, 3H), 8.45(s, 3H)。

b)该产物具有以下数据; 质谱 $M+H^+$ 446。

c)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO-d_6)2.14(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.32(m, 2H), 2.48(m, 4H), 2.68(m, 2H), 3.28(m, 4H), 4.56(m, 1H), 5.73(s, 2H), 7.48(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.64(m, 2H), 7.89(d, 1H), 7.94(m, 1H), 8.10(s, 1H), 8.50(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 444。

实施例 7

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(4-丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺

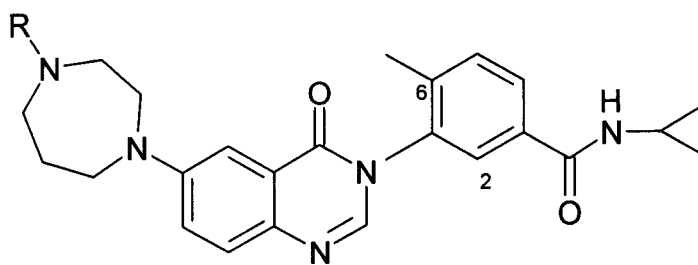
将 1-碘丙烷(0.039 ml)加至 N-环丙基-3-[6-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(0.150 g)和碳酸钾(0.199 g)在 DMA(0.50 ml)中的搅拌混合物中。混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倒入水(20 ml)中,将所得固体过滤并在 40℃下真空干燥(硫酸镁)。这样得到标题化合物(0.098 g); NMR 谱: (DMSO-d_6)0.54(m, 2H), 0.68(m, 2H), 0.80(t, 3H), 1.39(m, 2H), 1.87(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.36(t, 2H), 2.49(m, 2H), 2.72(m, 2H), 2.84(m, 1H), 3.56(m, 4H), 7.23(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.95(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 460。

用作起始物料的 N-环丙基-3-[6-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺制备如下:

4-(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(1.04 g)溶解在 10% HCl 的甲醇(20 ml)溶液中并在 40°C 下加热 90 分钟。将溶剂真空蒸发并将残余物用饱和 NaHCO₃ 溶液碱化。溶液的 pH 用 1N 柠檬酸调节至 pH 4-5 并将溶液倒到离子交换柱(isolute SCX-2 柱, 来自 International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, UK)上。将柱用水(2 × 50 ml)、甲醇(2 × 50 ml)洗涤并将产物用 2N 氨的甲醇溶液洗脱。将包含产物的级分真空蒸发, 得到标题化合物(0.75 g); NMR 谱: (DMSO-d₆) 0.54(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.79(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.63(m, 2H), 2.86(m, 3H), 3.55(t, 2H), 3.63(t, 2H), 7.23(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.50(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.88(m, 1H), 7.95(s, 1H); 质谱: M+H⁺ 418。

使用类似于实施例 7 所述的方法, 将 N-环丙基-3-[6-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺与合适的烷基卤反应, 得到描述于表 3 中的化合物。

表 3



R	方法	注
乙基(AZ12188893)	Ex 6	a
2-氨基-2-氧代乙基(AZ12188901)	Ex 6	b
2-甲氧基乙基(AZ12188894)	Ex 6	c
环丙基甲基(AZ12188892)	Ex 6	d

注

a)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.52(m, 2H), 0.66(m, 2H), 0.96(t, 3H), 1.87(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.46(m, 2H), 2.71(m, 2H), 2.84(m, 1H), 3.54(m, 4H), 7.23(s, 1H), 7.36(m, 1H), 7.49(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.96(s, 1H), 8.40(d, 1H); 质谱: M+H⁺446。

b)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.90(m, 2H), 2.10(s, 3H), 2.58(m, 2H), 2.81(m, 3H), 2.99(s, 2H), 3.61(m, 4H), 7.05(s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.37(m, 1H), 7.50(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.96(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: M+H⁺475。

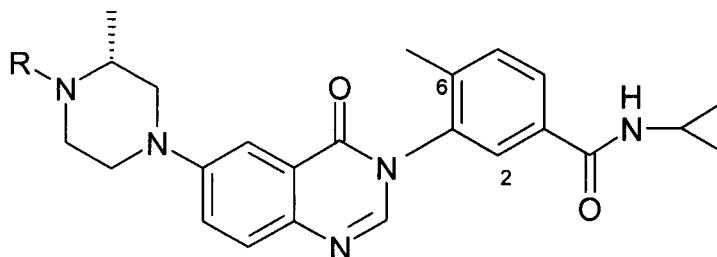
c)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.83(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.59(m, 4H), 2.84(m, 3H), 3.30(s, 3H), 3.38(m, 2H), 3.58(m, 4H), 7.24(s, 1H), 7.36(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.96(s, 1H), 8.40(d, 1H); 质谱: M+H⁺476

d)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.02(m, 2H), 0.40(m, 2H), 0.52(m, 2H), 0.66(m, 2H), 1.88(m, 2H), 2.10(s, 3H), 2.30(m, 2H), 2.58(m, 2H), 2.81(m, 3H), 3.52(m, 2H), 3.59(m, 2H), 7.21(m, 1H), 7.35(m, 1H), 7.48(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.77(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.95(s, 1H), 8.39(m, 1H); 质谱: M+H⁺472。

实施例 8

使用类似于实施例 7 所述的方法, 将 N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺起始物料与合适的烷基化试剂反应, 得到描述于表 4 中的化合物。

表 4



R	方法	注
乙基(AZ12263563)	Ex 6	a
异丙基(AZ12264041)	Ex 6	b
环丙基甲基(AZ12264627)	Ex 6	c

a)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.57(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.00(t, 3H), 1.08(d, 3H), 2.14(s, 3H), 2.36(m, 2H), 2.62(m, 1H), 2.87(m, 3H), 3.28(m, 2H), 3.60(m, 2H), 7.47(s, 1H), 7.53(d, 1H), 7.64(s, 2H), 7.82(s, 1H), 7.90(m, 1H), 8.08(s, 1H), 8.43(m, 1H); 质谱: M+H⁺446。

b)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 0.88(d, 3H), 1.09(d, 6H), 2.14(s, 3H), 2.40(m, 1H), 2.58(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.85(m, 3H), 3.22(m, 1H), 3.65(m, 2H), 7.46(s, 1H), 7.53(d, 1H), 7.63(m, 2H), 7.82(d, 1H), 7.90(m, 1H), 8.08(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺460。

c)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)-0.01(m, 2H), 0.36(m, 2H), 0.45(m, 2H), 0.58(m, 2H), 0.75(m, 1H), 0.96(d, 3H), 2.02(s, 3H), 2.06(m, 1H), 2.33(m, 1H), 2.49(m, 3H), 2.75(m, 1H), 2.83(m, 1H), 3.00(m, 1H), 3.51(m, 2H), 7.35(s, 1H), 7.41(d, 1H), 7.53(s, 2H), 7.71(d, 1H), 7.79(m, 1H), 7.97(s, 1H), 8.31(d, 1H); 质谱: M+H⁺472。

实施例 9

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(4-丙基哌嗪-1-基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺

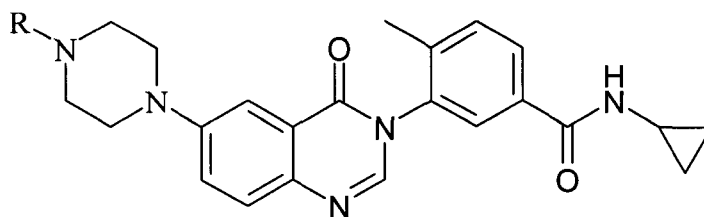
将 1-碘丙烷(0.039 ml)加至 N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代-6-哌嗪-1-基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺(0.145 g)和碳酸钾(0.199 g)在 DMA(0.50 ml)中的搅拌混合物中。混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倒入水(20 ml)中并将所得固体过滤和在 40℃下真空干燥(硫酸镁)。这样得到标题化合物(0.109 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.54(m, 2H), 0.68(m, 2H), 0.87(t, 3H), 1.48(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.28(t, 2H), 2.50(m, 4H), 2.84(m, 1H), 3.27(m, 4H), 7.45(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.62(s, 2H), 7.80(s, 1H), 7.87(d, 1H), 8.06(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: M+H⁺446。

用作起始物料的 N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代-6-哌嗪-1-基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺制备如下:

将 4-(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.72 g)溶解在 10% HCl 的甲醇(20 ml)溶液中并在 40℃下加热 90 分钟。将溶剂真空蒸发并将残余物用饱和 NaHCO₃ 溶液碱化。溶液的 pH 用 1N 柠檬酸调节至 pH 4-5 并将溶液倒到离子交换柱(isolute SCX-2 柱, 来自 International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, UK)上。将柱用水(2 × 50 ml), 甲醇(2 × 50 ml)洗涤并将产物用 2N 氨的甲醇溶液洗脱。将包含产物的级分真空蒸发, 得到标题化合物(0.51 g)。NMR 谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.67(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.85(m, 5H), 3.20(m, 4H), 7.51(m, 2H), 7.61(m, 2H), 7.81(s, 1H), 7.89(m, 1H), 8.07(s, 1H), 8.42(m, 1H); 质谱 M+H⁺404。

使用类似于实施例 7 所述的方法, 将 N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代-6-哌嗪-1-基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺与合适的烷基卤反应, 得到描述于表 5 中的化合物

表 5



R	方法	注
环丙基甲基(AZ12193780)	Ex 9	a
2-甲氧基乙基(AZ12193781)	Ex 9	b
氰基甲基(AZ12226767)	Ex 9	c
丙-2-炔-1-基(AZ12226769)	Ex 9	d
2-氟乙基(AZ12257430)	Ex 9	e
2,2-二氟乙基(AZ12257434)	Ex 9	f
2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基 (AZ12257438)	Ex 9	g
2,2,2-三氟-1-甲基乙基(AZ12273151)	Ex 9	h
环丁基(AZ12228643)	Ex 9	i
乙酰基(AZ12228233)		j
(5-甲基异噻唑-3-基)甲基(AZ12251835)	Ex 9	k
1,3-噻唑-4-基甲基(AZ12251834)	Ex 9	l

注

a)该产物具有以下数据；质谱： $M+H^+$ 458。

b)该产物具有以下数据；质谱： $M+H^+$ 476。

c)该产物具有以下数据；NMR 谱：(DMSO- d_6)0.55(m, 2H), 0.68(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.64(m, 4H), 2.84(m, 1H), 3.32(m, 4H), 3.80(s, 2H), 7.50(m, 2H), 7.63(s, 2H), 7.80(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.08(s, 1H), 8.41(d, 1H)；质谱： $M+Na^+$ 465。

d)该产物具有以下数据；NMR 谱：(DMSO- d_6)0.53(m, 2H), 0.68(m,

2H), 2.12(s, 3H), 2.61(m, 4H), 2.85(m, 1H), 3.15(m, 1H), 3.30(m, 6H), 7.49(m, 2H), 7.63(s, 2H), 7.80(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.07(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 442。

e)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO d_6)0.53(m, 2H), 0.67(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.62(m, 4H), 2.79(m, 3H), 3.28(m, 4H), 4.48(m, 1H), 4.64(m, 1H), 7.49(m, 2H), 7.63(s, 2H), 7.80(s, 1H), 7.88(m, 1H), 8.07(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 450。

f)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO d_6)0.53(m, 2H), 0.68(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.70(m, 4H), 2.83(m, 3H), 3.28(m, 4H), 6.16(m, 1H), 7.49(m, 2H), 7.62(s, 2H), 7.79(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.07(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 468。

g)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO d_6)0.54(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.56(m, 6H), 2.10(s, 3H), 2.48(m, 2H), 2.61(m, 4H), 2.84(m, 1H), 3.27(m, 4H), 3.46(m, 2H), 3.75(m, 2H), 4.56(m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.62(s, 2H), 7.80(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.08(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 532。

h)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO d_6)0.55(m, 2H), 0.67(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.53(m, 7H), 2.84(m, 1H), 3.27(m, 4H), 3.54(m, 1H), 7.49(m, 2H), 7.63(s, 2H), 7.80(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.08(s, 1H), 8.41(m, 1H); 质谱: $M+H^+$ 500。

i)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO d_6)0.01(m, 2H), 0.42(m, 4H), 0.58(m, 2H), 0.74(m, 2H), 2.03(s, 3H), 2.15(d, 2H), 2.32(m, 1H), 2.50(m, 2H), 2.74(m, 1H), 3.18(m, 4H), 7.38(s, 1H), 7.42(d, 1H), 7.54(s, 2H), 7.72(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.98(s, 1H), 8.33(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 458。

j)将 N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代-6-哌嗪-1-基喹啉-3(4H)-基)苯甲酰胺溶解在二氯甲烷(2 ml)中并用 N,N-二异丙基乙基胺(0.13 ml)和乙酰氯(0.06 ml)处理。在搅拌 2 小时之后, 将固体通过过滤而收集, 用二氯甲烷(2 ×)洗涤, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO d_6)0.62(m, 4H), 2.13(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.84(m, 1H), 3.31(m, 4H), 3.63(m, 4H), 7.53(m, 2H), 7.70(m, 2H), 7.90(m, 2H), 8.33(s, 1H), 8.49(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 446。

k)该产物得到以下数据; NMR 谱: (DMSO d_6)0.61(m, 4H), 2.11(s, 3H),

2.38(s, 3H), 2.57(m, 4H), 2.84(m, 1H), 3.26(m, 4H), 3.55(s, 2H), 6.20(s, 1H), 7.49(m, 2H), 7.61(m, 2H), 7.80(m, 1H), 7.88(m, 1H), 8.07(m, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 499。

1)该产物得到以下数据; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.61(m, 4H), 2.10(s, 3H), 2.62(m, 4H), 2.85(m, 1H), 3.28(m, 4H), 3.73(s, 2H), 7.50(m, 3H), 7.61(m, 2H), 7.80(d, 1H), 7.88(m, 1H), 8.08(d, 1H), 8.41(d, 1H), 9.05(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 501。

实施例 10

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12239931)

氧氯化磷(0.11 ml)加入 4-甲基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酸(0.30 g), 1-甲基环丙基胺盐酸盐(0.13 g)和吡啶(5 ml)的混合物中并将所得物在 120℃下微波(具有 300W 磁控管的 Personal Chemistry Emrys Optimizer)加热 5 分钟。将混合物蒸发。将残余物在乙酸乙酯和饱和 $NaHCO_3$ 溶液之间分配。将有机相干燥(硫酸镁)和蒸发并将残余物通过柱色谱在硅胶柱上纯化, 起始使用二氯甲烷并随后使用二氯甲烷和甲醇的 9: 1 混合物作为洗脱剂。这样得到标题化合物(0.13 g); NMR 谱: ($CDCl_3$)0.76(m, 4H), 1.09(d, 6H), 2.20(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.72(m, 5H), 3.35(m, 4H), 6.61(s, 1H), 7.43(m, 2H), 7.66(m, 3H), 7.78(m, 2H); 质谱: $M+H^+$ 460。

用作起始物料的 4-甲基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酸制备如下:

使用实施例 1 涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将 N-异丙基哌嗪与 5-氟-2-硝基苯甲酸反应, 得到 3-[(5-氟-2-硝基苯甲酰基)氨基]-4-甲基苯甲酸甲酯, 得到 4-甲基-3-{[5-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酰基]氨基}苯甲酸甲酯; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.99(d, 6H), 2.34(s, 3H), 2.55(m, 4H), 2.71(m, 1H), 3.50(m, 4H), 3.85(s, 3H), 7.07(m, 2H), 7.39(d, 1H), 7.71(m, 1H), 8.06(d, 1H), 8.20(m, 1H), 9.96(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 441。

使用实施例 1 中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法, 将 4-甲基-3-{[5-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酰基]氨基}苯甲酸甲酯还原成 3-{[2-氨基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯; 质

谱: $M+H^+$ 411。

使用类似于实施例 1 所述的方法, 将 3-{[2-氨基-5-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基}-4-甲基苯甲酸甲酯与原甲酸三乙酯反应, 得到 4-甲基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酸甲酯; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)1.00(d, 6H), 2.15(s, 3H), 2.59(m, 4H), 2.68(m, 1H), 3.24(m, 4H), 3.85(s, 3H), 7.45(d, 1H), 7.60(m, 3H), 7.95(m, 1H), 8.00(m, 1H), 8.05(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 421。

将 4-甲基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酸甲酯 7.56 g)溶解在甲醇(135 ml)和水(45 ml)的混合物中。加入 2N NaOH(36 ml)并在室温下搅拌 1 小时。使用 2N HCl 将 pH 调节至 2-3 并将溶剂真空蒸发。将油状物用乙酸乙酯(100 ml)和异己烷(100 ml)的混合物研制并将固体通过过滤而收集和在 40°C 下真空干燥 16 小时, 得到标题化合物(9.9 g); NMR 谱: ($DMSO-d_6$)1.33(d, 6H), 2.14(s, 3H), 3.15(m, 2H), 3.46(m, 5H), 3.98(m, 2H), 7.55(m, 2H), 7.68(m, 2H), 7.89(m, 1H), 7.98(m, 1H), 8.18(t, 1H), 11.56(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 407。

使用实施例 6 中涉及起始物料制备的部分中所述的(A)小节的类似方法, 将环丁基胺与 4-甲基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酸反应, 得到 N-环丁基-4-甲基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12239932); NMR 谱: ($CDCl_3$)1.11(d, 6H), 1.75(m, 2H), 1.93(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.41(m, 2H), 2.75(m, 5H), 3.38(m, 4H), 4.57(m, 1H), 6.30(d, 1H), 7.26(s, 1H), 7.44(m, 2H), 7.66(m, 2H), 7.79(m, 2H); 质谱: $M+H^+$ 460。

实施例 11

N-环丙基-4-甲基-3-[7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12240198)

将原甲酸三乙酯(0.18 ml)加至 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺(0.152 g)和冰乙酸(0.011 ml)在乙醇(30 ml)中的搅拌混合物中。混合物被加热至 90°C 和搅拌 16 小时。向混合物中加入 1N HCl(1 ml)并在 90°C 下加热 2 小时。将反应混合物用碳酸氢钠碱化, 接着蒸发、溶解在乙酸乙酯中和用水洗涤。将有机相干燥(硫酸镁)并蒸发, 得到

标题化合物(0.098 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.57(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.56(m, 4H), 2.86(m, 1H), 3.44(m, 4H), 7.05(d, 1H), 7.27(m, 1H), 7.51(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.89(m, 1H), 7.99(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺418。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺制备如下:

将 N,N-二异丙基乙基胺(0.30 ml)加至 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氟-2-硝基苯甲酰胺(0.30 g)和 N-甲基哌嗪(0.28 ml)在 DMSO(0.5 ml)中的搅拌混合物中。混合物被加热至 90℃和搅拌 16 小时。将反应混合物倒入水(100 ml)中,将所得固体过滤出来,用水、乙醚洗涤并再溶解在二氯甲烷中。将有机相干燥(硅藻土柱)并蒸发,得到固体标题化合物(0.23 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.58(m, 2H), 0.69(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.46(m, 4H), 2.85(m, 1H), 3.36(m, 4H), 7.30(m, 2H), 7.45(d, 1H), 7.61(m, 1H), 7.67(d, 1H), 7.83(s, 1H), 8.39(d, 1H), 10.03(s, 1H); 质谱: M+H⁺438。

将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酰胺(0.23 g)和 10% 钯/碳(0.04 g)在乙醇(30 ml)中的悬浮液在氢气氛下搅拌 16 小时。将反应混合物经硅藻土(Celite®)过滤并将滤液蒸发至干,得到玻璃状标题化合物(0.16 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.57(m, 2H), 0.68(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.43(m, 4H), 2.85(m, 1H), 3.19(m, 4H), 6.18(s, 1H), 6.25(m, 1H), 6.44(s, 2H), 7.30(d, 1H), 7.59(m, 1H), 7.64(d, 1H), 7.76(s, 1H), 8.35(d, 1H), 9.37(s, 1H); 质谱: M+H⁺408。

实施例 12

N-环丙基-4-甲基-3-[8-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12302462)

使用类似于实施例 1 所述的方法,将 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺与原甲酸三甲酯反应。这样得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.67(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.50(m, 4H), 2.84(m, 1H), 3.31(m, 4H), 7.33(d, 1H), 7.48(m, 2H), 7.78(m, 2H), 7.88(d, 1H), 8.25(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: M+H⁺418

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-3-(4-甲

基哌嗪-1-基)苯甲酰胺制备如下:

A)将 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(2.50 g)加至 3-氯-2-硝基苯甲酸(3.46 g)、吡啶(2.77 ml)和 HATU(6.46 g)在 DMF(25 ml)中的搅拌溶液中。混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倒入饱和 NaHCO_3 溶液(1000 ml)中并将所得固体过滤出来并在 40°C 下真空干燥。这样得到 3-氯-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基苯甲酰胺(4.44 g); NMR 谱: (DMSO-d_6)0.56(m, 2H), 0.67(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.83(m, 1H), 7.32(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.80(m, 2H), 7.96(m, 2H), 8.39(s, 1H), 10.46(s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{Na}^+$ 396。

B)将 N-甲基哌嗪(2.40 ml)加入 3-氯-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基苯甲酰胺(1.0 g)在 DMSO(2.0 ml)中的搅拌溶液中。混合物被加热至 80°C 并搅拌 40 小时。将冷却的混合物倒入饱和 NaHCO_3 溶液(100 ml)中并将所得固体过滤出来和在 40°C 下真空干燥。这样得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酰胺(0.84 g); NMR 谱: (DMSO-d_6)0.58(m, 2H), 0.66(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.38(m, 4H), 2.83(m, 1H), 2.94(m, 4H), 7.31(d, 1H), 7.65(m, 4H), 7.77(s, 1H), 8.40(s, 1H), 10.27(s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 438。

C)将 10% 钯/碳(0.80 g)加至 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酰胺(0.84 g)在甲醇(20 ml)中的搅拌悬浮液中并将混合物在 10 巴压力氢气气氛下搅拌。在氢吸收停止之后, 催化剂经硅藻土(Celite®)过滤而被去除。滤液在减压下浓缩, 这样得到粗品 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-3-(4-哌嗪-1-基)苯甲酰胺(0.689 g), 无需进一步纯化而使用; NMR 谱: (DMSO-d_6)0.54(m, 2H), 0.66(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.83(m, 5H), 3.30(m, 4H), 6.08(s, 2H), 6.62(t, 1H), 7.11(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.77(s, 1H), 8.35(s, 1H), 9.71(s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 408。

实施例 13

N-环丙基-4-甲基-3-(6-吗啉-4-基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺 (AZ12203363)

将原甲酸三乙酯(0.969 ml)加至 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基

苯基}-5-吗啉-4-基苯甲酰胺(0.67 g)和冰乙酸(0.05 ml)在乙醇(5 ml)中的搅拌混合物中。混合物被加热至 80°C 并搅拌 16 小时。将反应混合物蒸发,溶解在二氯甲烷中并用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤。将有机相蒸发并将残余物通过柱色谱在离子交换柱(isolute SCX 柱, 来自 International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, UK)上纯化, 起始使用甲醇并随后使用甲醇和氨水溶液的 99: 1 混合物, 得到标题化合物(0.172 g); NMR 谱: (DMSO-d_6)0.53(m, 2H), 0.66(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.83(m, 1H), 3.22(m, 4H), 3.75(m, 4H), 7.48(m, 2H), 7.64(m, 2H), 7.80(s, 1H), 7.87(m, 1H), 8.09(s, 1H), 8.43(m, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 405。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-吗啉-4-基苯甲酰胺制备如下:

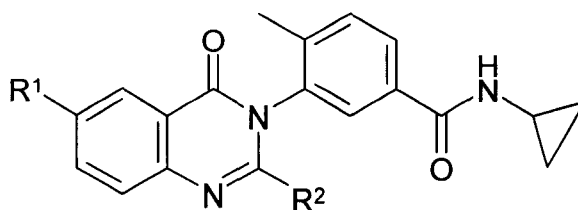
A)将吗啉(0.21 ml)加至 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺(0.71g)在 DMSO (1.0 ml)中的搅拌溶液中。混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物倒入饱和 NaHCO_3 溶液(100 ml)中并将所得固体过滤出来并在 40°C 下真空干燥。这样得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-吗啉-4-基-2-硝基苯甲酰胺(0.722 g); NMR 谱: (DMSO-d_6)0.57(m, 2H), 0.68(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.83(m, 1H), 3.45(m, 4H), 3.74(m, 4H), 7.07(m, 2H), 7.28(m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.95(s, 1H), 8.06(d, 1H), 8.36(s, 1H), 9.92(s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{Na}^+$ 447。

B)将 10% 钯/碳(0.050 g)加入 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-吗啉-4-基-2-硝基苯甲酰胺(0.722 g)在乙醇(10 ml)中的搅拌悬浮液中并将混合物在 10 巴压力氢气气氛下搅拌。在氢吸收停止之后, 催化剂经硅藻土(Celite®)过滤而被去除。滤液在减压下浓缩, 这样得到粗品 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-吗啉-4-基苯甲酰胺, 无需进一步纯化而使用; 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 395。

实施例 14

使用类似于实施例 13 所述的方法, 将合适的起始物料与原甲酸三乙酯或原乙酸三乙酯反应, 得到描述于表 6 中的化合物。

表6



R ¹	R ²	方法	注
6-硫代吗啉-4-基(AZ12203364)	H	Ex 13	a
6-(4-羟基哌啶-1-基)(AZ12203366)	H	Ex 13	b
6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)(AZ12203367)	H	Ex 13	c
6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基](AZ12219137)	H	Ex 13	d
6-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基](AZ12193783)	Me	Ex 13	e
6-哌啶-1-基(AZ12219143)	H	Ex 13	f
6-(4-甲基哌啶-1-基)(AZ12219142)	H	Ex 13	g
6-[2-(二甲基氨基)乙基]硫基(AZ12285025)	H	Ex 13	h
6-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基(AZ12182727)	H	Ex 13	i
6-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)(AZ12188891)	Me	Ex 13	j

a)N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代-6-硫代吗啡-4-基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺具有以下数据; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.53(m, 2H), 0.68(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.69(m, 4H), 2.84(m, 1H), 3.67(m, 4H), 7.44(m, 1H), 7.50(d, 1H), 7.61(m, 2H), 7.79(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.07(s, 1H), 8.44(d, 1H); 质谱: M+H⁺421。

用作起始物料的2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-硫代吗啉-4-基苯甲酰胺制备如下:

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(A)小节的类似方法, 将硫代吗啉与 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰

胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基-5-硫代吗啉-4-基苯甲酰胺; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.67(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.67(m, 4H), 2.82(m, 1H), 3.91(m, 4H), 7.06(m, 2H), 7.27(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.97(s, 1H), 8.04(d, 1H), 8.37(s, 1H), 9.90(s, 1H); 质谱: M+Na⁺463。

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基-5-硫代吗啉-4-基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱: M+H⁺411。

b)N-环丙基-3-[6-(4-羟基哌啶-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.53(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.48(m, 2H), 1.83(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.83(m, 1H), 2.99(t, 2H), 3.65(m, 3H), 4.71(d, 1H), 7.45(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.60(s, 2H), 7.80(s, 1H), 7.87(d, 1H), 8.06(s, 1H), 8.42(m, 1H); 质谱 M+H⁺419。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-羟基哌啶-1-基)苯甲酰胺制备如下:

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(A)小节的类似方法, 将 4-羟基哌啶与 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.55(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.43(m, 2H), 1.82(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.84(m, 1H), 3.25(m, 2H), 3.82(m, 3H), 4.76(d, 1H), 7.04(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.96(s, 1H), 8.02(d, 1H), 8.36(s, 1H), 9.90(s, 1H); 质谱: M+Na⁺461。

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱: M+H⁺409。

c)N-环丙基-3-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.53(m, 2H), 0.67(m, 2H), 2.10(s, 3H), 2.83(m, 1H), 3.62(m, 2H), 4.18(m, 2H), 4.60(m, 1H), 5.69(d, 1H), 6.97(s, 1H), 7.02(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.87(d, 1H), 8.01(s, 1H), 8.43(m, 1H); 质谱: M+H⁺391。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)苯甲酰胺制备如下: -

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(A)小节的类似方法, 将 3-羟基氮杂环丁烷与 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: (DMSO-d₆) 0.55(m, 2H), 0.67(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.84(m, 1H), 3.79(m, 2H), 4.29(t, 2H), 4.63(m, 1H), 5.82(d, 1H), 6.48(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.95(s, 1H), 8.04(d, 1H), 8.37(s, 1H), 9.87(s, 1H); 质谱: M+Na⁺433。

使用实施例 13 涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱: M+H⁺381。

d)N-环丙基-3-[6-(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺具有以下数据; NMR 谱: (DMSO-d₆) 0.54(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.02(m, 6H), 2.04(m, 1H), 2.12(s, 3H), 2.21(t, 2H), 2.85(m, 3H), 3.67(d, 2H), 7.43(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.61(s, 2H), 7.81(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.06(s, 1H), 8.40(m, 1H); 质谱: M+H⁺432。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]苯甲酰胺制备如下:

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(A)小节的类似方法, 将顺-2,6 二甲基哌嗪与 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: (DMSO-d₆) 0.56(m, 2H), 0.69(m, 2H), 1.03(d, 6H), 2.28(s, 3H), 2.40(t, 2H), 2.79(m, 3H), 3.94(d, 2H), 7.05(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.55(d, 1H), 8.01(m, 2H), 8.36(s, 1H), 9.87(s, 1H); 质谱: M+H⁺452。

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱: M+H⁺422。

e)N-环丙基-3-[6-(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-甲基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺具有以下数据; NMR 谱: (DMSO-d₆) 0.56(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.02(d, 6H), 2.01(m, 6H), 2.18(t, 3H), 2.84(m, 3H), 3.62(d, 2H), 7.33(s, 1H), 7.53(m, 3H), 7.72(s, 1H), 7.86(d, 1H), 8.39(d, 1H);

质谱: $M+H^+$ 446。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3R, 5S)-3, 5-二甲基哌嗪-1-基]苯甲酰胺如注解(d)所述制备。

f)N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代-6-哌啶-1-基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺具有以下数据; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.53(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.61(m, 6H), 2.12(s, 3H), 2.85(m, 1H), 3.26(m, 4H), 7.44(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.60(s, 2H), 7.80(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.05(s, 1H), 8.40(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 403。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-哌啶-1-基苯甲酰胺如下制备:

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(A)小节的类似方法, 将哌啶与 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基-5-哌啶-1-基苯甲酰胺; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.56(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.60(m, 6H), 2.30(s, 3H), 2.82(m, 1H), 3.52(m, 4H), 7.02(m, 2H), 7.27(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.96(s, 1H), 8.02(d, 1H), 8.39(s, 1H), 9.95(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 423。

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基-5-哌啶-1-基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱: $M+H^+$ 393。

g)N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌啶-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺具有以下数据; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.53(m, 2H), 0.67(m, 2H), 0.92(d, 3H), 1.23(m, 2H), 1.54(m, 1H), 1.71(d, 2H), 2.11(s, 3H), 2.80(m, 3H), 3.81(d, 2H), 7.45(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.60(s, 2H), 7.80(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.04(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱 $M+H^+$ 417。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲酰胺如下制备:

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(A)小节的类似方法, 将 4-甲基哌啶与 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-甲基哌啶-1-基)-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.56(m, 2H), 0.66(m, 2H), 0.92(d, 3H), 1.13(m, 2H), 1.68(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.83(m, 1H), 2.99(t, 2H), 4.07(d, 2H), 7.03(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.96(s, 1H), 8.01(d,

1H), 8.39(s, 1H), 9.95(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 437。

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-甲基哌啶-1-基)-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱: $M+H^+$ 407。

h)N-环丙基-3-[6-{2-(二甲基氨基)乙基}硫基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺具有以下数据; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.55(m, 2H), 0.67(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.17(s, 6H), 2.52(m, 2H), 2.84(m, 1H), 3.18(t, 2H), 7.51(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.82(m, 2H), 7.89(d, 1H), 8.01(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 423。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-{[(2-(二甲基氨基)乙基)硫基]苯甲酰胺制备如下:

使用在实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(A)小节的类似方法, 将 2-(二甲基氨基)乙硫醇盐酸盐与 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-{[2-(二甲基氨基)乙基]硫基}-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.57(m, 2H), 0.67(m, 2H), 2.20(s, 6H), 2.30(s, 3H), 2.57(m, 2H), 2.83(m, 1H), 3.28(m, 2H), 7.31(d, 1H), 7.59(m, 3H), 7.93(s, 1H), 8.08(d, 1H), 8.38(s, 1H), 10.14(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 443。

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-{[2-(二甲基氨基)乙基]硫基}-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱: $M+H^+$ 413。

i)N-环丙基-3-[6-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺具有以下数据; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.53(m, 2H), 0.67(m, 2H), 0.90(s, 6H), 2.10(s, 3H), 2.48(m, 4H), 2.84(m, 1H), 2.95(m, 2H), 3.21(s, 2H), 4.58(m, 1H), 6.06(t, 1H), 7.18(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.48(m, 2H), 7.78(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.92(s, 1H), 8.40(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 421。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]苯甲酰胺如下制备:

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(A)小节的类似方法, 将 3-氨基-2,2-二甲基丙-1-醇与 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3-

羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.68(m, 2H), 0.88(s, 6H), 2.29(s, 3H), 2.83(m, 1H), 3.06(d, 2H), 3.20(s, 2H), 6.78(m, 2H), 7.19(s, 1H), 7.28(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.89(s, 1H), 7.98(d, 1H), 8.38(d, 1H), 9.89(s, 1H); 质谱: M+Na⁺463。

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱 M+H⁺411。

j)N-环丙基-4-甲基-3-[2-甲基-6-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.64(m, 2H), 1.76(m, 1H), 1.89(m, 1H), 2.01(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.48(m, 5H), 2.62(m, 1H), 2.82(m, 2H), 3.55(m, 4H), 7.14(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.51(d, 2H), 7.71(s, 1H), 7.86(d, 1H), 8.38(s, 1H); 质谱: M+H⁺446。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯甲酰胺如下制备:

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(A)小节的类似方法, 将 1-甲基高哌嗪与 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺反应, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-硝基苯甲酰胺; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.91(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.44(m, 2H), 2.64(m, 2H), 2.82(m, 1H), 3.61(m, 2H), 3.66(m, 2H), 6.81(s, 1H), 6.88(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.96(s, 1H), 8.03(d, 1H), 8.36(s, 1H), 9.88(s, 1H); 质谱: M+H⁺452。

使用实施例 13 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-硝基苯甲酰胺还原得到所需起始物料; 质谱: M+H⁺422。

实施例 15

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12233712)

将 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(0.3 g), 碘甲烷(0.044 ml)和碳酸钾(0.397 g)在 DMF(2 ml)中在室温下搅

拌 18 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并将有机相用水(5 ×), 盐水(2 ×) 洗涤, 干燥(硫酸镁)并浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷(2 ml)中并与 PS-异氰酸酯树脂(1.25 mmol/g)(0.28 g)和 MP-碳酸酯(2.89 mmol/g)(0.488 g)搅拌 19 小时并随后过滤和浓缩, 得到膏固体的标题化合物(0.129 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.69(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.97(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.22(m, 2H), 2.60(m, 2H), 2.85(m, 1H), 4.55(m, 1H), 7.51(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.59(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.90(d, 1H), 8.17(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: M+H⁺433。

A)用作起始物料的 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺制备如下:

向 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺(2.0 g)和 4-羟基-1-哌啶羧酸叔丁酯(1.69 g)在 DMF(30 ml)中的溶液中分批加入氢化钠(0.896 g, 在油中的 60% 分散体)(冰浴冷却)。反应在室温下在氩气气氛下搅拌 22 小时。将反应混合物随后倒入饱和氯化铵水溶液(200 ml)中并将所得沉淀物通过过滤而收集, 用乙醚洗涤, 并风干, 得到黄色固体 4-{3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.76 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.60(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.60(m, 2H), 1.97(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.84(m, 1H), 3.23(m, 2H), 3.66(m, 2H), 4.88(m, 1H), 7.29(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.95(s, 1H), 8.17(d, 1H), 8.38(d, 1H), 10.10(s, 1H); 质谱: M+Na⁺561。

B)4-{3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.03 g)和 10% 钨/碳(0.4 g)在乙醇(90 ml)中在氩气气氛下搅拌。在氢吸收停止之后, 催化剂经硅藻土(Celite®)过滤而被去除。滤液在减压下浓缩, 以得到粗品 4-{4-氨基-3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]苯氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.50 g), 无需进一步纯化而使用; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.59(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.52(m, 2H), 1.38(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.84(m, 1H), 3.18(m, 2H), 3.64(m, 2H), 4.36(m, 1H), 6.03(s, 2H), 6.71(d, 1H), 6.96(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.34(s, 1H), 7.62(d, 1H), 7.79(s, 1H), 8.37(d, 1H), 9.72(s, 1H); 质谱: M+Na⁺531。

C)将原甲酸三乙酯(1.0 ml)加至 4-{4-氨基-3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]苯氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.02 g)和冰乙酸(0.057 ml)

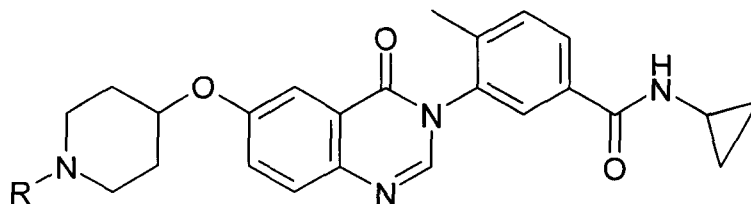
在乙醇(15 ml)中的搅拌混合物中。混合物被加热至 80°C 和搅拌 2 小时并随后浓缩。将残余物用乙酸乙酯稀释并用饱和 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤,干燥(硫酸镁)并浓缩以得到浅棕色固体的 4-[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.994 g); NMR 谱: (DMSO-d_6)0.58(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.42(s, 9H), 1.58(m, 2H), 1.94(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.85(m, 1H), 3.23(m, 2H), 3.65(m, 2H), 4.77(m, 1H), 7.52(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.63(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.90(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 519。

4-[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.42 g)在 4N HCl 的二噁烷溶液(20 ml)和甲醇(3 ml)中在室温下搅拌 18 小时并随后浓缩。将残余物通过柱色谱在离子交换柱(isolute SCX-2 柱, 来自 International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK)上纯化, 起始用甲醇洗涤并随后用甲醇和氨水溶液的 99: 1 混合物洗脱, 得到浅棕色固体的 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(2.67 g); NMR 谱: (DMSO-d_6)0.54(m, 2H), 0.69(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.95(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.60(m, 2H), 2.85(m, 1H), 2.95(m, 2H), 4.59(m, 1H), 7.51(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.59(s, 1H), 7.71(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.90(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 419。

实施例 16

使用类似于实施例 15 所述的方法, 将 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺用合适的烷基化试剂烷基化, 得到描述于表 7 中的化合物。

表 7



R	方法	注
乙基(AZ12239933)	Ex 15	a
异丙基(AZ12240216)	Ex 15	b
2-氟乙基(AZ12260236)	Ex 15	c
2-甲氧基乙基(AZ12260240)	Ex 15	d
2-羟基-2-甲基丙基(AZ12299422)	—	e
(2S)-2-羟基丙基(AZ12299429)	—	f
(2R)-2-羟基丙基(AZ12299434)	—	g
2-羟基乙基(AZ12301541)	Ex 15	h
环丙基甲基(AZ12091213)	Ex 15	i

注

a)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.69(m, 2H), 1.00(t, 3H), 1.69(m, 2H), 1.97(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.22(m, 2H), 2.33(m, 2H), 2.67(m, 2H), 2.83(m, 1H), 4.54(m, 1H), 7.51(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.59(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.89(d, 1H), 8.17(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: M+H⁺447。

b)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.55(m, 2H), 0.70(m, 2H), 0.97(s, 3H), 0.99(s, 3H), 1.19(m, 1H), 1.65(m, 2H), 1.99(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.38(m, 2H), 2.72(m, 2H), 2.85(m, 1H), 4.53(m, 1H), 7.51(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.58(s, 1H), 7.71(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.90(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: M+H⁺461。

c)产物通过柱色谱在硅胶柱上纯化, 起始用 10% 甲醇/乙酸乙酯随后用 10% 甲醇/乙酸乙酯+1% 氨水溶液洗脱。该产物具有以下数据; NMR 谱:

(DMSO-d₆)0.54(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.99(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.38(m, 2H), 2.64(m, 2H), 2.76(m, 2H), 2.85(m, 1H), 4.54(m, 2H), 4.59(m, 1H), 7.53(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.90(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺465。

d)产物通过柱色谱在硅胶柱上纯化,起始用 10 % 甲醇/乙酸乙酯随后用 10 % 甲醇/乙酸乙酯+1 % 氨水溶液洗脱。该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.54(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.95(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.32(m, 2H), 2.50(m, 2H), 2.72(m, 2H), 2.85(m, 1H), 3.22(s, 3H), 3.42(t, 2H), 4.55(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.71(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.90(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺477。

e)N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(0.25 g)和 1,1 二甲基环氧乙烷(0.159 ml)在密封管中在 DMF(2 ml)中在 80℃ 下搅拌 48 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水(5 ×)、盐水洗涤,干燥(硫酸镁)并浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上用 10 % 甲醇/乙酸乙酯洗脱而纯化,得到白色泡沫状固体的 N-环丙基-3-[6-{{1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-4-基}氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(0.211 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.10(s, 6H), 1.69(m, 2H), 1.95(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.22(s, 2H), 2.43(t, 2H), 2.85(m, 3H), 4.01(s, 1H), 4.54(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: M+H⁺491。

f)N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(0.25 g)和(S)-(-)-氧化丙烯(0.126 ml)在密封管中在 DMF(2 ml)中在 80℃ 下搅拌 21 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水(5 ×)、盐水洗涤,干燥(硫酸镁)并浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化,用 10 % 甲醇/乙酸乙酯随后用 10 % 甲醇/乙酸乙酯+1 % 氨水溶液洗脱,得到白色泡沫状固体的 N-环丙基-3-[6-({1-[(2S)-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(0.184 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.69(m, 2H), 1.03(d, 3H), 1.60(m, 2H), 1.97(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.18-2.37(m, 4H), 2.72(m, 2H), 2.85(m, 1H), 3.74(m, 1H), 4.22(d, 1H), 4.55(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.90(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺477。

g)N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(0.25 g)和(R)-(+)-氧化丙烯(0.126 ml)在密封管中在DMF(2 ml)中在80℃下搅拌21小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水(5×)、盐水洗涤,干燥(硫酸镁)并浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化,用10%甲醇/乙酸乙酯随后用10%甲醇/乙酸乙酯+1%氨水溶液洗脱,得到白色泡沫固体的N-环丙基-3-[6-({1-[(2R)-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(0.193 g); NMR谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.69(m, 2H), 1.03(d, 3H), 1.60(m, 2H), 1.97(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.18-2.37(m, 4H), 2.72(m, 2H), 2.85(m, 1H), 3.74(m, 1H), 4.22(d, 1H), 4.55(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.90(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺477。

h)通过柱色谱在硅胶柱上纯化,用10%甲醇/乙酸乙酯随后用10%甲醇/乙酸乙酯+1%氨水溶液洗脱。该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.98(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.32(m, 2H), 2.42(t, 2H), 2.73(m, 2H), 2.85(m, 1H), 3.49(m, 2H), 4.34(t, 1H), 4.55(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺463。

i)该产物具有以下数据; NMR谱(CDCl₃)0.56(m, 4H), 0.88(m, 5H), 1.90(m, 2H), 2.10(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.29(d, 2H), 2.41(m, 2H), 2.86(m, 3H), 4.50(m, 1H), 6.49(s, 1H), 7.41(m, 2H), 7.68(m, 3H), 7.78(m, 1H), 7.86(s, 1H); 质谱: M+H⁺473。

实施例 17

N-环丙基-3-[6-[(1-环丙基哌啶-4-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(AZ12261875)

使用类似于实施例1所述的方法,将2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(1-环丙基哌啶-4-基)氧基]苯甲酰胺与原甲酸三乙酯反应。这样得到标题化合物(0.063 g); NMR谱: (DMSO-d₆)-0.01(m, 2H), 0.12(m, 2H), 0.27(m, 2H), 0.40(m, 2H), 1.34(m, 3H), 1.65(m, 2H), 1.84(s, 3H), 2.18(m, 2H), 2.53(m, 3H), 4.28(m, 1H), 7.23(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.43(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.89(s, 1H), 8.14(s, 1H); 质谱: M+H⁺459。

用作起始物料的 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(1-环丙基哌啶-4-基)氧基]苯甲酰胺制备如下:

A)在 75℃下将在水(6 ml)中的 N-苄基-N-甲基-4-氧代哌啶鎓溴化物(oxopiperidiniumbromide)(3.68 g)在 30 分钟内分批加至 N-环丙基胺(0.404 g)和碳酸钾在乙醇(15 ml)中的搅拌混合物中。混合物在 75℃下加热 45 分钟。将反应混合物蒸发,吸收到水(20 ml)中并萃取到二氯甲烷中。将有机萃取物合并和在减压下浓缩并将残余物用乙醚研制和将可溶级分通过蒸发而分离,得到 N-环丙基-4-哌啶酮(1.11 g); NMR 谱: (CDCl_3)0.50(m, 4H), 1.73(m, 1H), 2.40(t, 4H), 2.91(t, 4H)。

B)将硼氢化钠(0.085 g)在氩气氛下加入 N-环丙基-4-哌啶酮(0.312 g)在乙醇中的搅拌溶液中。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物蒸发,吸收到水(20 ml)中并萃取到二氯甲烷中。将有机萃取物合并和在减压下浓缩,得到 N-环丙基-4-哌啶醇(piperidinol)(0.298 g); NMR 谱: (CDCl_3)0.50(m, 4H), 1.35(s, 1H), 1.55(m, 2H), 1.86(m, 2H)2.34(m, 2H), 2.89(m, 2H), 3.70(m, 1H)。

C)使用实施例 15 中涉及起始物料制备的部分中所述(A)小节的类似方法,将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺与 N-环丙基-4-哌啶醇(piperidinol)反应,得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(1-环丙基哌啶-4-基)氧基]-2-硝基苯甲酰胺; 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 479。

使用在实施例 15 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法,将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(1-环丙基哌啶-4-基)氧基]-2-硝基苯甲酰胺还原成 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(1-环丙基哌啶-4-基)氧基]苯甲酰胺; 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 449。

实施例 18

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12257500)

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(吡咯烷-4-基氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(0.18 g)、碘甲烷(0.031 ml)和碳酸钾(0.246 g)在室温下在 DMA(1 ml)中搅拌 18 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并将有机相用水洗涤并浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯(2 ml)中并用异己烷研制并将所得固体过滤出来和在

40℃下真空干燥。这样得到标题化合物(0.074 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.80(m, 1H), 2.08(m, 4H), 2.30(m, 4H), 2.80(m, 4H), 5.06(s, 1H), 7.49(m, 3H), 7.71(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.89(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.41(s, 1H); 质谱: M+H⁺419。

用作起始物料的 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(吡咯烷-3-基氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺制备如下: -

A)向 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺(1.5 g)和 3-羟基-1-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.18 g)在 DMF(5 ml)中的溶液中分批加入氢化钠(0.67 g, 在油中的 60%分散体)(冰浴冷却)。反应在室温下在氩气气氛下搅拌 22 小时。将反应混合物随后倒入水(200 ml)中并用 1N HCl 调节至 pH 7。将所得沉淀物通过过滤而收集, 用乙醚洗涤, 在真空下在 40℃下风干。这样得到 3-{3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯氧基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.29 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.53(m, 2H), 0.67(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.62(m, 4H), 2.79(m, 3H), 3.28(m, 4H), 4.48(m, 1H), 4.64(m, 1H), 7.49(m, 2H), 7.63(s, 2H), 7.80(s, 1H), 7.88(m, 1H), 8.07(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: M+H⁺450。

B)将 3-{3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯氧基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.28 g)和 10%钯/碳(0.2 g)在乙醇(90 ml)中在氩气气氛下在 10 巴压力下搅拌。在氢吸收停止之后, 催化剂经硅藻土(Celite®)过滤而被去除。滤液在减压下浓缩, 以得到粗 3-{4-氨基-3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]苯氧基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.91 g), 无需进一步纯化而使用; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.39(s, 9H), 2.03(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.82(m, 1H), 3.39(m, 4H), 4.86(s, 1H), 6.04(s, 2H), 6.70(d, 1H), 6.91(d, 1H), 7.30(m, 2H), 7.60(m, 1H), 7.76(s, 1H), 8.35(s, 1H), 9.73(s, 1H); 质谱: M+H⁺517。

C)将原甲酸三乙酯(2.75 ml)加入 3-{4-氨基-3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]苯氧基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.9 g)和冰乙酸(0.138 ml)在乙醇(10 ml)中的搅拌混合物中。混合物被加热至 80℃并搅拌 16 小时。将反应混合物蒸发并将残余物通过柱色谱在离子交换柱(isolute SCX -2 柱, 来自 International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK)上纯化, 起始使用甲醇并随后使用甲醇和氨水溶液的 99: 1 混合物。将包含产

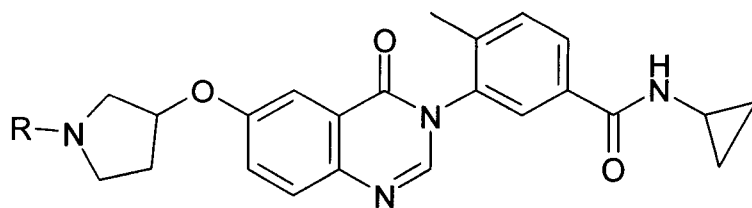
物的级分合并和蒸发并将残余物用乙酸乙酯和异己烷的混合物研制。将所得固体过滤和在 40℃ 下真空干燥。这样得到 3-[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3, 4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (AZ12252294)(1.01 g); NMR 谱: (DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.67(m, 2H), 0.82(m, 2H), 1.39(s, 9H), 2.14(m, 5H), 2.84(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.60(m, 1H), 5.18(s, 1H), 7.52(m, 3H), 7.73(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.42(s, 1H); 质谱: M+H⁺527。

D)3-[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.00 g)在 4N HCl 的二噁烷(6 ml)和甲醇(2 ml)溶液中在室温下搅拌 18 小时并随后浓缩。将残余物通过柱色谱在离子交换柱(isolute SCX-2 柱, 来自 International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK)上纯化, 起始用甲醇洗脱并随后用甲醇和氨水溶液的 99: 1 混合物洗脱。将包含产物的级分合并和蒸发。这样得到浅橙色固体 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(吡咯烷-3-基氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺 (AZ12252295)(0.760 g); NMR 谱: (DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.68(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.21(m, 2H), 2.84(m, 1H), 3.45(m, 4H), 5.34(s, 1H), 7.54(m, 2H), 7.62(m, 1H), 7.76(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.21(s, 1H), 8.48(s, 1H); 质谱: M+H⁺405。

实施例 19

使用类似于实施例 18 所述的方法, 将 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(吡咯烷-3-基氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺与合适的烷基卤反应, 得到描述于表 8 中的化合物。

表 8



R	方法	注
乙基(AZ12257502)	Ex 18	a
环丙基甲基(AZ12257506)	Ex 18	b
异丙基(AZ12265614)	Ex 18	c

注

a)该产物具有以下数据；NMR 谱：(DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.69(m, 2H), 1.03(m, 3H), 1.81(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.35(m, 3H), 2.48(m, 1H), 2.78(m, 4H), 5.01(s, 1H), 7.48(m, 3H), 7.70(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.41(s, 1H)；质谱：M+H⁺433。

b)该产物具有以下数据；NMR 谱：(DMSO_d₆)0.00(m, 2H), 0.37(m, 2H), 0.48(m, 2H), 0.61(m, 2H), 1.75(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.21(m, 3H), 2.34(m, 1H), 2.73(m, 4H), 4.94(m, 1H), 7.42(m, 3H), 7.66(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.82(d, 1H), 8.11(s, 1H), 8.35(d, 1H)；质谱：M+H⁺459。

c)该产物具有以下数据；NMR 谱：(DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.69(m, 2H), 1.01(d, 6H), 1.81(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.27(m, 1H), 2.38(m, 1H), 2.74(m, 2H), 2.86(m, 2H), 5.00(m, 1H), 7.48(m, 3H), 7.72(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.89(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.41(d, 1H)；质谱：M+H⁺447。

实施例 20

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(3S)-吡咯烷-3-基氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12272557)

使用实施例 18 中涉及起始物料制备的部分中所述的(D)小节的类似方法，将(3S)-3-[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉

-6-基)氧基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯与 4N HCl 的二噁烷溶液反应。这样得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.80(m, 1H), 2.04(m, 1H), 2.11(s, 3H), 2.84(m, 4H), 3.08(m, 2H), 4.98(m, 1H), 7.48(m, 3H), 7.71(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.89(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: M+H⁺405。

用作起始物料的(3S)-3-[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯制备如下:

使用在实施例 18 涉及起始物料制备的部分中所述的段落(A)的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺与(3S)-羟基-1-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯反应, 得到(3S)-3-{3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯氧基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.40(s, 9H), 2.15(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.82(m, 1H), 3.42(m, 4H), 5.27(s, 1H), 7.27(m, 3H), 7.59(d, 1H), 7.95(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.37(s, 1H), 10.10(s, 1H); 质谱: M+H⁺425。

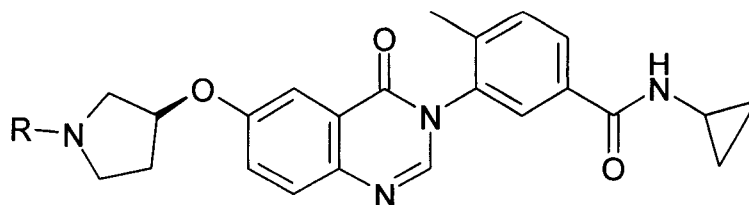
使用实施例 18 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将(3S)-3-{3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯氧基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯还原成(3S)-3-{4-氨基-3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]苯氧基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯; 质谱: M+Na⁺517。

使用实施例 18 中涉及起始物料制备的部分中所述的(C)小节的类似方法, 将(3S)-3-{4-氨基-3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]苯氧基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯与原甲酸三乙酯反应, 得到(3S)-3-[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.53(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.40(s, 9H), 2.14(m, 5H), 2.84(m, 1H), 3.50(m, 4H), 5.20(s, 1H), 7.52(m, 3H), 7.72(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.88(m, 1H), 8.17(s, 1H), 8.41(s, 1H); 质谱: M+H⁺527。

实施例 21

使用类似于实施例 18 所述的方法, 将 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(3S)-吡咯烷-3-基氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺与合适的烷基卤反应, 得到描述于表 9 中的化合物。

表 9



R	方法	注
甲基(AZ12274765)	Ex 18	a
乙基(AZ12274766)	Ex 18	b
环丙基甲基(AZ12274777)	Ex 18	c
异丙基(AZ12274780)	Ex 18	d

注

a)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.81(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.30(m, 4H), 2.76(m, 5H), 5.01(m, 1H), 7.48(m, 3H), 7.70(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.17(s, 1H), 8.40(s, 1H); 质谱: M+H⁺419。

b)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.55(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.03(m, 3H), 1.80(m, 1H), 2.12(s, 3H), 2.35(m, 4H), 2.77(m, 4H), 5.00(m, 1H), 7.48(m, 3H), 7.71(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.17(s, 1H), 8.41(s, 1H); 质谱: M+H⁺433。

c)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.00(m, 2H), 0.36(m, 2H), 0.47(m, 2H), 0.61(m, 2H), 0.76(m, 1H), 1.74(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.21(m, 2H), 2.34(m, 2H), 2.74(m, 4H), 4.95(m, 1H), 7.43(m, 3H), 7.64(d, 1H), 7.76(s, 1H), 7.83(d, 1H), 8.11(s, 1H), 8.36(s, 1H); 质谱: M+H⁺459。

d)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.55(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.01(m, 6H), 1.81(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.33(m, 2H), 2.80(m, 5H), 4.99(m, 1H), 7.48(m, 3H), 7.70(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.89(d, 1H), 8.17(s, 1H), 8.42(s, 1H); 质谱: M+H⁺447。

实施例 22

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(3R)-吡咯烷-3-基氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12277780)

使用实施例 18 中涉及起始物料制备的部分中所述的(D)小节的类似方法, 将(3R)-3-[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯与 4N HCl 的二噁烷溶液反应。这样得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.52(m, 2H), 0.66(m, 2H), 1.79(m, 1H), 2.04(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.84(m, 4H), 3.07(m, 1H), 5.00(m, 1H), 7.48(m, 3H), 7.71(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.89(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.42(s, 1H); 质谱: M+H⁺405。

用作起始物料的(3R)-3-[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯制备如下:

使用实施例 18 中涉及起始物料制备的部分中所述的(A)小节的类似方法, 将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺与(3R)-羟基-1-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯反应, 得到(3R)-3-{3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯氧基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.57(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.38(s, 9H), 2.13(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.84(m, 1H), 3.50(m, 4H), 5.27(m, 1H), 7.26(m, 3H), 7.60(d, 1H), 7.94(s, 1H), 8.17(d, 1H), 8.37(s, 1H), 10.13(s, 1H); 质谱: M+H⁺523。

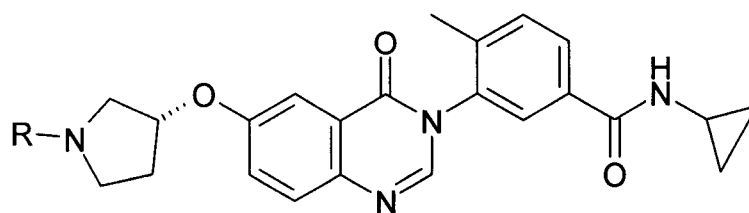
使用实施例 18 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将(3R)-3-{3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]-4-硝基苯氧基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯还原成(3R)-3-{4-氨基-3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]苯氧基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯; 质谱: M+Na⁺517。

使用在实施例 18 涉及起始物料制备的部分中所述的小节(C)的类似方法, 将(3R)-3-{4-氨基-3-[(5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基)氨基)羰基]苯氧基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯与原甲酸三乙酯反应, 得到(3R)-3-[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.39(s, 9H), 2.15(m, 5H), 2.85(m, 1H), 3.50(m, 4H), 5.19(m, 1H), 7.54(m, 3H), 7.72(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.89(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.41(s, 1H); 质谱: M+Na⁺527。

实施例 23

使用类似于实施例 22 所述的方法, 将 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(3R)-吡咯烷-3-基氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺与合适的烷基卤反应, 得到描述于表 10 中的化合物。

表 10



R	方法	注
甲基(AZ12280225)	Ex 22	a
乙基(AZ12280237)	Ex 22	b
环丙基甲基(AZ12280243)	Ex 22	c
异丙基(AZ12280244)	Ex 22	d

注

a)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.80(m, 1H), 2.09(m, 4H), 2.32(m, 4H), 2.76(m, 4H), 5.01(m, 1H), 7.48(m, 3H), 7.71(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.89(d, 1H), 8.17(s, 1H), 8.41(s, 1H); 质谱: M+H⁺419。

b)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.67(m, 2H), 1.02(t, 3H), 1.81(m, 1H), 2.12(s, 3H), 2.34(m, 4H), 2.79(m, 4H), 5.01(m, 1H), 7.49(m, 3H), 7.71(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.17(s, 1H), 8.40(s, 1H); 质谱: M+H⁺433。

c)该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.00(m, 2H), 0.36(m,

2H), 0.47(m, 2H), 0.62(m, 2H), 0.78(m, 1H), 1.74(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.24(m, 3H), 2.35(m, 1H), 2.74(m, 4H), 4.94(m, 1H), 7.42(m, 3H), 7.65(d, 1H), 7.76(s, 1H), 7.82(d, 1H), 8.10(s, 1H), 8.34(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 459.

d)该产物具有以下数据; NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.54(m, 2H), 0.68(m, 2H), 1.00(m, 6H), 1.80(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.32(m, 3H), 2.81(m, 4H), 4.97(m, 1H), 7.49(m, 3H), 7.71(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.89(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.42(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 447.

实施例 24

N-环丙基-3-[6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(AZ12260955)

将 N-环丙基-3-(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺(0.15 g), 2-二甲基氨基氯乙烷盐酸盐(2-dimethylaminoethyl chloride hydrochloride)(0.084 g), 碳酸钾(0.62 g), 和碘化钠(0.007 g)在丙酮(9 ml)中在 60°C 下搅拌 18 小时。将反应混合物过滤, 将固体用丙酮洗涤, 并将滤液浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中和用 2N NaOH 溶液、盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)并浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化, 用 10% 甲醇/乙酸乙酯+1% 氨水溶液洗脱, 得到白色固体的标题化合物(0.159 g); NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.23(s, 6H), 2.68(t, 2H), 2.85(m, 1H), 4.19(t, 2H), 7.52(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 407.

用作起始物料的 N-环丙基-3-(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺制备如下:

A)将 2-氨基-5-甲氧基苯甲酸(10 g), 原甲酸三甲酯(13.1 ml), 和乙酸(0.34 ml)在甲苯(240 ml)中的搅拌混合物加热回流 6 小时。3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(10.23 g)加入反应混合物并在回流下继续搅拌 16 小时。将反应混合物冷却并随后用乙酸乙酯稀释。将有机溶液随后用 1N HCl 溶液、2N NaOH 溶液($\times 2$)、盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 并浓缩成膏状有色泡沫/固体。从乙酸乙酯中重结晶得到白色固体的 N-环丙基-3-(6-甲氧基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺(AZ12239719)(11.33 g); NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.62(m, 2H), 0.75(m, 2H), 2.19(s, 3H), 2.90(m, 1H), 3.95(s, 3H), 7.56(m, 2H),

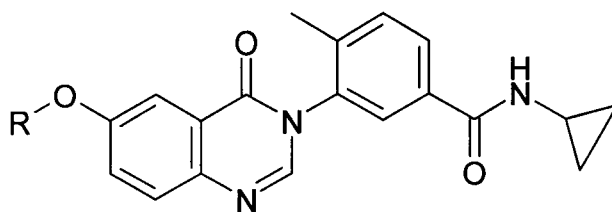
7.63(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.89(s, 1H), 7.95(d, 1H), 8.23(s, 1H), 8.48(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 350。

B)向 N-环丙基-3-(6-甲氧基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺 (4.62 g)在二氯甲烷(90 ml)中的溶液加入 1M 三溴化硼的二氯甲烷(53 ml)溶液的并搅拌 20 小时。将反应用水淬灭并随后用 2N NaOH 溶液稀释直至固体溶解。将水层用二氯甲烷(2 ×)洗涤并随后用 2N HCl 溶液酸化至 pH 1 和用乙酸乙酯(3 ×)萃取。将合并的有机萃取物浓缩并将固体通过使用甲苯共沸去除水而干燥, 得到白色固体的 N-环丙基-3-(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺(AZ12266450)(3.06 g); NMR 谱: (DMSO- d_6)0.55(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.85(m, 1H), 7.35(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.52(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.90(d, 1H), 8.11(s, 1H), 8.42(d, 1H), 10.20(宽, 1H); 质谱: $M+H^+$ 336。

实施例 25

使用类似于实施例 24 所述的方法, 将 N-环丙基-3-(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺用合适的烷基化试剂烷基化, 得到描述于表 11 中的化合物。

表 11



R	方法	注
2-吡咯烷-1-基乙氧基(AZ12264643)	Ex 24	a
2-吗啉-4-基乙氧基(AZ12264644)	Ex 24	b
2-哌啶-1-基乙氧基(AZ12264646)	Ex 24	c
3-(二甲基氨基)丙氧基(AZ12265022)	Ex 24	d
吡啶-2-基甲氧基(AZ12255234)	-	e

2-(二甲基氨基)-2-氧代乙氧基(AZ12280334)	-	f
3-哌啶-1-基丙氧基(AZ12278325)	Ex 24	g
2-(1H-吡咯-1-基)乙氧基(AZ12278393)	Ex 24	h
3-吡咯烷-1-基丙氧基(AZ12278395)	Ex 24	i
2-(二甲基氨基)-2-甲基丙氧基(AZ12278397)	Ex 24	j
3-(1H-吡咯-1-基)丙氧基(AZ12278400)	Ex 24	k
3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基(AZ12282575)	Ex 24	l
(R/S)-(1-甲基哌啶-3-基)甲氧基(AZ12282576)	Ex 24	m
2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基(AZ12282577)	Ex 24	n
2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙氧基(AZ12282578)	Ex 24	o
(R/S)-1-甲基哌啶-2-基)甲氧基(AZ12282579)	Ex 24	p
(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基(AZ12282580)	Ex 24	q
2-(乙硫基)乙氧基(AZ12301803)	Ex 24	r
2-(叔丁基氨基)乙氧基(AZ12301804)	Ex 24	
(R/S)-3-(二甲基氨基)-2-甲基丙氧基(AZ12301805)	Ex 24	t
(4-甲基吗啉-2-基)甲氧基(AZ12302321)	-	u

注

a) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.70(m, 4H), 2.14(s, 3H), 2.53(m, 4H), 2.83-2.90(m, 3H), 4.20(t, 2H), 7.52(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺433。

b) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.50(m, 4H), 2.73(t, 2H), 2.85(m, 1H), 3.58(m, 4H), 4.23(t, 2H), 7.52(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.90(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: M+H⁺449。

c) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO_d₆)0.55(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.38(m, 2H), 1.50(m, 4H), 2.12(s, 3H), 2.43(m, 4H), 2.69(t, 2H), 2.84(m, 1H), 4.20(m, 2H), 7.51(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.71(d, 1H), 7.82(s,

1H), 7.91(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 447。

d) 该产物具有以下数据; NMR谱: ($DMSO-d_6$)0.56(m, 2H), 0.69(m, 2H), 1.90(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.15(s, 6H), 2.39(t, 2H), 2.85(m, 1H), 4.13(t, 2H), 7.51(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.58(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 421。

e) 通过柱色谱在硅胶柱上纯化, 用5% 甲醇/二氯甲烷洗脱随后用甲醇研制。该产物具有以下数据; NMR谱: ($DMSO-d_6$)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.86(m, 1H), 5.34(s, 2H), 7.37(m, 1H), 7.52(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.68(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.87(m, 1H), 7.90(d, 1H), 8.20(s, 1H), 8.41(d, 1H), 8.60(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 427。

f) 通过柱色谱在硅胶柱上纯化, 用10% 甲醇/乙酸乙酯洗脱。该产物具有以下数据; NMR谱: ($DMSO-d_6$)0.56(m, 2H), 0.69(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.85(m, 4H), 3.02(s, 3H), 5.00(s, 2H), 7.53(m, 3H), 7.72(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 421。

g) 该产物具有以下数据; NMR谱: ($DMSO-d_6$)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.38(m, 2H), 1.50(m, 4H), 1.92(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.38(m, 6H), 2.86(m, 1H), 4.15(t, 2H), 7.51(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.86(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.21(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 461。

h) 该产物具有以下数据; NMR谱: ($DMSO-d_6$)0.56(m, 2H), 0.69(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.87(m, 1H), 4.35(m, 4H), 6.07(s, 2H), 6.90(s, 2H), 7.51(m, 2H), 7.58(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.21(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 429。

i) 该产物具有以下数据; NMR谱: ($DMSO-d_6$)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.70(m, 4H), 1.96(m, 2H), 2.19(s, 3H), 2.58(m, 4H), 2.86(m, 1H), 4.17(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.59(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.20(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 477。

j) 该产物具有以下数据; 质谱: $M+H^+$ 435。

k) 该产物具有以下数据; NMR谱: ($CDCl_3$)0.59(m, 2H), 0.84(m, 2H), 1.66(s, 1H), 2.24(s, 3H), 2.29(m, 2H), 2.87(m, 1H), 4.02(m, 2H), 4.13(m, 2H), 6.15(s, 2H), 6.37(s, 1H), 6.66(s, 2H), 7.41(m, 2H), 7.63(d, 2H), 7.70(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.86(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 443。

l) 该产物具有以下数据; 质谱: $M+H^+$ 498。

m) 该产物具有以下数据; 质谱: $M+H^+$ 447。

n) 该产物具有以下数据; 质谱: $M+H^+$ 520。

o) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO d_6)0.56(m, 2H), 0.69(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.86(m, 1H), 3.17(d, 2H), 3.25(m, 2H), 3.48(m, 2H), 4.06(m, 1H), 4.23(m, 2H), 6.38(s, 1H), 7.53(m, 2H), 7.64(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.87(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.20(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 448。

p) 该产物具有以下数据; 质谱: $M+H^+$ 447。

q) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO d_6)0.54(m, 2H), 0.67(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.84(m, 1H), 3.73(s, 3H), 5.32(s, 2H), 6.90(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.55(m, 2H), 7.73(m, 1H), 7.81(m, 2H), 7.89(m, 1H), 8.20(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 430。

r) 该产物具有以下数据; 质谱: $2M+H^+$ 847。

s) 该产物具有以下数据; 质谱: $M+H^+$ 435。

t) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO d_6)0.57(m, 2H), 0.71(m, 2H), 0.87(m, 1H), 1.14(d, 3H), 1.32(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.82(m, 6H), 3.07(m, 1H), 3.27(m, 1H), 4.11(m, 2H), 7.55(m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.88(s, 1H), 7.92(d, 1H), 8.24(s, 1H), 8.48(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 435。

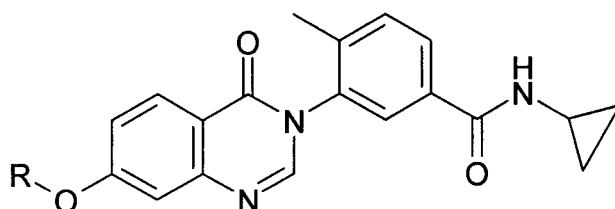
u) 将N-环丙基-3-(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺(1.01 g), 2-{[(甲基磺酰基)氧基]甲基}吗啉-4-羧酸叔丁酯(1.15 g)和 K_2CO_3 悬浮在DMA(10 ml)中并在110℃下加热18小时。在冷却至室温之后, 加入水(100 ml)并用乙酸乙酯(2 × 100毫升)萃取。将冷却的有机层用饱和 $NaHCO_3$ 溶液(2 × 100毫升)、盐水(100 ml)洗涤并干燥(硫酸镁)和浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化, 用异己烷/乙酸乙酯(1: 4)至乙酸乙酯洗脱, 得到2-{[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3, 4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]甲基}吗啉-4-羧酸叔丁酯(1.05 g); NMR谱: (DMSO d_6)0.62(m, 4H), 1.40(s, 9H), 2.13(s, 3H), 2.83(m, 3H), 3.46(m, 1H), 3.72(m, 2H), 3.91(m, 2H), 4.16(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.59(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.89(m, 1H), 8.18(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 535。向2-{[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]甲基}吗啉-4-羧酸叔丁酯(0.53 g)在甲酸(10 ml)中的搅拌溶液中加入38%甲醛溶液(0.75 ml)并在90℃下加热18小时。在冷

却至室温之后, 加入水(20 ml)并将溶液倒到离子交换柱(isolute SCX-2柱, 来自 International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK)上。将柱用水(2×50 ml), 甲醇(2×50 ml)洗涤并将产物用2N氨的甲醇溶液洗脱。将包含产物的级分真空蒸发。通过柱色谱在硅胶柱上纯化, 用10% 甲醇/乙酸乙酯至2% 7N氨的MeOH溶液/10% 甲醇/乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物; NMR谱: (DMSO-d_6)0.64(m, 4H), 1.97(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.59(m, 1H), 2.83(m, 2H), 3.54(m, 1H), 3.82(m, 2H), 4.11(m, 2H), 7.53(m, 3H), 7.71(d, 1H), 7.82(m, 1H), 7.90(m, 1H), 8.17(m, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 449。

实施例 26

使用类似于实施例 24 所述的方法, 将 N-环丙基-3-(7-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺用合适的烷基化试剂烷基化, 得到描述于表 12 中的化合物。

表 12



R	方法	注
2-吗啉-4-基乙氧基(AZ12299220)	Ex 24	a
3-(二甲基氨基)丙氧基(AZ12299219)	Ex 24	b

注

a)该产物具有以下数据; 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 429。

b)该产物具有以下数据; 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 421。

实施例 27

N-环丙基-3-[6-(2-羟基-2-甲基-3-吡咯烷-1-基丙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(AZ12199678)

向粗 4-甲基苯磺酸 3-[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]-2-羟基-2-甲基丙基酯(0.2 g)在无水的 DMF(10 ml)中的溶液中加入碳酸钾(0.1 g)随后加入吡咯烷(0.15 g)并将混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物浓缩和通过制备 HPLC 而纯化,得到胶状的标题化合物(50mg); NMR 谱: (CDCl_3)0.60(m, 2H), 0.90(m, 2H), 1.20(m, 1H), 1.40(s, 3H), 1.80(m, 4H), 2.20(s, 3H), 2.75(m, 6H), 4.20(m, 2H), 6.40(s, 1H), 7.50(m, 2H), 7.70(m, 3H), 7.80(d, 1H), 7.90(s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 477。

用作起始物料的 4-甲基苯磺酸 3-[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]-2-羟基-2-甲基丙基酯制备如下:

向甲基烯丙醇(3.6 ml)在无水的 DMA(200 ml)中的溶液中加入氢氧化钠(在油中的 60%分散体, 6.7g)并将溶液搅拌 1 小时。加入 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺(10 g)并将混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物倒入 1N 柠檬酸(300 ml)中并将沉淀的固体在减压下滤出和在真空烘箱中干燥,得到橙色固体的 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]-2-硝基苯甲酰胺(8.73 g); NMR 谱(DMSO-d_6)0.6(m, 2H), 0.7(m, 2H), 1.9(s, 3H), 2.3(s, 1H), 2.9(m, 1H), 4.7(s, 2H), 5.1(s, 1H), 5.2(s, 1H), 7.2(m, 3H), 7.6(d, 1H), 7.9(s, 1H), 8.2(d, 1H), 8.4(m, 1H), 10.1(s, 1H); 质谱: $\text{M}-\text{H}^+$ 408。

向 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]-2-硝基苯甲酰胺(8.73 g)在甲醇(250 ml)中的溶液中加入乙酸铜在水(80 ml)中的饱和溶液。分批加入硼氢化钠(4.3 g)并将混合物在室温下再搅拌 1 小时。加入乙酸乙酯(300 ml)并将混合物用碳酸氢钠水溶液(200 ml)洗涤。将合并的含水萃取物用乙酸乙酯(2×200 ml)萃取,将所得有机物用盐水(100 ml)洗涤并干燥(硫酸镁)和浓缩,得到油状粗 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯甲酰胺(3.6 g),将它直接用于下一步骤。

将 2-氨基-N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯甲酰胺(3.6 g),原甲酸三乙酯(4.6 ml)和乙酸(0.6 ml)在乙醇(50 ml)中

的溶液加热回流 18 小时。将反应混合物冷却至室温和浓缩。将残余物在碳酸钾水溶液(50 ml)和乙酸乙酯(200 ml)之间分配。将有机萃取物用盐水(100 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)和浓缩,得到油状粗 N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(2.5 g),将它直接用于下一步骤。

向 N-环丙基-4-甲基-3-[6-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(1.76 g)在丙酮/水(4: 1, 40 ml)中的溶液加入 N-甲基吗啉-N-氧化物(2.1 g),随后加入四氧化锇在 2-甲基-2-丙醇(2.5 % 溶液, 1.2 ml)中的溶液。在 18 小时之后,加入亚硫酸氢钠(0.1 g)并将混合物再搅拌 1 小时。将粗混合物倒入水(20 ml)中并萃取到乙酸乙酯(300 ml)中。将合并的有机萃取物用盐水(100 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)和浓缩。通过制备 HPLC 而纯化,得到 N-环丙基-3-[6-(2,3-二羟基-2-甲基丙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(AZ12197886)(0.5 g); NMR 谱: (CDCl_3) 0.45(m, 2H), 0.75(m, 2H), 1.32(s, 3H), 1.70(m, 2H), 2.10(s, 3H), 2.70(m, 1H), 3.60(d, 1H), 3.70(m, 1H), 3.90(m, 2H), 6.70(d, 1H), 7.30(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.50(m, 2H), 7.70(m, 1H), 7.90(s, 1H), 7.95(t, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 424。进一步洗脱得到透明油状的 N-环丙基-3-(6-异丁氧基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺(AZ12198379)(70mg); NMR 谱(CDCl_3) 0.50(m, 2H), 0.90(m, 2H), 1.10(s, 3H), 1.15(s, 3H), 2.15(m, 1H), 2.20(s, 3H), 2.90(m, 1H), 3.90(d, 2H), 6.60(s, 1H), 7.40(m, 2H), 7.60(d, 1H), 7.70(m, 2H), 7.80(m, 1H), 7.90(s, 1H); 质谱 $\text{M}+\text{H}^+$ 392。

向 N-环丙基-3-[6-(2,3-二羟基-2-甲基丙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(0.2 g)在吡啶(10 ml)中的溶液中加入对-甲苯磺酰氯(0.18 g),随后加入 4-二甲基氨基吡啶(cat.)并将混合物在 60°C 下加热 18 小时。将反应混合物在减压下浓缩并再溶解在乙酸乙酯中。将有机物用 1N 柠檬酸、盐水洗涤,干燥(硫酸镁)和浓缩,得到粗 4-甲基苯磺酸 3-[(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]-2-羟基-2-甲基丙基酯(0.21g),无需进一步纯化而使用。

实施例 28

N-环丙基-4-甲基-3-[6-[2-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉

-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12272886)

将 3-[6-(2-氯乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 (0.15 g), 碘化钾(0.13 g), 1,4-氧氮杂环庚烷盐酸盐(0.32 g), 和 N,N-二异丙基乙基胺(0.8 ml)在 DMA(3 ml)中搅拌并在微波照射条件(具有 300W 磁控管的 Personal Chemistry Emrys Optimizer)下在 140°C 下加热 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释和用水(5 ×)、盐水(2 ×)洗涤, 干燥(硫酸镁)和浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化, 用 10% 甲醇/乙酸乙酯洗脱, 得到白色固体的标题化合物(0.111 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.80(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.76(m, 4H), 2.86(m, 1H), 2.93(t, 2H), 3.60(t, 2H), 3.65(t, 2H), 4.20(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺463。

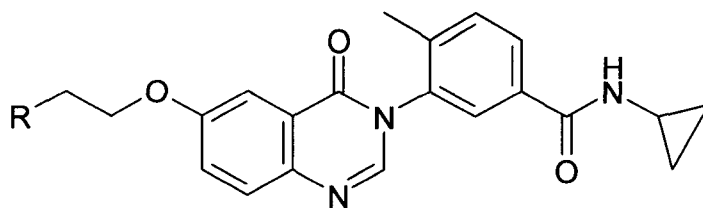
用作起始物料的 3-[6-(2-氯乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺制备如下:

将 N-环丙基-3-(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺(0.621 g), 1-溴-2-氯乙烷(0.772 ml)和碳酸钾(2.56 g)在 DMF(25 ml)中在 50°C 下搅拌 24 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水(5 ×)、盐水(2 ×)洗涤, 干燥(硫酸镁)和浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化, 用 70-80% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到白色固体的 3-[6-(2-氯乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(0.46 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.35(m, 1H), 3.98(t, 2H), 4.41(t, 2H), 7.52(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.61(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.20(s, 1H), 8.44(d, 1H); 质谱: M+H⁺398。

实施例 29

使用类似于实施例 28 所述的方法, 将 3-[6-(2-氯乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺与合适的胺反应, 得到描述于表 13 中的化合物。

表 13



R	方法	注
4-异丙基哌嗪-1-基(AZ12267339)	Ex 28	a
4,4-二氟哌啶-1-基(AZ12267342)	Ex 28	b
(3R)-3-氟吡咯烷-1-基(AZ12267376)	Ex 28	c
甲基(吡啶-2-基甲基)氨基(AZ12272889)	Ex 28	d
(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基(AZ12273405)	Ex 28	e
氮杂环丁烷-1-基(AZ12264648)	—	f
2-硫代吗啉-4-基乙氧基(AZ12285351)	Ex 28	g
2-(4-羟基哌啶-1-基)乙氧基(AZ12285352)	Ex 28	h
2-[(环丁基甲基)(甲基)氨基]乙氧基(AZ12285353)	Ex 28	i
2-{甲基[2-(甲基磺酰基)乙基]氨基}乙氧基(AZ12285354)	Ex 28	j
2-{甲基[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基}乙氧基(AZ12285355)	Ex 28	k
2-[(2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]乙氧基(AZ12301798)	Ex 28	l
2-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]乙氧基(AZ12301799)	Ex 28	m
2-[异丙基(甲基)氨基]乙氧基(AZ12301800)	Ex 28	n
2-[异丙基(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基(AZ12301801)	Ex 28	o
(2-叔丁氧基乙基)(甲基)氨基]乙氧基(AZ12301925)	Ex 28	p

注

a) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO-d₆)0.54(m, 2H), 0.69(m, 2H), 0.93(d, 6H), 2.11(s, 3H), 2.40-2.50(m, 8H), 2.56(m, 1H), 2.70(t, 2H), 2.85(m, 1H), 4.20(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.20(s, 1H), 8.48(d, 1H); 质谱: M+H⁺490。

b) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO-d₆)0.54(m, 2H), 0.69(m, 2H), 1.90-2.00(m, 4H), 2.12(s, 3H), 2.63(m, 4H), 2.82-2.88(m, 3H), 4.24(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.61(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.20(s, 1H), 8.48(d, 1H); 质谱: M+H⁺483。

c) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO-d₆)0.54(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.80-1.95(m, 1H), 2.06-2.21(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.41-2.55(m, 2H), 2.67-2.79(m, 1H), 2.83-2.98(m, 4H), 4.22(m, 2H), 5.11-5.29(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: M+H⁺451。

d) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO-d₆)0.60(m, 2H), 0.74(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.93(m, 3H), 3.79(s, 2H), 4.32(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.51-7.61(m, 3H), 7.66(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.81(m, 1H), 7.89(s, 1H), 7.96(d, 1H), 8.23(s, 1H), 8.48(d, 1H), 8.52(d, 1H); 质谱: M+H⁺484。

e) 该产物的盐酸盐具有以下数据; NMR谱: (DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.69(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.85(m, 1H), 2.90(d, 3H), 3.32(s, 3H), 3.36(m, 1H), 3.43-3.60(m, 2H), 3.68(m, 1H), 3.72(t, 2H), 4.55(宽t, 2H), 7.52(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.68(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.87(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.25(s, 1H), 8.49(d, 1H); 质谱: M+H⁺451。

f) 将3-[6-(2-氯乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(0.2 g), 氮杂环丁烷(0.1 ml)和碳酸钾(0.7 g)在DMA(3 ml)中搅拌并在微波照射条件(具有300W磁控管的Personal Chemistry Emrys Optimizer)下在120℃下加热30分钟。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水(5×)、盐水(2×)洗涤, 干燥(硫酸镁)和浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化, 用10% 甲醇/乙酸乙酯+1% 氨水溶液洗脱, 得到白色固体的3-[6-(2-氮杂环丁烷-1-基乙氧基)-4-

氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(0.138 g); NMR谱:

(DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.99(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.75(t, 2H), 2.85(m, 1H), 3.20(t, 4H), 4.03(t, 2H), 7.47-7.57(m, 3H), 7.71(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.90(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺419。

g) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.14(m, 3H), 2.62(m, 4H), 2.78(m, 4H), 2.86(m, 1H), 3.28(m, 2H), 4.21(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.61(m, 1H), 7.74(d, 1H), 7.85(m, 1H), 7.91(m, 1H), 8.20(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺465。

h) 该产物具有以下数据; 质谱: M+H⁺463。

i) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.93-1.60(m, 3H), 2.03(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.35(m, 3H), 2.59(m, 3H), 2.88(m, 3H), 4.26(m, 2H), 7.53(m, 2H), 7.64(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.21(s, 1H), 8.44(d, 1H); 质谱: M+H⁺461

j) 该产物具有以下数据; 质谱: M+H⁺499。

k) 该产物具有以下数据; 质谱: M+H⁺487。

l) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.09-1.69(m, 3H), 2.18(s, 3H), 2.87(m, 1H), 3.29(m, 1H), 3.63(m, 4H), 3.83(m, 2H), 4.50(m, 2H), 7.56(m, 2H), 7.70(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.88(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.27(s, 1H), 8.46(d, 1H), 9.46(s, 1H); 质谱: M+H⁺463

m) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO-d₆)0.58(m, 2H), 0.71(m, 2H), 1.68(m, 1H), 2.09-1.86(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.85(m, 1H), 3.37(s, 3H), 3.63(m, 5H), 3.83(m, 3H), 4.53(m, 2H), 7.54(m, 1H), 7.60(m, 1H), 7.69(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.89(s, 1H), 7.92(d, 1H), 8.27(s, 1H), 8.49(d, 1H); 质谱: M+H⁺477。

n) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.28(m, 6H), 2.18(s, 3H), 2.84(m, 4H), 3.45(m, 1H), 3.64(m, 2H), 4.49(m, 2H), 7.56(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.86(s, 1H), 7.92(d, 1H), 8.26(s, 1H), 8.46(d, 1H); 质谱: M+H⁺435。

o) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO-d₆)0.54(m, 2H), 0.70(m, 2H), 0.91(m, 6H), 2.13(s, 3H), 2.67(m, 2H), 2.82(m, 3H), 2.94(m, 1H),

3.22(s, 3H), 3.33(m, 2H), 4.08(m, 2H), 7.56(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.86(s, 1H), 7.92(d, 1H), 8.26(s, 1H), 8.46(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 479

p) 该产物具有以下数据; NMR谱: ($DMSO-d_6$)0.57(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.12(s, 9H), 2.57(m, 2H), 2.84(m, 3H), 3.30(s, 3H), 3.40(m, 2H), 4.19(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 493。

实施例 30

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(3-硫代吗啉-4-基丙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12313091)

3-[6-(2-氯丙氧基氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(0.23g)、硫代吗啉(0.37g)和碘化钾(0.2g)在 DMA(3 ml)中搅拌并在微波照射条件(具有 300W 磁控管的 Personal Chemistry Emrys Optimizer)下在 120°C 下加热 30 分钟。将反应混合物过滤,用乙酸乙酯洗涤和将滤液浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化,用 0% 至 30% MeOH/EtOAc 梯度洗脱,得到白色固体的标题化合物(0.19 g); 质谱: $M+H^+$ 479。

用作起始物料的 3-[6-(3-氯丙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺制备如下:

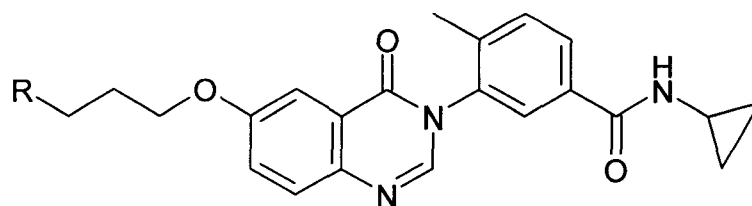
将 N-环丙基-3-(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺(5 g), 1-溴-3-氯丙烷(7.4 ml)和碳酸钾(20.6 g)在 DMF(175 ml)中在 50°C 下搅拌 24 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水(5 ×)、盐水(2 ×)洗涤,干燥(硫酸镁)和浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化,用 70-80% 乙酸乙酯/己烷洗脱,得到白色固体的 3-[6-(2-氯丙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(3.28 g); NMR 谱: ($DMSO-d_6$)0.56(m, 2H), 0.69(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.22(m, 2H), 2.85(m, 1H), 3.81(t, 2H), 4.23(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.90(d, 1H), 8.20(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 412。

实施例 31

使用类似于实施例 30 所述的方法,将 3-[6-(2-氯丙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺与合适的胺反应,得到描述于表 14 中

的化合物。

表 14



R	方法	注
(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基(AZ12313092)	Ex 30	a
4-羟基哌啶-1-基(AZ12313093)	Ex 30	b
(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基(AZ12313094)	Ex 30	c
(3-呋喃基甲基)(甲基)氨基(AZ12313095)	Ex 30	d
(环丁基甲基)(甲基)氨基(AZ12313096)	Ex 30	e

注

a) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO-d₆)0.50(m, 1H), 0.80(m, 2H), 1.40(t, 1H), 2.00(m, 6H), 2.60(s, 1H), 2.80(m, 4H), 3.00(s, 5H), 4.20(m, 2H), 4.50(m, 2H), 6.50(d, 1H), 7.38(m, 1H), 7.43(d, 1H), 7.62(m, 1H), 7.67(m, 1H), 7.76(m, 1H), 7.84(d, 1H); 质谱: M+H⁺463。

b) 该产物具有以下数据; 质谱: M+H⁺477。

c) 该产物具有以下数据; 质谱: M+H⁺465。

d) 该产物具有以下数据; NMR谱: (DMSO-d₆)0.60(m, 2H), 0.80(m, 2H), 2.20(m, 5H), 2.50(s, 3H), 2.80(m, 3H), 3.30(s, 2H), 4.00(s, 1H), 4.20(t, 2H), 6.50(s, 1), 7.33(m, 1H), 7.41(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.65(m, 2H), 7.78(m, 1H), 7.85(s, 1H); 质谱: M+H⁺487。

e) 该产物具有以下数据; 质谱: M+H⁺475。

实施例 32

N-环丙基-4-甲基-3-[6-{2-[(甲基磺酰基)氨基]乙氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12280338)

将 3-[6-(2-氨基乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰

胺(0.1 g)、甲磺酰氯(0.027 ml)和三乙基胺(0.074 ml)在室温下在二氯甲烷(2 ml)中在氩气氛下搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释和用水(2 ×)、盐水洗涤,干燥(硫酸镁)和浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化,用 10% 甲醇/乙酸乙酯洗脱,得到白色固体的标题化合物(0.106 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.69(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.85(m, 1H), 2.96(s, 3H), 3.41(m, 2H), 4.19(t, 2H), 7.30(t, 1H), 7.54(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.20(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺457。

用作起始物料的 3-[6-(2-氨基乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺制备如下:

将 N-环丙基-3-(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺(0.621 g), 2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基溴(0.5 g)、碳酸钾(2.06 g)和碘化钾(0.025 g)在 DMF(10 ml)中在 60°C 下搅拌 16 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水(5 ×)、盐水(2 ×)洗涤,干燥(硫酸镁)和浓缩。将所得固体溶解在 4N HCl 的二噁烷溶液(4 ml)和甲醇(3 ml)中并在室温下搅拌 16 小时。沉淀物通过过滤而收集和用乙酸乙酯洗涤。通过柱色谱在离子交换柱(isolute SCX-2 柱, 来自 International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, UK)上纯化,起始用甲醇洗涤并随后用甲醇和氨水溶液的 99: 1 混合物洗脱,得到白色固体的 3-[6-(2-氨基乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(AZ12278502)(0.343 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.69(m, 2H), 1.81(宽, 2H), 2.14(s, 3H), 2.87(m, 1H), 2.93(t, 2H), 4.08(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺379。

实施例 33

3-[6-[2-(乙酰基氨基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(AZ12280339)

将 3-[6-(2-氨基乙氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(0.1 g)、乙酰氯(0.025 ml)和三乙基胺(0.074 ml)在室温下在二氯甲烷(2 ml)中在氩气氛下搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水(2 ×)、盐水洗涤,干燥(硫酸镁)和浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化,用 10% 甲醇/乙酸

乙酯洗脱，得到白色固体的标题化合物(0.067 g)；NMR 谱：(DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.69(m, 2H), 1.82(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.86(m, 1H), 3.47(m, 2H), 4.13(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.90(d, 1H), 8.09(t, 1H), 8.20(s, 1H), 8.43(d, 1H)；质谱：M+H⁺421。

实施例 34

3-[6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺(AZ12302464)

将 3-(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺(0.200 g)、2-二甲基氨基氯乙烷盐酸盐(0.107 g)、碳酸钾(0.79 g)和碘化钠(0.01 g)在丙酮(5 ml)中在 60℃下搅拌 18 小时。将反应混合物过滤，将固体用丙酮洗涤，并将滤液浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中并用 1N NaOH 溶液、盐水洗涤，干燥(硫酸镁)和在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯和乙醚的混合物研制并将所得固体过滤出来并在真空下在 40℃下干燥。这样得到白色固体的标题化合物(0.112 g)；NMR 谱：(DMSO-d₆)0.59(m, 2H), 0.72(m, 2H), 1.35(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.22(s, 6H), 2.67(m, 2H), 4.18(m, 2H), 7.49(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.71(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.64(s, 1H)；质谱 M+H⁺421。

用作起始物料的 3-(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺制备如下：

A)将 2-氨基-5-甲氧基苯甲酸(4 g)、原甲酸三甲酯(3.93 ml)和乙酸(0.137 ml)在甲苯(100 ml)中的搅拌混合物加热回流 2 小时。将 3-氨基-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺(4.39 g)加入反应混合物中并在甲苯回流下继续搅拌 16 小时。将反应混合物冷却并随后用乙酸乙酯稀释。将有机溶液随后用 1N HCl 溶液、2N NaOH 溶液(×2)、盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，并浓缩成膏状有色固体。将固体溶解在乙酸乙酯中并将不可溶物质通过过滤而去除。将异己烷加入滤液并浓缩，得到 3-(6-甲氧基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺(4.3 g)；NMR 谱：(DMSO-d₆)0.59(m, 2H), 0.72(m, 2H), 1.35(s, 3H), 2.12(s, 3H), 3.89(s, 3H), 7.50(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.72(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.17(s, 1H), 8.63(s, 1H)；质谱：M+Na⁺486。

用作起始物料的 3-氨基-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺制备如下:

在 0°C 下向 4-甲基-3-硝基苯甲酸(9.06 g)在二氯甲烷(50 ml)中的搅拌悬浮液中加入草酰氯(8.7 ml)和 DMF(1 滴), 将反应物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物浓缩并将残余物重悬在二氯甲烷(200 ml)中, 冷却至 0°C 并加入 N,N-二异丙基乙基胺(19.2 毫升)和(1-甲基环丙基)胺盐酸盐(5.95 g)。将反应在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物浓缩并将残余物重悬在乙酸乙酯(200 ml)中。将有机层用 2N HCl(2 × 300 ml)、饱和 NaHCO₃ 水溶液(2 × 200 ml)、盐水(200 ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)和浓缩, 得到黄色油状的 4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基苯甲酰胺(10.72 g); NMR 谱: (DMSO-d₆) 0.68(m, 4H), 2.54(s, 3H), 2.54(s, 3H), 7.55(m, 1H), 8.04(m, 1H), 8.39(m, 1H), 8.87(s, 1H); 质谱: M+H⁺235。

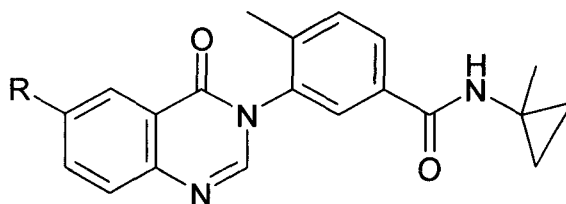
将 4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-硝基苯甲酰胺(10.72 g)和 10% 钨/碳(300 mg)在乙醇(200 ml)中的悬浮液在氢气氛下搅拌 16 小时。将反应混合物经硅藻土(Celite®)过滤并将滤液蒸发至干并用异己烷研制, 得到固体的标题化合物(8.32 g); NMR 谱: (DMSO-d₆) 0.64(m, 4H), 2.08(s, 3H), 2.08(s, 3H), 4.91(s, 2H), 6.91(m, 2H), 7.04(d, 1H), 8.27(s, 1H); 质谱: M+H⁺205。

B)向 3-(6-甲氧基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺(3.8 g)在二氯甲烷(50 ml)中的搅拌溶液中加入 1M 三溴化硼的二氯甲烷(50 ml)溶液并搅拌 20 小时。将反应用水淬灭并用 2N NaOH 溶液稀释直至固体溶解。将水层用二氯甲烷(2 ×)洗涤, 用 2N HCl 酸化至 pH 1 和用乙酸乙酯(3 ×)萃取。将合并的有机萃取物浓缩并将残余物用乙酸乙酯和醚的混合物研制并将所得固体过滤和在真空下在 40°C 下干燥。这样得到 3-(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺(0.664 g); 质谱: M+H⁺350。

实施例 35

使用类似于实施例 34 所述的方法, 将 3-(6-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺与合适的烷基卤反应, 得到描述于表 15 中的化合物

表 15



R	方法	注
2-哌啶-1-基乙氧基(AZ12304505)	Ex 34	a

注

该产物具有以下数据; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.59(m, 2H), 0.72(m, 2H), 1.35(m, 5H), 1.49(m, 4H), 2.12(s, 3H), 2.43(m, 4H), 2.69(m, 2H), 4.21(m, 2H), 7.49(d, 2H), 7.59(s, 1H), 7.70(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.88(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.64(s, 1H); 质谱: M+H⁺461。

实施例 36

N-环丙基-3-[(8-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺(AZ12321157)

使用类似于实施例 25 所述的方法, 将 N-环丙基-3-(8-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺与 2-二甲基氨基氯乙烷盐酸盐反应。这样得到标题化合物; 质谱: M+H⁺407

用作起始物料的 N-环丙基-3-(8-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺制备如下:

A)使用实施例 24 中涉及起始物料制备的部分中所述的(A)小节的类似方法, 将 2-氨基-3-甲氧基苯甲酸与 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺反应, 得到 N-环丙基-3-(8-甲氧基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺(AZ12304507); NMR 谱: (DMSO_d₆)0.55(m, 2H), 0.68(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.84(m, 1H), 3.94(s, 3H), 7.49(m, 3H), 7.74(d, 1H), 7.83(s, 1H),

7.89(d, 1H), 8.24(s, 1H), 8.44(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 350。

B)使用实施例 24 中涉及起始物料制备的部分中所述的(B)小节的类似方法, 将 N-环丙基-3-(8-甲氧基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺与 1M 的三溴化硼的二氯甲烷溶液反应, 得到 N-环丙基-3-(8-羟基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺; 质谱: $M+H^+$ 336。

实施例 37

N-环丙基-4-甲基-3-[6-{[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12300371)

将 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(0.15 g)和 38% 的甲醛水溶液(0.284 ml)在甲酸(3 ml)中在 90℃ 下搅拌 16 小时并随后浓缩。将残余物在乙酸乙酯和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)和浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化, 用 10% 甲醇/乙酸乙酯随后用 10% 甲醇/乙酸乙酯+1% 氨水溶液洗脱, 得到白色泡沫状固体的标题化合物(0.12 g); NMR 谱: (DMSO-d_6)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.70(m, 3H), 1.99(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.22(m, 1H), 2.39(s, 3H), 2.62(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.96(m, 1H), 3.99(m, 1H), 4.09(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 433。

用作起始物料的 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺制备如下:

向 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺(3.0 g)和 (S)-(-)-1-(叔丁氧基羰基)-2-吡咯烷甲醇(2.54 g)在 DMF(45 ml)中的溶液中分批加入氢氧化钠(1.34 g, 在油中的 60% 分散体)(冰浴冷却)。反应在室温下在氮气气氛下搅拌 24 小时。将反应混合物随后倒入饱和氯化铵水溶液(200 ml)中并将所得沉淀物通过过滤而收集, 溶解在甲醇(10 ml)中并加入 4N HCl 的二噁烷(5 ml)溶液。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 浓缩并从甲醇/乙酸乙酯中再沉淀, 得到黄色固体的 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基-5-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]苯甲酰胺盐酸盐(2.25 g), 无需进一步纯化而使用; 质谱: $M+H^+$ 439。

N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基-5-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]

基]苯甲酰胺盐酸盐(2.05 g)和 10% 钨/碳(0.2 g)在乙醇(40 ml)和甲醇(20 ml)中在氢气气氛下在室温下搅拌 19 小时。将催化剂经硅藻土(Celite®)过滤而去除并将滤液浓缩。将残余物溶解在乙醇(40 ml)中并与原甲酸三乙酯(2.16 ml)和冰乙酸(0.124 ml)一起在 80°C 下搅拌 3 小时并随后浓缩。将残余物用乙酸乙酯稀释并用饱和 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤,干燥(硫酸镁)和浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化,用 20% 甲醇/乙酸乙酯随后用 20% 甲醇/乙酸乙酯+1% 氨水溶液洗脱,得到膏状有色泡沫固体的 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12299441)(0.837 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.49(m, 1H), 1.61-1.76(m, 2H), 1.85(m, 1H), 2.15(s, 3H), 2.85(m, 3H), 3.42(m, 1H), 3.95(d, 2H), 7.52(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: M+H⁺419。

实施例 38

N-环丙基-3-[6-{[(2S)-1-乙醇酰基吡咯烷-2-基]甲氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(AZ12312960)

将 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(0.20 g)、三乙基胺(0.133 ml)和乙酰氧基乙酰氯(0.077 ml)在二氯甲烷(2 ml)中在氩气下在室温下搅拌 30 分钟。将 2N NaOH(2 ml)和甲醇(2 ml)的溶液加至反应混合物中并在室温下继续搅拌 1 小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释并用盐水洗涤,干燥(硫酸镁)和浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化,用 5% 甲醇/乙酸乙酯洗脱,得到白色泡沫状固体的标题化合物(0.113 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.83-2.10(m, 4H), 2.14(s, 3H), 2.86(m, 1H), 3.40(m, 2H), 4.05(m, 3H), 4.25(m, 1H), 4.32(m, 1H), 4.52(t, 1H), 7.53(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺477。

实施例 39

N-环丙基-4-甲基-3-[6-{[(2R)-1-甲基吡咯烷-2-基]甲氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12304522)

将 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(2R)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉

-3(4H)-基]苯甲酰胺(0.15 g)和 38% 甲醛水溶液(0.284 ml)在甲酸(3 ml)中在 90℃下搅拌 4 小时并随后浓缩。将残余物在乙酸乙酯和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤、干燥(硫酸镁)和浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化,用 10% 甲醇/乙酸乙酯随后用 10% 甲醇/乙酸乙酯+1% 氨水溶液洗脱,得到浅黄色泡沫状固体的标题化合物(0.128 g); NMR 谱: (DMSO-d_6)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.70(m, 3H), 1.99(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.21(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.61(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.96(m, 1H), 3.99(m, 1H), 4.10(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.20(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 433。

用作起始物料的 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-[(2R)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺制备如下:

向 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-5-氟-2-硝基苯甲酰胺(3.0 g)和 (R)-(+)-1-(叔丁氧基羰基)-2-吡咯烷甲醇(2.54 g)在 DMF(45 ml)中的溶液中分批加入氢化钠(1.54 g, 在油中的 60% 分散体)(冰浴冷却)。反应物在室温下在氩气气氛下搅拌 43 小时。将反应混合物随后倒入饱和氯化铵水溶液(200 ml)中并将所得沉淀物通过过滤而收集,溶解在甲醇(10 ml)中并加入 4N HCl 的二噁烷(5 ml)溶液。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时,浓缩并从甲醇/乙酸乙酯中再沉淀,得到黄色固体的 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基-5-[(2R)-吡咯烷-2-基甲氧基]苯甲酰胺盐酸盐(3.32 g); NMR 谱: (DMSO-d_6)0.64(m, 2H), 0.75(m, 2H), 1.83(m, 1H), 1.95-2.12(m, 2H), 2.21(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.91(m, 1H), 3.30(m, 2H), 4.02(m, 1H), 4.45(m, 1H), 4.55(m, 1H), 7.37(m, 3H), 7.70(d, 1H), 8.02(s, 1H), 8.29(d, 1H), 8.49(d, 1H), 9.50(s, 1H), 10.22(s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 439。

在氩气气氛下在室温下,将 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-2-硝基-5-[(2R)-吡咯烷-2-基甲氧基]苯甲酰胺盐酸盐(3.32 g)和 10% 钨/碳(0.332 g)在乙醇(65 ml)和甲醇(40 ml)中搅拌 2 小时。将催化剂经硅藻土(Celite®)过滤而去除并将滤液在减压下浓缩。将残余物溶解在乙醇(65 ml)中并与原甲酸三乙酯(3.14 ml)和冰乙酸(0.18 ml)一起在 80℃下搅拌 1.5 小时并随后浓缩。将残余物用乙酸乙酯稀释并用饱和 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤,干燥(硫酸镁)和浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化,用 20% 甲醇/乙酸乙酯随后用 20% 甲醇/乙酸乙酯+1% 氨水溶液洗脱,得到黄色/棕色泡沫状固体的 N-环丙基-4-

甲基-3-[4-氧代-6-[(2R)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12304521)(0.763 g); NMR 谱: (DMSO_d₆)0.57(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.49(m, 1H), 1.68(m, 2H), 1.86(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.85(m, 3H), 3.44(m, 1H), 3.94(d, 2H), 7.53(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.44(d, 1H); 质谱: M+H⁺419。

实施例 40

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(1-甲基哌啶-4-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12287327)

将 N-环丙基-4-甲基-3-[6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(0.284 g)和 10% 钨/碳(0.028 g)在乙醇(6 ml)和乙酸(0.5 ml)中在氢气气氛下搅拌 24 小时。将催化剂经硅藻土(Celite®)过滤而去除并将滤液在减压下浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化, 用 10% 甲醇/乙酸乙酯+1% 氨水溶液洗脱, 得到白色泡沫状固体的标题化合物(0.140 g); NMR 谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.69(m, 2H), 1.78(m, 4H), 2.00(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.67(m, 1H), 2.88(m, 3H), 7.52(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.82(m, 2H), 7.90(d, 1H), 8.02(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: M+H⁺417。

用作起始物料的 N-环丙基-4-甲基-3-[6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺制备如下:

将 2-氨基-5-碘苯甲酸(1.0 g)、原甲酸三甲酯(0.83 ml)和乙酸(0.022 ml)在甲苯(15 ml)中的搅拌混合物加热回流 2 小时。将 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(0.65 g)加至反应混合物中并在回流下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却并用乙酸乙酯稀释。将有机溶液随后用 1N HCl 溶液、2N NaOH 溶液(×2)、盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 和浓缩, 得到黄白色固体的 N-环丙基-3-(6-碘-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺(AZ12233711)(1.22 g); NMR 谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.85(m, 1H), 7.52(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.88(s, 1H), 7.92(d, 1H), 8.20(d, 1H), 8.34(s, 1H), 8.42(d, 1H), 8.49(s, 1H); 质谱: M+H⁺446。

向包含 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环(dioxaborolan)-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(1.04 g)、碳酸钾(0.869 g)和 1,1'-二(二苯基膦基)二

茂铁-二氯化钪(II)(0.11 g)的氮冲洗烧瓶(flashed flask)中,加入 N-环丙基-3-(6-碘-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺(1.0 g)在 DMF(14 ml)中的溶液。将反应混合物在 80℃下搅拌 16 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水(5×)、盐水洗涤,干燥(硫酸镁)和浓缩。将所得固体溶解在 4N HCl 的二噁烷溶液(5 ml)和甲醇(5 ml)中并在室温下搅拌 2 小时。沉淀物通过过滤而收集并用乙酸乙酯和乙醚洗涤。通过柱色谱在硅胶柱上纯化,用 10% 甲醇/乙酸乙酯,随后用 20% 甲醇/乙酸乙酯+1% 氨水溶液洗脱,得到浅棕色固体的 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12267331)(0.393 g); NMR 谱: (DMSO_d₆)0.54(m, 2H), 0.69(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.43(m, 2H), 2.85(m, 1H), 2.94(t, 2H), 3.40(s, 2H), 6.45(s, 1H), 7.53(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.86(s, 1H), 7.90(d, 1H), 8.05(d, 1H), 8.12(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.49(d, 1H); 质谱: M+H⁺401。

在 90℃下,将 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(0.293 g)和 38% 甲醛水溶液(0.577 ml)在甲酸(6 ml)中搅拌 3.5 小时并随后浓缩。将残余物在乙酸乙酯和饱和 NaHCO₃ 水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤,干燥(硫酸镁)和浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化,用 10% 甲醇/乙酸乙酯,随后用 10% 甲醇/乙酸乙酯+1% 氨水溶液洗脱,得到白色泡沫状固体的 N-环丙基-4-甲基-3-[6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺(AZ12285777)(0.257 g); NMR 谱: (DMSO_d₆)0.55(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.59(m, 4H), 2.85(m, 1H), 3.08(s, 2H), 6.40(s, 1H), 7.52(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.06(d, 1H), 8.14(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺415。

4-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(124 g)、二(戊酰(pinacolato))二硼(106.7 g)、乙酸钾(110.3 g)、(二苯基膦)二茂铁(6.27 g)和二[(二苯基膦)二茂铁]二氯化钪(II)(8.37 g)悬浮在二噁烷(1.8 l)中并在 80℃下搅拌 18 小时。将反应混合物冷却至室温和浓缩。加入乙酸乙酯,用水洗涤,干燥(硫酸镁)和浓缩。通过柱色谱在硅胶柱上纯化,用 10% 乙酸乙酯/异己烷洗脱,得到白色固体的 4-(4,4,5, 5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂戊环(dioxaborolan)-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(93 g); NMR 谱: 1.21(s, 12H), 1.40(s, 9H), 2.08(t, 2H), 3.33(m, 2H), 3.87(s, 2H), 6.39(s, 1H);

质谱: $M+H^+$ 310。

在 -78°C 下, 在 10 分钟内, 向搅拌的 1M 二(三甲基甲硅烷基)氯化锂(lithium bis(trimethylsilyl)amide)的 THF(140 ml)溶液中滴加 4-氧代吡啶-1-羧酸叔丁酯(27.9 g)在 THF(100 ml)中的溶液。当 N-苯基三氟甲磺酰亚胺(N-phenyltrifluoromethanesulfonimide)(50 g)在 30 分钟内加入时, 将溶液在 -78°C 下再搅拌 30 分钟。将所得溶液升温至室温并搅拌 18 小时。将溶液用 2N NaOH 洗涤并将水层用乙醚萃取。将有机层合并, 干燥(硫酸钠)和浓缩, 得到油状的标题化合物(41 g)。NMR 谱: (CDCl_3)1.45(s, 9H), 2.43(m, 2H), 3.63(t, 2H), 4.05(d, 2H), 5.77(m, 1H); 质谱: $M+H^+$ 332。

实施例 41

N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-氧代喹啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(AZ12285776)

在氢气气氛下, 将 N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-氧代喹啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(0.097 g)和 10% 钨/碳(0.01 g)在乙醇(2 ml)和甲醇(0.5 ml)中搅拌 2 小时。将催化剂经硅藻土(Celite®)过滤而去除并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱在硅胶柱上纯化, 用 10% 甲醇/乙酸乙酯随后用 10% 甲醇/乙酸乙酯+1% 氨水溶液洗脱, 得到白色泡沫状固体的标题化合物(0.068 g); NMR 谱: (DMSO-d_6)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.78(m, 2H), 2.15(s, 9H), 2.23(t, 2H), 2.78(t, 2H), 2.86(m, 1H), 7.53(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.02(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.42(d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 405。

用作起始物料的 N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-氧代喹啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺制备如下:

将 N-环丙基-3-(6-碘-4-氧代喹啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺(0.213 g)、二氯二(三苯基膦)合钨(0.0084 g)、碘化铜(0.0046 g)和三乙基胺(0.334 ml)的混合物在乙腈(3 ml)和二甲基甲酰胺(0.1 ml)中在氩下搅拌 20 分钟。滴加乙腈(2 ml)中的 1-二甲基氨基-2-丙炔(0.052 ml)并将反应混合物在室温下搅拌 24 小时。在去除乙腈之后将得到的残余物溶解在乙酸乙酯中和用水($2\times$)、盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)和浓缩。通过柱色谱在离子交换柱(isolute SCX-2 柱, 来自 International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, UK)上纯

化,起始用甲醇洗涤并随后用甲醇和氨水溶液的 99: 1 混合物洗脱,在从甲醇/乙酸乙酯/乙醚中再沉淀之后,得到淡黄色固体的 N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(AZ12285770)(0.111 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.69(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.29(s, 6H), 2.85(m, 1H), 3.52(s, 2H), 7.51(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.87(s, 1H), 7.91(m, 2H), 8.18(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.43(d, 1H); 质谱: M+H⁺401。

实施例 42

(2E)-3-(3-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)丙烯酸甲酯(AZ12285742)

在氩气氛下,将乙酸钨(0.02 g)和三苯基膦(0.038 g)加至 N-环丙基-3-(6-碘-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-4-甲基苯甲酰胺(0.20 g),丙烯酸甲酯(0.4 ml)和三乙基胺(0.63 ml)在无水的四氢呋喃(15 ml)中的搅拌混合物中。混合物被加热至 60℃并搅拌 2 小时。将反应混合物蒸发,溶解在乙酸乙酯(100 ml)中并用水(100 ml)和盐水(100 ml)洗涤。将有机相干燥(硫酸镁)和蒸发并将残余物通过柱色谱在硅胶柱上纯化,起始使用异己烷并随后用异己烷和乙酸乙酯的 1: 1 混合物作为洗脱剂。这样得到标题化合物(0.14 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.57(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.86(m, 1H), 3.76(s, 3H), 6.80(d, 1H), 7.55(m, 2H), 7.63(m, 1H), 7.86(m, 2H), 8.31(m, 1H), 8.37(s, 1H), 8.45(m, 2H); 质谱: M+H⁺404。

实施例 43

N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺(AZ12228137)

将原甲酸三乙酯(0.15 ml)加至 3-[(2-氨基苯甲酰基)氨基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(0.093 g)和冰乙酸(0.017 ml)在乙醇(10 ml)中的搅拌混合物中。混合物被加热至 80℃并搅拌 16 小时。将反应混合物蒸发,溶解在乙酸乙酯(50 ml)中并用饱和 NaHCO₃ 溶液(100 ml)洗涤。将有机相用硫酸镁干燥,过滤,随后在真空中浓缩到硅胶(0.1 g)上。残余物通过柱色谱(isolute silica 20g 柱,来自 International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, UK)纯化,使用 10% 异丙醇/异己烷至 50% 异丙醇/异己烷的梯度洗脱,得到白色

固体的标题化合物(0.062 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.68(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.84(m, 1H), 7.52(d, 1H), 7.62(t, 1H), 7.78(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.89(m, 2H), 8.21(m, 1H), 8.30(s, 1H), 8.41(d, 1H); 质谱: M+H⁺320。

用作起始物料的 3-[(2-氨基苯甲酰基)氨基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺制备如下:

在室温下向 2-硝基苯甲酸(0.903 g)在无水二氯甲烷(20 ml)中的搅拌溶液中加入草酰氯(0.52 ml)。将混合物搅拌 2 小时并随后浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷(20 ml)中, 加入 N,N-二异丙基乙基胺(2.82 ml)和 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(1.03 g)并将反应物搅拌 2 小时并随后浓缩。将残余物在乙酸乙酯(200 ml)和 2N HCl(150 ml)之间分配。将乙酸乙酯层用 1N NaOH 溶液(100 ml)、水/盐水(150 ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)和浓缩, 得到黄色固体的 N-环丙基-4-甲基-3-[(2-硝基苯甲酰基)氨基]苯甲酰胺(1.52 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.68(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.85(m, 1H), 7.31(d, 1H), 7.61(m, 1H), 7.72 至 7.88(m, 3H), 7.89(d, 1H), 8.13(m, 1H), 8.40(d, 1H), 10.21(s, 1H); 质谱: M+H⁺340。

将乙酸镍四水合物(0.119 g)加至 Amerlite IRA-400 树脂上的硼氢化物(Borohydride)(8.96 g)在甲醇(90 ml)中的悬浮液中。放出气体且将树脂从浅金色变成黑色。在 1 分钟之后, 将 N-环丙基-4-甲基-3-[(2-硝基苯甲酰基)氨基]苯甲酰胺(1.52 g)一次加入并将混合物在室温下搅拌。在 1 小时后, 将反应经硅藻土(Celite®)过滤并将滤液浓缩到硅胶(2.0 g)上。通过柱色谱(isolute silica 50g 柱, 来自 International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK)纯化, 使用 0% 异丙醇/异己烷至 50% 异丙醇/异己烷的梯度洗脱, 得到白色固体的 3-[(2-氨基苯甲酰基)氨基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(0.159 g); NMR 谱: (DMSO-d₆)0.58(m, 2H), 0.69(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.85(m, 1H), 6.40(s, 2H), 6.59(t, 1H), 6.76(d, 1H), 7.21(t, 1H), 7.33(d, 1H), 7.63(m, 1H), 7.72(d, 1H), 7.78(d, 1H), 8.36(d, 1H), 9.70(d, 1H); 质谱: M+H⁺310。

实施例 44

N-环丙基-3-[6-{[2-(二甲基氨基)乙基]磺酰基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-

基]-4-甲基苯甲酰胺(AZ12319268)

将对甲苯磺酰基咪唑(0.264 mg)加入 N-环丙基-4-甲基-3-(4-氧代-6-硫代吗啡(thiomorphin)-4-基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酰胺(0.2 g)、过氧化氢(30%水溶液)(2.38 ml)和 2N NaOH(0.595 ml)在甲醇(10 ml)中的搅拌混合物中。混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物用 1N HCl 酸化并通过柱色谱在离子交换柱(isolute SCX 柱, 来自 International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK)上纯化, 起始使用甲醇并随后使用甲醇和氨水溶液的 99: 1 混合物洗脱。将包含产物的级分合并并蒸发, 然后将残余物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。将有机萃取物合并, 干燥(硫酸镁), 浓缩并将残余物用乙酸乙酯和二氯甲烷研制。将所得固体过滤并在 40℃ 下真空干燥。这样得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.69(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.48(s, 6H), 2.84(m, 1H), 4.05(m, 2H), 4.34(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.90(m, 3H), 8.23(d, 1H), 8.45(m, 2H); 质谱: M+Na⁺478。

实施例 45

N-环丙基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐

在室温下向 N-环丙基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(0.010 g)在乙酸乙酯(0.5 ml)中的搅拌溶液中加入 4N HCl 的二噁烷(0.0056 ml)溶液。混合物在室温下再搅拌 30 分钟。将反应混合物蒸发, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.55(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.24(m, 6H), 2.13(s, 3H), 2.85(m, 1H), 3.00-3.50(m, 9H), 7.53(m, 2H), 7.69(m, 2H), 7.84(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.12(s, 1H), 8.46(d, 1H), 10.80(br, 1H)。

实施例 46

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺盐酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法, 将 4N HCl 的二噁烷溶液与 N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺反应, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.57(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.82(d, 3H), 2.87(m, 1H), 3.22(m, 4H), 3.52(d, 2H), 4.01(m, 2H),

7.53(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.70(m, 2H), 7.85(s, 1H), 7.92(m, 1H), 8.17(s, 1H), 8.48(d, 1H), 11.05(s, 1H)。

实施例 47

N-环丙基-3-[6-{[(3S)-1-异丙基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法, 将 4N HCl 的二噁烷溶液与 N-环丙基-3-[6-{[(3S)-1-异丙基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺反应, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.55(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.30(m, 6H), 2.13(s, 3H), 2.24(m, 1H), 2.86(m, 1H), 3.28-3.70(m, 6H), 5.38(m, 1H), 7.55(m, 2H), 7.64(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.93(d, 1H), 8.22(s, 1H), 8.48(m, 1H), 11.76(br, 0.5H), 11.40(br, 0.5H)。

实施例 48

N-环丙基-3-[6-{[2-(二甲基氨基)乙基]硫基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法, 将二噁烷中的 4N HCl 与 N-环丙基-3-[6-{[2-(二甲基氨基)乙基]硫基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺反应, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.58(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.70(s, 6H), 2.85(m, 1H), 3.14(t, 2H), 3.45(m, 2H), 7.53(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.95(d, 1H), 8.12(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.50(d, 1H), 10.65(br s, 1H)

实施例 49

N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法, 将二噁烷中的 4N HCl 与 N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺反应, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.00(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.60(s, 6H), 2.80-2.93(m, 5H), 7.53(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.08(s, 1H), 8.29(s, 1H),

8.48(d, 1H)

实施例 50

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺盐酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法, 将在二噁烷中的 4N HCl 与 N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺反应, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.57(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.40(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.80(m, 4H), 2.14(s, 3H), 2.86(m, 1H), 3.02(m, 2H), 3.52(m, 4H), 4.60(m, 2H), 7.53(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.86(s, 1H), 7.92(d, 1H), 8.24(s, 1H), 8.49(d, 1H), 10.69(br s, 1H)。

实施例 51

N-环丙基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺甲磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法, 将 1N 甲磺酸的乙酸乙酯溶液与 N-环丙基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺反应, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.30(d, 6H), 2.14(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.85(m, 1H), 3.10-3.28(m, 4H), 3.55(m, 3H), 4.07(m, 2H), 7.53(d, 1H), 7.57(s, 1H), 7.71(m, 2H), 7.82(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.18(s, 1H), 8.44(d, 1H), 9.40(br s, 1H)。

实施例 52

N-环丙基-3-[6-{[(3S)-1-异丙基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺甲磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法, 将 1N 甲磺酸的乙酸乙酯溶液与 N-环丙基-3-[6-{[(3S)-1-异丙基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺反应, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO-d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.30(m, 6H), 2.14(s, 3H), 2.26(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.85(m, 1H), 3.27-4.00(m, 6H), 5.38(m, 1H), 7.54(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.63(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.23(s, 1H), 8.45(m, 1H), 9.95(br

d, 1H)。

实施例 53

N-环丙基-3-[6-{[2-(二甲基氨基)乙基]硫基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺甲磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法, 将 1N 甲磺酸的乙酸乙酯溶液与 N-环丙基-3-[6-{[2-(二甲基氨基)乙基]硫基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺反应, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.85(m, 7H), 3.32(m, 2H), 3.45(m, 2H), 7.53(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.90-7.97(m, 2H), 8.17(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.47(d, 1H), 9.50(br s, 1H)。

实施例 54

N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺甲磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法, 将 1N 甲磺酸的乙酸乙酯溶液与 N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺反应, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.01(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.80(s, 6H), 2.83(m, 3H), 3.10(m, 2H), 7.53(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.82(m, 2H), 7.91(d, 1H), 8.10(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.45(d, 1H), 9.31(br s, 1H)。

实施例 55

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺甲磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法, 将 1N 甲磺酸的乙酸乙酯溶液与 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺反应, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.40(m, 1H), 1.70(m, 3H), 1.83(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.85(m, 1H), 3.02(m, 2H), 3.54(m, 4H), 4.51(m, 2H), 7.53(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.23(s, 1H), 8.45(d, 1H),

9.33(br s, 1H)。

实施例 56

N-环丙基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺二甲磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法,将 2 当量的 1N 甲磺酸的乙酸乙酯溶液与 N-环丙基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺反应,得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.15(m, 6H), 1.92(s, 1H), 2.14(s, 3H), 2.32(s, 6H), 2.54(m, 4H), 2.87(m, 1H), 2.99(m, 1H), 3.18(m, 4H), 4.06(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.67(s, 2H), 7.82(d, 1H), 7.91(m, 1H), 8.11(s, 1H), 8.44(d, 1H)。

实施例 57

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺二甲磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法,将 2 当量的 1N 甲磺酸的乙酸乙酯溶液与 N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺反应,得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.13(s, 1H), 2.40(s, 6H), 2.87(m, 1H), 2.89(d, 3H), 3.10-3.30(m, 4H), 3.58(m, 2H), 4.05(m, 2H), 7.52(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.71(m, 2H), 7.84(s, 1H), 7.91(m, 1H), 8.22(s, 1H), 8.47(d, 1H), 9.74(s, 1H)。

实施例 58

N-环丙基-3-[6-{{[(3S)-1-异丙基吡咯烷-3-基]氧基}}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺二甲磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法,将 2 当量的 1N 甲磺酸的乙酸乙酯溶液与 N-环丙基-3-[6-{{[(3S)-1-异丙基吡咯烷-3-基]氧基}}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺反应,得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.62(m, 2H), 0.76(m, 2H), 1.36(m, 6H), 2.20(s, 3H), 2.47(s, 6H), 2.91(m, 3H), 3.33-4.01(m, 6H), 5.44(m, 1H), 7.58-7.66(m, 2H), 7.70(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.90(m, 1H), 7.97(m, 1H), 8.32(s, 1H), 8.51(d, 1H), 10.05(m, 1H)。

实施例 59

N-环丙基-3-[6-{[2-(二甲基氨基)乙基]硫基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺二甲磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法,将乙酸乙酯中的 2 当量的 1N 甲磺酸与 N-环丙基-3-[6-{[2-(二甲基氨基)乙基]硫基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺反应,得到标题化合物;NMR 谱: (DMSO_d₆)0.62(m, 2H), 0.76(m, 2H), 2.21(s, 3H), 2.47(s, 6H), 2.89(d, 6H), 2.93(m, 1H), 3.37(m, 2H), 3.52(m, 2H), 7.60(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.99(m, 2H), 8.20(d, 1H), 8.40(s, 1H), 8.52(d, 1H), 9.58(s, 1H)。

实施例 60

N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺二甲磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法,将 2 当量的 1N 甲磺酸的乙酸乙酯溶液与 N-环丙基-3-[6-[3-(二甲基氨基)丙基]-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺反应,得到标题化合物;NMR 谱: (DMSO_d₆)0.57(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.91(s, 2H), 2.15(s, 3H), 2.40(s, 6H), 2.80(d, 6H), 2.82-2.90(m, 3H), 3.10(m, 2H), 7.54(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.83(m, 2H), 7.92(m, 1H), 8.10(d, 1H), 8.31(s, 1H), 8.46(d, 1H), 9.35(s, 1H)。

实施例 61

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺二甲磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法,将 2 当量的 1N 甲磺酸的乙酸乙酯溶液与 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺反应,得到标题化合物;NMR 谱: (DMSO_d₆)0.57(m, 2H), 0.71(m, 2H), 1.56(s, 2H), 1.76(s, 4H), 2.14(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.86(m, 1H), 3.09(m, 2H), 3.31(m, 4H), 4.44(s, 2H), 7.56(m, 2H), 7.67(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.91(d, 1H), 8.22(s, 1H), 8.45(d, 1H)。

实施例 62

N-环丙基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺 4-甲苯磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法, 将 0.1N 的 4-甲苯磺酸的乙酸乙酯溶液与 N-环丙基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺反应, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.57(m, 2H), 0.71(m, 2H), 1.32(d, 6H), 2.14(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.86(m, 1H), 3.11(m, 2H), 3.22(m, 2H), 3.53-3.63(m, 3H), 4.09(m, 2H), 7.11(d, 2H), 7.49(d, 2H), 7.54(d, 1H), 7.58(s, 1H), 7.72(m, 2H), 7.83(d, 1H), 7.91(m, 1H), 8.17(s, 1H), 8.45(d, 1H), 9.31(s, 1H)。

实施例 63

N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺 4-甲苯磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法, 将 0.1N 的 4-甲苯磺酸的乙酸乙酯溶液与 N-环丙基-4-甲基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺反应, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.56(m, 2H), 0.70(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.85(m, 1H), 2.89(s, 3H), 3.08(m, 2H), 3.20(m, 2H), 3.56(m, 2H), 4.04(m, 2H), 7.12(d, 2H), 7.48(d, 2H), 7.52-7.59(m, 2H), 7.71(m, 2H), 7.83(d, 1H), 7.91(m, 1H), 8.16(s, 1H), 8.49(d, 1H), 9.64(s, 1H)。

实施例 64

N-环丙基-3-[6-{[(3S)-1-异丙基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺 4-甲苯磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法, 将 0.1N 的 4-甲苯磺酸的乙酸乙酯溶液与 N-环丙基-3-[6-{[(3S)-1-异丙基吡咯烷-3-基]氧基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺反应, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.57(m, 2H), 0.70(m, 2H), 1.29(m, 6H), 2.15(s, 3H), 2.29(m, 4H), 2.86(m, 1H), 3.30(m, 2H), 3.51(m, 2H), 3.71(m, 2H), 5.38(m, 1H), 7.12(d, 2H), 7.49(d, 2H), 7.55(m, 2H), 7.64(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.84(m, 1H), 7.92(m, 1H),

8.25(s, 1H), 8.45(d, 1H), 9.88(d, 1H)。

实施例 65

N-环丙基-3-[6-{[2-(二甲基氨基)乙基]硫基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺 4-甲苯磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法, 将 0.1N 的 4-甲苯磺酸的乙酸乙酯溶液与 N-环丙基-3-[6-{[2-(二甲基氨基)乙基]硫基}-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基]-4-甲基苯甲酰胺反应, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.57(m, 2H), 0.71(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.83(s, 6H), 2.87(m, 1H), 3.28(m, 2H), 3.46(m, 2H), 7.11(d, 2H), 7.49(d, 2H), 7.54(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.93(m, 2H), 8.15(d, 1H), 8.32(s, 1H), 8.46(d, 1H), 9.45(s, 1H)。

实施例 66

N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺 4-甲苯磺酸盐

使用类似于实施例 45 所述的方法, 将 0.1N 的 4-甲苯磺酸的乙酸乙酯溶液与 N-环丙基-4-甲基-3-[4-氧代-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)喹唑啉-3(4H)-基]苯甲酰胺反应, 得到标题化合物; NMR 谱: (DMSO_d₆)0.57(m, 2H), 0.71(m, 2H), 1.41(m, 1H), 1.71(m, 3H), 1.84(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.87(m, 1H), 3.05(m, 2H), 3.56(m, 4H), 4.51(m, 2H), 7.11(d, 2H), 7.49(d, 2H), 7.56(m, 2H), 7.69(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.92(m, 1H), 8.24(s, 1H), 8.46(d, 1H), 9.27(s, 1H)。