

[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 200580047598.9

[51] Int. Cl.

C07D 265/24 (2006.01)

C07C 255/50 (2006.01)

C07C 271/40 (2006.01)

C07D 239/91 (2006.01)

C07D 239/94 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 1 月 23 日

[11] 公开号 CN 101111487A

[22] 申请日 2005.12.15

[21] 申请号 200580047598.9

[30] 优先权

[32] 2004.12.17 [33] US [31] 60/637,278

[86] 国际申请 PCT/US2005/045506 2005.12.15

[87] 国际公布 WO2006/066044 英 2006.6.22

[85] 进入国家阶段日期 2007.8.1

[71] 申请人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

[72] 发明人 R·A·希尔瓦 A·琼斯

T·A·布莱斯

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 李华英

权利要求书 29 页 说明书 53 页

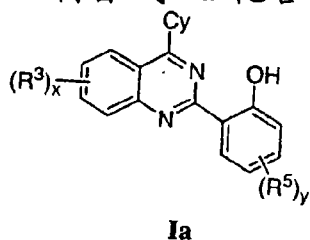
[54] 发明名称

生产 4-氨基喹唑啉的方法

[57] 摘要

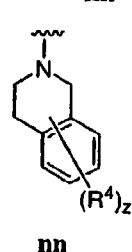
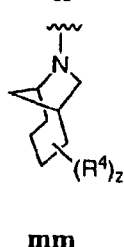
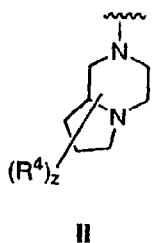
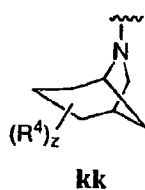
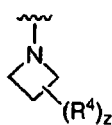
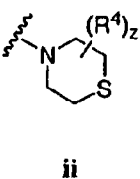
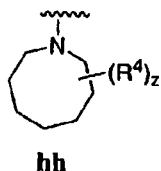
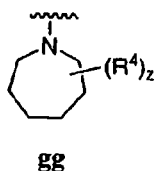
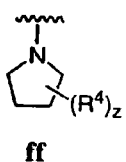
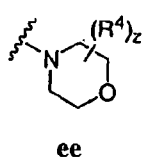
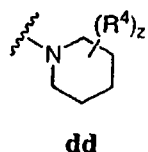
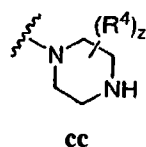
本发明涉及制备式 I 化合物或其适合的盐的方法，它们可用作电压-门控钠通道和钙通道的抑制剂。本发明也涉及制备与之相关中间体的方法。

1. 制备式 Ia 化合物或其适合的盐的方法:



其中:

Cy 是选自如下的环:



并且 Cy 可选地在 一个或多个可取代的碳、氮或硫原子上被 z 次独立出现的 $-R^4$ 取代;

每个 z 独立地是 0 - 5;

每个 R^4 独立地是 卤素、 CN 、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$, 或者可选被取代的基团, 选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、

杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；

x 是 0 - 4；

每个 R³ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；

y 是 0 - 5；

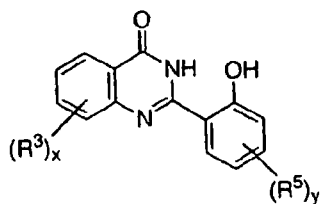
每个 R⁵ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂N(R')₂、-OCOR'、-COR'、-CO₂R'、-OCON(R')₂、-NR'SO₂R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-OP(O)₂OR'、-P(O)₂OR'、-PO(R')₂、-OPO(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C₁₋₆脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

包括如下步骤：

(a) 提供式 II 化合物：



II

或其适合的盐；

其中:

x 是 0 - 4;

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基;

y 是 0 - 5;

每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基; 和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环; 或者:

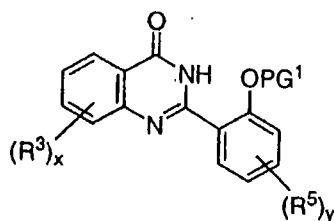
两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环;

和

(b) 转化所述式 II 化合物或其适合的盐为式 Ia 化合物或其适合的盐。

2. 根据权利要求 1 的方法，进一步包括如下步骤:

(a) 用适合的羟基保护基团保护化合物 II 的羟基，生成式 IIa 化合物:



IIa

或其适合的盐；

其中：

PG¹ 是适合的羟基保护基团；

x 是 0 - 4；

每个 R³ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆ 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆ 烷基、杂芳基 C₁-C₆ 烷基、环脂族基 C₁-C₆ 烷基或杂环脂族基 C₁-C₆ 烷基；

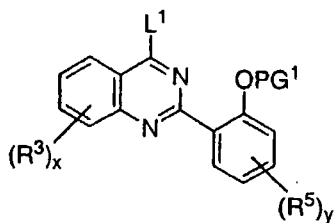
y 是 0 - 5；

每个 R⁵ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂N(R')₂、-OCOR'、-COR'、-CO₂R'、-OCON(R')₂、-NR'SO₂R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-OP(O)₂OR'、-P(O)₂OR'、-PO(R')₂、-OPO(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆ 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆ 烷基、杂芳基 C₁-C₆ 烷基、环脂族基 C₁-C₆ 烷基或杂环脂族基 C₁-C₆ 烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C₁₋₆ 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

(b) 转化式 IIa 化合物或其适合的盐的酮基团为适合的离去基团，生成式 IIb 化合物：



IIb

或其适合的盐；

其中：

PG¹是适合的羟基保护基团；

L¹是适合的离去基团；

x 是 0 - 4；

每个 R³独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；

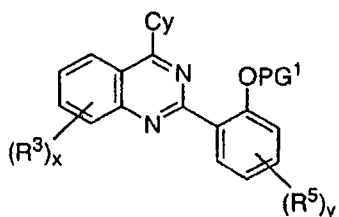
y 是 0 - 5；

每个 R⁵独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂N(R')₂、-OCOR'、-COR'、-CO₂R'、-OCON(R')₂、-NR'SO₂R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-OP(O)₂OR'、-P(O)₂OR'、-PO(R')₂、-OPO(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；和

每次出现的 R'独立地是氢或者可选被取代的 C₁₋₆脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R'与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

(c) 用适合的 Cy 部分置换所述适合的离去基团，生成式 IIc 化合物：



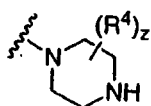
IIc

或其适合的盐；

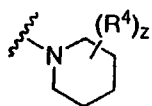
其中：

PG¹ 是适合的羟基保护基团；

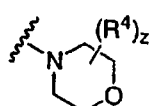
Cy 是选自如下的环：



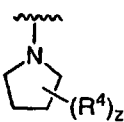
cc



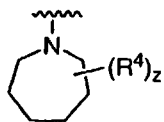
dd



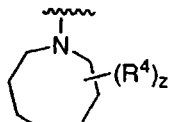
ee



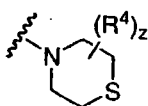
ff



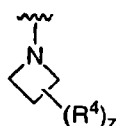
gg



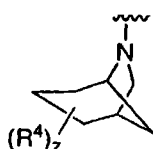
hh



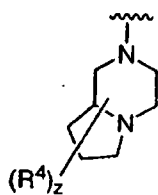
ii



jj



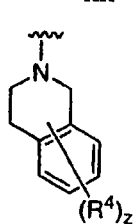
kk



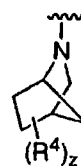
ll



mm



nn



oo

并且 Cy 可选地在一个或多个可取代的碳、氮或硫原子上被 z 次独立出现的 -R⁴ 取代；

每个 z 独立地是 0 - 5；

每个 R⁴ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆ 脂族基、芳基、

杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；

x 是 0 - 4；

每个 R³ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；

y 是 0 - 5；

每个 R⁵ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂N(R')₂、-OCOR'、-COR'、-CO₂R'、-OCON(R')₂、-NR'SO₂R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-OP(O)₂OR'、-P(O)₂OR'、-PO(R')₂、-OPO(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C₁₋₆ 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

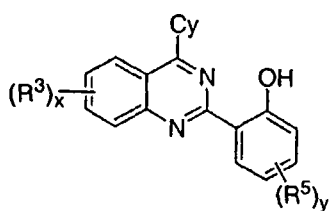
两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

和

(d) 除去适合的羟基保护基团，生成式 Ia 化合物。

3. 根据权利要求 2 的方法，其中所述方法进一步包括生成式 Ia 化合物的盐的步骤。

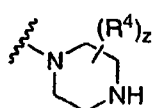
4. 制备式 Ia 化合物或其适合的盐的方法：



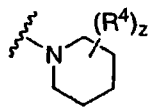
Ia

其中：

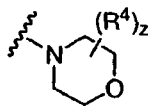
Cy 是选自如下的环：



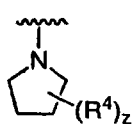
cc



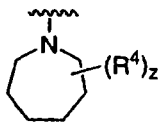
dd



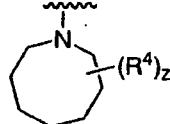
ee



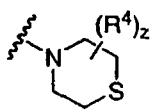
ff



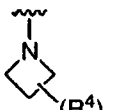
gg



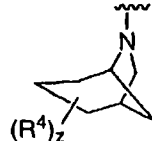
hh



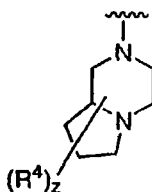
ii



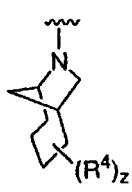
jj



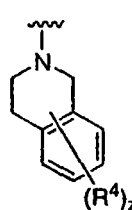
kk



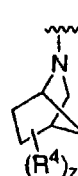
ll



mm



nn



oo

并且 Cy 可选地在 一个或多个可取代的碳、氮或硫原子上被 z 次独立出现的 $-R^1$ 取代；

每个 z 独立地是 0 - 5；

每个 R^1 独立地是 卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R^1)_2$ 、 $-CH_2N(R^1)_2$ 、 $-OR^1$ 、 $-CH_2OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-CH_2SR^1$ 、 $-COOR^1$ 、 $-NRCOR^1$ 、 $-CON(R^1)_2$ 、 $-OCON(R^1)_2$ 、 COR^1 、 $-NHCOOR^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2N(R^1)_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基；

x 是 0 - 4;

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基；

y 是 0 - 5;

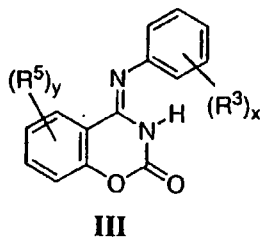
每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

包括如下步骤：

(a) 提供式 III 化合物：



或其适合的盐；

其中：

x 是 0 - 4;

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基；

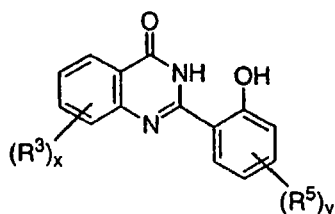
y 是 0 - 5；

每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

(b) 转化所述式 III 化合物或其适合的盐为式 II 化合物：



II

或其适合的盐；

其中：

x 是 0 - 4；

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、

$-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基；

y 是 $0-5$ ；

每个 R' 独立地是卤素、 CN 、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OCOR}'$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{PO}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OPO}(\text{R}')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 $0-3$ 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 $3-8$ 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 $0-5$ 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 $8-12$ 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

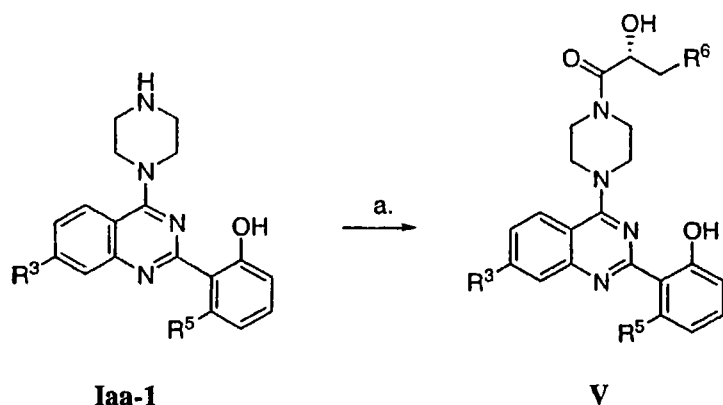
两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 $0-4$ 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 $3-12$ 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

和

(c) 转化所述式 II 化合物或其适合的盐为式 Ia 化合物或其适合的盐。

5. 根据权利要求 4 的方法，其中式 III 化合物向式 II 化合物的转化步骤 (b) 受到加热的影响。

6. 根据权利要求 4 的方法，从式 Iaa-1 化合物制备式 V 化合物：



包括如下附加步骤:

(a) 使式 Iaa-1 化合物与异己酸 (R) 在适合的酰胺偶联条件下反应;

其中 R⁶ 是异丙基或叔丁基, R³ 是甲基或氢, R⁵ 是氟或氢。

7. 根据权利要求 6 的方法, 其中所述方法进一步包括生成式 V 化合物的盐的步骤。

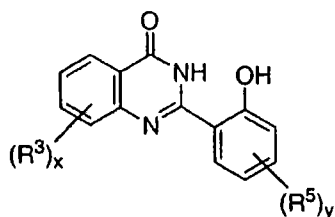
8. 根据权利要求 6 或 7 的方法, 其中 R⁶ 是异丙基, R³ 是甲基, R⁵ 是氢。

9. 根据权利要求 6 或 7 的方法, 其中 R⁶ 是叔丁基, R³ 是甲基, R⁵ 是氢。

10. 根据权利要求 6 或 7 的方法, 其中 R⁶ 是异丙基, R³ 是氢, R⁵ 是氢。

11. 根据权利要求 6 或 7 的方法, 其中 R⁶ 是叔丁基, R³ 是甲基, R⁵ 是氟。

12. 式 II 化合物:



II

或其适合的盐；

其中：

x 是 0 - 4；

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基；

y 是 0 - 5；

每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

其条件是下列化合物排除在外：

甘氨酸， N -[2-[2-[6-[双(羧甲基)氨基]-2,3-二氟苯氧基]乙氧基]-4-(3,4-二氢-4-氧代-2-喹唑啉基)-5-羟基苯基]- N -(羧甲基)-，四

钾盐；

甘氨酸，N-[2-[2-[2-[双(羧甲基)氨基]-5-(1,4-二氢-4-氧代-2-喹唑啉基)-4-羟基苯氧基]乙氧基]-4-氟苯基]-N-(羧甲基)-，四钾盐；

甘氨酸，N-[2-[2-[2-[双(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基]-5-(1,4-二氢-4-氧代-2-喹唑啉基)-4-羟基苯氧基]乙氧基]-4-氟苯基]-N-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-，甲基酯；

甘氨酸，N-[2-[2-[6-[双(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基]-2,3-二氟苯氧基]乙氧基]-4-(3,4-二氢-4-氧代-2-喹唑啉基)-5-羟基苯基]-N-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-，甲基酯；

甘氨酸，N-[2-[2-[2-[双(羧甲基)氨基]-5-(1,4-二氢-4-氧代-2-喹唑啉基)-4-羟基苯氧基]乙氧基]-4-甲基苯基]-N-(羧甲基)-；

甘氨酸，N-[2-[2-[2-[双(羧甲基)氨基]-5-(1,4-二氢-4-氧代-2-喹唑啉基)-4-羟基苯氧基]乙氧基]-4-氟苯基]-N-(羧甲基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，6-氨基-2-(2-羟基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2-羟基苯基)-6-硝基-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2-羟基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，6-氯-2-(5-氯-2-羟基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，6-丁基-2-(5-丁基-2-羟基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，6-溴-2-(5-溴-2-羟基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2-羟基-5-戊基苯基)-6-戊基-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2-羟基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，6-氯-2-(2-羟基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2-羟基苯基)-6-甲基-；

4(1H)-喹唑啉酮，6-氯-2-(5-氯-2-羟基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2-羟基苯基)-6-碘-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(5-氯-2-羟基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，6-氯-2-(2-羟基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2-羟基苯基)-6-硝基-；

- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(5-氯-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-5-硝基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-5-硝基苯基)-6-硝基-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(2-羟基-5-硝基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(3-氯-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(3-氯-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-[5-(1,1-二甲基乙基)-2-羟基苯基]-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(4-羟基[1,1'-联苯]-3-基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(4-氯-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-3-甲基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 8-溴-2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6,8-二溴-2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(4-乙氧基-2-羟基苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(2-羟基-间-甲苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-间-甲苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-6-硝基-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(5-氯-2-羟基苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-5-碘苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(2-羟基-5-碘苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-5-碘苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(5-溴-2-羟基苯基)-6-氯-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(5-溴-2-羟基苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(4-乙氧基-2-羟基苯基)-;

- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(4-乙氧基-2-羟基苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(2,4-二羟基苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(2,4-二羟基苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-3-联苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(2,5-二羟基苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(2,5-二羟基苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(2,5-二羟基苯基)-6-硝基-;
- [2-{2-[2-(羧甲基-氨基)-5-甲基-苯氧基]-乙氧基}-5-羟基-4-(4-羟基-喹唑啉-2-基)-苯基氨基]-乙酸; 和
- [2-{2-[6-(羧甲基-氨基)-2,3-二氟-苯氧基]-乙氧基}-5-羟基-4-(4-羟基-喹唑啉-2-基)-苯基氨基]-乙酸。

13. 根据权利要求 12 的化合物, 其中:

x 是 1 或 2;

每个 R^3 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCOCH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$, 或者可选被取代的基团, 选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基;

y 是 0-4; 和

每个 R^5 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(CH_3)_2$ 、 $-OCOC(CH_3)_3$ 、 $-OCOCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、4- CH_3 -哌嗪-1-基、 $OCOCH(CH_3)_2$ 、 OCO (环戊基)、 $-COCH_3$ 、可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基。

14. 根据权利要求 13 的化合物, 其中:

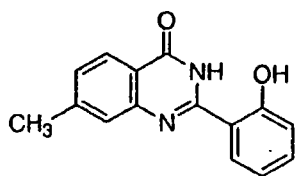
x 是 1;

每个 R^3 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-OH$ 或 $-OCH_3$;

y 是 0 或 1; 和

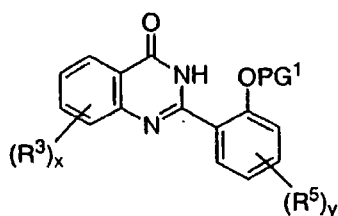
每个 R^5 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、Me、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(CH_3)_2$ 。

15. 根据权利要求 14 的化合物, 其中所述化合物是化合物 II-1 或其适合的盐:



II-1.

16. 式 IIa 化合物:



IIa

或其适合的盐;

其中:

PG^1 是适合的羟基保护基团;

x 是 0 - 4;

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$, 或者可选被取代的基团, 选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基;

y 是 0 - 5;

每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

其条件是下列化合物排除在外：

4(1H)-喹唑啉酮，6-氯-2-[5-氯-2-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯基]-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2-甲氧基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2,4-二甲氧基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2,3-二甲氧基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2,5-二甲氧基苯基)-；

苯甲酸，4-[(氨基亚氨基甲基)氨基]-，2-(1,4-二氢-4-氧代-2-喹唑啉基)苯基酯，单盐酸盐；

4(1H)-喹唑啉酮，2-[2-(乙酰氧基)苯基]-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2-甲氧基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2-甲氧基苯基)-7-(三氟甲基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-[2-(乙酰氧基)-5-氯苯基]-6-氯-；

6-喹唑啉羧酸，2-(2,3-二甲氧基苯基)-1,4-二氢-4-氧代-；

6-喹唑啉羧酸，2-(5-乙氧基-2-甲氧基苯基)-1,4-二氢-4-；

6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-[2-甲氧基-5-(2-丙烯氧基)苯基]-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-[2-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 2-[5-(2-乙氧基乙氧基)-2-甲氧基苯基]-1,4-二氢-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 2-(3-乙氧基-2-甲氧基苯基)-1,4-二氢-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-(2-甲氧基苯基)-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-4-氧代-2-[2-(2-丙烯氧基)苯基]-;

6-喹唑啉羧酸, 2-[2-(2-乙氧基乙氧基)苯基]-1,4-二氢-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 2-(2,3-二甲氧基苯基)-1,4-二氢-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 2-[2-(2-乙氧基乙氧基)-3-甲氧基苯基]-1,4-二氢-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-(2-甲氧基苯基)-4-氧代-, 甲基酯;

4(1H)-喹唑啉酮, 6,7,8-三甲氧基-2-(2,3,4-三甲氧基苯基)-;

碳酸, 乙基酯, 与 2-(邻-羟基苯基)-4(3H)-喹唑啉酮的酯;

4(3H)-喹唑啉酮, 6-丁基-2-(邻-甲氧基苯基)-;

4(1H)-喹唑啉酮, 2-(3,5-二溴-2-甲氧基苯基)-; 和

2-(2'-乙酰氧基苯基)-4(3H)-喹唑啉酮。

17. 根据权利要求 16 的化合物, 其中:

x 是 1 或 2; 和

每个 R³ 独立地是 Cl、Br、F、CF₃、-OCF₃、Me、Et、CN、-COOH、-NH₂、-N(CH₃)₂、-N(Et)₂、-N(iPr)₂、-O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、

-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-NHCOCH(CH₃)₂、-SO₂NH₂、-CONH(环丙基)、-CONHCH₃、-CONHCH₂CH₃，或者可选被取代的基团，选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。

18. 根据权利要求 17 的化合物，其中：

x 是 1；和

R³ 是 Cl、Br、F、CF₃、-OCF₃、Me、Et、CN、-COOH、-OH 或 -OCH₃。

19. 根据权利要求 18 的化合物，其中：

y 是 0-4；和

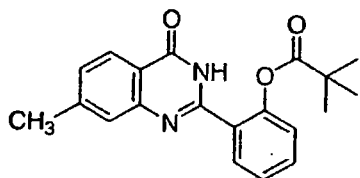
每个 R⁵ 独立地是 Cl、Br、F、CF₃、Me、Et、CN、-COOH、-NH₂、-N(CH₃)₂、-N(Et)₂、-N(iPr)₂、-O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHC(CH₃)₂、-OCOC(CH₃)₃、-OCOCH₂C(CH₃)₃、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂、4-CH₃-哌嗪-1-基、OCOCH(CH₃)₂、OCO(环戊基)、-COCH₃、可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基。

20. 根据权利要求 19 的化合物，其中：

y 是 0 或 1；和

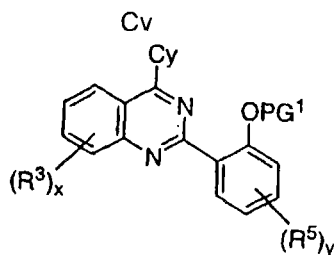
R⁵ 是 Cl、Br、F、CF₃、Me、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHC(CH₃)₂。

21. 根据权利要求 16 的化合物，其中所述化合物是化合物 IIa-1 或其适合的盐：



IIa-1.

22. 式 IIc 化合物：



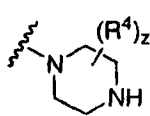
IIc

或其适合的盐;

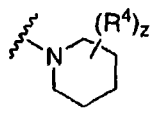
其中:

PG¹ 是适合的羟基保护基团;

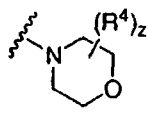
Cy 是选自如下的环:



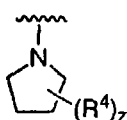
cc



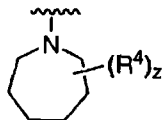
dd



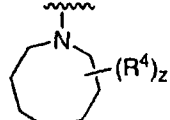
ee



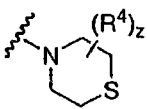
ff



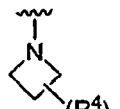
gg



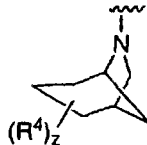
hh



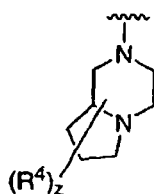
ii



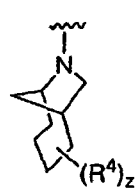
jj



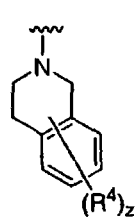
kk



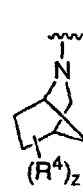
ll



mm



nn



oo

并且 Cy 可选地在 一个或多个可取代的碳、氮或硫原子上被 z 次独立出现的 -R⁴ 取代;

每个 z 独立地是 0 - 5;

每个 R⁴ 独立地是 卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂, 或者可选被取代的基团, 选自 C₁-C₆ 脂族基、芳基、

杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；

x 是 0 - 4；

每个 R³独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；

y 是 0 - 5；

每个 R⁵独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂N(R')₂、-OCOR'、-COR'、-CO₂R'、-OCON(R')₂、-NR'SO₂R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-OP(O)₂OR'、-P(O)₂OR'、-PO(R')₂、-OPO(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；和

每次出现的 R'独立地是氢或者可选被取代的 C₁₋₆脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R'与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

其条件是下列化合物排除在外：

喹唑啉，2-(2-甲氧基苯基)-4-(1-吡咯烷基)-；

喹唑啉，6-溴-2-(2-甲氧基苯基)-4-(4-吗啉基)-；

喹唑啉，6,8-二氯-2-(2-甲氧基苯基)-4-(4-吗啉基)-；

喹唑啉，6-溴-2-(2-甲氧基苯基)-4-(1-吡咯烷基)-；

喹唑啉，6,8-二氯-2-(2-甲氧基苯基)-4-(1-吡咯烷基)-；

喹唑啉，2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲氧基-4-(4-吗啉基)-；

- 喹唑啉, 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-(4-甲基-1-哌啶基)-7-(三氟甲基)-;
- 环丙烷羧酸, 3-氟-2-[7-甲基-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-喹唑啉基]苯基酯;
- 丙酸, 2-甲基-, 3-氟-2-[7-甲基-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-喹唑啉基]苯基酯;
- 丁酸, 3-甲基-, 3-氟-2-[7-甲基-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-喹唑啉基]苯基酯;
- 环戊烷羧酸, 3-氟-2-[7-甲基-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-喹唑啉基]苯基酯;
- 丙酸, 2,2-二甲基-, 3-氟-2-[7-甲基-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-喹唑啉基]苯基酯;
- 丁酸, 3,3-二甲基-, 3-氟-2-[7-甲基-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-喹唑啉基]苯基酯;
- 喹唑啉, 7-氟-2-(2-甲氧基苯基)-4-[3-(三氟甲基)-1-吡咯烷基];
- 哌嗪, 1-(丁基磺酰基)-4-[2-(2,4-二甲氧基苯基)-7-甲基-4-喹唑啉基]-;
- 苯酚, 3-氟-2-[7-甲基-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-喹唑啉基]-, 乙酸酯;
- 哌嗪, 1-(丁基磺酰基)-4-[2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-7-(三氟甲基)-4-喹唑啉基]-;
- 1-哌嗪羧酸, 4-[6-溴-2-(2-甲氧基苯基)-4-喹唑啉基]-, 1,1-二甲基乙基酯;
- 氨基甲酸, (2-甲基丙基)-, 1-[2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-4-喹唑啉基]-4-哌啶基酯;
- 6-喹唑啉羧酸, 4-[4-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1-哌嗪基]-2-(2-甲氧基苯基)-; 和
- 苯磺酰胺, 2-甲氧基-5-[2-[4-[2-(2-甲氧基苯基)-4-喹唑啉基]-

1-哌嗪基]乙基]-, (2Z)-2-丁烯二酸酯(2:3)。

23. 根据权利要求 22 的化合物, 其中:

PG¹ 是适合的羟基保护基团;

Cy 是氮杂环丁烷-1-基(jj)、吡咯烷-1-基(ff)、哌啶-1-基(dd)或哌嗪-1-基(cc), 可选地被 0-4 次出现的 R⁴ 取代;

每个 R⁴ 独立地是 Cl、Br、F、CF₃、CH₃、-CH₂CH₃、CN、-COOH、-N(CH₃)₂、-N(Et)₂、-N(iPr)₂、-O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-SO₂(CH₂)₃CH₃、-SO₂CH(CH₃)₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂CH₂CH₃、-C(O)OCH₂CH(CH₃)₂、-C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂、-C(O)CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)CH(OH)CH₂C(CH₃)₃、-NHCOOCH₃、-C(O)C(CH₃)₃、-COO(CH₂)₂CH₃、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₃, 或者可选被取代的基团, 选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、C₁₋₄ 烷氧基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、-CH₂环己基、吡啶基、-CH₂吡啶基或-CH₂噻唑基;

x 是 1 或 2;

每个 R³ 独立地是 Cl、Br、F、CF₃、-OCF₃、Me、Et、CN、-COOH、-NH₂、-N(CH₃)₂、-N(Et)₂、-N(iPr)₂、-O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-NHCOCH(CH₃)₂、-SO₂NH₂、-CONH(环丙基)、-CONHCH₃、-CONHCH₂CH₃, 或者可选被取代的基团, 选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基;

y 是 0-4; 和

每个 R⁵ 独立地是 Cl、Br、F、CF₃、Me、Et、CN、-COOH、-NH₂、-N(CH₃)₂、-N(Et)₂、-N(iPr)₂、-O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHC(CH₃)₂、-OCOC(CH₃)₃、-OCOCH₂C(CH₃)₃、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂、4-CH₃-哌嗪-1-基、OCOCH(CH₃)₂、OCO(环戊基)、-COCH₃、可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基。

24. 权利要求 16 的化合物, 其中:

x 是 1; 和

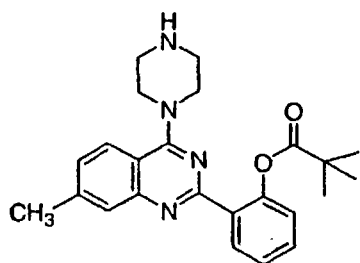
R^3 位于噻唑啉环 7-位, 是 -Cl、-CH₃、-CH₂CH₃、-F、-CF₃、-OCF₃、-CONHCH₃、-CONHCH₂CH₃、-CONH(环丙基)、-OCH₃、-NH₂、-OCH₂CH₃ 或 -CN。

25. 根据权利要求 24 的化合物, 其中:

x 是 1; 和

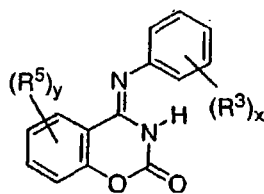
R^3 位于噻唑啉环 7-位, 是 -Cl、-CH₃、-CH₂CH₃、-F、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃ 或 -OCH₂CH₃。

26. 根据权利要求 25 的化合物, 其中所述化合物是化合物 IIc-1 或其适合的盐:



IIc-1.

27. 式 III 化合物:



III

或其适合的盐;

其中:

x 是 0 - 4;

每个 R^3 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂, 或者可选被取代的基团, 选自 C₁-C₆脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基;

y 是 0 - 5;

每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OCOR}'$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{PO}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OPO}(\text{R}')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

其条件是：

(i) x 和 y 不同时是零；和

(ii) 若 y 是零， x 是一，则 R^3 不是：

对-位氯；或者

对-位甲基。

28. 根据权利要求 27 的化合物，其中：

x 是 1 或 2；和

每个 R^3 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、Me、Et、CN、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $-\text{N}(\text{iPr})_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}$ (环丙基)、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ ，或者可选被取代的基团，选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。

29. 根据权利要求 28 的化合物，其中：

x 是 1; 和

R^3 是 Cl、Br、F、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-OH$ 或 $-OCH_3$ 。

30. 根据权利要求 29 的化合物, 其中:

y 是 0 - 4; 和

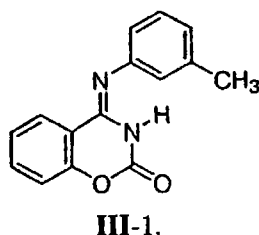
每个 R^5 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(CH_3)_2$ 、 $-OCOC(CH_3)_3$ 、 $-OCOCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、4- CH_3 -哌嗪-1-基、 $OCOCH(CH_3)_2$ 、 OCO (环戊基)、 $-COCH_3$ 、可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基。

31. 根据权利要求 30 的化合物, 其中:

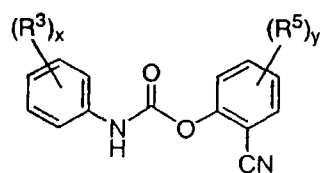
y 是 0 或 1; 和

R^5 是 Cl、Br、F、 CF_3 、Me、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(CH_3)_2$ 。

32. 根据权利要求 31 的化合物, 其中所述化合物是化合物 III-1 或其适合的盐:



33. 式 IV 化合物:



IV

或其适合的盐;

其中:

x 是 0 - 4;

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 COR' 、 $-\text{NHCOOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基;

y 是 0 - 5;

每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OCOR}'$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{PO}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OPO}(\text{R}')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基; 和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环; 或者:

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环;

其条件是若 x 是一, R^3 是 3-位甲基, 则当 y 是一时, R^5 不是 4-位-S-CN。

34. 根据权利要求 33 的化合物, 其中:

x 是 1 或 2; 和

每个 R^3 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、Me、Et、CN、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $-\text{N}(\text{iPr})_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、

-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-NHCOCH(CH₃)₂、-SO₂NH₂、-CONH(环丙基)、-CONHCH₃、-CONHCH₂CH₃，或者可选被取代的基团，选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。

35. 根据权利要求 34 的化合物，其中：

x 是 1；和

R³ 是 Cl、Br、F、CF₃、-OCF₃、Me、Et、CN、-COOH、-OH 或 -OCH₃。

36. 根据权利要求 35 的化合物，其中：

y 是 0-4；和

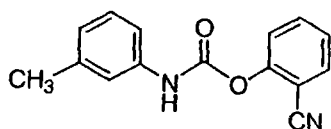
每个 R⁵ 独立地是 Cl、Br、F、CF₃、Me、Et、CN、-COOH、-NH₂、-N(CH₃)₂、-N(Et)₂、-N(iPr)₂、-O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHC(CH₃)₂、-OCOC(CH₃)₃、-OCOCH₂C(CH₃)₃、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂、4-CH₃-哌嗪-1-基、OCOCH(CH₃)₂、OCO(环戊基)、-COCH₃、可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基。

37. 根据权利要求 36 的化合物，其中：

y 是 0 或 1；和

R⁵ 是 Cl、Br、F、CF₃、Me、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHC(CH₃)₂。

38. 根据权利要求 37 的化合物，其中所述化合物是化合物 IV-1 或其适合的盐：



IV-1.

生产 4-氨基喹唑啉的方法

相关申请的交叉参照

[0001] 本申请根据 35 U.S.C. § 119 要求保护 2004 年 12 月 17 日提交的题为“生产 4-氨基喹唑啉的方法”的美国临时申请 No. 60/637, 278 的权益，这份申请的完整内容引用在此作为参考。

技术领域

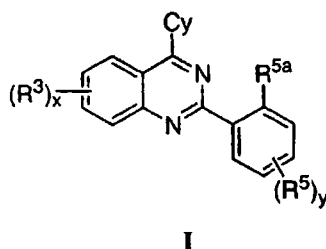
[0002] 本发明涉及制备可用作离子通道抑制剂的化合物的方法及其中间体。

背景技术

[0003] 本发明提供生产 4-氨基喹唑啉及其类似物的方法。这些化合物可用作电压-门控钠通道和钙通道的抑制剂。

发明内容

[0004] 正如本文所述，本发明提供制备可用作电压-门控钠通道和钙通道抑制剂的化合物的方法。这类化合物包括式 I 化合物：



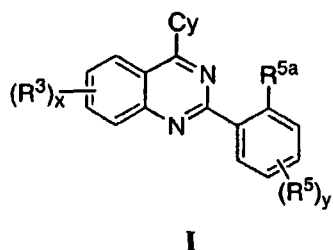
或其适合的盐；

其中 Cy、R³、x、R^{5a}、R⁵和 y 是如本文任意实施方式所定义的。

[0005] 本发明也提供可用作本发明方法的中间体的化合物。

发明详细内容

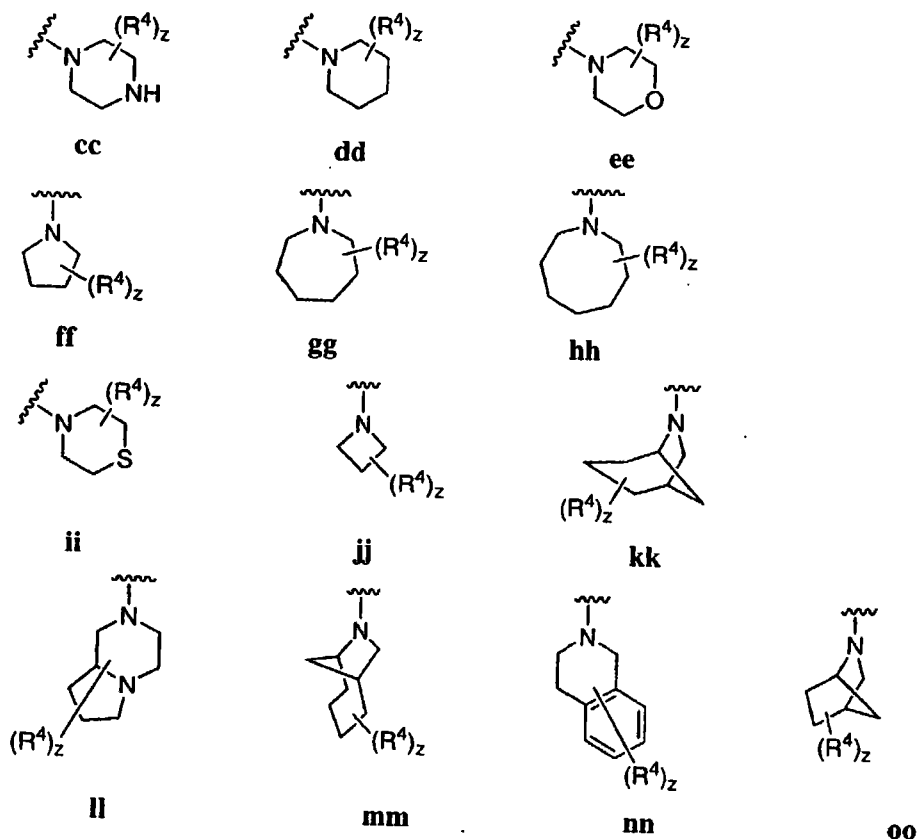
[0006] 本发明化合物包括式 I 化合物:



或其适合的盐;

其中:

Cy 是选自如下的环:



其中 Cy 可选地在 一个或多个可取代的碳、氮或硫原子上被 z 次独立出现的 $-R^4$ 取代;

每个 z 独立地是 0 - 5;

每个 R^4 独立地是 卤素、 CN 、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、

$-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 COR' 、 $-\text{NHCOOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基；

x 是 0 - 4；

每个 R^3 独立地是卤素、 CN 、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 COR' 、 $-\text{NHCOOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基；

y 是 0 - 5；

每个 R^5 独立地是卤素、 CN 、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OCOR}'$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{PO}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OPO}(\text{R}')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基；

R^{5a} 是 Cl 、 Br 、 F 、 CF_3 、 Me 、 Et 、 CN 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $-\text{N}(\text{iPr})_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OCOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、4- CH_3 -哌嗪-1-基、 $\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 OCO (环戊基)、 $-\text{COCH}_3$ 、可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基；并且

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环。

[0007] 本发明化合物包括如上一般性描述的那些，进一步阐述为本文所公开的大类、小类和品种。正如本文所用的，将适用下列定义，另有说明除外。出于本发明的目的，化学元素将根据元素周期表 CAS 版 Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed 进行识别。另外，有机化学的一般原理描述在 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 和 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 中，其完整内容引用在此作为参考。

[0008] 正如本文所述，本发明化合物可以可选地被一个或多个取代基取代，例如上面概述所阐述的，或者如本发明的特定大类、小类和品种所例证的。应当理解，措辞“可选被取代的”与措辞“取代或未取代的”是可互换使用的。一般而言，术语“取代”无论前面有无术语“可选”，都表示给定结构中的氢原子团被指定取代基的原子团所代替。除非另有指示，可选被取代的基团可以在该基团每一可取代的位置上具有取代基，若任意给定结构中一个以上位置可以被一个以上选自指定组的取代基所取代，则取代基可以在每一位置上相同或不同的。本发明所关注的取代基组合优选地是能形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。本文所用的术语“稳定的”表示在受到用于它们制备、检测、优选回收、纯化的条件和用于一种或多种本文所公开的目的时基本上不变的化合物。在有些实施方式中，稳定的化合物或化学上可行的化合物是在没有水分或其他化学反应性条件的存在下、在 40°C 或以下的温度下保持至少一周而基本上不发生变化的化合物。

[0009] 本文所用的术语“脂族”或“脂族基团”表示直链（即未分支）或支链的取代或未取代的烃链，它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，或者表示单环烃或二环烃，它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，但是不是芳族的（本文也称之为“碳环”、“环脂族”或“环烷基”），它具有单一的与分子其余部分连接的点。除非另有说明，脂族基团含有 1 - 20 个脂族碳原子。在有些实施方式

中，脂族基团含有 1-10 个脂族碳原子。在其他实施方式中，脂族基团含有 1-8 个脂族碳原子。在其他实施方式中，脂族基团含有 1-6 个脂族碳原子，在其他实施方式中，脂族基团含有 1-4 个脂族碳原子。在有些实施方式中，“环脂族”（或者“碳环”或“环烷基”）表示单环 C_3-C_8 烃或二环 C_8-C_{12} 烃，它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，但不是芳族的，它具有单一的与分子其余部分连接的点，其中所述二环环系中任意单一的环是 3-7 元环。适合的脂族基团包括但不限于直链或支链的取代或未取代的烷基、烯基、炔基及其杂合物，例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0010] 本文所用的术语“杂脂族”表示其中一个或两个碳原子独立地被一个或多个氧、硫、氮、磷或硅代替的脂族基团。杂脂族基团可以是取代或未取代的、直链或支链的、环状或无环的，包括“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”基团。

[0011] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”表示非芳族的、单环、二环或三环环系，其中一个或多个环成员是独立选择的杂原子。在有些实施方式中，“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”基团具有三至十四个环成员，其中一个或多个环成员是独立选自氧、硫、氮或磷的杂原子，该系统每一环含有 3 至 7 个环成员。

[0012] 术语“杂原子”表示一个或多个氧、硫、氮、磷或硅（包括氮、硫、磷或硅的任意氧化形式；任意碱性氮或杂环可取代氮的季铵化形式，例如 N（如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中）、NH（如在吡咯烷基中）或 NR^+ （如在 N-取代的吡咯烷基中））。

[0013] 本文所用的术语“不饱和的”意味着该部分具有一个或多个不饱和单元。

[0014] 本文所用的术语“烷氧基”或“硫代烷基”表示如前文所定义的烷基通过氧（“烷氧基”）或硫（“硫代烷基”）原子与主体碳链连接。

[0015] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷氧基”表示被

一个或多个卤原子取代的烷基、烯基或烷氧基，视情况而定。术语“卤素”表示 F、Cl、Br 或 I。

[0016] 单独或者作为更大部分“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”表示具有总计五至十四个环成员的单环、二环和三环环系，其中该系统中至少一个环是芳族的，并且其中该系统中每一环含有 3 至 7 个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。术语“芳基”也表示如下所定义的杂芳基环系。

[0017] 单独或者作为更大部分“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”表示具有总计五至十四个环成员的单环、二环和三环环系，其中该系统中至少一个环是芳族的，该系统中至少一个环含有一个或多个杂原子，并且其中该系统中每一环含有 3 至 7 个环成员。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族基”互换使用。

[0018] 芳基（包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等）或杂芳基（包括杂芳烷基和杂芳烷氧基等）可以含有一个或多个取代基，因而可以是“可选被取代的”。芳基或杂芳基的不饱和碳原子上适合的取代基一般选自卤素、 $-R^{\circ}$ 、 $-OR^{\circ}$ 、 $-SR^{\circ}$ 、可选被 R° 取代的苯基 (Ph)、可选被 R° 取代的 $-O(Ph)$ 、可选被 R° 取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、可选被 R° 取代的 $-CH=CH(Ph)$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}C(S)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}C(S)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ 、 $-CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(S)R^{\circ}$ 、 $-C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-C(S)N(R^{\circ})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-OC(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-S(O)_2R^{\circ}$ 、 $-S(O)_3R^{\circ}$ 、 $-SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-S(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$ 、 $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$ 、 $-P(O)_2R^{\circ}$ 、 $-PO(R^{\circ})_2$ 、 $-POP(R^{\circ})_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^{\circ}$ ，其中每次独立出现的 R° 选自氢、可选被取代的 C_1-C_6 脂族基团、未取代的 5-6 元杂芳基或杂环、苯基、 $-O(Ph)$ 或 $-CH_2(Ph)$ ，或者尽管有如上定义，在相同取代基或不同取代基上两次独立出现的 R° 与每个 R° 基团所键合的原子一起构成可选被取代的具

有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环。

[0019] R° 的脂族基团上可选的取代基选自 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $N(C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基团、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂族基团)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂族基团)、 O (卤代 C_{1-4} 脂族基团)或卤代 C_{1-4} 脂族基团，其中 R° 的每个上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

[0020] 脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环可以含有一个或多个取代基，因而可以是“可选被取代的”。除非上文和本文另有定义，脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环的饱和碳原子上适合的取代基选自上面关于芳基或杂芳基不饱和碳所列举的那些，并且另外包括下列基团： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR'$ 、 $=NN(R')$ $_2$ 、 $=NNHC(O)R'$ 、 $=NNHCO_2$ (烷基)、 $=NNHSO_2$ (烷基)或 $=NR'$ ，其中每个 R' 独立地选自氢或可选被取代的 C_1-C_6 脂族基团。

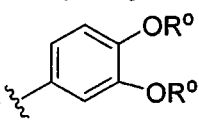
[0021] 除非上文和本文另有定义，非芳族杂环氮上可选的取代基选自 $-R^+$ 、 $-N(R^+)$ $_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)$ $_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)$ $_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)$ $_2$ 或 $-NR^+SO_2R^+$ ；其中 R^+ 是氢、可选被取代的 C_1-C_6 脂族基团、可选被取代的苯基、可选被取代的 $-O(Ph)$ 、可选被取代的 $-CH_2(Ph)$ 、可选被取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、可选被取代的 $-CH=CH(Ph)$ 或者未取代的具有一至四个独立选自氧、氮或硫的杂原子的 5-6 元杂芳基或杂环，或者尽管有如上定义，在相同取代基或不同取代基上两次独立出现的 R^+ 与每个 R^+ 基团所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环。

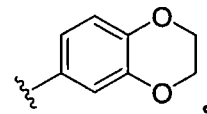
[0022] R^+ 的脂族基团或苯基环上可选的取代基选自 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $-N(C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基团、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $-O$ (卤代 C_{1-4} 脂族基团)或卤代 C_{1-4} 脂族基团，其中 R^+ 的每个上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

[0023] 术语“亚烷基链”表示直链或支链碳链，它可以是完全饱和的或者具有一个或多个不饱和单元，并且具有两个与分子其余部分连接的点。

[0024] 如上所述,在有些实施方式中,两次独立出现的 R^0 (或者 R^+ 、 R 、 R' 或任意其他在本文中有类似定义的变量)与它们所结合的原子一起构成可选被取代的具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环。

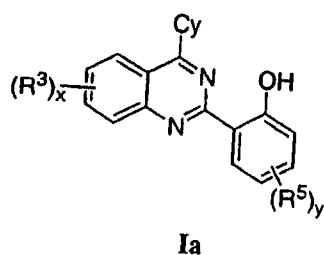
[0025] 两次独立出现的 R^0 (或者 R^+ 、 R 、 R' 或任意其他在本文中有类似定义的变量)与每一变量所键合的原子一起所构成的示范性环包括但不限于下列: a) 两个独立出现的 R^0 (或者 R^+ 、 R 、 R' 或任意其他在本文中有类似定义的变量)键合于同一原子,并且与该原子一起构成一个环,例如 $N(R^0)_2$, 其中出现的两个 R^0 与氮原子一起构成哌啶-1-基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基; 和 b) 两个独立出现的 R^0 (或者 R^+ 、 R 、 R' 或任何其他在本文中有类似定义的变量)键合于不同原子,并且与

这些原子一起构成一个环,例如 , 其中苯基被两次出现的 OR^0 取代,这两次出现的 R^0 与它们所结合的氧原子一起构成稠合的 6-

元含氧环: 。将被领会到,两次独立出现的 R^0 (或者 R^+ 、 R 、 R' 或任意其他在本文中有类似定义的变量)与每一变量所键合的原子一起可以构成多种其他环,上述详细实例不打算限制性的。

[0026] 除非另有说明,本文所描绘的结构也意味着包括该结构的所有异构(例如对映异构、非对映异构和几何异构(或构象异构))形式;例如每一不对称中心的 R 与 S 构型, (Z) 与 (E) 双键异构体,和 (Z) 与 (E) 构象异构体。因此,这些化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构和几何异构(或构象异构)混合物都属于本发明的范围。除非另有说明,本发明化合物的所有互变异构形式都属于本发明的范围。另外,除非另有说明,本文所描绘的结构也意味着包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上有所不同的化合物。例如,除了氢被氘或氚代替或者碳被 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳代替以外具有本发明结构的化合物都属于本发明的范围。这类化合物例如可用作生物学测定法中的分析工具或探针。

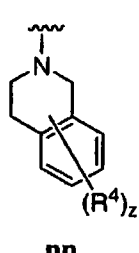
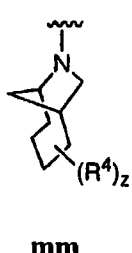
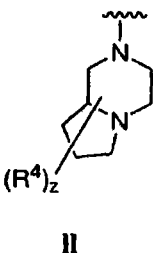
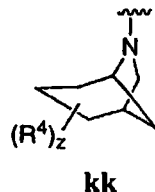
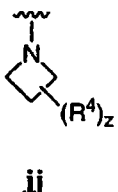
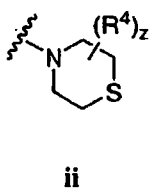
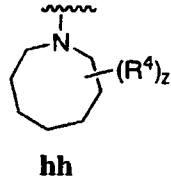
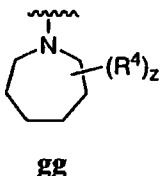
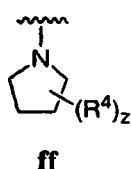
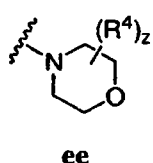
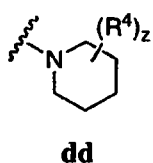
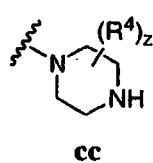
[0027] 在某些实施方式中，本文所述方法可用于制备式 Ia 化合物：



或其适合的盐；

其中：

Cy 是选自如下的环：



其中 Cy 可选地在 一个或多个可取代的碳、氮或硫原子上被 z 次独立出现的 $-R^4$ 取代；

每个 z 独立地是 0 - 5；

每个 R^4 独立地是 卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、

环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基;

x 是 0 - 4;

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基;

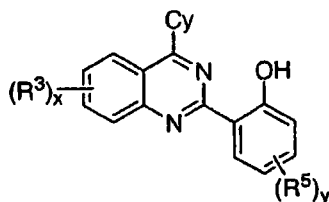
y 是 0 - 5;

每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基; 和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环; 或者:

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环。

[0028] 在其他实施方式中，本文所述方法可用于制备式 Ia 化合物:



Ia

或其适合的盐;

其中:

Cy 是氮杂环丁烷-1-基 (jj)、吡咯烷-1-基 (ff)、哌啶-1-基 (dd)

或哌嗪-1-基(cc), 其中 Cy 可选地被 0-4 次出现的 R^4 取代;

每个 R^4 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、CN、 $-COOH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2(CH_2)_3CH_3$ 、 $-SO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH(OH)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH(OH)CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-NHCOOCH_3$ 、 $-C(O)C(CH_3)_3$ 、 $-COO(CH_2)_2CH_3$ 、 $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$, 或者可选被取代的基团, 选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、 C_{1-4} 烷氧基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、 $-CH_2$ 环己基、吡啶基、 $-CH_2$ 吡啶基或 $-CH_2$ 噻唑基;

x 是 1 或 2;

每次出现的 R^3 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCOCH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$, 或者可选被取代的基团, 选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基;

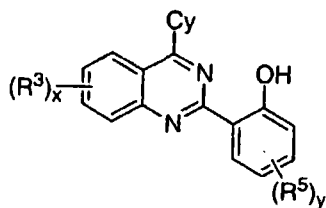
y 是 0-4; 和

每个 R^5 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(CH_3)_2$ 、 $-OCOC(CH_3)_3$ 、 $-OCOCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、4- CH_3 -哌嗪-1-基、 $OCOC(CH_3)_2$ 、 OCO (环戊基)、 $-COCH_3$ 、可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基。

[0029] 在其他实施方式中, 本文所述方法可用于制备式 Ia 化合物, 其中 x 是 1, R^3 位于噻唑啉环 7-位, 是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-CN$ 。在其他实施方式中, x 是 1, R^3 位于噻唑啉环 7-位, 是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 。在某些其他实施方式中, x 是 1, R^3 位于噻唑啉环 7-位, 是甲基。

[0030] 按照另一种实施方式, Cy 是哌嗪-1-基(cc), y 是 0, x 是 1, R^3 位于噻唑啉环 7-位, 是甲基。

[0031] 按照另一种实施方式，本文所述方法可用于制备式 Ia 化合物：



Ia

或其适合的盐；

其中：

Cy 是可选被取代的环，选自氮杂环丁烷-1-基(jj)、吡咯烷-1-基(ff)、哌啶-1-基(dd)或哌嗪-1-基(cc)，其中 Cy 可选地被 0-4 次出现的 R⁴ 取代；

每个 R⁴ 独立地是 Cl、Br、F、CF₃、CH₃、-CH₂CH₃、CN、-COOH、-N(CH₃)₂、-N(Et)₂、-N(iPr)₂、-O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-SO₂(CH₂)₃CH₃、-SO₂CH(CH₃)₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂CH₂CH₃、-C(O)OCH₂CH(CH₃)₂、-C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂、-C(O)CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)CH(OH)CH₂C(CH₃)₃、-NHCOOCH₃、-C(O)C(CH₃)₃、-COO(CH₂)₂CH₃、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₃，或者可选被取代的基团，选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、C₁₋₄烷氧基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、-CH₂环己基、吡啶基、-CH₂吡啶基或-CH₂噻唑基；

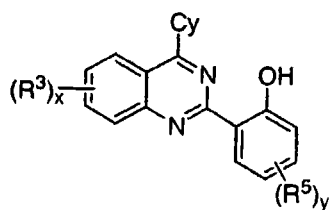
x 是 1；

每个 R³ 独立地是 Cl、Br、F、CF₃、-OCF₃、Me、Et、CN、-COOH、-OH 或 -OCH₃；

y 是 0 或 1； 和

每个 R⁵ 独立地是 Cl、Br、F、CF₃、Me、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHC(CH₃)₂。

[0032] 在某些实施方式中，本文所述方法可用于制备式 Ia 化合物：



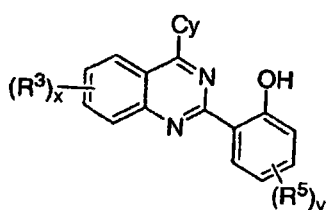
Ia

或其适合的盐；

其中：

Cy 是未取代的哌嗪-1-基，x 是 1，y 是 0。

[0033] 在某些其他实施方式中，本文所述方法可用于制备式 Ia 化合物：



Ia

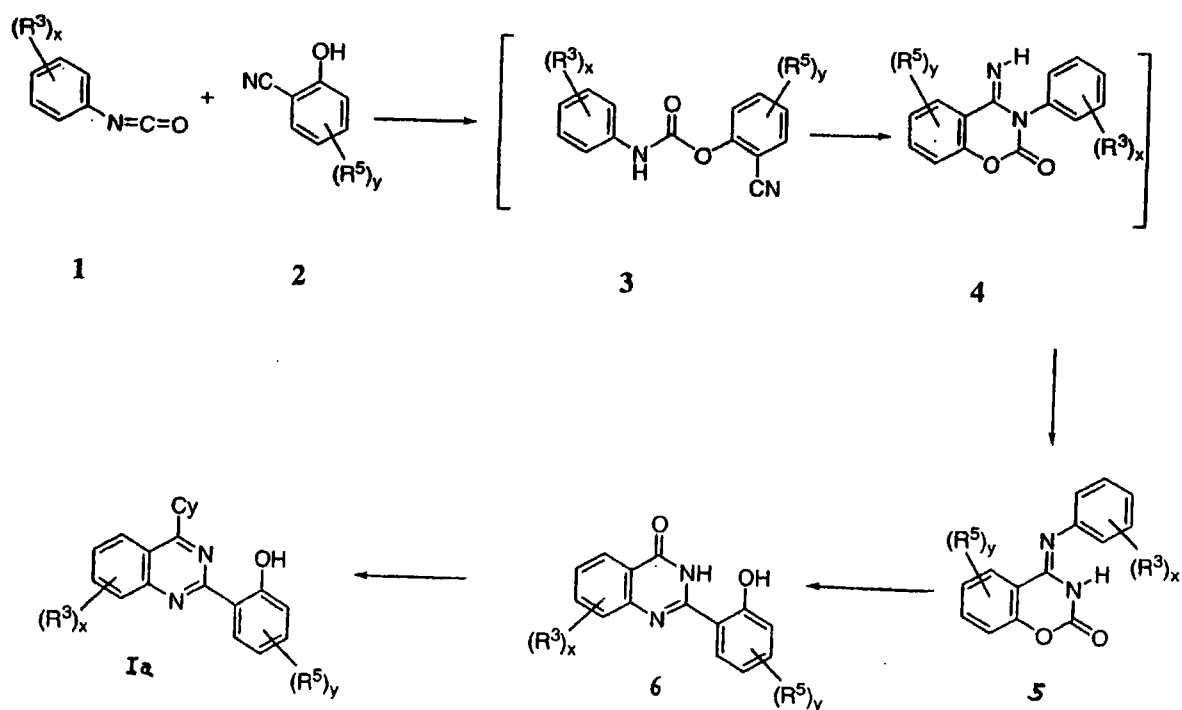
或其适合的盐；

其中：

Cy 是哌嗪-1-基，可选地在氮上被 R⁴ 取代，x 是 1，y 是 0。

[0034] 式 Ia 化合物是一般如下流程 I 所述制备的。

流程 I



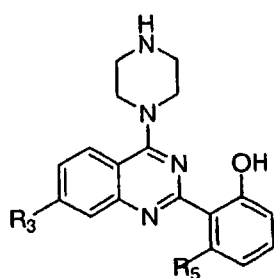
a

[0035] 上述流程 I 描绘制备式 Ia 化合物的一般方法。显然,这类式 Ia 化合物相当于其中 R^{5a} 是 -OH 的式 I 化合物。本领域普通技术人员将认识到,利用本领域已知的方法从中间体 6 或其适合的盐制备多种其中 R^{5a} 不是 -OH 的式 I 化合物。例如,中间体 6 的 -OH 基团可以转化为适合的离去基团。本文所用的适合的离去基团是容易被所需引入的化学基团置换的化学基团。适合的离去基团是本领域熟知的,例如参见 "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 4th Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. (1992) 和 "Comprehensive Organic Transformations," Larock, Richard C., 2nd Ed., John Wiley & Sons, 1999, 二者内容引用在此作为参考。

[0036] 这类离去基团包括但不限于卤素、烷氧基、磺酰氧基、可选被取代的烷基磺酰基、可选被取代的烯基磺酰基、可选被取代的芳基磺酰基和重氮鎓基团。

[0037] 适合的离去基团然后可以被多种基团置换,生成式 I 化合物。因而,将被领会到,在中间体 6 的羟基转化为适合的离去基团之后,可以引入多种官能团,生成具有多种 R^{5a} 基团的式 I 化合物。例如,所述离去基团被卤素、卤代烷基基团、烷基基团、CN、羧酸基团、 NH_3 、 $NH(CH_3)_2$ 、 $N(Et)_2$ 、 $NH(iPr)_2$ 、 $HO(CH_2)_2OCH_3$ 、 $HCONH_2$ 、 $HCOOCH_3$ 、 $HOCH_3$ 、 $HOCH_2CH_3$ 、 HCH_2OH 、 NH_2COCH_3 、 HSO_2NH_2 、 $HSO_2NHC(CH_3)_2$ 、 $HOCOC(CH_3)_3$ 、 $HOCOCH_2C(CH_3)_3$ 、 $HO(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、4- CH_3 -咪嗪-1-基、 $HOCOCH(CH_3)_2$ 、 $HOCO$ (环戊基)、 $HCOCH_3$ 、可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基置换,生成式 I 化合物。本领域普通技术人员也将认识到,这些基团可以被活化,目的是影响所述置换作用。

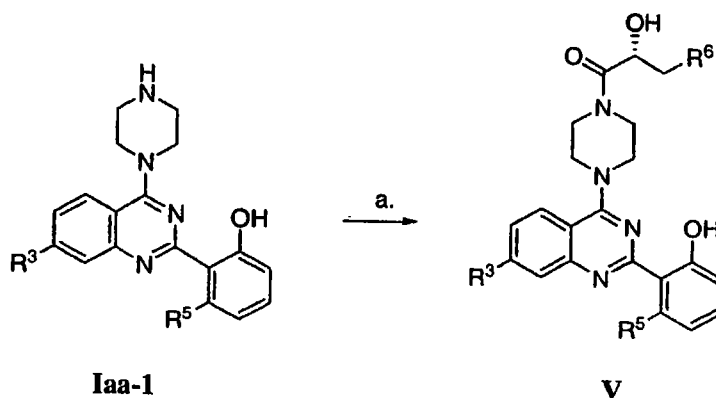
[0038] 按照本发明的另一种实施方式,本文所述方法可用于制备化合物 Iaa-1 或其适合的盐:



Iaa-1

其中 R^3 是甲基或氢, R^5 是氟或氢。

[0039] 按照本发明的另一种实施方式, 本文所述方法可用于从式 Iaa-1 化合物制备式 V 化合物:



Iaa-1

V

包括如下附加步骤:

(a) 使式 Iaa-1 化合物与适合的酸在适合的酰胺偶联条件下反应; 其中 R^6 是异丙基或叔丁基, R^3 是甲基或氢, R^5 是氟或氢。

[0040] 在式 V 化合物的一种实施方式中, R^6 是异丙基, R^3 是甲基, R^5 是氢。在式 V 的另一种实施方式中, R^6 是叔丁基, R^3 是甲基, R^5 是氢。在式 V 的另一种实施方式中, R^6 是异丙基, R^3 是氢, R^5 是氢。在式 V 的另一种实施方式中, R^6 是叔丁基, R^3 是甲基, R^5 是氟。或者, 在式 V 中, R^6 是叔丁基, R^3 是氢, R^5 是氟。

[0041] 在一种实施方式中, 适合的酰胺偶联条件包括多种常用的有机溶剂 (例如亚甲基氯、THF、乙酸乙酯、乙腈、DMF 等)、本领域技术人员已知的商业上可获得的酰胺偶联试剂 (例如 EDC、BOP、BOP-C1、DCC、HOBt 等)、无机碱 (例如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3) 或有机碱 (Et_3N 、Hunigs 碱、N-甲基吗啉、咪唑、4-DMAP 等) 和适合的反应温度 (从 0

°C至大于 100°C) 和适合的气氛(例如空气、氮、氩等)。在制备式 V 化合物的一种实施方式中, 有机溶剂是 DMF, 偶联剂是 EDC 和 HOBT, 有机碱是 4-甲基吗啉, 气氛是氮, 温度是室温。

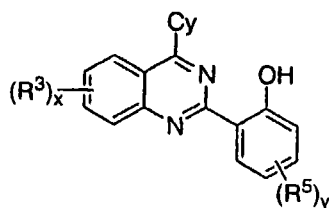
[0042] 在另一种实施方式中, 该方法进一步包括生成式 V 化合物的盐的步骤。在一种实施方式中, 该盐是甲磺酸盐。

[0043] 本领域普通技术人员将认识到, 可以利用本领域已知的方法制备式 V 化合物。例如, 就制备其中 R⁶ 是异丙基或叔丁基的化合物 V 而言, 使用商业上可获得或合成的酸中间体偶联伴侣以及适合的酰胺偶联试剂, 加入或不加入有机或无机碱, 并且在多种常用的有机溶剂中。在一种实施方式中, 其中 R⁶ 是异丙基, 本领域技术人员将能够借助已知的有机化学技术从亮氨酸制备偶联伴侣异己酸。最后, 本领域技术人员将认识到, 式 V 化合物的游离碱可以转化为适合的盐供进一步纯化。在一种实施方式中, 甲磺酸盐可用于纯化式 V 化合物。

[0044] 在另一种实施方式中, 所生产的式 Ia 化合物是磺酸或二元羧酸的盐。可用于生产式 Ia 化合物的盐的具体磺酸或二元羧酸可以选自本领域已知的酸。例如参见 "Practical Process, Research, & Development," Anderson, Neal G., Academic Press, 2000, 其内容引用在此作为参考。

[0045] 按照一种实施方式, 所生产的式 Ia 化合物是磺酸的盐。示范性磺酸包括甲磺酸、对-甲苯磺酸等。按照一种实施方式, 所生产的式 Ia 化合物是甲磺酸盐。按照另一种实施方式, 所生产的式 Ia 化合物是二元羧酸的盐。在一种实施方式中, 该二元羧酸选自草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸或富马酸。或者, 该二元羧酸是草酸。

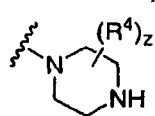
[0046] 在某些实施方式中, 本发明提供制备式 Ia 化合物或其适合的盐的方法:



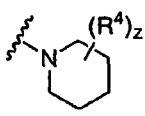
Ia

其中:

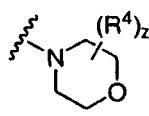
Cy 是选自如下的环:



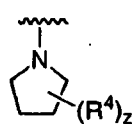
cc



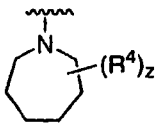
dd



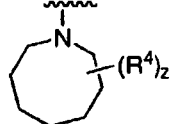
ee



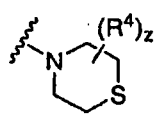
ff



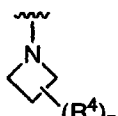
gg



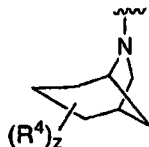
hh



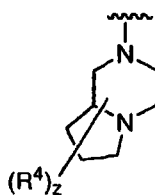
ii



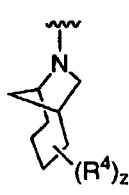
jj



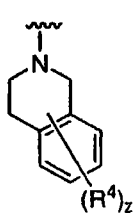
kk



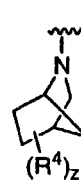
ll



mm



nn



oo

并且 Cy 可选地在一个或多个可取代的碳、氮或硫原子上被 z 次独立出现的 $-R^4$ 取代;

每个 z 独立地是 0 - 5;

每个 R^4 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$, 或者可选被取代的基团, 选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基;

x 是 0 - 4;

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$, 或者可选被取代的基团, 选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、

杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基；

y 是 0 - 5；

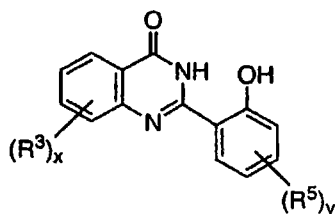
每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基；

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

包括如下步骤：

(a) 提供式 II 化合物：



或其适合的盐；

其中：

x 是 0 - 4；

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、

环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基;

y 是 0 - 5;

每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基;

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环; 或者:

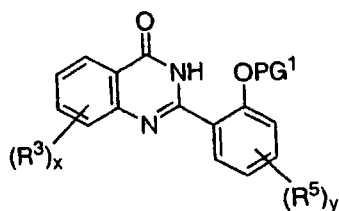
两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环;

和

(b) 转化所述式 II 化合物或其适合的盐为式 Ia 化合物。

[0047] 在某些实施方式中，从式 II 化合物或其适合的盐制备式 Ia 化合物或其适合的盐的方法进一步包括如下步骤:

(a) 用适合的羟基保护基团保护化合物 II 的羟基，生成式 IIa 化合物:



IIa

或其适合的盐;

其中:

PG^1 是适合的羟基保护基团;

x 是 0 - 4;

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 COR' 、 $-\text{NHCOOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基；

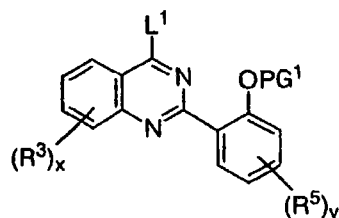
y 是 0 - 5；

每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OCOR}'$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{PO}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OPO}(\text{R}')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

(b) 转化式 IIa 化合物或其适合的盐的酮基团为适合的离去基团，生成式 IIb 化合物：



IIb

或其适合的盐；

其中：

PG^1 是适合的羟基保护基团;

L^1 是适合的离去基团;

x 是 0 - 4;

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基;

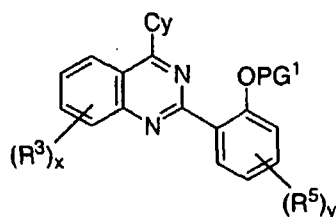
y 是 0 - 5;

每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基;

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环; 或者:

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环;

(c) 用适合的 Cy 基团置换所述适合的离去基团，生成式 IIc 化合物:



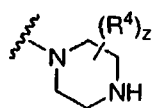
IIc

或其适合的盐;

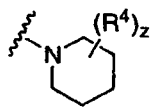
其中:

PG¹ 是适合的羟基保护基团;

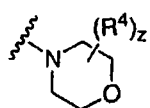
Cy 是选自如下的环:



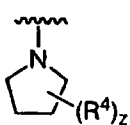
cc



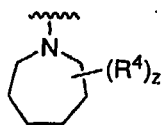
dd



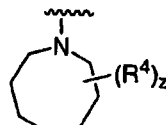
ee



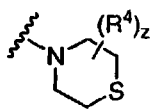
ff



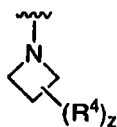
gg



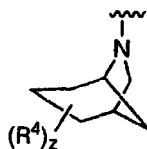
hh



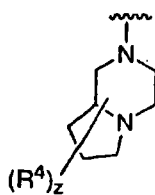
ii



jj



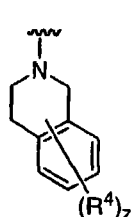
kk



ll



mm



nn



oo

并且 Cy 可选地在一个或多个可取代的碳、氮或硫原子上被 z 次独立出现的 -R⁴ 取代;

每个 z 独立地是 0 - 5;

每个 R⁴ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂, 或者可选被取代的基团, 选自 C₁-C₆ 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆ 烷基、杂芳基 C₁-C₆ 烷基、环脂族基 C₁-C₆ 烷基或杂环脂族基 C₁-C₆ 烷基;

x 是 0 - 4;

每个 R³ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、

$-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基；

y 是 0 - 5；

每个 R' 独立地是卤素、 CN 、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OCOR}'$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{PO}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OPO}(\text{R}')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基；

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

和

(d) 除去适合的羟基保护基团，生成式 Ia 化合物或其适合的盐。

[0048] 适合的羟基保护基团是本领域熟知的，包括在 "Protecting Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 中详细描述的那些，其全文引用在此作为参考。适合式 IIa、IIb 和 IIc 化合物的羟基保护基团 GP^1 的实例进一步包括但不限于酯、烯丙基醚、醚、甲硅烷基醚、烷基醚、芳基烷基醚和烷氧基烷基醚。这类酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、碳酸酯和磺酸酯。具体实例包括甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、对-氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯、4,4-(亚乙二硫基)戊酸酯、新戊酸酯(三甲基乙酰基)、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、

对-苄基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯、碳酸酯,例如甲基、9-芴基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(苯基磺酰基)乙基、乙烯基、烯丙基和对-硝基苄基。这类甲硅烷基醚的实例包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苄基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基和其他三烷基甲硅烷基醚。烷基醚包括甲基、苄基、对-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、三苯甲基、叔丁基、烯丙基和烯丙氧基羰基醚或衍生物。烷氧基烷基醚包括缩醛,例如甲氧基甲基、甲硫基甲基、(2-甲氧基乙氧基)甲基、苄氧基甲基、 β -(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基和四氢吡喃基醚。芳基烷基醚的实例包括苄基、对-甲氧基苄基(MPM)、3,4-二甲氧基苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、对-卤代苄基、2,6-二氯苄基、对-氰基苄基、2-与4-甲基吡啶基。在某些实施方式中,适合于式IIa、IIb和IIc化合物的羟基保护基团PG¹是酯基团。在其他实施方式中,适合于式IIa、IIb和IIc化合物的羟基保护基团PG¹是新戊酸酯(三甲基乙酰基)基团。在某些实施方式中,适合于式IIa、IIb和IIc化合物的羟基保护基团PG¹是醚基团。在其他实施方式中,适合于式IIa、IIb和IIc化合物的羟基保护基团PG¹是甲基醚基团。

[0049] 加入和除去这类羟基保护基团的方法是本领域熟知的,例如参见P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, 1994(全文引用在此作为参考)和T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999。本领域普通技术人员将认识到,适合于实现式IIc化合物的保护基团的除去步骤(d)的方法依赖于实际所用的保护基团,包括由Greene所述那些。例如,当式IIc化合物的所述羟基保护基团是酯基团时,这类除去可以借助皂化作用来实现。

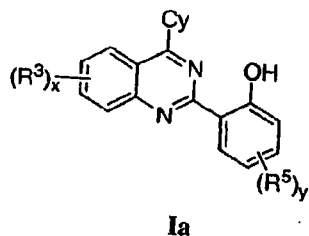
[0050] 本文所用的适合的离去基团是容易被所需引入的化学基团置换的化学基团。适合的离去基团是本领域熟知的,例如参见"Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 4th Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. (1992) 和 "Comprehensive Organic

Transformations," Larock, Richard C., 2nd Ed., John Wiley & Sons, 1999. 适合于式 IIb 的离去基团 L¹ 的实例包括但不限于卤素、烷氧基、磺酰氧基、可选被取代的烷基磺酰基、可选被取代的烯基磺酰基、可选被取代的芳基磺酰基和重氮鎓基团。适合于式 IIb 的离去基团 L¹ 的实例包括氯、碘、溴、氟、甲烷磺酰基（甲磺酰基）、甲苯磺酰基、三氟甲磺酸酯、硝基-苯基磺酰基（硝苯磺酰基）和溴-苯基磺酰基（溴苯磺酰基）。在某些实施方式中，适合于式 IIb 的离去基团 L¹ 是卤素基团。在其他实施方式中，适合于式 IIb 的离去基团 L¹ 是氯代基团。

[0051] 按照替代的实施方式，适合的离去基团可以是在反应介质内就地生成的。例如，离去基团可以从该化合物的前体就地生成的，其中所述前体含有容易被所述离去基团就地代替的基团。

[0052] 在其他实施方式中，从式 II 化合物制备式 Ia 化合物进一步包括生成式 Ia 化合物的盐的步骤。按照本发明的一个方面，盐是草酸盐。按照本发明的另一方面，将式 Ia 化合物用草酸处理，生成其草酸盐，然后将该盐游离碱化（freebased），用甲磺酸处理，生成式 Ia 化合物的甲磺酸盐。

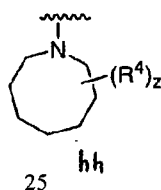
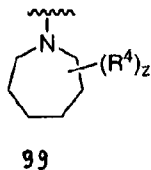
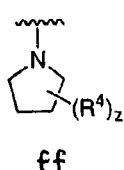
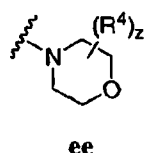
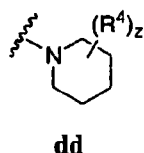
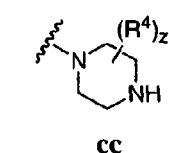
[0053] 按照另一种实施方式，本发明提供制备式 Ia 化合物的方法：

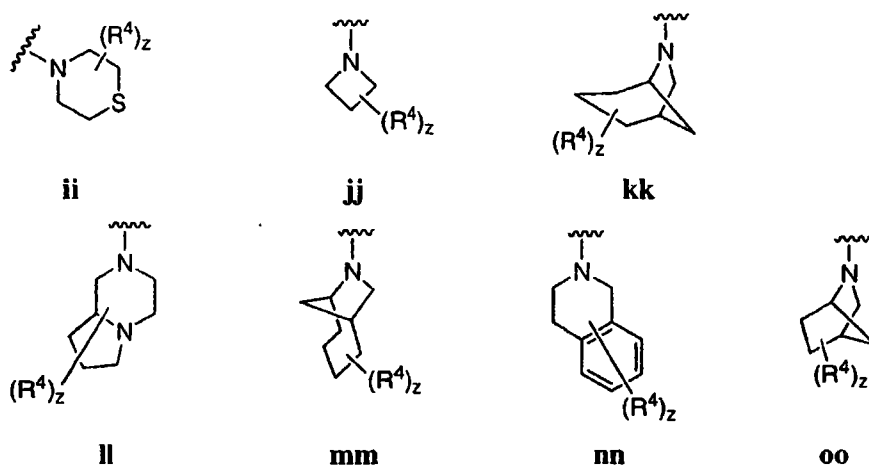


或其适合的盐；

其中：

Cy 是选自如下的环：





并且 Cy 可选地在 一个或多个可取代的碳、氮或硫原子上被 z 次独立出现的 $-R^4$ 取代;

每个 z 独立地是 0 - 5;

每个 R^4 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基;

x 是 0 - 4;

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基;

y 是 0 - 5;

每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂

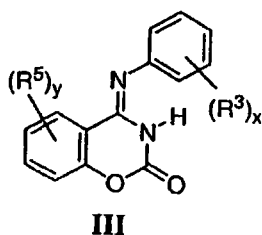
芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；

每次出现的 R'独立地是氢或者可选被取代的 C₁₋₆脂族基团、具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R'与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

包括如下步骤：

(a) 提供式 III 化合物：



或其适合的盐；

其中：

x 是 0-4；

每个 R³独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；

y 是 0-5；

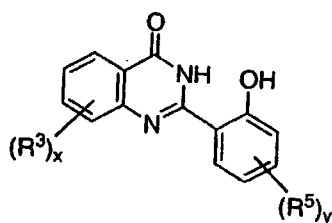
每个 R⁵独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂N(R')₂、-OCOR'、-COR'、-CO₂R'、-OCON(R')₂、-NR'SO₂R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-OP(O)₂OR'、-P(O)₂OR'、-PO(R')₂、-OPO(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂

芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；

每次出现的 R'独立地是氢或者可选被取代的 C₁₋₆脂族基团、具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R'与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

(b) 转化所述式 III 化合物为式 II 化合物：



II

或其适合的盐；

其中：

x 是 0-4；

每个 R³独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；

y 是 0-5；

每个 R⁵独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂N(R')₂、-OCOR'、-COR'、-CO₂R'、-OCON(R')₂、-NR'SO₂R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-OP(O)₂OR'、-P(O)₂OR'、-PO(R')₂、-OPO(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基；和

每次出现的 R'独立地是氢或者可选被取代的 C₁₋₆脂族基团、具有 0

- 3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有0-5个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-12元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

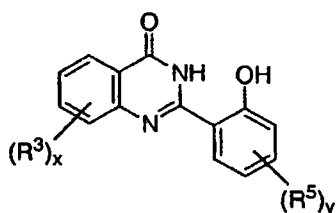
两次出现的R'与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

和

(c) 转化所述式II化合物为式Ia化合物。

[0054] 在某些实施方式中，式III化合物向式II化合物转化的步骤(b)受到加热的影响。在其他实施方式中，步骤(b)是在150-275℃下进行的。在其他实施方式中，步骤(b)是在200-250℃下、在质子惰性溶剂中进行的。按照另一种实施方式，步骤(b)是在苯基醚中进行的。

[0055] 按照另一种实施方式，本发明提供式II化合物：



II

或其适合的盐；

其中：

x 是 0-4；

每个R³独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂，或者可选被取代的基团，选自C₁-C₆脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基C₁-C₆烷基、杂芳基C₁-C₆烷基、环脂族基C₁-C₆烷基或杂环脂族基C₁-C₆烷基；

y 是 0-5；

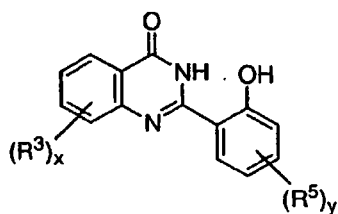
每个R⁵独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂N(R')₂、-OCOR'、-COR'、-CO₂R'、-OCON(R')₂、-NR'SO₂R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-OP(O)₂OR'、

$-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环。

[0056] 在某些其他实施方式中，本发明提供式 II 化合物：



II

或其适合的盐；

其中：

x 是 0-4；

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基；

y 是 0-5；

每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂

芳基 C₁-C₆ 烷基、环脂族基 C₁-C₆ 烷基或杂环脂族基 C₁-C₆ 烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C₁₋₆ 脂族基团、具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

其条件是下列化合物排除在外：

甘氨酸，N-[2-[2-[6-[双(羧甲基)氨基]-2,3-二氟苯氧基]乙氧基]-4-(3,4-二氢-4-氧代-2-喹唑啉基)-5-羟基苯基]-N-(羧甲基)-，四钾盐；

甘氨酸，N-[2-[2-[2-[双(羧甲基)氨基]-5-(1,4-二氢-4-氧代-2-喹唑啉基)-4-羟基苯氧基]乙氧基]-4-氟苯基]-N-(羧甲基)-，四钾盐；

甘氨酸，N-[2-[2-[2-[双(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基]-5-(1,4-二氢-4-氧代-2-喹唑啉基)-4-羟基苯氧基]乙氧基]-4-氟苯基]-N-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-，甲基酯；

甘氨酸，N-[2-[2-[6-[双(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基]-2,3-二氟苯氧基]乙氧基]-4-(3,4-二氢-4-氧代-2-喹唑啉基)-5-羟基苯基]-N-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-，甲基酯；

甘氨酸，N-[2-[2-[2-[双(羧甲基)氨基]-5-(1,4-二氢-4-氧代-2-喹唑啉基)-4-羟基苯氧基]乙氧基]-4-甲基苯基]-N-(羧甲基)-；

甘氨酸，N-[2-[2-[2-[双(羧甲基)氨基]-5-(1,4-二氢-4-氧代-2-喹唑啉基)-4-羟基苯氧基]乙氧基]-4-氟苯基]-N-(羧甲基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，6-氨基-2-(2-羟基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2-羟基苯基)-6-硝基-；

4(1H)-喹唑啉酮，2-(2-羟基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，6-氯-2-(5-氯-2-羟基苯基)-；

4(1H)-喹唑啉酮，6-丁基-2-(5-丁基-2-羟基苯基)-；

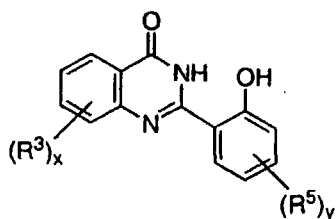
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6-溴-2-(5-溴-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-5-戊基苯基)-6-戊基-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基苯基)-6-甲基-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(5-氯-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基苯基)-6-碘-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(5-氯-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基苯基)-6-硝基-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(5-氯-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-5-硝基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-5-硝基苯基)-6-硝基-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(2-羟基-5-硝基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(3-氟-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(3-氟-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-[5-(1,1-二甲基乙基)-2-羟基苯基]-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(4-羟基[1,1'-联苯]-3-基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(4-氯-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-3-甲基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 8-溴-2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 6,8-二溴-2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(4-乙氧基-2-羟基苯基)-;

- 4 (3H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(2-羟基-间-甲苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-间-甲苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(3,5-二氯-2-羟基苯基)-6-硝基-;
- 4 (1H)-喹唑啉酮, 2-(5-氯-2-羟基苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-5-碘苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(2-羟基-5-碘苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-5-碘苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(5-溴-2-羟基苯基)-6-氯-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(5-溴-2-羟基苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(4-乙氧基-2-羟基苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(4-乙氧基-2-羟基苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(2,4-二羟基苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(2,4-二羟基苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)-6-硝基-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(2-羟基-3-联苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(2,5-二羟基苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-(2,5-二羟基苯基)-;
- 4 (3H)-喹唑啉酮, 2-(2,5-二羟基苯基)-6-硝基-;

[2-{2-[2-(羧甲基-氨基)-5-甲基-苯氧基]-乙氧基}-5-羟基-4-(4-羟基-喹唑啉-2-基)-苯基氨基]-乙酸;

[2-{2-[6-(羧甲基-氨基)-2,3-二氟-苯氧基]-乙氧基}-5-羟基-4-(4-羟基-喹唑啉-2-基)-苯基氨基]-乙酸。

[0057] 在某些实施方式中, 本发明提供式 II 化合物:



II

或其适合的盐;

其中:

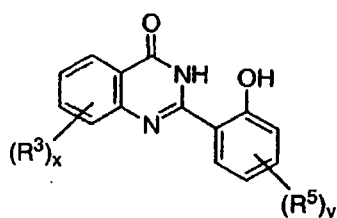
x 是 1 或 2;

每个 R^3 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCOCH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ ，或者可选被取代的基团，选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基;

y 是 0 - 4; 和

每个 R^5 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(CH_3)_2$ 、 $-OCOC(CH_3)_3$ 、 $-OCOCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、4- CH_3 -哌嗪-1-基、 $OCOCH(CH_3)_2$ 、 OCO (环戊基)、 $-COCH_3$ 、可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基。

[0058] 在其他实施方式中，本发明提供式 II 化合物:



II

或其适合的盐;

其中:

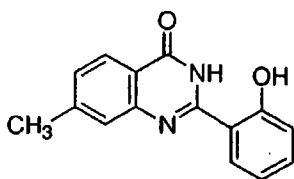
x 是 1;

每个 R^3 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-OH$ 或 $-OCH_3$;

y 是 0 或 1; 和

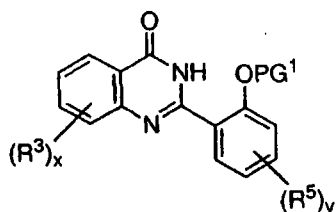
每个 R^5 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、Me、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(CH_3)_2$ 。

[0059] 按照另一种实施方式，本发明提供化合物 II-1 或其适合的盐:



II-1.

[0060] 按照另一种实施方式，本发明提供式 IIa 化合物：



IIa

或其适合的盐；

其中：

PG^1 是适合的羟基保护基团；

x 是 0 - 4；

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基；

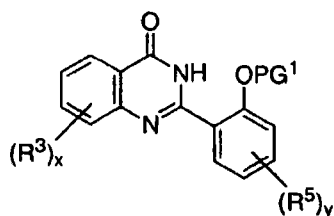
y 是 0 - 5；

每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环。

[0061] 在某些其他实施方式中, 本发明提供式 IIa 化合物:



IIa

或其适合的盐;

其中:

PG¹ 是适合的羟基保护基团;

x 是 0 - 4;

每个 R³ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂, 或者可选被取代的基团, 选自 C₁-C₆ 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆ 烷基、杂芳基 C₁-C₆ 烷基、环脂族基 C₁-C₆ 烷基或杂环脂族基 C₁-C₆ 烷基;

y 是 0 - 5;

每个 R⁵ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂N(R')₂、-OCOR'、-COR'、-CO₂R'、-OCON(R')₂、-NR'SO₂R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-OP(O)₂OR'、-P(O)₂OR'、-PO(R')₂、-OPO(R')₂, 或者可选被取代的基团, 选自 C₁-C₆ 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆ 烷基、杂芳基 C₁-C₆ 烷基、环脂族基 C₁-C₆ 烷基或杂环脂族基 C₁-C₆ 烷基; 和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C₁₋₆ 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环; 或者:

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0

- 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环;

其条件是下列化合物排除在外:

4(1H)-喹唑啉酮, 6-氯-2-[5-氯-2-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯基]-;

4(1H)-喹唑啉酮, 2-(2-甲氧基苯基)-;

4(1H)-喹唑啉酮, 2-(2,4-二甲氧基苯基)-;

4(1H)-喹唑啉酮, 2-(2,3-二甲氧基苯基)-;

4(1H)-喹唑啉酮, 2-(2,5-二甲氧基苯基)-;

苯甲酸, 4-[(氨基亚氨基甲基)氨基]-, 2-(1,4-二氢-4-氧代-2-喹唑啉基)苯基酯, 单盐酸盐;

4(1H)-喹唑啉酮, 2-[2-(乙酰氧基)苯基]-;

4(1H)-喹唑啉酮, 2-(2-甲氧基苯基)-;

4(1H)-喹唑啉酮, 2-(2-甲氧基苯基)-7-(三氟甲基)-;

4(1H)-喹唑啉酮, 2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-;

4(1H)-喹唑啉酮, 2-[2-(乙酰氧基)-5-氯苯基]-6-氯-;

6-喹唑啉羧酸, 2-(2,3-二甲氧基苯基)-1,4-二氢-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 2-(5-乙氧基-2-甲氧基苯基)-1,4-二氢-4-;

6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-[2-甲氧基-5-(2-丙烯氧基)苯基]-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-[2-甲氧基-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 2-[5-(2-乙氧基乙氧基)-2-甲氧基苯基]-1,4-二氢-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 2-(3-乙氧基-2-甲氧基苯基)-1,4-二氢-4-氧代-;

6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-(2-甲氧基苯基)-4-氧代-;

- 6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-4-氧代-2-[2-(2-丙烯氧基)苯基]-;
- 6-喹唑啉羧酸, 2-[2-(2-乙氧基乙氧基)苯基]-1,4-二氢-4-氧代-;
- 6-喹唑啉羧酸, 2-(2,3-二甲氧基苯基)-1,4-二氢-4-氧代-;
- 6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-4-氧代-;
- 6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-氧代-;
- 6-喹唑啉羧酸, 2-[2-(2-乙氧基乙氧基)-3-甲氧基苯基]-1,4-二氢-4-氧代-;
- 6-喹唑啉羧酸, 1,4-二氢-2-(2-甲氧基苯基)-4-氧代-, 甲基酯;
- 4(1H)-喹唑啉酮, 6,7,8-三甲氧基-2-(2,3,4-三甲氧基苯基)-;
- 碳酸, 乙基酯, 与 2-(邻-羟基苯基)-4(3H)-喹唑啉酮的酯;
- 4(3H)-喹唑啉酮, 6-丁基-2-(邻-甲氧基苯基)-;
- 4(1H)-喹唑啉酮, 2-(3,5-二溴-2-甲氧基苯基)-; 和
- 2-(2'-乙酰氧基苯基)-4(3H)-喹唑啉酮。

[0062] 在某些实施方式中, 式 IIa 的 x 部分是 1 或 2, 每个 R^3 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCOCH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$, 或者可选被取代的基团, 选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。

[0063] 在其他实施方式中, 式 IIa 的 x 部分是 1, R^3 是 Cl、Br、F、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-OH$ 或 $-OCH_3$ 。

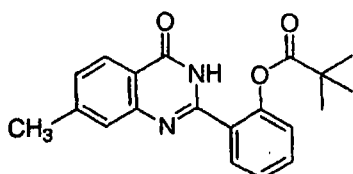
[0064] 在其他实施方式中, 式 IIa 的 y 部分是 0-4, 每个 R^5 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(CH_3)_2$ 、 $-OCOC(CH_3)_3$ 、 $-OCOCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、4- CH_3 -哌嗪-1-基、 $OCOCH(CH_3)_2$ 、 OCO (环戊基)、 $-COCH_3$ 、可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基。

[0065] 按照另一种实施方式, 式 IIa 的 y 部分是 0 或 1, R^5 是 Cl、

Br、F、CF₃、Me、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHC(CH₃)₂。

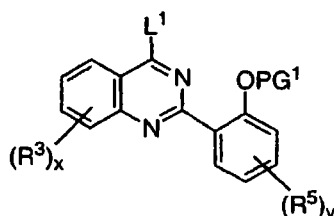
[0066] 在其他实施方式中，式 IIa 的 PG¹ 基团是酯基团。

[0067] 按照另一种实施方式，本发明提供化合物 IIa-1 或其适合的盐：



IIa-1.

[0068] 在某些实施方式中，本发明提供式 IIb 化合物：



IIb

或其适合的盐；

其中：

PG¹ 是适合的羟基保护基团；

L¹ 是适合的离去基团；

x 是 0 - 4；

每个 R³ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆ 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆ 烷基、杂芳基 C₁-C₆ 烷基、环脂族基 C₁-C₆ 烷基或杂环脂族基 C₁-C₆ 烷基；

y 是 0 - 5；

每个 R⁵ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂N(R')₂、-OCOR'、-COR'、-CO₂R'、-OCON(R')₂、-NR'SO₂R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-OP(O)₂OR'、

$-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环。

[0069] 在某些实施方式中，式 IIb 的 x 部分是 1 或 2，每个 R^3 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCOCH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ ，或者可选被取代的基团，选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。

[0070] 在其他实施方式中，式 IIb 的 x 部分是 1， R^3 是 Cl、Br、F、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-OH$ 或 $-OCH_3$ 。

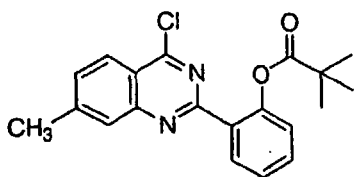
[0071] 在其他实施方式中，式 IIb 的 y 部分是 0-4，每个 R^5 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(CH_3)_2$ 、 $-OCOC(CH_3)_3$ 、 $-OCOCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、4- CH_3 -哌嗪-1-基、 $OCOC(CH_3)_2$ 、 OCO (环戊基)、 $-COCH_3$ 、可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基。

[0072] 按照另一种实施方式，式 IIb 的 y 部分是 0 或 1， R^5 是 Cl、Br、F、 CF_3 、Me、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(CH_3)_2$ 。

[0073] 在其他实施方式中，式 IIb 的 PG^1 基团是酯基团。

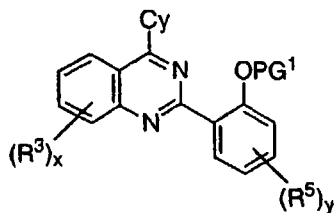
[0074] 按照另一种实施方式，本发明提供化合物 IIb-1 或其适合的

盐:



IIb-1.

[0075] 按照另一方面, 本发明提供式 IIc 化合物:



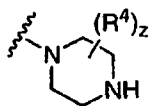
IIc

或其适合的盐;

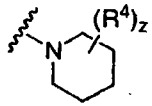
其中:

PG¹ 是适合的羟基保护基团;

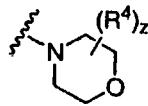
Cy 是选自如下的环:



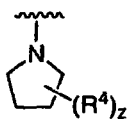
cc



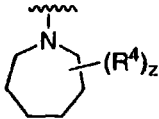
dd



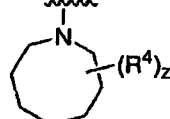
ee



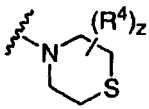
ff



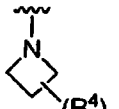
gg



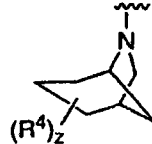
hh



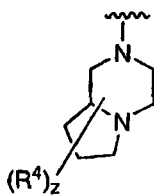
ii



jj



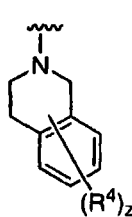
kk



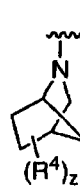
ll



mm



nn



oo

并且 Cy 可选地在一个或多个可取代的碳、氮或硫原子上被 z 次独立出现的 $-R^4$ 取代;

每个 z 独立地是 0 - 5;

每个 R^4 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$, 或者可选被取代的基团, 选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基;

x 是 0 - 4;

每个 R^3 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$, 或者可选被取代的基团, 选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基;

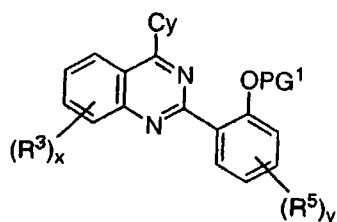
y 是 0 - 5;

每个 R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$, 或者可选被取代的基团, 选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基; 和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环; 或者:

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环。

[0076] 在某些其他实施方式中, 本发明提供式 IIc 化合物:



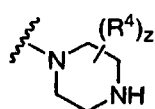
IIc

或其适合的盐;

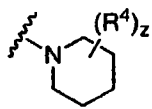
其中:

PG¹ 是适合的羟基保护基团;

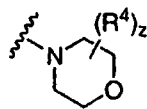
Cy 是选自如下的环:



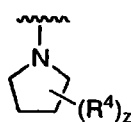
cc



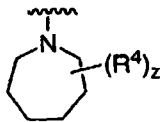
dd



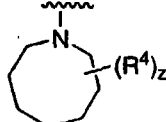
ee



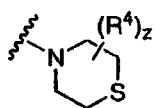
ff



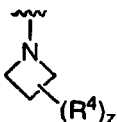
gg



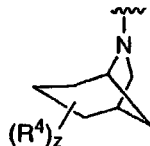
hh



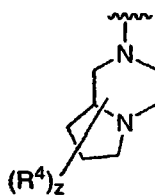
ii



jj



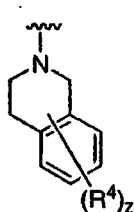
kk



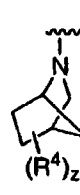
ll



mm



nn



oo

并且 Cy 可选地在 一个或多个可取代的碳、氮或硫原子上被 z 次独立出现的 -R⁴ 取代;

每个 z 独立地是 0 - 5;

每个 R⁴ 独立地是 卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、

$-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基；

x 是 0 - 4；

每个 R^3 独立地是卤素、 CN 、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 COR' 、 $-\text{NHCOOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基；

y 是 0 - 5；

每个 R^5 独立地是卤素、 CN 、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OCOR}'$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{PO}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OPO}(\text{R}')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 0 - 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0 - 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0 - 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 - 12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

其条件是下列化合物排除在外：

喹唑啉，2-(2-甲氧基苯基)-4-(1-吡咯烷基)-；

喹唑啉，6-溴-2-(2-甲氧基苯基)-4-(4-吗啉基)-；

喹唑啉，6,8-二氯-2-(2-甲氧基苯基)-4-(4-吗啉基)-；

喹唑啉，6-溴-2-(2-甲氧基苯基)-4-(1-吡咯烷基)-；

喹唑啉，6,8-二氯-2-(2-甲氧基苯基)-4-(1-吡咯烷基)-；

喹唑啉, 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲氧基-4-(4-吗啉基)-;

喹唑啉, 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-(4-甲基-1-哌啶基)-7-(三氟甲基)-;

环丙烷羧酸, 3-氟-2-[7-甲基-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-喹唑啉基]苯基酯;

丙酸, 2-甲基-, 3-氟-2-[7-甲基-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-喹唑啉基]苯基酯;

丁酸, 3-甲基-, 3-氟-2-[7-甲基-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-喹唑啉基]苯基酯;

环戊烷羧酸, 3-氟-2-[7-甲基-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-喹唑啉基]苯基酯;

丙酸, 2,2-二甲基-, 3-氟-2-[7-甲基-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-喹唑啉基]苯基酯;

丁酸, 3,3-二甲基-, 3-氟-2-[7-甲基-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-喹唑啉基]苯基酯;

喹唑啉, 7-氟-2-(2-甲氧基苯基)-4-[3-(三氟甲基)-1-吡咯烷基];

哌嗪, 1-(丁基磺酰基)-4-[2-(2,4-二甲氧基苯基)-7-甲基-4-喹唑啉基]-;

苯酚, 3-氟-2-[7-甲基-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-喹唑啉基]-, 乙酸酯;

哌嗪, 1-(丁基磺酰基)-4-[2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-7-(三氟甲基)-4-喹唑啉基]-;

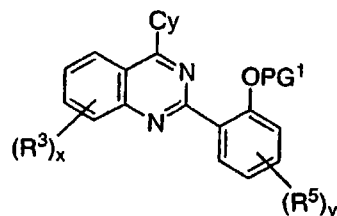
1-哌嗪羧酸, 4-[6-溴-2-(2-甲氧基苯基)-4-喹唑啉基]-, 1,1-二甲基乙基酯;

氨基甲酸, (2-甲基丙基)-, 1-[2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-4-喹唑啉基]-4-哌啶基酯;

6-喹唑啉羧酸, 4-[4-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1-哌嗪基]-2-(2-甲氧基苯基)-; 和

苯磺酰胺, 2-甲氧基-5-[2-[4-[2-(2-甲氧基苯基)-4-噻唑啉基]-1-哌嗪基]乙基]-, (2Z)-2-丁烯二酸酯(2:3)。

[0077] 在某些实施方式中, 本发明提供式 IIc 化合物:



IIc

或其适合的盐;

其中:

PG¹ 是适合的羟基保护基团;

Cy 是氮杂环丁烷-1-基(jj)、吡咯烷-1-基(ff)、哌啶-1-基(dd)或哌嗪-1-基(cc), 可选地被 0-4 次出现的 R⁴ 取代;

每个 R⁴ 独立地是 Cl、Br、F、CF₃、CH₃、-CH₂CH₃、CN、-COOH、-N(CH₃)₂、-N(Et)₂、-N(iPr)₂、-O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-SO₂(CH₂)₃CH₃、-SO₂CH(CH₃)₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂CH₂CH₃、-C(O)OCH₂CH(CH₃)₂、-C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂、-C(O)CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)CH(OH)CH₂C(CH₃)₃、-NHCOOCH₃、-C(O)C(CH₃)₃、-COO(CH₂)₂CH₃、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₃, 或者可选被取代的基团, 选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、C₁-₄ 烷氧基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、-CH₂ 环己基、吡啶基、-CH₂ 吡啶基或-CH₂ 噻唑基;

x 是 1 或 2;

每个 R³ 独立地是 Cl、Br、F、CF₃、-OCF₃、Me、Et、CN、-COOH、-NH₂、-N(CH₃)₂、-N(Et)₂、-N(iPr)₂、-O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-NHCOCH(CH₃)₂、-SO₂NH₂、-CONH(环丙基)、-CONHCH₃、-CONHCH₂CH₃, 或者可选被取代的基团, 选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基;

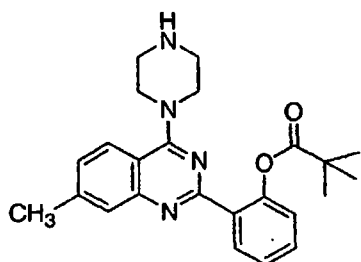
y 是 0-4; 和

每个 R⁵ 独立地是 Cl、Br、F、CF₃、Me、Et、CN、-COOH、-NH₂、-N(CH₃)₂、-N(Et)₂、-N(iPr)₂、-O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、

-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHC(CH₃)₂、-OCOC(CH₃)₃、-OCOCH₂C(CH₃)₃、
-O(CH₂)₂N(CH₃)₂、4-CH₃-哌嗪-1-基、OCOCH(CH₃)₂、OCO(环戊基)、-COCH₃、
可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基。

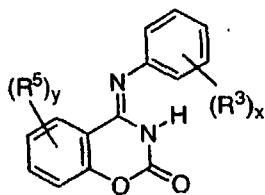
[0078] 在其他实施方式中，式 IIc 的 x 部分是 1，R³ 位于喹唑啉环 7-位，是 -Cl、-CH₃、-CH₂CH₃、-F、-CF₃、-OCF₃、-CONHCH₃、-CONHCH₂CH₃、
-CONH(环丙基)、-OCH₃、-NH₂、-OCH₂CH₃ 或 -CN。在其他实施方式中，
式 IIc 的 x 部分是 1，R³ 位于喹唑啉环 7-位，是 -Cl、-CH₃、-CH₂CH₃、
-F、-CF₃、-OCF₃、-OCH₃ 或 -OCH₂CH₃。在某些其他实施方式中，式 IIc
的 x 部分是 1，R³ 位于喹唑啉环 7-位，是甲基。

[0079] 按照另一种实施方式，本发明提供式 IIc-1 化合物或其适合的盐：



IIc-1.

[0080] 按照另一种实施方式，本发明提供式 III 化合物：



III

或其适合的盐；

其中：

x 是 0 - 4；

每个 R³ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、
-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、
-SO₂R'、-SO₂N(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆脂族基、芳基、
杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、

环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基;

y 是 $0-5$;

每个 R^5 独立地是卤素、 CN 、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')_2$ 、 $-OPO(R')_2$ ，或者可选被取代的基团，选自 C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基；和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、具有 $0-3$ 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 $3-8$ 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 $0-5$ 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 $8-12$ 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环；或者：

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 $0-4$ 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 $3-12$ 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环；

其条件是：

(i) x 和 y 不同时是零；和

(ii) 若 y 是零， x 是一，则 R^3 不是：

对-位氯；或者

对-位甲基。

[0081] 在某些实施方式中，式 III 的 x 部分是 1 或 2，每个 R^3 独立地是 Cl 、 Br 、 F 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 Me 、 Et 、 CN 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCOCH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ ，或者可选被取代的基团，选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。

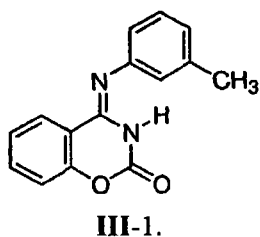
[0082] 在其他实施方式中，式 III 的 x 部分是 1， R^3 是 Cl 、 Br 、 F 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 Me 、 Et 、 CN 、 $-COOH$ 、 $-OH$ 或 $-OCH_3$ 。

[0083] 在其他实施方式中，式 III 的 y 部分是 $0-4$ ，每个 R^5 独立地

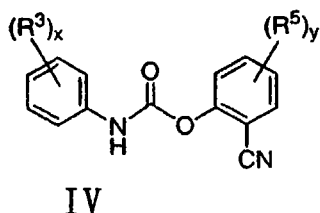
是 Cl、Br、F、CF₃、Me、Et、CN、-COOH、-NH₂、-N(CH₃)₂、-N(Et)₂、-N(iPr)₂、-O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHC(CH₃)₂、-OCOC(CH₃)₃、-OCOCH₂C(CH₃)₃、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂、4-CH₃-哌嗪-1-基、OCOCH(CH₃)₂、OCO(环戊基)、-COCH₃、可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基。

[0084] 按照另一种实施方式，式 III 的 y 部分是 0 或 1，R⁵ 是 Cl、Br、F、CF₃、Me、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHC(CH₃)₂。

[0085] 按照另一种实施方式，本发明提供化合物 III-1 或其适合的盐：



[0086] 本发明的另一种实施方式提供式 IV 化合物：



或其适合的盐；

其中：

x 是 0 - 4；

每个 R³ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、COR'、-NHCOOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂，或者可选被取代的基团，选自 C₁-C₆ 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆ 烷基、杂芳基 C₁-C₆ 烷基、环脂族基 C₁-C₆ 烷基或杂环脂族基 C₁-C₆ 烷基；

y 是 0 - 5；

每个 R⁵ 独立地是卤素、CN、NO₂、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、

-SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, -OPO(R')₂, 或者可选被取代的基团, 选自 C₁-C₆脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C₁-C₆烷基、杂芳基 C₁-C₆烷基、环脂族基 C₁-C₆烷基或杂环脂族基 C₁-C₆烷基; 和

每次出现的 R' 独立地是氢或者可选被取代的 C₁₋₆ 脂族基团、具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或者具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和二环; 或者:

两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和单环或二环;

其条件是若 x 是一, R³ 是 3-位甲基, 则当 y 是一时, R⁵ 不是 4-位-S-CN。

[0087] 在某些实施方式中, 式 IV 的 x 部分是 1 或 2, 每个 R³ 独立地是 Cl、Br、F、CF₃、-OCF₃、Me、Et、CN、-COOH、-NH₂、-N(CH₃)₂、-N(Et)₂、-N(iPr)₂、-O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-NHCOCH(CH₃)₂、-SO₂NH₂、-CONH(环丙基)、-CONHCH₃、-CONHCH₂CH₃, 或者可选被取代的基团, 选自-哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。

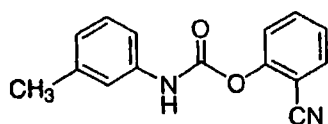
[0088] 在其他实施方式中, 式 IV 的 x 部分是 1, R³ 是 Cl、Br、F、CF₃、-OCF₃、Me、Et、CN、-COOH、-OH 或 -OCH₃。

[0089] 在其他实施方式中, 式 IV 的 y 部分是 0-4, 每个 R⁵ 独立地是 Cl、Br、F、CF₃、Me、Et、CN、-COOH、-NH₂、-N(CH₃)₂、-N(Et)₂、-N(iPr)₂、-O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHC(CH₃)₂、-OCOC(CH₃)₃、-OCOCH₂C(CH₃)₃、-O(CH₂)₂N(CH₃)₂、4-CH₃-哌嗪-1-基、OCOCH(CH₃)₂、OCO(环戊基)、-COCH₃、可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基。

[0090] 按照另一种实施方式, 式 IV 的 y 部分是 0 或 1, R⁵ 是 Cl、Br、

F、CF₃、Me、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHC(CH₃)₂。

[0091] 按照另一种实施方式，本发明提供化合物 IV-1 或其适合的盐：



IV-1.

[0092] 为了更充分地理解本文所述发明，阐述下列实施例。应当理解，这些实施例仅供说明目的，不以任何方式被解释为限制本发明。

实施例

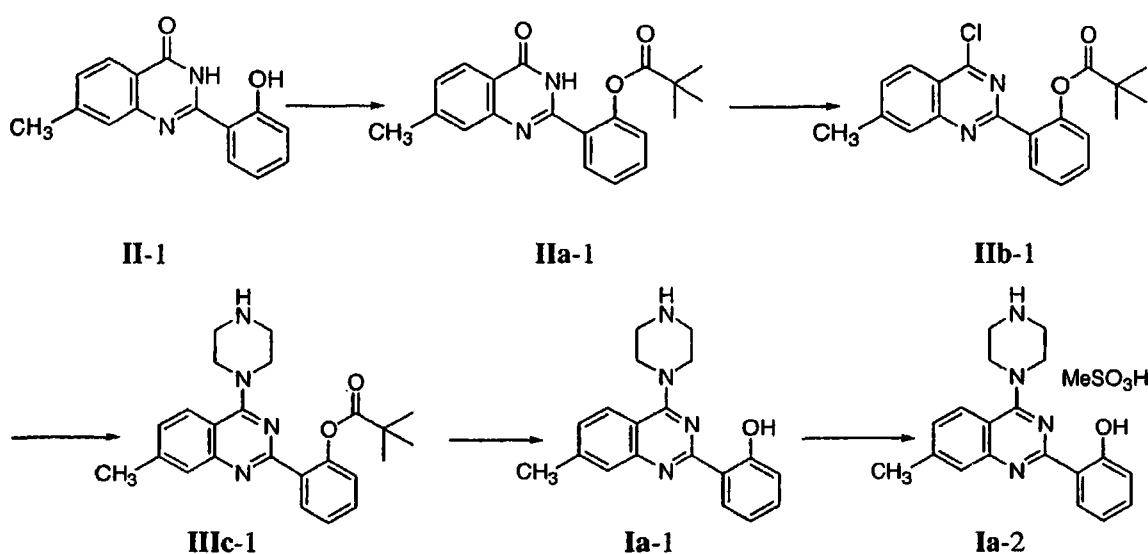
实施例 1

[0093] 4-间-甲苯基亚氨基-3,4-二氢-苯并[e][1,3]噁嗪-2-酮 (III-1)：将 2-氰基苯酚 (2.4g) 和间-甲苯基异氰酸酯 (2.6g) 与甲苯 (10mL) 和三乙胺 (3 滴) 合并，在回流下加热所得混合物。18 小时后，收集所得固体，得到 4.0g 标题化合物。

实施例 2

[0094] 2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-3H-喹唑啉-4-酮 (II-1)：将 4-间-甲苯基亚氨基-3,4-二氢-苯并[e][1,3]噁嗪-2-酮 (1.014g) 与二苯基醚合并。将所得混合物在 250℃ 下加热 1 小时。使反应冷却，收集所得固体，得到 0.91g 标题化合物，为黄褐色固体。¹H-NMR (CDCl₃)：8.25 (1H, d)，8.0 (1H, d)，7.55 (1H, s)，7.45 (1H, t)，7.4 (1H, d)，6.85 (1H, d)，6.8 (1H, t)。

实施例 3



[0095] 2,2-二甲基-丙酸 2-(7-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-苯基酯 (IIa-1): 将 2-(2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-3H-喹唑啉-4-酮 (1.0g) 悬浮在 DMF (10mL) 中。加入三甲基乙酸酐 (1.0mL) 和吡啶 (0.63mL), 将所得混合物在 50℃ 下加热 1 小时。将反应物倒入水 (100mL) 中, 用亚甲基氯萃取 (3 x 50mL)。合并有机萃取液, 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 直接用于下一步。

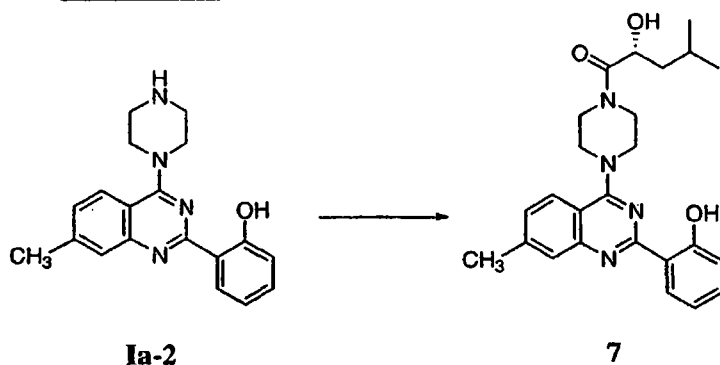
[0096] 2,2-二甲基-丙酸 2-(4-氯-7-甲基-喹唑啉-2-基)-苯基酯 (IIb-1): 将如上制备的 2,2-二甲基-丙酸 2-(7-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-苯基酯溶于甲苯 (10mL), 用磷酰氯 (phosphoryl oxychloride) (0.37mL) 和吡啶 (0.63mL) 处理。将所得溶液在 80℃ 下搅拌。然后将反应物倒入冰水中, 用亚甲基氯萃取 (3 x 50mL)。合并有机萃取液, 在真空中浓缩至大约 20mL, 这种浓缩产物直接用于下一步。

[0097] 2,2-二甲基-丙酸 2-(7-甲基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-2-基)-苯基酯 (IIIc-1): 向上述浓缩产物加入哌嗪 (1.36g) 和三乙胺 (3.36mL)。搅拌所得混合物。将反应混合物用水洗涤, 然后在真空中浓缩, 所得固体直接用于下一步。

[0098] 2-(7-甲基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-2-基)-苯酚 (Ia-2) 和甲磺酸盐 (Ia-3): 将上述固体溶于乙醇 (28mL), 用 KOH (3.0g) 处理。一旦

完全反应，将混合物倒入水(100mL)中，用 HCl 中和，用亚甲基氯萃取 (3 x 50mL)。向所得溶液加入草酸。收集所得固体，然后游离碱化，用甲磺酸处理。使所得固体从乙醇(10mL)中重结晶，得到 0.71g 甲磺酸盐，为黄色固体。

实施例 4



(R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮(7): 将机械搅拌着的 2-(7-甲基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-2-基)-苯酚(Ia-2)在 DMF (3.6 升)与 N-甲基吗啉(214 ml, 1.2 当量)中的悬液用 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 HCl (EDC, 200g, 1.2 当量)和 1-羟基苯并三唑水合物(HOBt, 160g, 1.2 当量)处理。历经 6 小时向混合物加入(R)-异己酸(140g, 1.2 当量, 借助文献已知的方法从 D-亮氨酸制备)的二甲基甲酰胺(400mL)溶液。将混合物冷却至 0-5℃, 向混合物缓慢加入水(8 升)。手工过滤从反应混合物中除去所得固体, 然后将该固体溶于 THF (2.0 升), 过滤, 用甲磺酸(1.2 当量)处理。过滤所得固体盐, 然后用加热溶于无水乙醇(3A 级, 4 升), 冷却至 45℃, 在该温度下保持 1 小时, 然后冷却至室温。过滤收集所得甲磺酸盐。然后将该盐悬浮在亚甲基氯(2 升)中, 用碳酸钾(145.12g, 2 当量)的水(2 升)溶液处理。收集有机层, 蒸发, 得到黄色固体, 在真空下干燥(125 托, 室温)后, 得到 261.2g 所需产物 5 (63%收率), 为黄色固体, 为游离碱, 具有一致的分析数据。