

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D403/12



[12] 发明专利说明书

C07D401/14 C07D405/14

C07D403/14 A61K 31/517

[21] ZL 专利号 99811861.3

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1161352C

[22] 申请日 1999.10.5 [21] 申请号 99811861.3

[30] 优先权

[32] 1998.10.8 [33] EP [31] 98402496.8

[86] 国际申请 PCT/GB1999/003295 1999.10.5

[87] 国际公布 WO2000/021955 英 2000.4.20

[85] 进入国家阶段日期 2001.4.6

[71] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 L·F·A·亨尼奎恩

G·帕斯奎特

审查员 康 蕾

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 周慧敏

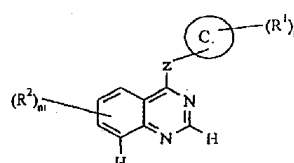
权利要求书 8 页 说明书 85 页

[54] 发明名称 喹啉衍生物

[57] 摘要

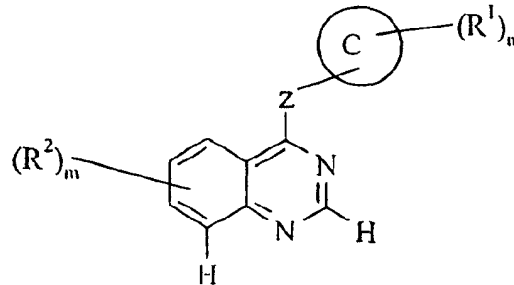
本发明涉及式(I)化合物及其盐在生产用于在温血动物中产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物中的应用、制备此类化合物的方法、包含式(I)化合物或其可药用盐作为活性成分的药物组合物以及式(I)化合物: 其中环 C 为 5-6 元杂环部分; Z 为 -O-, -NH-, -S- 或 -CH₂-; R¹ 为氢, C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷氧基甲基, 二(C₁₋₄ 烷氧基)甲基, C₁₋₄ 链烷酰基, 三氟甲基, 氰基, 氨基, C₂₋₅ 链烯基, C₂₋₅ 炔基, 羧基, C₃₋₇ 环烷基, C₃₋₇ 环烷基 C₁₋₃ 烷基, 或选自苯基、苄基、苯基 C₂₋₄ 烷基和 5-6 元杂环基的任选被取代的基团; n 为整数 0-5; m 为整数 0-3; R² 代表氢, 羟基, 卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 烷氧基, C₁₋₃ 烷硫基 (alkylsulphonyl), -NR³R⁴ (其中 R³ 和 R⁴ 可以相同或不同,

并且各自代表氢或 C₁₋₃ 烷基), 或 R⁵X¹- (其中 X¹ 代表直接键, -CH₂-, 或杂原子连接基, 且 R⁵ 为烷基, 链烯基或炔基链, 它们各自任选地被例如羟基、氨基、硝基、烷基、环烷基、烷氧基烷基, 或选自吡啶酮、苯基和杂环的任选被取代的基团所取代, 其中的烷基、链烯基或炔基链可带有杂原子连接基, 或者 R⁵ 为选自吡啶酮、苯基和杂环的任选被取代的基团。这些式(I)化合物及其可药用盐可以抑制 VEGF 的作用, 这是一种对于包括癌症和类风湿性关节炎在内的多种疾病的治疗十分有价值的性质。



(1)

1. 式 I 化合物或其盐在生产用于在温血动物中产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物中的应用:



(I)

5

其中:

环 C 为 5-元杂环部分, 它是不饱和的, 芳香性的, 并且包含 1-3 个独立选自 N 的杂原子;

Z 为 -O-, -NH-, 或 -CH₂-;

10 R¹ 代表 C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷氧基甲基, 二(C₁₋₄ 烷氧基)甲基, C₂₋₅ 链烯基, 苯基, 苄基或具有 1-3 个独立选自 O 和 N 的杂原子的 5-6-元杂环基, 该杂环基是芳香性的, 不饱和的, 经由环碳原子连接, 而且所述苯基、苄基或杂环基可以在一个或多个碳原子上带有多至 5 个选自以下的取代基: 卤素, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 烷氧基, 三氟甲基, 硝基, 另外, R¹
15 还可以代表 C₃₋₇ 环烷基, C₃₋₇ 环烷基 C₁₋₃ 烷基, 或苯基 C₂₋₄ 烷基, 其中该苯基部分可带有多至 5 个选自上面对直接与环 C 相连的苯环所述的取代基;

n 为整数 0-5;

m 为整数 0-3;

20 R² 代表氢, C₁₋₃ 烷氧基, 或 R⁵X¹-, 其中 X¹ 代表直接键, 或 -O-, 并且 R⁵ 选自下列基团之一:

1) 氢或 C₁₋₅ 烷基;

2) C₁₋₅ 烷基 X³R¹⁶, 其中 X³ 代表 -O-, -S-, -SO-, 或 -SO₂, 并且

R^{16} 代表 C_{1-3} 烷基;

3) C_{1-5} 烷基 X^4 C_{1-5} 烷基 $X^5 R^{22}$, 其中 X^4 和 X^5 为 $-O-$, 并且 R^{22} 代表 C_{1-3} 烷基;

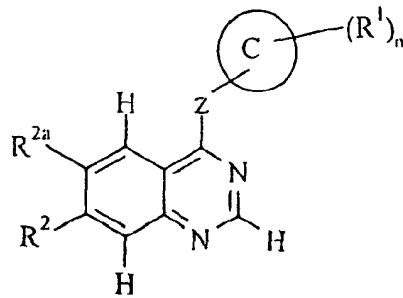
4) R^{28} , 其中 R^{28} 为含有 1-2 个独立选自 O 和 N 的杂原子的 6-元饱和杂环基, 经碳或氮连接, 该杂环基可以带有 1 或 2 个选自 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基的取代基;

5) C_{1-5} 烷基 R^{28} , 其中 R^{28} 如上定义;

6) R^{29} , 其中 R^{29} 代表有 1-3 个选自 N 杂原子的 5-元芳族杂环基, 经氮连接;

7) C_{1-5} 烷基 R^{29} , 其中 R^{29} 如上定义。

2. 式 Ia 化合物或其盐在生产用于在温血动物中产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物中的应用:



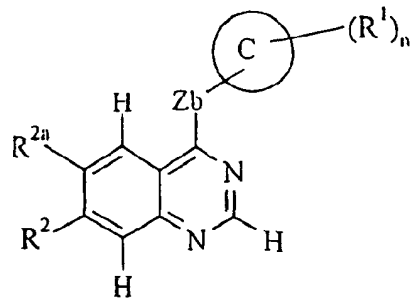
(Ia)

15 其中:

环 C, R^1 , R^2 , n 和 Z 如权利要求 1 中定义, 条件是 R^2 不为氢; 以及

R^{2a} 代表氢或 C_{1-3} 烷氧基。

3. 式 Ib 化合物或其盐在生产用于在温血动物中产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物中的应用:

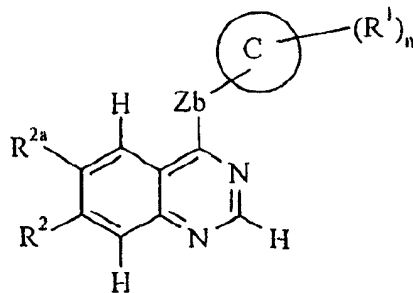


(Ib)

其中：

- 环 C, R^1 , R^2 和 n 如权利要求 1 中定义, 条件是 R^2 不为氢; R^{2a} 如
5 权利要求 2 中定义; 以及
Zb 为 -O-。

4. 式 Ib 化合物或其盐:



(Ib)

10 其中：

环 C, R^1 , R^2 , 和 n 如权利要求 1 中定义, 条件是 R^2 不能具有任何
下述含义:

氢, C_{1-5} 烷基, 或 C_{1-5} 烷氧基;

R^{2a} 如权利要求 2 中定义; 和

15 Zb 如权利要求 3 中定义。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中 R^{2a} 为甲氧基。

6. 权利要求 4-5 中任一项的化合物, 其中环 C 为吡唑基。

7. 权利要求4-5中任一项的化合物,其中R¹为苯基或含有1-3个独立选自O和N的杂原子的5-6-元杂芳基,经环碳原子连接,该苯基或杂芳基如权利要求1中所述被任选取代。

8. 权利要求4-5中任一项的化合物,其中R²代表2-甲氧基乙氧基,2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基,3-甲氧基丙氧基,2-甲磺酰基乙氧基,3-甲磺酰基丙氧基,2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基,3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基,2-吗啉代乙氧基,3-吗啉代丙氧基,2-(咪唑-1-基)乙氧基,3-(咪唑-1-基)丙氧基,2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基,3-(1,2,3-三唑-1-基)丙氧基,N-甲基哌啶-3-基甲氧基,2-哌啶子基乙氧基,3-哌啶子基丙氧基,2-(甲基哌啶子基)乙氧基,3-(甲基哌啶子基)丙氧基,2-(乙基哌啶子基)乙氧基,3-(乙基哌啶子基)丙氧基,2-((2-甲磺酰基)乙基哌啶子基)乙氧基,3-((2-甲磺酰基)乙基哌啶子基)丙氧基,哌啶-3-基甲氧基,哌啶-4-基甲氧基,2-(哌啶-3-基)乙氧基,2-(哌啶-4-基)乙氧基,3-(哌啶-3-基)丙氧基,3-(哌啶-4-基)丙氧基,2-(甲基哌啶-3-基)乙氧基,2-(甲基哌啶-4-基)乙氧基,3-(甲基哌啶-3-基)丙氧基,3-(甲基哌啶-4-基)丙氧基,2-(乙基哌啶-3-基)乙氧基,2-(乙基哌啶-4-基)乙氧基,3-(乙基哌啶-3-基)丙氧基,3-(乙基哌啶-4-基)丙氧基,2-((2-甲磺酰基乙基)哌啶-3-基)乙氧基,2-((2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基)乙氧基,3-((2-甲磺酰基乙基)哌啶-3-基)丙氧基,3-((2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基)丙氧基,1-异丙基哌啶-2-基甲基,1-异丙基哌啶-3-基甲基,1-异丙基哌啶-4-基甲基,2-(1-异丙基哌啶-2-基)乙基,2-(1-异丙基哌啶-3-基)乙基,2-(1-异丙基哌啶-4-基)乙基,3-(1-异丙基哌啶-2-基)丙基,3-(1-异丙基哌啶-3-基)丙基,3-(1-异丙基哌啶-4-基)丙基,1-甲基哌啶-4-基甲氧基,1-(2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基甲氧基。

9. 权利要求4的化合物,其选自:

4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉,

- 4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹唑啉,
 6-甲氧基-7-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉,
- 5 4-(5-(3-咪唑基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉,
 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉,
 7-(2-(咪唑-1-基)乙氧基)-6-甲氧基-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉
- 10 4-(5-(4-氟苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉,
 6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉,
 6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉,
- 15 4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)喹唑啉 和
 4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(1-(2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉,
 以及它们的盐。
- 20 10. 权利要求4的化合物,其选自:
 7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉,
 4-(5-(2-氟苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉,
 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(3-硝基苯基)吡唑-3-基氧基)-喹唑啉,
- 25 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(4-硝基苯基)吡唑-3-基氧基)-喹唑啉,
 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(4-吡啶基)吡唑-3-基氧基)-喹唑啉,
- 30 4-(5-(4-氟苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉, 和
 6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)

基)-喹唑啉，
以及它们的盐。

11. 权利要求1所述的选自如下的化合物或其盐在生产用于在温
血动物中产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物中的应
5 用：

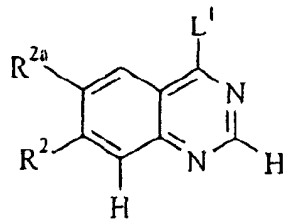
6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氨基)
喹唑啉，和

6,7-二甲氧基-4-(5-苯基吡唑-3-基氨基)喹唑啉。

12. 权利要求4的化合物，所述化合物为可药用盐形式。

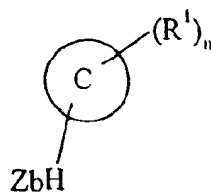
10 13. 制备权利要求4的化合物或其盐的方法，该方法包括：

(a) 使式 III 化合物：



(III)

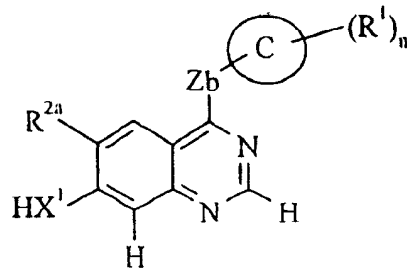
其中 R^2 和 R^{2a} 如权利要求4中定义， L^1 为可置换基团，与式 IV 化合物
15 反应：



(IV)

其中环 C， R^1 ，Zb 和 n 如权利要求4中定义；

(b) 其中 R^2 为 R^5X^1 ，且其中的 R^5 如权利要求1中定义， X^1 为-O-
20 的式 Ib 化合物及其盐可通过式 V 化合物：



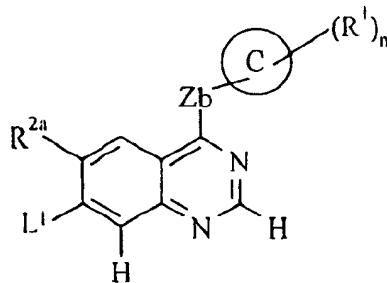
(V)

其中环 C, Zb, R¹, R^{2a} 和 n 如权利要求 4 中定义, X¹ 则如本部分所定义, 与式 VI 化合物反应制备:



其中 R⁵ 如权利要求 1 中定义, L¹ 的定义则同本权利要求;

(c) 其中 R² 为 R⁵X¹, 且其中的 R⁵ 如上定义, X¹ 为 -O- 的式 Ib 化合物及其盐可通过式 VII 化合物:



(VII)

10

与式 VIII 化合物反应制备:

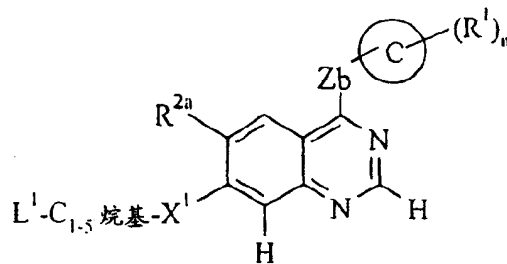


其中 R¹, R^{2a}, 环 C, Zb 以及 n 如权利要求 4 中定义, R⁵ 如权利要求 1 所定义, L¹ 的定义同本权利要求, 而 X¹ 则如本部分所定义;

15 (d) 式 Ib 的化合物和其盐其中 R² 为 R⁵X¹, 且其中的 X¹ 是 -O-, R⁵

为 C_{1-5} 烷基 R^{62} ，其中 R^{62} 选自以下基团之一：

- 1) $X^{10}C_{1-3}$ 烷基，其中 X^{10} 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-SO_2-$ ；
 - 2) $X^{11}C_{1-5}$ 烷基 X^5R^{22} ，其中 X^{11} 代表 $-O-$ ，且 X^5 和 R^{22} 如权利要求 1 中定义；
 - 5 3) R^{28} ，其中 R^{28} 如权利要求 1 中定义；
 - 4) R^{29} ，其中 R^{29} 如权利要求 1 中定义；
- 可以通过式 IX 化合物



(IX)

- 10 其中 R^1 、 R^{2a} 、环 C、Zb 和 n 如权利要求 4 中定义， X^1 是 $-O-$ 和 L^1 的定义同本权利要求与式 X 化合物反应制备：



其中 R^{62} 的定义同本权利要求；

- 15 并且当需要式 I 化合物的盐时，使所得化合物与酸或碱反应，从而获得所需盐。

14. 一种药物组合物，该组合物包括作为活性成分的权利要求 4 所述的式 Ib 化合物或其可药用盐以及可药用赋形剂或载体。

噻唑啉衍生物

技术领域

- 5 本发明涉及噻唑啉衍生物、其制备方法、含有它们作为活性成分的药物组合物、治疗与血管生成和/或血管通透性增高有关病症的方法、它们作为药物的应用以及它们在生产用于在温血动物如人体中产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物方面的用途。

背景技术

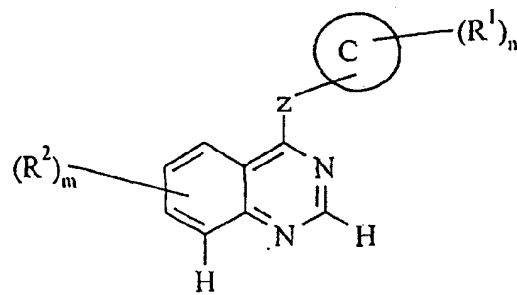
- 10 正常的血管生成在包括胚胎发育，伤口愈合以及雌性生殖功能的一些组成部分的多种过程中起着重要作用。不良或病理性的血管生成与包括糖尿病性视网膜病，牛皮癣，癌症，类风湿性关节炎，粉瘤，卡波西肉瘤和血管瘤在内的多种病症有关 (Fan 等, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31)。据认为，血管通透性的改变在正常及病理性的生理过程中均起作用 (Cullinan-Bove 等, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger 等, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324)。已经鉴定出数种具有体外内皮细胞生长促进活性的多肽，包括酸性和碱性成纤维细胞生长因子 (aFGF & bFGF) 和血管内皮细胞生长因子 (VEGF)。考虑到其受体的限制性表达，与 FGFs 相比，VEGF 的生长因子活性对内皮细胞具有相对特异性。最近的研究表明，VEGF 不仅是正常及病理性血管生成的重要刺激物 (Jakeman 等, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch 等人, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36: 139-155)，而且还是血管通透性的重要刺激物 (Connolly 等, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024)。通过整合 VEGF 与抗体拮抗 VEGF 作用，结果可以抑制肿瘤生长 (Kim 等, 1993, Nature 362: 841-844)。碱性 FGF (bFGF) 是一种有效的血管生成刺激物 (例如, Hayek 等, 1987, Biochem. Biophys. Res. Commun. 147: 876-880)，并且已经在癌症患者的血清 (Fujimoto 等, 1991, Biochem. Biophys. Res. Commun. 180: 386-392) 和尿液 (Nguyen 等, 1993, J. Natl. Cancer. Inst. 85: 241-242) 中发现 FGFs 的浓度增高。

受体酪氨酸激酶 (RTKs) 在跨越细胞质膜的生化信号传递中是重要的。这些跨膜分子的特征是由通过质膜中的片段与胞内酪氨酸激酶域连接的胞外配体-结合域组成。配体与受体结合的结果刺激受体相关的酪氨酸激酶活性，进而导致受体及其它胞内分子上酪氨酸残基磷酸化。酪氨酸磷酸化中的这些变化引发信号级联放大，结果产生各种细胞应答。迄今为止，已经鉴定出至少 19 种通过氨基酸序列同源性定义的不同 RTK 亚家族。这些亚家族之一目前由 fms 样酪氨酸受体，Flt 或 Flt1，含激酶插入域的受体，KDR (也称为 Flk-1)，以及另一 fms 样酪氨酸激酶受体 Flt4 组成。业已证明，这些相关 RTKs 中的两个即 Flt 和 KDR 能够高亲和性地与 VEGF 结合 (De Vries 等, Science 255: 989-991; Terman 等, 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579-1586)。VEGF 与异源细胞中表达的这些受体的结合与细胞蛋白的酪氨酸磷酸化程度和钙流量的变化有关。

发明内容

本发明基于这种发现，即发现对 VEGF 具有意想不到抑制作用的化合物，这种抑制特性对于与血管生成和/或血管通透性升高有关疾病的治疗十分重要，所述疾病如癌症，糖尿病，牛皮癣，类风湿性关节炎，卡波西肉瘤，血管瘤，急性和慢性肾病，粉瘤，动脉再狭窄，自身免疫病，急性炎症，瘢痕形成与粘连，子宫内膜异位，功能障碍性子宫出血和与视网膜血管增生有关的眼病。本发明化合物抗 VEGF 受体酪氨酸激酶的效力通常高于抗表皮生长因子 (EGF) 受体酪氨酸激酶的效力。已经测试证明本发明化合物具有抗 VEGF 受体酪氨酸激酶的活性，从而使得它们能够以对 VEGF 受体酪氨酸激酶产生足够的抑制作用，而同时对 EGF 受体酪氨酸激酶无显著活性的量使用。本发明化合物抗 VEGF 受体酪氨酸激酶的效力通常高于抗 FGF R1 受体酪氨酸激酶的效力。已经测试证明本发明化合物具有抗 VEGF 受体酪氨酸激酶的活性，从而使得它们可以以对 VEGF 受体酪氨酸激酶有足够抑制作用、而同时对 FGF R1 受体酪氨酸激酶无显著活性的量使用。

本发明一方面提供了式 I 喹唑啉衍生物及其盐和其前药例如酯、酰胺和硫化物 (优选酯和酰胺) 在生产用于在温血动物如人体中产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物中的应用：



(I)

其中:

环 C 为 5-6-元杂环部分, 它可以是饱和或不饱和的, 芳香或非芳香性的, 并且包含 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子;

Z 为 -O-, -NH-, -S- 或 -CH₂-;

R¹ 代表氢, C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷氧基甲基, 二(C₁₋₄ 烷氧基)甲基, C₁₋₄ 链烷酰基, 三氟甲基, 氰基, 氨基, C₂₋₅ 链烯基, C₂₋₅ 炔基, 苯基, 苄基或具有 1-3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6-元杂环基, 该杂环基可以是芳香或非芳香性的, 并且可以是饱和 (经由环碳或氮原子连接) 或不饱和的 (经由环碳原子连接), 而且所述苯基、苄基或杂环基可以在一个或多个环碳原子上带有多至 5 个选自以下的取代基: 羟基, 卤素, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 烷氧基, C₁₋₃ 链烷酰氧基, 三氟甲基, 氰基, 氨基, 硝基, C₂₋₄ 链烷酰基, C₁₋₄ 链烷酰基氨基, C₁₋₄ 烷氧基羰基, C₁₋₄ 烷硫基 (alkylsulphonyl), C₁₋₄ 烷基亚磺酰基, C₁₋₄ 烷基磺酰基, 氨基甲酰基, N-C₁₋₄ 烷基氨基甲酰基, N, N-二(C₁₋₄ 烷基)氨基甲酰基, 氨基磺酰基, N-C₁₋₄ 烷基氨基磺酰基, N, N-二(C₁₋₄ 烷基)氨基磺酰基, C₁₋₄ 烷基磺酰基氨基, 以及选自吗啉代、硫代吗啉代、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、咪唑烷基和吡唑烷基的饱和杂环基, 这种饱和杂环基可以带有 1 或 2 个选自氧代、羟基、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 链烷酰氧基、三氟甲基、氰基、氨基、硝基和 C₁₋₄ 烷氧基羰基的取代基, 此外, 所述苯基、苄基和杂环基上的取代基还可选自 C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 羟基烷基、C₁₋₄ 氨基烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟基烷氧基和羧基; 另外, R¹ 还可以代表羧基, C₃₋₇ 环烷基, C₃₋₇ 环烷基

C_{1-3} 烷基, 或苯基 C_{2-4} 烷基, 其中该苯基部分可带有多至 5 个选自上面直接与环 C 相连的苯环所述的取代基;

n 为整数 0-5;

m 为整数 0-3;

- 5 R^2 代表氢, 羟基, 卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 烷氧基, C_{1-3} 烷硫基, $-NR^3R^4$ (其中 R^3 和 R^4 可以相同或不同, 并且各自代表氢或 C_{1-3} 烷基), 或 R^5X^1- (其中 X^1 代表直接键, $-O-$, $-CH_2-$, $-OCO-$, 羰基, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^6CO-$, $-CONR^7-$, $-SO_2NR^8-$, $-NR^9SO_2-$ 或 $-NR^{10}-$ (其中 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 各自独立地代表氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 并且 R^5 选自下列十七种基团之一:

1) 氢或 C_{1-5} 烷基, 该烷基可以是未取代的或者可以被一个或多个选自羟基、氰和氨基, 另外还选自氯和溴的基团所取代;

- 2) C_{1-5} 烷基 X^2COR^{11} (其中 X^2 代表 $-O-$ 或 $-NR^{12}-$ (其中 R^{12} 代表氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 并且 R^{11} 代表 C_{1-3} 烷基, $-NR^{13}R^{14}$ 或 OR^{15} (其中 R^{13} , R^{14} 和 R^{15} 可以相同或不同, 并且各自代表氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基, 或 C_{4-5} 烷基));

- 3) C_{1-5} 烷基 X^3R^{16} (其中 X^3 代表 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2$, $-OCO-$, $-NR^{17}CO-$, $-CONR^{18}-$, $-SO_2NR^{19}-$, $-NR^{20}SO_2-$ 或 $-NR^{21}-$ (其中 R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} 和 R^{21} 各自独立代表氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 并且 R^{16} 代表氢, C_{1-3} 烷基, 环戊基, 环己基或含有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6-元饱和杂环基, 其中所述 C_{1-3} 烷基可带有 1 或 2 个选自氧代、羟基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基的取代基, 所述环状基团可带有 1 或 2 个选自氧代、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基, 并且对所述环状基团来讲其它可能的取代基为 C_{1-4} 氰基烷基和 C_{1-4} 烷氧基羰基);

- 4) C_{1-5} 烷基 X^4C_{1-5} 烷基 X^5R^{22} (其中 X^4 和 X^5 可以相同或不同, 并且各自为 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2$, $-NR^{23}CO-$, $-CONR^{24}-$, $-SO_2NR^{25}-$, $-NR^{26}SO_2-$ 或 $-NR^{27}-$ (其中 R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} 和 R^{27} 各自独立代表氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 并且 R^{22} 代表氢或 C_{1-3} 烷基, 或者 R^{22} 代表 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基);

5) R^{28} (其中 R^{28} 为含有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6-元饱和杂环基 (经碳或氮连接), 该杂环基可以带有 1 或 2 个选

自氧代、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基的取代基，而且其它的可能取代基为 C_{1-4} 烷氧基羰基)；

- 6) C_{1-5} 烷基 R^{28} (其中 R^{28} 如上定义)；
- 5 7) C_{2-5} 链烯基 R^{28} (其中 R^{28} 如上定义)；
- 8) C_{2-5} 炔基 R^{28} (其中 R^{28} 如上定义)；
- 9) R^{29} (其中 R^{29} 代表吡啶酮基，苯基或含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6-元芳族杂环基 (经碳或氮连接)，并且该吡啶酮基、苯基或芳族杂环基可以在碳原子上带有多至 5 个选自羟基、卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 羟基烷氧基、羰基、三氟甲基、氰基、 $-\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ 和 $-\text{NR}^{32}\text{COR}^{33}$ 的取代基 (其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 可以相同或不同，各自代表氢， C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)；
- 10 10) C_{1-5} 烷基 R^{29} (其中 R^{29} 如上定义)；
- 11) C_{2-5} 链烯基 R^{29} (其中 R^{29} 如上定义)；
- 12) C_{2-5} 炔基 R^{29} (其中 R^{29} 如上定义)；
- 13) C_{1-5} 烷基 X^6R^{29} (其中 X^6 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{35}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36}-$ 、 $-\text{NR}^{37}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{38}-$ (其中 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 和 R^{38} 各自独立代表氢， C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)，并且 R^{29} 如上定义)；
- 20 14) C_{2-5} 链烯基 X^7R^{29} (其中 X^7 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{40}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{41}-$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{43}-$ (其中 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 和 R^{43} 各自独立代表氢， C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)，并且 R^{29} 如上定义)；
- 25 15) C_{2-5} 炔基 X^8R^{29} (其中 X^8 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}^{44}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{45}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{46}-$ 、 $-\text{NR}^{47}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{48}-$ (其中 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 和 R^{48} 各自独立代表氢， C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)，并且 R^{29} 如上定义)；
- 30 16) C_{1-3} 烷基 X^9C_{1-3} 烷基 R^{29} (其中 X^9 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}^{49}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{50}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{51}-$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{53}-$ (其中 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 和 R^{53} 各自独立代表氢， C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)，并且 R^{29} 如上定义)；和

17) C_{1-3} 烷基 X^9C_{1-3} 烷基 R^{28} (其中 X^9 和 R^{28} 如上定义); 此外, R^5 还可以选自基团:

- 18) C_{1-3} 烷基 $R^{54}C_{1-3}$ 烷基 X^9R^{55} (其中 X^9 如上定义, 并且 R^{54} 和 R^{55} 各自独立地选自氢, C_{1-3} 烷基, 环戊基, 环己基和含有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6-元饱和杂环基, 其中所述 C_{1-3} 烷基可带有 1 或 2 个选自如下的取代基: 氧代、羟基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基, 并且其中的环状基团可带有 1 或 2 个选自如下的取代基: 氧代、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氨基烷基和 C_{1-4} 烷氧基羰基), 条件是 R^{54} 不能为氢;
- 10 另外, 其中 R^5X^1 -中的任何 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 链烯基或 C_{2-5} 炔基均可带有一个或多个选自羟基、卤素和氨基的取代基。

优选环 C 为含有 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6-元杂芳基。

- 更优选环 C 为含有 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-元杂芳基。

环 C 尤为吡唑基。

特别是环 C 为其中吡唑基环 4-位上的取代基为氢的吡唑基。

优选 Z 为 -O- 或 -S-, 尤其是 -O-。

在本发明的另一优选实施方案中, Z 为 -O- 或 -NH-。

- 20 优选 R^1 代表苯基, 苄基或含有 1-3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6-元杂芳基 (经环碳原子连接), 该苯基、苄基或杂芳基可如上所述被取代。优选的 5-6-元杂芳基包含一个或两个 N 原子 (例如, 吡咯、吡啶、吡唑、咪唑、嘧啶、吡嗪和哒嗪), 两个 N 氮原子和一个 S 原子 (例如 1, 2, 5-和 1, 3, 4-噻二唑), 一个 N 原子和一个 O 原子 (例如噁唑、异噁唑和噁嗪), 一个 N 原子和一个 S 原子 (例如噻唑和异噻唑) 以及一个 O 或一个硫原子 (呋喃和噻吩)。

更优选 R^1 为苯基或含有 1-3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6-元杂芳基 (经环碳原子连接), 该苯基或杂芳基如上所述被任选取代。

- 30 R^1 尤为如上所述任选取代的苯基。

在本发明的另一优选实施方案中, R^1 为苯基、噻吩基或呋喃基, 该苯基、噻吩基或呋喃基如上所述被任选取代。

在本发明的另一优选实施方案中， R^1 为苯基或呋喃基，该苯基或呋喃基如上所述被任选取代。

5 优选 R^1 中环碳原子上的取代基独立选自卤素， C_{1-2} 烷基， C_{1-2} 烷氧基，三氟甲基，氰基，硝基， C_{2-3} 链烷酰基， C_{1-3} 链烷酰基氨基， C_{1-3} 烷氧基羰基， C_{1-3} 烷硫基， C_{1-3} 烷基亚磺酰基， C_{1-3} 烷基磺酰基，氨基甲酰基， N - C_{1-3} 烷基氨基甲酰基， N ， N -二(C_{1-3} 烷基)氨基甲酰基，氨基磺酰基， N - C_{1-3} 烷基氨基磺酰基， N ， N -二(C_{1-3} 烷基)氨基磺酰基， C_{1-3} 烷基磺酰氨基，以及选自吗啉代、硫代吗啉代、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基、哌嗪-4-基和哌啶子基的饱和杂环基，该饱和杂环基可如上所述被取代。

10 更优选 R^1 中环碳原子上的取代基独立选自卤素，三氟甲基，氰基，硝基， C_{2-3} 链烷酰基， C_{1-3} 烷氧基羰基， C_{1-3} 烷基亚磺酰基， C_{1-3} 烷基磺酰基，氨基甲酰基， N - C_{1-3} 烷基氨基甲酰基， N ， N -二(C_{1-3} 烷基)氨基甲酰基，氨基磺酰基， N - C_{1-3} 烷基氨基磺酰基， N ， N -二(C_{1-3} 烷基)氨基磺酰基，以及选自吗啉代、硫代吗啉代、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基、哌嗪-4-基和哌啶子基的饱和杂环基，该饱和杂环基是未取代的。

15 在本发明的再一优选实施方案中， R^1 中环碳原子上的取代基独立选自 C_{1-2} 烷基， C_{1-2} 烷氧基，卤素，三氟甲基，氰基，硝基， C_{2-3} 链烷酰基， C_{1-3} 烷氧基羰基， C_{1-3} 烷基亚磺酰基， C_{1-3} 烷基磺酰基，氨基甲酰基， N - C_{1-3} 烷基氨基甲酰基， N ， N -二(C_{1-3} 烷基)氨基甲酰基，氨基磺酰基， N - C_{1-3} 烷基氨基磺酰基， N ， N -二(C_{1-3} 烷基)氨基磺酰基，以及选自吗啉代、硫代吗啉代、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基、哌嗪-4-基和哌啶子基的饱和杂环基，该饱和杂环基是未取代的。

优选 n 为 1。

25 优选 m 为整数 0-2，更优选 1 或 2，最优选 2。

有利的是 X^1 代表 -O-，-S-，-NR⁶CO-，-NR⁹SO₂- 或 -NR¹⁰- (其中 R⁶，R⁹ 和 R¹⁰ 各自独立代表氢， C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。

优选 X^1 代表 -O-，-S-，-NR⁶CO-，-NR⁹SO₂- (其中 R⁶ 和 R⁹ 各自独立代表氢或 C_{1-2} 烷基) 或 NH。

30 更优选 X^1 代表 -O-，-S-，-NR⁶CO- (其中 R⁶ 代表氢或 C_{1-2} 烷基) 或 NH。

特别是 X^1 代表 -O- 或 -NR⁶CO- (其中 R⁶ 代表氢或 C_{1-2} 烷基)，更特

别为-O-或-NHCO-, 尤其是-O-。

有利的是 X^2 代表-O-或 NR^{12} (其中 R^{12} 代表氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。

5 有利的是 X^3 代表-O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁷CO-, -NR²⁰SO₂-或-NR²¹- (其中 R^{17} , R^{20} 和 R^{21} 各自独立代表氢, C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。

优选 X^3 代表-O-, -S-, -SO-, -SO₂-或-NR²¹- (其中 R^{21} 代表氢, C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。

更优选 X^3 代表-O-或-NR²¹- (其中 R^{21} 代表氢或 C_{1-2} 烷基)。

10 有利的是 X^4 和 X^5 可以相同或不同, 并且各自代表-O-, -S-, -SO-, -SO₂-或-NR²⁷- (其中 R^{27} 代表氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。

优选可以相同或不同的 X^4 与 X^5 各自代表-O-, -S-或-NR²⁷- (其中 R^{27} 代表氢, C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。

更优选可以相同或不同的 X^4 与 X^5 各自代表-O-或-NH-。

15 有利的是 X^6 代表-O-, -S-或-NR³⁸- (其中 R^{38} 代表氢, C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。

优选 X^6 代表-O-或-NR³⁸- (其中 R^{38} 代表氢或 C_{1-2} 烷基)。

有利的是 X^7 代表-O-, -S-或-NR⁴³- (其中 R^{43} 代表氢, C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。

20 优选 X^7 代表-O-或-NR⁴³- (其中 R^{43} 代表氢或 C_{1-2} 烷基)。

有利的是 X^8 代表-O-, -S-或-NR⁴⁸- (其中 R^{48} 代表氢, C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。

优选 X^8 代表-O-或-NR⁴⁸- (其中 R^{48} 代表氢或 C_{1-2} 烷基)。

25 有利的是 X^9 代表-O-, -S-或-NR⁵³- (其中 R^{53} 代表氢, C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。

优选 X^9 代表-O-或-NR⁵³- (其中 R^{53} 代表氢或 C_{1-2} 烷基)。

30 优选 R^{28} 为吡咯烷基, 哌嗪基, 哌啶基, 吗啉代或硫代吗啉代 (优选通过氮连接), 该基团可带有 1 或 2 个选自氧代、羟基、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-2} 烷氧基 C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷基磺酰基 C_{1-3} 烷基取代基。

优选 R^{29} 代表吡啶酮基或含有 1-3 个选自 O、N 和 S 杂原子的 5-6 元芳族杂环基, 该吡啶酮基或杂环基可如上所述被取代。

当 R^{29} 为 5-6-元芳族杂环基时，它优选含有 1 或 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子（更优选其中一个为 N），并且可如上所述被取代。

R^{29} 特别为吡啶酮、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基或哒嗪基，这些基团可如上所述被取代；更特别为吡啶酮、吡啶基、咪唑基、噻唑基或三唑基，尤其是吡啶酮、吡啶基、咪唑基或三唑基，这些基团可如上所述被取代。

在本发明的一个实施方案中， R^{29} 代表吡啶酮基，苯基或含有 1-3 个选自 O、N 和 S 杂原子的 5-6-元芳族杂环基，所述基团优选带有多至两个选自上述取代基中的取代基，更优选带有至多一个这种取代基。

在 R^{29} 的定义中，适宜的取代基选自卤素， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基和氟基，更适宜的取代基选自氯，氟，甲基和乙基。

优选 R^{54} 为含有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 杂原子的 5-6-元饱和杂环基，该杂环基如前所述是任选取代的。

更优选 R^{54} 为含有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 杂原子的 6-元饱和杂环基，该杂环基如前所述是任选取代的。

在本发明的一个实施方案中， R^{54} 为哌啶基，吡咯烷基或哌嗪基，并且所述基团如前所述是任选取代的。

优选 R^{55} 为 C_{1-3} 烷基或含有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 杂原子的 5-6-元饱和杂环基，该杂环基如上所述是任选取代的。

更优选 R^{55} 为含有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 杂原子的 5-6-元饱和杂环基，该杂环基如上所述是任选取代的。

尤其是 R^{55} 为选自吗啉代、吡咯烷-1-基、哌啶子基、哌嗪-1-基和硫代吗啉代的基团，这些基团如上所述是任选取代的。

R^2 宜代表羟基，卤素，硝基，三氟甲基， C_{1-3} 烷基，氟基，氨基或 R^5X^1- [其中 X^1 如前定义， R^5 选自下述十七种基团之一：

1) C_{1-5} 烷基，该烷基可以是未取代的或者被一个或多个氟原子取代，或 C_{2-5} 烷基，它可以是未取代的或者被一个或多个选自羟基和氟基的基团取代；

2) C_{2-3} 烷基 X^2COR^{11} (其中 X^2 如前定义，并且 R^{11} 代表 C_{1-3} 烷基， $-NR^{13}R^{14}$ 或 $-OR^{15}$ (其中 R^{13} ， R^{14} 和 R^{15} 可以相同或不同，并且各自为 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基))；

- 3) C_{2-4} 烷基 X^3R^{16} (其中 X^3 如上定义, 且 R^{16} 代表氢, C_{1-3} 烷基, 环戊基, 环己基或含有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6-元饱和杂环基, 其中该 C_{1-3} 烷基可带有 1 或 2 个选自氧代、羟基、卤素和 C_{1-3} 烷氧基的取代基, 所述环状基团可带有 1 或 2 个选自氧代、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基);
- 5 4) C_{2-3} 烷基 X^4C_{2-3} 烷基 X^5R^{22} (其中 X^4 和 X^5 如前定义, 并且 R^{22} 代表氢或 C_{1-3} 烷基);
- 5) C_{1-5} 烷基 R^{56} (其中 R^{56} 为含有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6-元饱和杂环基, 该杂环基通过碳原子与 C_{1-5} 烷基连接, 并且可以带有 1 或 2 个选自氧代、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基的取代基)或 C_{2-5} 烷基 R^{57} (其中 R^{57} 为含有 1-2 个杂原子, 其中一个为 N, 其余的独立选自 O、S 和 N 的 5-6-元饱和杂环基, 该杂环基通过氮原子与 C_{2-5} 烷基连接, 并且可以带有 1 或 2 个选自氧代、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷基磺酰基 C_{1-4} 烷基的取代基);
- 10 15 6) C_{3-4} 链烯基 R^{58} (其中 R^{58} 代表如上定义的 R^{56} 或 R^{57});
- 7) C_{3-4} 炔基 R^{58} (其中 R^{58} 代表如上定义的 R^{56} 或 R^{57});
- 8) R^{29} (其中 R^{29} 如上定义);
- 20 9) C_{1-5} 烷基 R^{29} (其中 R^{29} 如上定义);
- 10) C_{3-5} 链烯基 R^{29} (其中 R^{29} 如上定义);
- 11) C_{3-5} 炔基 R^{29} (其中 R^{29} 如上定义);
- 12) C_{1-5} 烷基 X^6R^{29} (其中 X^6 和 R^{29} 如上定义);
- 13) C_{4-5} 链烯基 X^7R^{29} (其中 X^7 和 R^{29} 如上定义);
- 25 14) C_{4-5} 炔基 X^8R^{29} (其中 X^8 和 R^{29} 如上定义);
- 15) C_{2-3} 烷基 X^9C_{1-2} 烷基 R^{29} (其中 X^9 和 R^{29} 如上定义);
- 16) R^{28} (其中 R^{28} 如上定义); 和
- 17) C_{2-3} 烷基 X^9C_{1-2} 烷基 R^{28} (其中 X^9 和 R^{28} 如上定义); 此外, R^{55} 还可以选自基团:
- 30 18) C_{2-3} 烷基 $R^{54}C_{1-2}$ 烷基 X^9R^{55} (其中 X^9 , R^{54} 和 R^{55} 如上定义); 另外, 其中 R^5X^1 -中的任何 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 链烯基或 C_{2-5} 炔基均可带有一个或多个选自羟基、卤素和氨基的取代基].

有利的是 R^2 代表羟基, 卤素, 硝基, 三氟甲基, C_{1-3} 烷基, 氰基, 氨基或 R^5X^1- [其中 X^1 如上定义, 并且 R^5 选自下列十七种基团之一:

- 1) 未取代的或者被一个或多个氟原子取代的 C_{1-4} 烷基, 或未取代的或者被一个或两个选自羟基和氨基的基团取代的 C_{2-4} 烷基
- 5 2) C_{2-3} 烷基 X^2COR^{11} (其中 X^2 如前定义, 并且 R^{11} 代表 $-NR^{13}R^{14}$ 或 $-OR^{15}$ (其中 R^{13} , R^{14} 和 R^{15} 可以相同或不同, 各自为 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基));
- 10 3) C_{2-4} 烷基 X^3R^{16} (其中 X^3 如上定义, R^{16} 为选自 C_{1-3} 烷基、环戊基、环己基、吡咯烷基和哌啶基的基团, 其中所述基团通过碳原子与 X^3 连接, 并且所述 C_{1-3} 烷基可带有 1 或 2 个选自氧代、羟基、卤素和 C_{1-2} 烷氧基的取代基, 所述环戊基、环己基、吡咯烷基或哌啶基可带有 1 个选自氧代、羟基、卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 羟基烷基和 C_{1-2} 烷氧基的取代基);
- 15 4) C_{2-3} 烷基 X^4C_{2-3} 烷基 X^5R^{22} (其中 X^4 和 X^5 如前定义, 并且 R^{22} 代表氢或 C_{1-3} 烷基);
- 20 5) C_{1-4} 烷基 R^{59} (其中 R^{59} 为选自如下的通过碳原子与 C_{1-4} 烷基连接的基团: 吡咯烷基, 哌嗪基, 哌啶基, 1, 3-二氧戊环-2-基, 1, 3-二噁烷-2-基, 1, 3-二硫戊环-2-基和 1, 3-二噻烷-2-基, 并且所述基团可以带有 1 或 2 个选自氧代、羟基、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-2} 烷氧基 C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷基磺酰基 C_{1-3} 烷基的取代基) 或 C_{2-4} 烷基 R^{60} (其中 R^{60} 为选自以下的基团: 吗啉代、硫代吗啉代、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基和哌啶子基, 并且所述基团可以带有 1 或 2 个选自氧代、羟基、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-2} 烷氧基 C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷基磺酰基 C_{1-3} 烷基的取代基);
- 25 6) C_{3-4} 链烯基 R^{61} (其中 R^{61} 代表如上定义的 R^{59} 或 R^{60});
- 7) C_{3-4} 炔基 R^{61} (其中 R^{61} 代表如上定义的 R^{59} 或 R^{60});
- 8) R^{29} (其中 R^{29} 如上定义);
- 9) C_{1-4} 烷基 R^{29} (其中 R^{29} 如上定义);
- 10) $1-R^{29}$ 丙-1-烯-3-基或 $1-R^{29}$ 丁-2-烯-4-基 (其中 R^{29} 如上定
- 30 义, 条件是当 R^5 为 $1-R^{29}$ 丙-1-烯-3-基时, R^{29} 经碳原子与链烯基连接);
- 11) $1-R^{29}$ 丙-1-炔-3-基或 $1-R^{29}$ 丁-2-炔-4-基 (其中 R^{29} 如上定

- 义,条件是当 R^5 为 1- R^{29} 丙-1-炔-3-基时, R^{29} 经碳原子与炔基连接);
- 12) C_{1-5} 烷基 X^6R^{29} (其中 X^6 和 R^{29} 如上定义);
- 13) 1-($R^{29}X^7$) 丁-2-烯-4-基 (其中 X^7 和 R^{29} 如上定义);
- 14) 1-($R^{29}X^8$) 丁-2-炔-4-基 (其中 X^8 和 R^{29} 如上定义);
- 5 15) C_{2-3} 烷基 X^9C_{1-2} 烷基 R^{29} (其中 X^9 和 R^{29} 如上定义);
- 16) R^{28} (其中 R^{28} 如上定义); 和
- 17) C_{2-3} 烷基 X^9C_{1-2} 烷基 R^{28} (其中 X^9 和 R^{28} 如上定义); 此外, R^5 还可以选自基团:
- 18) C_{2-3} 烷基 $R^{54}C_{1-2}$ 烷基 X^9R^{55} (其中 X^9 , R^{54} 和 R^{55} 如上定义);
- 10 另外, 其中 R^5X^1 - 中的任何 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 链烯基或 C_{2-5} 炔基均可带有一个或多个选自羟基、卤素和氨基的取代基].
- 优选 R^2 代表羟基, 卤素, 硝基, 三氟甲基, C_{1-3} 烷基, 氰基, 氨基或 R^5X^1 - [其中 X^1 如上定义, R^5 选自下列十五种基团之一:
- 1) 未取代的或者被一个或多个氟原子取代的 C_{1-3} 烷基, 或未取代的或者被一个或两个选自羟基和氨基的基团取代的 C_{2-3} 烷基;
- 15 2) 2-(3, 3-二甲基脲基) 乙基, 3-(3, 3-二甲基脲基) 丙基, 2-(3-甲基脲基) 乙基, 3-(3-甲基脲基) 丙基, 2-脲基乙基, 3-脲基丙基, 2-(N,N-二甲基氨基甲酰氧基) 乙基, 3-(N,N-二甲基氨基甲酰氧基) 丙基, 2-(N-甲基氨基甲酰氧基) 乙基, 3-(N-甲基氨基甲酰氧基) 丙基, 2-(氨基甲酰氧基) 乙基, 3-(氨基甲酰氧基) 丙基;
- 20 3) C_{2-3} 烷基 X^3R^{16} (其中 X^3 如上定义, R^{16} 为选自 C_{1-2} 烷基、环戊基、环己基、吡咯烷基和哌啶基的基团, 其中所述基团通过碳原子与 X^3 连接, 并且所述 C_{1-2} 烷基可带有 1 或 2 个选自羟基、卤素和 C_{1-2} 烷氧基的取代基, 所述环戊基、环己基、吡咯烷基或哌啶基可带有 1 个选自氧代、羟基、卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 羟基烷基和 C_{1-2} 烷氧基的取代基);
- 25 4) C_{2-3} 烷基 X^4C_{2-3} 烷基 X^5R^{22} (其中 X^4 和 X^5 如前定义, 并且 R^{22} 代表氢或 C_{1-2} 烷基);
- 30 5) C_{1-2} 烷基 R^{59} (其中 R^{59} 为选自如下的通过碳原子与 C_{1-2} 烷基连接的基团: 吡咯烷基, 哌嗪基, 哌啶基, 1, 3-二氧戊环-2-基, 1, 3-二噁烷-2-基, 1, 3-二硫戊环-2-基和 1, 3-二噻烷-2-基,

- 并且所述基团可以带有 1 个选自氧代、羟基、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-2} 烷氧基 C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷基磺酰基 C_{1-3} 烷基的取代基)或 C_{2-3} 烷基 R^{60} (其中 R^{60} 为选自以下的基团: 吗啉代、硫代吗啉代、哌啶子基、哌嗪-1-基和吡咯烷-1-基, 并且所述基团
- 5 可以带有 1 个选自氧代、羟基、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-2} 烷氧基 C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷基磺酰基 C_{1-3} 烷基的取代基);
- 6) R^{29} (其中 R^{29} 如上定义);
- 7) C_{1-4} 烷基 R^{29} (其中 R^{29} 如上定义);
- 8) 1- R^{29} 丁-2-烯-4-基 (其中 R^{29} 如上定义);
- 10 9) 1- R^{29} 丁-2-炔-4-基 (其中 R^{29} 如上定义);
- 10) C_{1-5} 烷基 $X^6 R^{29}$ (其中 X^6 和 R^{29} 如上定义);
- 11) 1-($R^{29} X^7$) 丁-2-烯-4-基 (其中 X^7 和 R^{29} 如上定义);
- 12) 1-($R^{29} X^8$) 丁-2-炔-4-基 (其中 X^8 和 R^{29} 如上定义);
- 13) 乙基 X^9 甲基 R^{29} (其中 X^9 和 R^{29} 如上定义);
- 15 14) R^{28} (其中 R^{28} 如上定义); 和
- 15) 乙基 X^9 甲基 R^{28} (其中 X^9 和 R^{28} 如上定义); 此外, R^5 还可以选自基团:
- 16) 乙基 R^{54} 甲基 $X^9 R^{55}$ (其中 X^9 , R^{54} 和 R^{55} 如上定义);
- 另外, 其中 $R^5 X^1$ - 中的任何 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 链烯基或 C_{2-5} 炔基均可带有一个或多个选自羟基、卤素和氨基的取代基]。
- 更优选 R^2 代表 C_{1-3} 烷基, 氨基或 $R^5 X^1$ - [其中 X^1 如上所述, 且 R^5 代表甲基, 乙基, 三氟甲基, 2, 2, 2-三氟乙基, 2-羟基乙基, 3-羟基丙基, 2-甲氧基乙基, 3-甲氧基丙基, 2-(甲亚磺酰基)乙基, 2-(甲磺酰基)乙基, 2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)乙基,
- 25 2-(N-甲基氨基磺酰基)乙基, 2-氨基磺酰基乙基, 2-(N,N-二甲基氨基)乙基, 3-(N,N-二甲基氨基)丙基, 2-吗啉代乙基, 3-吗啉代丙基, 2-哌啶子基乙基, 3-哌啶子基丙基, 2-(甲基哌啶子基)乙基, 3-(甲基哌啶子基)丙基, 2-(乙基哌啶子基)乙基, 3-(乙基哌啶子基)丙基, 2-((2-甲氧基乙基)哌啶子基)
- 30 乙基, 3-((2-甲氧基乙基)哌啶子基)丙基, 2-((2-甲磺酰基)乙基哌啶子基)乙基, 3-((2-甲磺酰基)乙基哌啶子基)丙基, 哌啶-3-基甲基, 哌啶-4-基甲基, 2-(哌啶-3-基)乙基, 2-(哌啶-4

-基)乙基, 3-(哌啶-3-基)丙基, 3-(哌啶-4-基)丙基,
 2-(甲基哌啶-3-基)乙基, 2-(甲基哌啶-4-基)乙基, 3-
 (甲基哌啶-3-基)丙基, 3-(甲基哌啶-4-基)丙基, 2-(乙
 基哌啶-3-基)乙基, 2-(乙基哌啶-4-基)乙基, 3-(乙基哌
 5 啶-3-基)丙基, 3-(乙基哌啶-4-基)丙基, 2-((2-甲氧基
 乙基)哌啶-3-基)乙基, 2-((2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)乙基,
 3-((2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)丙基, 3-((2-甲氧基乙基)
 哌啶-4-基)丙基, 2-((2-甲磺酰基乙基)哌啶-3-基)乙基, 2-
 ((2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基)乙基, 3-((2-甲磺酰基乙基)
 10 哌啶-3-基)丙基, 3-((2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基)丙基,
 1-异丙基哌啶-2-基甲基, 1-异丙基哌啶-3-基甲基, 1-异丙
 基哌啶-4-基甲基, 2-(1-异丙基哌啶-2-基)乙基, 2-(1-
 异丙基哌啶-3-基)乙基, 2-(1-异丙基哌啶-4-基)乙基,
 3-(1-异丙基哌啶-2-基)丙基, 3-(1-异丙基哌啶-3-基)
 15 丙基, 3-(1-异丙基哌啶-4-基)丙基, 2-(哌嗪-1-基)乙
 基, 3-(哌嗪-1-基)丙基, 2-(吡咯烷-1-基)乙基, 3-(吡
 咯烷-1-基)丙基, (1, 3-二氧戊环-2-基)甲基, 2-(1, 3-
 二氧戊环-2-基)乙基, 2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基, 2-(2-
 羟基乙基氨基)乙基, 3-(2-甲氧基乙基氨基)丙基, 3-(2-
 20 羟基乙基氨基)丙基, 2-甲基噻唑-4-基甲基, 2-乙酰氨基噻
 唑-4-基甲基, 1-甲基咪唑-2-基甲基, 2-(咪唑-1-基)乙
 基, 2-(2-甲基咪唑-1-基)乙基, 2-(2-乙基咪唑-1-基)
 乙基, 3-(2-甲基咪唑-1-基)丙基, 3-(2-乙基咪唑-1-
 基)丙基, 2-(1, 2, 3-三唑-1-基)乙基, 2-(1, 2, 3-三
 25 唑-2-基)乙基, 2-(1, 2, 4-三唑-1-基)乙基, 2-(1, 2,
 4-三唑-4-基)乙基, 4-吡啶基甲基, 2-(4-吡啶基)乙基, 3-
 (4-吡啶基)丙基, 2-(4-吡啶氧基)乙基, 2-(4-吡啶基
 氨基)乙基, 2-(4-氧代-1, 4-二氢-1-吡啶基)乙基, 2-硫
 代吗啉代乙基, 3-硫代吗啉代丙基, 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基,
 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基, 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基,
 30 3-(甲基亚磺酰基)丙基, 3-(甲磺酰基)丙基, 2-(5-甲基-
 1, 2, 4-三唑-1-基)乙基, 吗啉代, 2-(N-(1-甲基咪唑-4

-基磺酰基)-N-甲基)氨基)乙基, 2-(N-(3-吗啉代丙磺酰基)-N-甲基)氨基)乙基, 2-(N-甲基-N-4-吡啶基)氨基)乙基或3-(4-氧化吗啉代)丙基, 另外R⁵还可以代表2-(2-甲氧基乙氧基)乙基, 1-甲基哌啶-4-基甲基, 1-(2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基甲基, 1-(2-吡咯烷基乙基)哌啶-4-基甲基, 1-(3-吡咯烷基丙基)哌啶-4-基甲基, 1-(2-哌啶基乙基)哌啶-4-基甲基, 1-(3-哌啶基丙基)哌啶-4-基甲基, 1-(2-吗啉代乙基)哌啶-4-基甲基, 1-(3-吗啉代丙基)哌啶-4-基甲基, 1-(2-硫代吗啉代乙基)哌啶-4-基甲基, 1-(3-硫代吗啉代丙基)哌啶-4-基甲基, 1-(2-氮杂环丁基乙基)哌啶-4-基甲基或1-(3-氮杂环丁基丙基)哌啶-4-基甲基]。

另一方面, R²代表甲氧基, 2-甲氧基乙氧基, 2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基, 3-甲氧基丙氧基, 2-甲磺酰基乙氧基, 3-甲磺酰基丙氧基, 2-(四氢吡喃-4-基氧基)乙氧基, 3-(四氢吡喃-4-基氧基)丙氧基, 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基, 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基, 2-吗啉代乙氧基, 3-吗啉代丙氧基, 2-(咪唑-1-基)乙氧基, 3-(咪唑-1-基)丙氧基, 2-(1,1-二氧代硫代吗啉代)乙氧基, 3-(1,1-二氧代硫代吗啉代)丙氧基, 2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基, 3-(1,2,3-三唑-1-基)丙氧基, 2-(N-甲氧基乙酰基-N-甲基氨基)乙氧基, 3-(N-甲氧基乙酰基-N-甲基氨基)丙氧基, N-甲基哌啶-3-基甲氧基, 4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯-基氧基, 2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基, 3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙氧基, 2-(吡咯烷-1-基)乙氧基, 3-(吡咯烷-1-基)丙氧基, 2-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)乙氧基, 2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基, 2-哌啶子基乙氧基, 3-哌啶子基丙氧基, 2-(甲基哌啶子基)乙氧基, 3-(甲基哌啶子基)丙氧基, 2-(乙基哌啶子基)乙氧基, 3-(乙基哌啶子基)丙氧基, 2-(2-甲氧基乙基)哌啶子基)乙氧基, 3-(2-甲氧基乙基)哌啶子基)丙氧基, 2-(2-甲磺酰基)乙基哌啶子基)乙氧基, 3-(2-甲磺酰基)乙基哌啶子基)丙氧基, 哌啶-3-基甲氧基, 哌啶-4-基甲氧基, 2-(哌啶-3-基)乙氧基, 2-(哌啶-4-基)乙氧基, 3-(哌

啉-3-基)丙氧基, 3-(哌啉-4-基)丙氧基, 2-(甲基哌啉-3-基)乙氧基, 2-(甲基哌啉-4-基)乙氧基, 3-(甲基哌啉-3-基)丙氧基, 3-(甲基哌啉-4-基)丙氧基, 2-(乙基哌啉-3-基)乙氧基, 2-(乙基哌啉-4-基)乙氧基, 3-(乙基哌啉-3-基)丙氧基, 3-(乙基哌啉-4-基)丙氧基, 2-((2-甲氧基乙基)哌啉-3-基)乙氧基, 2-((2-甲氧基乙基)哌啉-4-基)乙氧基, 3-((2-甲氧基乙基)哌啉-3-基)丙氧基, 3-((2-甲氧基乙基)哌啉-4-基)丙氧基, 2-((2-甲磺酰基乙基)哌啉-3-基)乙氧基, 2-((2-甲磺酰基乙基)哌啉-4-基)乙氧基, 3-((2-甲磺酰基乙基)哌啉-3-基)丙氧基, 3-((2-甲磺酰基乙基)哌啉-4-基)丙氧基, 1-异丙基哌啉-2-基甲氧基, 1-异丙基哌啉-3-基甲氧基, 1-异丙基哌啉-4-基甲氧基, 2-(1-异丙基哌啉-2-基)乙氧基, 2-(1-异丙基哌啉-3-基)乙氧基, 2-(1-异丙基哌啉-4-基)乙氧基, 3-(1-异丙基哌啉-2-基)丙氧基, 3-(1-异丙基哌啉-3-基)丙氧基或3-(1-异丙基哌啉-4-基)丙氧基, 另外R²还可以代表3-(4-甲基哌啉-1-基)丙氧基, 1-甲基哌啉-4-基甲氧基, 1-(2-甲磺酰基乙基)哌啉-4-基甲氧基, 1-(2-吡咯烷基乙基)哌啉-4-基甲氧基, 1-(3-吡咯烷基丙基)哌啉-4-基甲氧基, 1-(2-哌啉基乙基)哌啉-4-基甲氧基, 1-(3-哌啉基丙基)哌啉-4-基甲氧基, 1-(2-吗啉代乙基)哌啉-4-基甲氧基, 1-(3-吗啉代丙基)哌啉-4-基甲氧基, 1-(2-硫代吗啉代乙基)哌啉-4-基甲氧基, 1-(3-硫代吗啉代丙基)哌啉-4-基甲氧基, 1-(2-氮杂环丁基乙基)哌啉-4-基甲氧基或1-(3-氮杂环丁基丙基)哌啉-4-基甲氧基].

另一方面, R²代表2-甲氧基乙氧基, 2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基, 3-甲氧基丙氧基, 2-甲磺酰基乙氧基, 3-甲磺酰基丙氧基, 2-(四氢吡喃-4-基氧基)乙氧基, 3-(四氢吡喃-4-基氧基)丙氧基, 2-(4-甲基哌啉-1-基)乙氧基, 3-(4-甲基哌啉-1-基)丙氧基, 2-吗啉代乙氧基, 3-吗啉代丙氧基, 2-(咪唑-1-基)乙氧基, 3-(咪唑-1-基)丙氧基, 2-(1,1-二氧代硫代吗啉代)乙氧基, 3-(1,1-二氧代硫代吗啉代)丙氧基, 2

- (1, 2, 3-三唑-1-基)乙氧基, 3-(1, 2, 3-三唑-1-基)丙氧基, 2-(N-甲氧基乙酰基-N-甲基氨基)乙氧基, 3-(N-甲氧基乙酰基-N-甲基氨基)丙氧基, N-甲基哌啶-3-基甲氧基, 4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯-基氧基, 2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基, 3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙氧基, 2-(吡咯烷-1-基)乙氧基, 3-(吡咯烷-1-基)丙氧基, 2-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)乙氧基, 2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基, 2-哌啶子基乙氧基, 3-哌啶子基丙氧基, 2-(甲基哌啶子基)乙氧基, 3-(甲基哌啶子基)丙氧基, 2-(乙基哌啶子基)乙氧基, 3-(乙基哌啶子基)丙氧基, 2-((2-甲氧基乙基)哌啶子基)乙氧基, 3-((2-甲氧基乙基)哌啶子基)丙氧基, 2-((2-甲磺酰基)乙基哌啶子基)乙氧基, 3-((2-甲磺酰基)乙基哌啶子基)丙氧基, 哌啶-3-基甲氧基, 哌啶-4-基甲氧基, 2-(哌啶-3-基)乙氧基, 2-(哌啶-4-基)乙氧基, 3-(哌啶-3-基)丙氧基, 3-(哌啶-4-基)丙氧基, 2-(甲基哌啶-3-基)乙氧基, 2-(甲基哌啶-4-基)乙氧基, 3-(甲基哌啶-3-基)丙氧基, 3-(甲基哌啶-4-基)丙氧基, 2-(乙基哌啶-3-基)乙氧基, 2-(乙基哌啶-4-基)乙氧基, 3-(乙基哌啶-3-基)丙氧基, 3-(乙基哌啶-4-基)丙氧基, 2-((2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)乙氧基, 2-((2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)乙氧基, 3-((2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)丙氧基, 3-((2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)丙氧基, 2-((2-甲磺酰基乙基)哌啶-3-基)乙氧基, 2-((2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基)乙氧基, 3-((2-甲磺酰基乙基)哌啶-3-基)丙氧基, 3-((2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基)丙氧基, 1-异丙基哌啶-2-基甲氧基, 1-异丙基哌啶-3-基甲氧基, 1-异丙基哌啶-4-基甲氧基, 2-(1-异丙基哌啶-2-基)乙氧基, 2-(1-异丙基哌啶-3-基)乙氧基, 2-(1-异丙基哌啶-4-基)乙氧基, 3-(1-异丙基哌啶-2-基)丙氧基, 3-(1-异丙基哌啶-3-基)丙氧基或 3-(1-异丙基哌啶-4-基)丙氧基, 另外 R^2 还可以代表 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基, 1-甲基哌啶-4-基甲氧基, 1-(2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基甲氧基, 1-(2-吡咯烷基乙基)吡啶-4-基甲氧基, 1-(3-吡

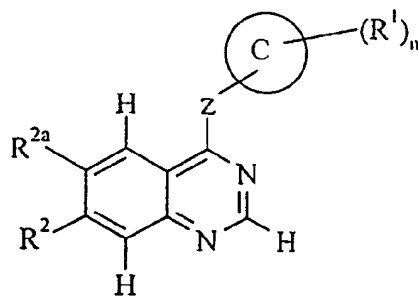
- 咯烷基丙基)哌啶-4-基甲氧基, 1-(2-哌啶基乙基)哌啶-4-基甲氧基, 1-(3-哌啶基丙基)哌啶-4-基甲氧基, 1-(2-吗啉代乙基)哌啶-4-基甲氧基, 1-(3-吗啉代丙基)哌啶-4-基甲氧基, 1-(2-硫代吗啉代乙基)哌啶-4-基甲氧基, 1-(3-硫代吗啉代丙基)哌啶-4-基甲氧基, 1-(2-氮杂环丁基乙基)哌啶-4-基甲氧基或 1-(3-氮杂环丁基丙基)哌啶-4-基甲氧基。

当 R^2 取代基之一为 R^5X^1 -时, 取代基 R^5X^1 -优选位于喹唑啉环的 6-位或 7-位, 更优选位于喹唑啉环的 7-位。

- 10 当 R^2 取代基之一位于喹唑啉环的 6-位时, 它优选为卤素, C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 烷氧基, C_{1-3} 烷硫基或 $-NR^3R^4$ (其中 R^3 和 R^4 如上定义)。位于喹唑啉环 6-位上的 R^2 的另一个优选含义为氢。

当 R^2 取代基之一位于喹唑啉环的 6-位上时, 它更优选为 C_{1-3} 烷氧基, 尤其是甲氧基。

- 15 本发明的另一方面提供了式 Ia 化合物及其盐和其前药例如酯、酰胺和硫化物 (优选酯和酰胺) 在生产用于在温血动物如人体中产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物中的应用:



(Ia)

- 20 其中:

环 C, R^1 , R^2 , n 和 Z 如上定义, 条件是 R^2 不为氢;

和

R^{2a} 代表卤素, C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 烷氧基, C_{1-3} 烷硫基, $-NR^{3a}R^{4a}$ (其中 R^{3a} 和 R^{4a} 可以相同或不同, 各自代表氢或 C_{1-3} 烷基), 或 $R^{5a}(CH_2)_{za}X^{1a}$ -

(其中 R^{5a} 为含有 1-2 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-或 6-元饱和杂环基, 该杂环基可带有 1 或 2 个选自氧代、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基, z_a 为整数 0-4, 并且 X^{1a} 代表直接键, -O-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{6a}CO-, -CONR^{7a}-,
5 -SO₂NR^{8a}-, -NR^{9a}SO₂-或 -NR^{10a}- (其中 R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{9a} 和 R^{10a} 各自独立地代表氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基); 或者 R^{2a} 代表氢)。

有利的是 X^{1a} 代表 -O-, -S-, -NR^{6a}CO-, -NR^{9a}SO₂-或 -NR^{10a}- (其中 R^{6a} , R^{9a} 和 R^{10a} 各自独立地代表氢, C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基乙基)。

10 优选 X^{1a} 代表 -O-, -S-, -NR^{6a}CO-, -NR^{9a}SO₂- (其中 R^{6a} 和 R^{9a} 各自独立地代表氢或 C_{1-2} 烷基) 或 NH。

更优选 X^{1a} 代表 -O-, -S-, -NR^{6a}CO- (其中 R^{6a} 代表氢或 C_{1-2} 烷基) 或 NH。

特别是 X^{1a} 代表 -O- 或 -NR^{6a}CO- (其中 R^{6a} 代表氢或 C_{1-2} 烷基), 更特别地为 -O- 或 -NHCO-, 尤其是 -O-。

15 优选 z_a 为整数 1-3。

优选 R^{5a} 为选自以下的基团: 吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉代和硫代吗啉代, 所述基团可带有 1 或 2 个选自氧代、羟基、卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 羟基烷基和 C_{1-2} 烷氧基的取代基。

20 有利的是 R^{2a} 代表 C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 烷氧基, 氨基或 $R^{5a}(CH_2)_{z_a}X^{1a}$ - (其中 R^{5a} 、 X^{1a} 和 z_a 如上定义)。 R^{2a} 的另一适宜含义为氢。

优选 R^{2a} 为甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基或 $R^{5a}(CH_2)_{z_a}X^{1a}$ - (其中 R^{5a} 、 X^{1a} 和 z_a 如上定义)。 R^{2a} 的另一优选含义为氢。

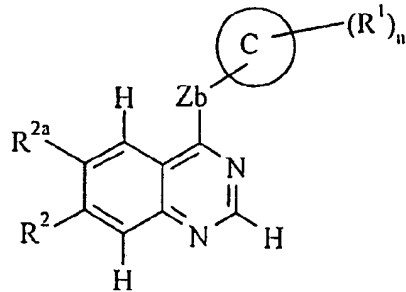
25 更优选 R^{2a} 为甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基或 $R^{5a}(CH_2)_{z_a}X^{1a}$ - (其中 R^{5a} 选自吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉代和硫代吗啉代的基团, 并且所述基团可带有 1 或 2 个选自氧代、羟基、卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 羟基烷基和 C_{1-2} 烷氧基的取代基, X^{1a} 为 -O-, -S-, -NR^{6a}CO-, -NR^{9a}SO₂- (其中 R^{6a} 和 R^{9a} 各自独立地代表氢或 C_{1-2} 烷基) 或 NH, 且 z_a 为整数 1-3)。 R^{2a} 的另一更优选含义为氢。

30 特别是 R^{2a} 代表甲基, 甲氧基或 $R^{5a}(CH_2)_{z_a}X^{1a}$ - (其中 R^{5a} 、 X^{1a} 和 z_a 如上定义)。

更特别的是 R^{2a} 代表甲氧基。

本发明的再一方面提供了式 Ib 化合物及其盐和其前药例如酯、

酰胺和硫化物（优选酯和酰胺）在生产用于在温血动物如人体中产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物中的应用：



(Ib)

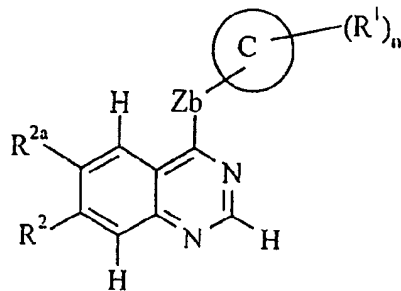
5 其中：

环 C, R^1 , R^2 , R^{2a} 和 n 如上定义, 条件是 R^2 不为氢; 和 Zb 为 $-O-$ 或 $-S-$.

优选 Zb 为 $-O-$.

本发明的再一方面提供了式 II 化合物及其盐和其前药例如酯、

10 酰胺和硫化物（优选酯和酰胺）：



(II)

其中：

环 C, R^1 , R^2 , R^{2a} , Zb 和 n 如上定义, 条件是 R^2 不能具有任何下

15 述含义：

氢, 取代或未取代的 C_{1-5} 烷基, 卤素, C_{1-5} 烷氧基, 苯氧基或苯基 C_{1-5} 烷氧基。

本发明的优选化合物包括：

- 4-(5-苄基吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉，
 7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(5-苄基吡唑-3-基氧基)喹唑啉，
 5 4-(5-丁基吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉，
 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-丙基吡唑-3-基氧基)喹唑啉，
 4-(5-甲氧基甲基吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)
 10 喹唑啉，
 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(戊-3-烯-1-基)吡唑-3-基氧基)喹唑啉，
 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(3-吡啶基)吡唑-3-基氧基)喹唑啉，
 15 4-(5-异丁基吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉和
 4-(5-(2-环戊基乙基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉，
 以及它们的盐（尤其是盐酸盐）和其前药，例如酯、酰胺和硫化物。
 20 更优选的本发明化合物包括：
 4-(5-(4-甲氧基苄基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉，
 4-(5-(4-甲氧基苄基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹唑啉，
 25 6-甲氧基-7-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-4-(5-苄基吡唑-3-基氧基)喹唑啉，
 4-(5-(3-咪唑基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(吗啉代丙氧基)喹唑啉，
 6,7-二甲氧基-4-(5-苄基吡唑-3-基氧基)喹唑啉，
 30 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-苄基吡唑-3-基氧基)喹唑啉，
 4-(5-(2-氟苄基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)

喹唑啉，

6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(3-硝基苯基)吡唑-3-基氧基)喹唑啉，

6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(4-硝基苯基)吡唑-3-基氧基)喹唑啉，

5 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(4-吡啶基)吡唑-3-基氧基)喹唑啉，

7-(2-(咪唑-1-基)乙氧基)-6-甲氧基-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉和

10 4-(5-(4-氟苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉，

以及它们的盐（尤其是盐酸盐）和其前药，例如酯、酰胺和硫化物。

格外优选的本发明化合物包括：

15 4-(5-(4-氟苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉，

6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉，

6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉，和

20 6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)喹唑啉，

以及它们的盐（尤其是盐酸盐）和其前药，例如酯、酰胺和硫化物。

25 本发明的另一特别优选方面提供了选自如下的化合物或其盐或其前药（例如酯或酰胺）在生产用于在温血动物如人体中产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物中的应用：

6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉，和

6,7-二甲氧基-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉。

30 本发明的另一更优选方面提供了选自以下的化合物或其盐或前药（例如酯或酰胺）在生产用于在温血动物如人体中产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物中的应用：

6-甲氧基-4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)-7-(1-甲基哌啶-

- 4-基甲氧基)喹唑啉,
 4-(5-(4-氯苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基
 甲氧基)喹唑啉, 和
 6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)-4-(5-(4-甲基苯基)吡唑-
 5 3-基氧基)喹唑啉。

本发明的再一优选方面提供了选自以下的化合物或其盐或前药
 (例如酯或酰胺)在生产用于在温血动物如人体中产生抗血管生成和
 /或血管通透性降低作用的药物中的应用:

- 6, 7-二甲氧基-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉,
 10 4-(5-(3, 4-二氯苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-
 4-基甲氧基)喹唑啉,
 6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)-4-(5-(3-三氟甲基苯基)吡
 唑-3-基氧基)-喹唑啉, 和
 4-(5-环丙基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧
 15 基)喹唑啉。

另一组特别优选的本发明化合物包括:

- 4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-
 4-基甲氧基)喹唑啉,
 4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌
 20 嗪-1-基)丙氧基)喹唑啉,
 6-甲氧基-7-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧
 基)-喹唑啉,
 4-(5-(3-咪唑基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)
 喹唑啉,
 25 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)-喹唑
 啉,
 7-(2-(咪唑-1-基)乙氧基)-6-甲氧基-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)-
 喹唑啉,
 4-(5-(4-氯苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-
 30 喹唑啉,
 6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基
 氧基)-喹唑啉,

6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)-喹唑啉,

4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)喹唑啉 和

5 4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(1-(2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉,

以及它们的盐(尤其是盐酸盐)和其前药,例如酯和酰胺。

另一组更优选的本发明化合物包括:

7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉,

10 4-(5-(2-氟苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉,

6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(3-硝基苯基)吡唑-3-基氧基)-喹唑啉,

15 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(4-硝基苯基)吡唑-3-基氧基)-喹唑啉,

6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(4-吡啶基)吡唑-3-基氧基)-喹唑啉,

4-(5-(4-氟苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉, 和

20 6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)-喹唑啉,

以及它们的盐(尤其是盐酸盐)和其前药,例如酯和酰胺。

再一组优选的本发明化合物包括:

25 4-(5-苄基吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉,

4-(5-丁基吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉,

6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-丙基吡唑-3-基氧基)-喹唑啉,

30 4-(5-甲氧基甲基吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉,

6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(戊-3-烯-1-基)吡唑-3-基氧

- 基)-喹唑啉，
 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(3-吡啶基)吡唑-3-基氧基)-
 喹唑啉，
 4-(5-异丁基吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑
 5 啉，
 4-(5-(2-环戊基乙基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧
 基)喹唑啉，
 4-(5-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代
 丙氧基)喹唑啉，
 10 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(戊-3-烯-1-基)吡唑-3-基氧
 基)-喹唑啉，
 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(2-苯基乙基)吡唑-3-基氧
 基)-喹唑啉，
 4-(5-乙基吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑
 15 啉，和
 4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-甲磺酰基丙
 氧基)喹唑啉，

以及它们的盐（尤其是盐酸盐）和其前药，例如酯和酰胺。

- 20 为避免引起疑问，应当理解，在本说明书中，当基团用“如上定
 义”或“定义如上”加以限定时，所述基团包括第一次出现的最宽广
 的定义和该基团的每种和所有优选的定义。

- 在本说明书中，术语“烷基”不仅包括直链烷基，而且还包括支
 链烷基，但对于单独的烷基如“丙基”则专指直链烷基。类似的约定
 适用于其它一般术语。除另有说明外，术语“烷基”最好指含 1-6
 25 个碳原子，优选含 1-4 个碳原子的链。除另有说明外，本文所用的
 术语“烷氧基”包括“烷基”-O-基团，其中的“烷基”如上定义。
 本文所用的术语“芳基”，除另有说明外，包括 C₆₋₁₀ 芳基，需要的话，
 它可以带有一个或多个选自卤素，烷基，烷氧基，硝基，三氟甲基和
 氟基的取代基（其中的烷基和烷氧基如上定义）。除另有说明外，本
 30 文所用术语“芳氧基”包括“芳基”-O-基团，其中的“芳基”如上
 定义。本文所用的术语“磺酰氧基”是指烷基磺酰氧基和芳基磺酰氧
 基，其中的“烷基”和“芳基”的如上定义。除另有说明外，本文所

用术语“链烷酰基”包括甲酰基和烷基 C=O 基团，其中的“烷基”如上定义，例如 C₂ 链烷酰基是指乙酰基，即 CH₃C=O，C₁ 链烷酰基是指甲酰基，即 CHO。本说明书中，除另有说明外，术语“链烯基”包括直链和支链链烯基，但对于单独的链烯基如 2-丁烯基则专指直链形式。除另有说明外，术语“链烯基”最好指具有 2-5 个碳原子，优选 3-4 个碳原子的链。除另有说明外，本说明书中的术语“炔基”包括直链和支链炔基，但对于单独的炔基如 2-丁炔基则仅指直链形式。除另有说明外，术语“炔基”最好是指含 2-5 个碳原子，优选 3-4 个碳原子的链。

10 为避免产生疑问，应当理解当 R² 具有取代或未取代的 C₁₋₅ 烷基的含义时，它选自 C₁₋₃ 烷基或选自 R⁵X¹-，其中 R⁵ 选自如上定义的 1) 组基团，并且其中的 X¹ 为 -CH₂- 或直接键。

可以理解，在本发明范围内，式 I 化合物或其盐可能会显示出互变异构现象，而本说明书中的结构式仅表示一种可能的互变异构形式。因此应当理解，本发明包括能抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶活性的任何互变异构形式，而不仅仅局限于结构式中所示的一种互变异构形式。本说明书中的结构式可能仅表示一种可能的互变异构形式，应当理解本说明书包括所示化合物的所有可能的互变异构形式，而不只是本文中由图表示的那些可能形式。

20 应当理解，式 I 化合物或其盐可能具有不对称碳原子。这种不对称碳原子也与上述互变异构现象有关，因此，应当懂得，本发明包括能抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶活性的任何手性形式（包括纯净对映体及外消旋混合物）以及任何互变异构形式，而不仅仅局限于结构式中所示的任何一种互变异构形式或手性形式。应当理解，本发明包括能抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶活性的任何光学异构体和非对映异构体。

还应当晓得，某些式 I 喹唑啉及其盐可以以溶剂化物和溶剂化物形式（如水合物形式）存在。因此应当理解，本发明包括所有这些能抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶活性的溶剂化物形式。

30 为避免疑问起见，应当理解，当 X¹ 为例如 -NR⁶CO- 时，是带有 R⁶ 基团的氮原子与喹唑啉环连接，羰基 (CO) 则与 R⁵ 连接；而当 X¹ 为例如式 -CONR⁷- 的基团时，则是羰基与喹唑啉环连接，而带有 R⁷ 基团的氮原子与 R⁵ 连接。类似的约定适用于其它两原子 X¹ 连接基，如 -NR⁹SO₂-

和 $-\text{SO}_2\text{NR}^8-$ 。当 X^1 为 $-\text{NR}^{10}-$ 时，是带有 R^{10} 的氮原子与喹唑啉环和 R^5 连接。类似的约定适用于其它基团。进一步可以理解，当 X^1 代表 $-\text{NR}^{10}-$ 且 R^{10} 为 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基时，则是 C_{2-3} 烷基部分与 X^1 的氮原子连接，类似的约定适用于其它基团。

5 为避免产生疑问，应当理解在式 I 化合物中，当 R^5 为例如式 C_{1-5} 烷基 X^9C_{1-5} 烷基 R^{29} 的基团时，则是端 C_{1-5} 烷基部分与 X^1 连接；类似地，当 R^5 为例如式 C_{2-5} 链烯基 R^{28} 的基团时，则是 C_{2-5} 链烯基部分与 X^1 连接，类似的约定也适用于其它基团。当 R^5 为基团 1- R^{29} 丙-1-烯-3-基时，第一个碳原子与基团 R^{29} 连接，第三个碳原子与 X^1 连接，类似的约定也适用于其它基团。

10 为避免产生疑问，应当理解当 R^{29} 带有 C_{1-4} 氨基烷基取代基时，则是 C_{1-4} 烷基部分与 R^{29} 连接，而当 R^{29} 带有 C_{1-4} 烷基氨基取代基时，则是氨基部分与 R^{29} 连接，类似的约定也适用于其它基团。

15 为避免产生疑问，应当理解当 R^{28} 带有 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基取代基时，则是 C_{1-4} 烷基部分与 R^{28} 连接，类似的约定也适用于其它基团。

本发明涉及如上所述的式 I 化合物及其盐。用于药物组合物中的盐应当是可药用的盐，但其它盐也可以用于生产式 I 化合物和它们的可药用盐。例如，本发明的可药用盐可以包括上述式 I 化合物的酸加成盐，这些式 I 化合物具有足以形成此类盐的碱性。这类酸加成盐包括例如与能提供可药用阴离子的无机酸或有机酸形成的盐，如与氢卤酸形成的盐（尤其是与氢氯酸或氢溴酸（特别优选氢氯酸）形成的盐），或与硫酸或磷酸形成的盐，或与三氟乙酸、柠檬酸或马来酸形成的盐。另外，当式 I 化合物具有足够强酸性时，它们可以与能提供可药用阳离子的无机碱或有机碱形成可药用盐。这类与无机碱或有机碱形成的盐包括例如碱金属盐，如钠或钾盐，碱土金属盐如钙或镁盐，铵盐，或者为与甲胺、二甲胺、三乙胺、吡啶、吗啉或三-（2-羟乙基）胺形成的盐。

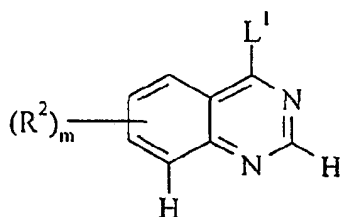
25 式 I 化合物，或其盐和本发明的其它化合物（如下文所述）可采用用于制备化学相关化合物的任何已知方法制备。例如，这些方法包括欧洲专利申请公开 0520722，0566226，0602851 和 0635498 以及国际专利申请公开 W097/22596，W097/30035，W097/32856，W097/42187 和 W098/13354 中阐述的方法。这些方法还包括例如固相合

成法。这些方法进一步构成了本发明的另一特征，并记载于下文中。必需的起始物质可通过标准的有机化学方法获得。这些起始物质的制备记载于所附的非限制性实施例中。另一方面，必需的起始物质也可以采用有机化学专业人员所晓得的类似方法获得。

- 5 因此，下列方法 (a) - (f) 和 (i) - (vi) 构成了本发明的另一特征。

式 I 化合物的合成

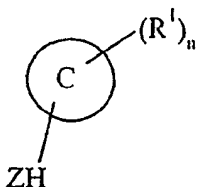
(a) 式 I 化合物及其盐可通过式 III 化合物：



(III)

10

(其中 R^2 和 m 如上定义， L^1 为可置换基团)，与式 IV 化合物反应制备：



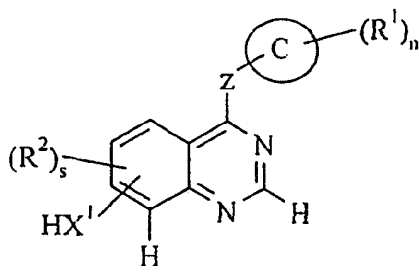
(IV)

- 15 (其中环 C, R^1 , Z 和 n 如上定义)，从而得到式 I 化合物及其盐。适宜的可置换基团 L^1 例如为卤素，烷氧基（优选 C_{1-4} 烷氧基），芳氧基，烷硫基，芳硫基，烷氧基烷硫基或磺酰氧基，例如氯，溴，甲氧基，苯氧基，甲硫基，2-甲氧基乙硫基，甲磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基。
- 20 反应宜在碱存在下进行。这类碱例如为有机胺碱，例如吡啶，2,6-二甲基吡啶，可力丁，4-二甲氨基吡啶，三乙胺，吗啉，N-甲

基吗啉或二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯, 四甲基胍; 或者例如为碱金属或碱土金属的碳酸盐或氢氧化物(例如碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸钙, 氢氧化钠或氢氧化钾)。另一方面, 这类碱还包括例如碱金属氢化物(例如氢化钠), 或碱金属或碱土金属的氨基化物(如氨基化钠或双(三甲硅烷基)氨基化钠, 氨基化钾或双(三甲基甲硅烷基)氨基化钾)。反应优选在惰性溶剂或稀释剂存在下进行, 这些溶剂或稀释剂是例如醚(如四氢呋喃或1,4-二噁烷), 芳烃溶剂(如甲苯), 或偶极非质子传递溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲亚砜)。反应宜在例如10-150℃, 优选20-90℃的温度下进行。

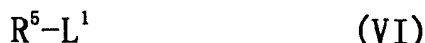
当需要获得酸式盐时, 可采用常规方法用酸处理所得游离碱, 例如用氢卤酸(如氢氟酸), 硫酸, 磺酸(如甲磺酸)或羧酸(例如乙酸或柠檬酸)。

(b) 其中至少一个R²为R⁵X¹, 且其中的R⁵如上定义, X¹为-O-, -S-, -OCO-或-NR¹⁰- (其中R¹⁰独立代表氢, C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基C₂₋₃烷基)的式I化合物及其盐的制备可通过下述反应实现: 即使式V化合物:



(V)

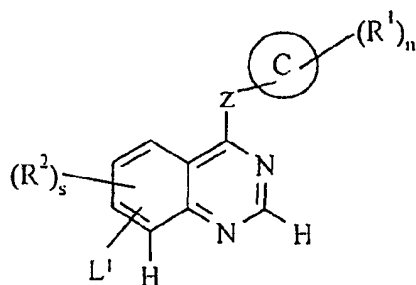
(其中环C, Z, R¹, R²和n如上定义, X¹则如本部分所定义, 且s为整数0-2)与式VI化合物反应:



(其中R⁵和L¹如上定义), 反应宜在碱(如上面方法(a)中所述的碱)存在下进行。其中的L¹为可置换基团, 例如卤素或磺酰氧基(如溴、甲磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基), 或者L¹可在标准的Mitsunobu条

件下由醇就地产生 (“Organic Reactions”, John Wiley & Sons Inc, 1992, vol 42, 第 2 章, David L Hughes)。该反应优选在碱 (如上面方法 (a) 中所述) 与惰性溶剂或稀释剂 (如上面方法 (a) 中所述) 存在下进行, 有利的反应温度为 10-150°C, 最好约 50°C。

- 5 (c) 其中至少一个 R^2 为 R^5X^1 , 且其中的 R^5 如上定义, X^1 为 $-O-$, $-S-$, $-OCO-$ 或 $-NR^{10}-$ (其中 R^{10} 代表氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 的式 I 化合物及其盐可通过式 VII 化合物:



(VII)

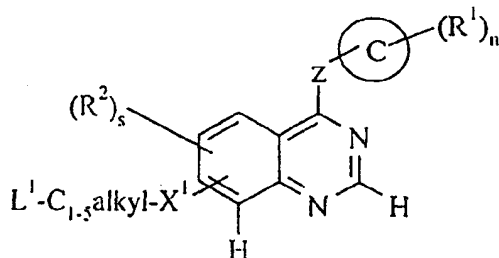
- 10 与式 VIII 化合物反应制备:



(其中 L^1 , R^1 , R^2 , R^5 , 环 C, Z, n 和 s 均如上定义, X^1 则如本部分所定义)。该反应宜在碱 (如上面方法 (a) 中所述) 存在下, 且最好在惰性溶剂或稀释剂 (如上面方法 (a) 中所述) 存在下, 于例如 10-

- 15 150°C, 优选约 100°C 的温度下进行。

- (d) 通过使式 IX 化合物:



(IX)

(其中 L^1 , X^1 , R^1 , R^2 , 环 C, Z, n 和 s 如上定义) 与式 X 化合物反应:



(其中 R^{62} 如下定义), 可以制得式 I 化合物或其盐, 其中至少一个 R^2 为 R^5X^1 , 且其中的 X^1 如上定义, R^5 为 C_{1-5} 烷基 R^{62} , 其中 R^{62} 选自以下九种基团之一:

- 1) $X^{10}C_{1-3}$ 烷基 (其中 X^{10} 代表 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{63}CO-$ 或 $-NR^{64}SO_2-$ (其中 R^{63} 和 R^{64} 可以相同或不同, 各自为氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基));
- 10 2) $NR^{65}R^{66}$ (其中 R^{65} 和 R^{66} 可以相同或不同, 各自为氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基);
- 3) $X^{11}C_{1-5}$ 烷基 X^5R^{22} (其中 X^{11} 代表 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{66}CO-$, $-NR^{68}SO_2-$ 或 $-NR^{69}-$ (其中 R^{67} , R^{68} 和 R^{69} 可以相同或不同, 各自为氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 X^5 和 R^{22} 如上定义);
- 15 4) R^{28} (其中 R^{28} 如上定义);
- 5) $X^{12}R^{29}$ (其中 X^{12} 代表 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{70}CO-$, $-NR^{71}SO_2-$ 或 $-NR^{72}-$ (其中 R^{70} , R^{71} 和 R^{72} 可以相同或不同, 各自为氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^{29} 如上定义);
- 6) $X^{13}C_{1-5}$ 烷基 R^{29} , 优选 $X^{13}C_{1-3}$ 烷基 R^{29} , (其中 X^{13} 代表 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{73}CO-$, $-NR^{74}SO_2-$ 或 $-NR^{75}-$ (其中 R^{73} , R^{74} 和 R^{75} 各自独立地代表氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 并且 R^{29} 如上定义);
- 20 7) R^{29} (其中 R^{29} 如上定义);
- 8) $X^{14}C_{1-3}$ 烷基 R^{28} (其中 X^{14} 代表 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{76}CO-$, $-NR^{77}SO_2-$ 或 $-NR^{78}-$ (其中 R^{76} , R^{77} 和 R^{78} 各自独立地代表氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基), 且 R^{28} 如上定义);
- 25 9) $R^{54}C_{1-3}$ 烷基 X^9R^{55} (其中 R^{54} , R^{55} 和 X^9 如上定义)。

该反应可以很方便地在碱 (如上面方法 (a) 中所述) 存在下, 且最好在惰性溶剂或稀释剂 (如上面方法 (a) 中所述) 存在下, 于例如 $0-150^\circ\text{C}$, 优选约 50°C 的温度下进行。

30 较之方法 (b)、(c) 和 (d), 更优选方法 (a)。

(e) 优选在如上所述的碱存在下, 通过使其中取代基 (R^2) 为氨基的式 I 化合物与烷基化剂反应, 可以制得这些式 I 化合物及其盐,

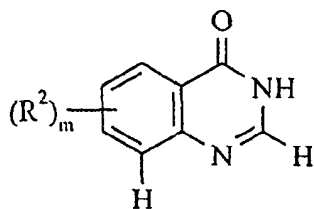
其中取代基 (R^2)_m 中的一个或多个代表 $-NR^{79}R^{80}$, 其中 R^{79} 和 R^{80} 之一 (且另一个为氢) 或二者均为 C_{1-3} 烷基。这类烷基化剂为带有上述可置换基团的 C_{1-3} 烷基化物, 如 C_{1-3} 烷基卤化物, 例如 C_{1-3} 烷基氯化物、溴化物或碘化物。反应优选在惰性溶剂或稀释剂 (如上方法 (a) 中所述) 存在下于例如 $10-100^\circ\text{C}$ (优选约室温) 下进行。其中一个或多个取代基 R^2 为氨基的式 I 化合物及其盐的制备可通过还原其中喹唑啉基团相应位置上的一个或多个取代基为硝基的相应的式 I 化合物实现。还原可以方便地如下面的方法 (i) 所述进行。按照前后文方法 (a-d) 和 (i-v) 中所述的方法, 利用选自式 (I-XXII) 的化合物 (其中喹唑啉基团相应位置上的一个或多个取代基为硝基), 可以制备其中喹唑啉基团相应位置上的一个或多个取代基为硝基的式 I 化合物及其盐。

(f) 其中 X^1 为 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 的式 I 化合物及其盐可通过氧化其中 X^1 为 $-S-$ 或 $-SO-$ 的相应化合物制备 (当最终产物需要 X^1 为 $-SO_2-$ 时)。适用于此类反应的常规氧化条件和试剂是专业化学人员公知的。

15

中间体的合成

(i) 例如, 通过卤化式 XI 化合物:



(XI)

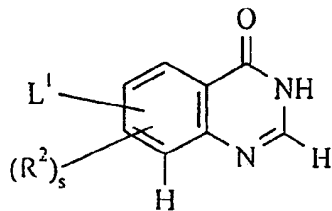
(其中 R^2 和 m 如上定义), 可以制得其中 L^1 为卤素的式 III 化合物及其盐。

适宜的卤化剂包括无机酸卤化物, 例如亚硫酸酐, 三氯化磷 (III), 三氯氧化磷 (V) 和五氯化磷 (V)。卤化反应可以在惰性溶剂或稀释剂如卤化溶剂 (像二氯甲烷, 三氯甲烷或四氯化碳), 或芳烃溶剂 (如苯或甲苯) 存在下进行, 或者反应也可以在没有溶剂存在的情况下进行。反应适宜在例如 $10-150^\circ\text{C}$, 优选 $40-100^\circ\text{C}$ 的温度下

25

进行。

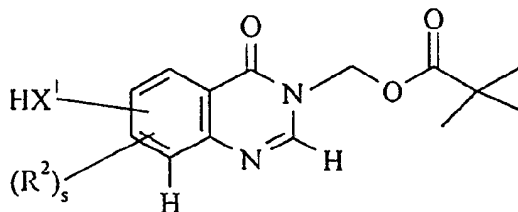
式 XI 化合物及其盐例如可通过使式 XII 化合物:



(XII)

- 5 (其中 R^2 , s 和 L^1 的定义如上) 与上述式 VIII 化合物反应制备。反应可以方便地在碱(如上面方法(a)中所述)存在下,且优选在惰性溶剂或稀释剂(如上面方法(a)中所述)存在下,优选于例如 10-150 °C,最好在约 100°C 的温度下进行。

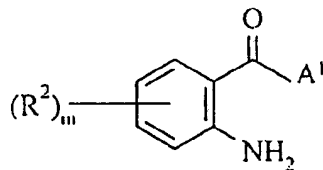
- 10 其中至少一个 R^2 为 R^5X^1 , 且其中的 X^1 为 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-CONR^7-$, $-SO_2NR^8-$ 或 $-NR^{10}-$ (其中 R^7 , R^8 和 R^{10} 各自独立地代表氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 的式 XI 化合物及其盐还可以通过下述反应制备,例如,使式 XIII 化合物:



(XIII)

- 15 (其中 R^2 和 s 如上定义,而 X^1 则如本部分所定义) 与上述式 VI 化合物反应。反应例如可如上面的方法(b)所述进行。然后通过将产物与碱如氨水、三乙胺/水,碱金属或碱土金属的氢氧化物或醇盐在极性非质子溶剂如醇(例如甲醇或乙醇)中反应,裂解新戊酰氧基甲基基团,其中所用的碱优选氨水、氢氧化钠水溶液或氢氧化钾水溶液。
- 20 反应的适宜温度为 20-100°C,优选 20-50°C。

式 XI 化合物及其盐还可以通过环化式 XIV 化合物制备:

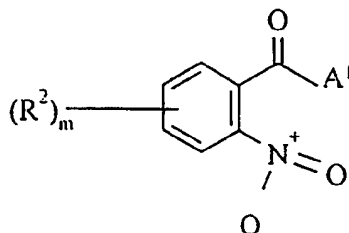


(XIV)

(其中 R^2 和 m 如上定义, 且 A^1 为羟基, 烷氧基(优选 C_{1-4} 烷氧基)或
 5 氨基), 从而形成式 XI 化合物或其盐。环化反应可通过使式 XIV 化
 合物(其中 A^1 为羟基或烷氧基)与甲酰胺或其能发生环合作用的等
 价物反应来完成, 从而得到式 XI 化合物或其盐, 如[3-(二甲氨基)
 -2-氮杂丙-2-亚烯基]二甲基氯化铵。环化反应宜在作为溶剂的
 甲酰胺存在下或者在惰性溶剂或稀释剂如醚(例如 1, 4-二噁烷)存
 10 在下进行。环化反应的温度宜为高温, 优选 $80-200^\circ\text{C}$ 。式 XI 化
 合物还可以通过用甲酸或其能发生有效环合作用的等价物来环化式 XIV
 化合物(其中 A^1 为氨基)而制备, 从而得到式 XI 或其盐。能有效发
 生环化作用的甲酸等价物包括例如三- C_{1-4} 烷氧基甲烷, 例如三乙氧
 基甲基和三甲氧基甲烷。环化适宜在催化量酸酐(如磺酸例如对-甲
 15 苯磺酸)和惰性溶剂或稀释剂(如卤化溶剂例如二氯甲烷, 三氯甲烷
 或四氯化碳, 醚如乙醚或四氢呋喃, 或芳烃溶剂如甲苯)存在下进行。
 环化反应的温度宜为例如 $10-100^\circ\text{C}$, 优选 $20-50^\circ\text{C}$ 。

式 XIV 化合物及其盐可通过例如还原式 XV 化合物中的硝基制
 备:

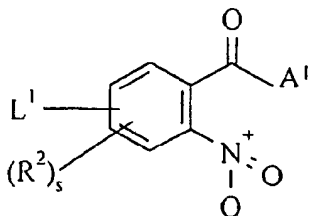
20



(XV)

(其中 R^2 , m 和 A^1 的定义同上), 从而获得上述式 XIV 化合物。硝基的还原可以很方便地采用适合这类转化的任何已知方法进行。例如, 还原可通过在上述惰性溶剂或稀释剂和能有效催化氢化反应的金属 (如钨或铂) 存在下, 在 1-4 个大气压力的氢气氛围中搅拌硝基化合物的溶液来进行。其它还原剂包括例如活化金属如活化铁 (例如通过用稀酸溶液如盐酸洗涤铁粉产生)。例如, 还原可通过在活化金属和溶剂或稀释剂如水与醇 (例如甲醇或乙醇) 混合物存在下, 于例如 50-150°C, 优选约 70°C 的温度下在 2 个大气压力的氢气中加热硝基化合物来进行。

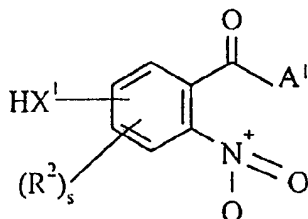
10 式 XV 化合物及其盐可按下所述制备: 例如, 使式 XVI 化合物:



(XVI)

(其中 R^2 , s , L^1 和 A^1 如上定义) 与上述式 VIII 化合物反应, 产生式 XV 化合物。式 XVI 与 VIII 化合物的反应适宜在上面方法 (c) 中所述的条件下进行。

15 其中至少一个 R^2 为 R^5X^1 , 且其中的 X^1 为 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-CONR^7-$, $-SO_2NR^8-$ 或 $-NR^{10}-$ (其中 R^7 , R^8 和 R^{10} 各自独立地代表氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 的式 XV 化合物及其盐还可以按下所述制备: 例如使式 XVII 化合物:



(XVII)

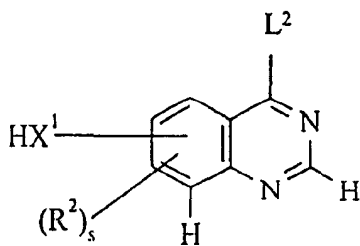
(其中 R^2 , s 和 A^1 如上定义并且 X^1 如该部分中所定义) 与如上定义的式 VI 化合物反应, 产生如上定义的式 XV 化合物。式 XVII 与 VI 化合物的反应宜在上面方法 (b) 所述的条件下进行。

其中至少一个 R^2 为 R^5X^1 , 且其中的 X^1 为 $-CH_2-$ 的式 III 化合物及其盐例如可如上所述由式 XV (其中 R^2 为 $-CH_3$) 或 XIII (其中 HX^1- 为 $-CH_3$) 的化合物通过下述反应制备: 首先进行自由基溴化或氯化反应, 产生 $-CH_2Br$ 或 $-CH_2Cl$ 基团, 进而在适合这种取代反应的标准条件下与式 R^5-H 化合物反应。

其中至少一个 R^2 为 R^5X^1 , 且其中的 X^1 为直接键的式 III 化合物及其盐例如可如上所述由式 XI 化合物制备, 其中 R^5 基团早已存在于用来制备式 XI 化合物的中间体内 (例如存在于式 XV 化合物内)。

例如, 通过使其中 HX^1- 为 $-NHR^6-$ 或 $-NHR^9-$ 基团 (例如通过还原硝基由氨基制得 (如果需要后者进行官能化)) 的式 XIII 化合物与式 R^5COCl 或 R^5SO_2Cl 的酰氯或磺酰氯反应, 可以制备其中至少一个 R^2 为 R^5X^1 (其中 X^1 为 $-NR^6CO-$ 或 $-NR^9SO_2-$) 的式 III 化合物及其盐。

其中至少一个 R^2 为 R^5X^1 , 并且其中的 X^1 为 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-OCO-$, $-CONR^7-$, $-SO_2NR^8-$ 或 $-NR^{10}-$ (其中 R^7 , R^8 和 R^{10} 各自独立地代表氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 的式 III 化合物及其盐还可如下制备: 例如, 使式 XVIII 化合物:

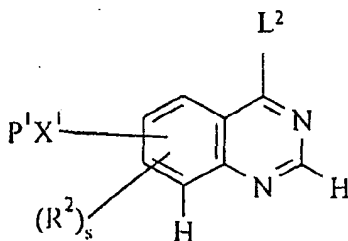


(XVIII)

5 (其中 R^2 和 s 如上定义, X^1 如本部分所定义, 且 L^2 代表可置换的保护基) 与如上定义的式 VI 化合物反应, 从而得到式 III 化合物, 其中 L^1 由 L^2 表示。

宜使用其中 L^2 代表苯氧基的式 XVIII 化合物, 如果需要的话, 其中的苯氧基可带有多至 5 个取代基, 优选带有多至 2 个取代基, 这些取代基选自卤素, 硝基和氟基。该反应可以方便地在前面方法 (b) 所述的条件下进行。

10 式 XVIII 化合物及其盐例如可通过脱保护式 XIX 化合物制备:



(XIX)

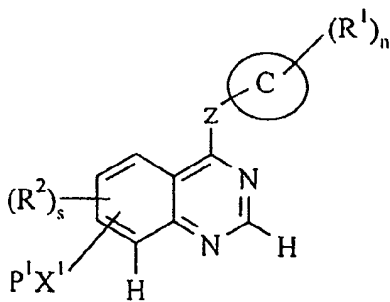
15 (其中 R^2 , s 和 L^2 如上定义, P^1 为保护基, 而 X^1 则如描述式 XVIII 化合物的部分所述)。保护基 P^1 的选择属于有机化学家的公知常识, 例如包括在标准教科书像《有机合成中的保护基》T.W. Greene 和 R.G.M. Wuts, 第二版, Wiley 1991 中的保护基, 这些包括 N-磺酰基衍生物 (例如, 对-甲苯磺酰基), 氨基甲酸酯 (例如叔丁基羰基),

5 N-烷基衍生物（例如 2-氯乙基、苄基）和氨基缩醛衍生物（例如苄氧基甲基）。这类保护基的脱除可采用适合这种转化的任何已知方法（包括例如上述标准教科书中阐述的反应条件）或相关方法进行。脱保护可采用文献公知方法进行，例如，当 P^1 代表苄基时，脱保护可通过氨解或用三氟乙酸处理实现。

10 如果需要的话，可以将一种式 III 化合物转化为其中基团 L^1 不相同的另一种式 III 化合物。例如，其中 L^1 不为卤素（例如为任选取代的苯氧基）的式 III 化合物可按下所述转化成其中 L^1 为卤素的式 III 化合物：水解式 III 化合物（其中 L^1 不为卤素），产生如前定义的式 XI 化合物，然后在如此获得的定义同上的式 XI 化合物中引入卤化物，产生其中 L^1 代表卤素的式 III 化合物。

15 (ii) 其中环 C 为吡唑基的式 IV 化合物及其盐可通过例如使胍与式 $R^2-C\equiv C-CO_2-C_{1-4}$ 烷基化合物，(Al-Jallo 等, J. Het. Chem. 1976, 13, 455)，或式 $R^2-C(O)-CH_2-C(O)-O-C_{1-4}$ 烷基化合物之一反应制备。在这两种情况下，反应可以通过在水合胍存在下在惰性稀释剂或溶剂如甲醇、乙醇、异丙醇、异戊醇（优选乙醇）中加热所述酮-酯化合物完成。反应温度为 25-150°C，优选 50-100°C。

20 (iii) 如上定义的式 V 化合物及其盐可按照例如上面 (i) 中所述的方法脱保护式 XX 化合物制备：



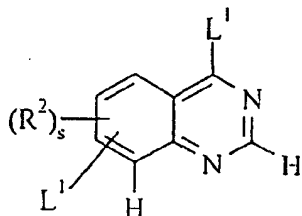
(XX)

（其中环 C，Z， R^1 ， R^2 ， P^1 ，n 和 s 的定义同上，而 X^1 则如描述式 V 化合物的部分所定义）。

式 XX 化合物及其盐可如下制备：在上文 (a) 中所述的条件下，使

如上定义的式 XIX 与 IV 化合物反应，得到式 XX 化合物或其盐。

(iv) 上述式 VII 化合物及其盐可如下制备：使式 XXI 化合物：

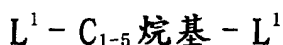


(XXI)

- 5 (其中 R^2 , s 和各 L^1 如上定义，并且咪唑啉环 4 位上的 L^1 与其它位置上的另一 L^1 可以相同或不同) 与如上定义的式 IV 化合物反应。反应可按照例如上面 (a) 中所述的方法进行。

(v) 上述式 IX 化合物及其盐例如可按下所述制备：使定义同上的式 V 化合物与式 XXII 化合物反应：

10



(XXII)

(其中 L^1 如上定义)，得到式 IX 化合物或其盐。反应可以采用例如上面 (b) 中所述的方法进行。

- 15 (vi) 其中 X^1 为 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 的中间体可通过氧化其中 X^1 为 $-S-$ 或 $-SO-$ 的相应化合物制备 (当则是最终产物需要 X^1 为 $-SO_2-$ 时)。适用于此类反应的常规氧化条件和试剂是专业化学人员公知的。

当需要式 I 化合物的可药用盐时，可以常规方法例如使所述化合物与例如具有可药用阴离子的酸反应制备。

- 20 本文定义的许多中间体，例如式 V、VII、IX 和 XX 化合物均为新化合物，而且这些化合物构成了本发明的另一特征。这些化合物的制备如本文所述和/或按有机化学领域专业人员公知的方法进行。

- 25 需要对本发明化合物强有效抑制与 VEGF 受体 (如 Flt 和/或 KDR) 有关的酪氨酸激酶活性和抑制血管生成和/或血管通透性升高的性质进行确认，而这也是本发明的主题之一。例如，这些性质可以采用下文所述的一种或多种方法评价：

(a) 体外受体酪氨酸激酶抑制试验

本试验测定受试化合物抑制酪氨酸激酶活性的能力。采用全基因合成 (Edwards M, 国际生物技术实验室 (International Biotechnology Lab) 5(3), 19-25, 1987) 或克隆技术制备编码 VEGF、FGF 或 EGF 受体胞质域的 DNA。然后将它们在合适的表达体系中表达, 以获得具有酪氨酸激酶活性的多肽。例如, 通过在昆虫细胞中表达重组蛋白获得的 VEGF、FGF 和 EGF 受体胞质域发现了能显示出内在酪氨酸激酶活性。对于 VEGF 受体 Flt(基因文库登记号 X51602), 编码大部分胞质域, 起始于蛋氨酸 783 并包括终止密码子的 1.7kb DNA 片段(见 Shibuya 等所述 (Oncogene, 1990, 5: 519-524)) 由 cDNA 中分离得到并被克隆到杆状病毒易位载体上(例如 pAcYM1 (参见 The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L. A. King 和 R. D. Possee, Chapman 和 Hall, 1992) 或 pAc360 或 pBlueBacHis (购自 Invitrogen 公司))。将这种重组构建物与病毒 DNA (如 Pharmingen BaculoGold) 共转染入昆虫细胞(例如草地粘虫 21 (Sf21)), 制备重组杆状病毒。(装配重组 DNA 分子和制备及使用重组杆状病毒的方法细节见标准教科书, 例如 Sambrook 等人, 1989, Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 第二版, Cold Spring Harbour Press 和 O'Reilly 等人, 1992, Bculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual, W.H. Freeman 和 Co, New York)。对于试验中使用的其它酪氨酸激酶, 可用类似方法克隆和表达始于蛋氨酸 806 (KDR, 基因文库登记号 L04947)、蛋氨酸 668 (EGF 受体, 基因文库登记号 X00588) 和蛋氨酸 399 (FGF R1 受体, 基因文库登记号 X51803) 的胞质片段。

对于 cFlt 酪氨酸激酶活性的表达, 将 Sf21 细胞用噬斑纯 cFlt 重组病毒以 3 的感染复数感染, 48 小时后收获。收获的细胞用冰冷磷酸缓冲盐溶液 (PBS) (10mM 磷酸钠 pH7.4, 138mM 氯化钠, 2.7mM 氯化钾) 洗涤, 然后悬浮于冰冷 HNTG/PMSF (20mM Hepes pH7.5, 150mM 氯化钠, 10%v/v 甘油, 1% v/v 曲通 X100, 1.5mM 氯化镁, 1mM 乙二醇 - 双 (β -氨基乙醚)N, N, N', N'-四乙酸 (EGTA), 1mM PMSF (苯甲基磺酰氟); PMSF 仅在用前以新制备的 100mM 甲醇溶液加入), 每 10×10^6 个细胞使用 1ml HNTG/PMSF。以 13,000 rpm 4℃ 离心悬浮液 10 分钟,

移出上清液(酶贮存液),并分装成数等份于-70℃贮存。在试验中,每一批新制酶贮液通过酶稀释剂(100mM Hepes pH 7.4, 0.2mM 原钒酸钠, 0.1% v/v 曲通 X100, 0.2mM 二硫苏糖醇)稀释滴定。对于典型的一批,酶贮液以 1/2000 比例用酶稀释剂稀释,而且每一测定孔使用 50μl 稀释酶。

用含有酪氨酸的无规聚合物[例如 Poly (Glu, Ala, Tyr) 6: 3: 1 (Sigma P3899)]制备底物溶液的贮存液,以 1mg/ml 的 PBS 贮存液形式-20℃贮藏,并以 1/500 比例用 PBS 稀释用于滴定板包被。

试验前一天,在测定板(Nunc Maxisop 96 孔免疫滴定板)的所有孔内分配 100μl 稀释底物溶液,密封并在 4℃ 下放置过夜。

试验当天,弃去底物溶液,将测定板孔用 PBST(含 0.05% v/v 吐温 20 的 PBS)洗涤一次,并用 50mM Hepes pH7.4 洗涤一次。

受试化合物用 10% 二甲亚砜(DMSO)稀释,并取 25μl 稀释化合物转入洗涤过的测定板孔内。“总”对照孔含有 10% DMSO 来代替化合物。除包含 $MnCl_2$ 但无 ATP 的“空白”对照孔外,向所有试验孔中加入 25μl 40mM 含有 8μM 腺苷-5'-三磷酸(ATP)的氯化锰(II)。为启动反应,向每孔内加入 50μl 新制稀释酶,并将板在室温下温育 20 分钟。然后弃去液体,各孔用 PBST 洗涤两次。100 微升小鼠 IgG 抗磷酸酪氨酸抗体(Uptate 生物技术公司产品 05-321)(以 1/6000 比例用含 0.5% w/v 牛血清白蛋白(BSA)的 PBST 稀释)加到每一孔内,并将板在室温下温育 1 小时,随后弃去液体,用 PBST 洗涤各孔两次。再加入 100μl 辣根过氧化物酶(HRP)-结合的绵羊抗小鼠 Ig 抗体(Amersham 产品 NXA 931)(用含 0.5% w/v BSA 的 PBST 以 1/500 比例稀释),并将板在室温下温育 1 小时,尔后弃去液体,用 PBST 洗涤各孔两次。每孔加 100μl 2, 2'-连氮-双-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)(ABTS)溶液,即用一片重 50mg 的 ABTS(Boehringer 1204 521)在 50ml 新制备的 50mM 磷酸盐-柠檬酸盐缓冲液 pH5.0 + 0.03% 过硼酸钠(系每 100ml 蒸馏水使用 1 枚磷酸盐柠檬酸盐缓冲液和过硼酸钠(PCBS)胶囊(Sigma P4922)制得)中制备的新鲜溶液。然后将板在室温下温育 20-60 分钟直至采用平板读数分光光度计在 405nm 处测得的“总”对照孔的光密度值约为 1.0。“空白”(无 ATP)和“总”(无化合物)对照组值用于测定受试化合物产生 50% 酶活性抑制的

稀释范围。

(b) 体外 HUVEC 增值试验

5 本试验测定受试化合物抑制生长因子刺激的人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 增值的能力。

在 MCDB 131 (Gibco BRL) + 7.5%v/v 胎牛血清 (FCS) 中分离 HUVEC 细胞, 并以 1000 细胞/孔的浓度将这种细胞平铺于 (2-8 代传代细胞) 96 孔培养板中的 MCDB 131 + 2%v/v FCS + 3 μ g/ml 肝素 + 1 μ g/ml 氯化可的松内。最少 4 小时后, 向它们中加入合适的生长因子 (即 10 VEGF 3ng/ml, EGF 3ng/ml 或 b-FGF 0.3ng/ml) 和化合物。然后将培养物在 37 $^{\circ}$ C 和 7.5%CO₂ 下孵育 4 天, 第 4 天, 培养物用 1 μ Ci/孔氙代胸苷 (Amersham 产品 TRA 61) 脉冲并孵育 4 小时。采用 96-孔平板收获器 (Tomtek) 收获细胞, 然后用 β - 平板计数器测定氙的掺入量。用细胞中放射活性的掺入值 (以 cpm 表示) 来测定化合物对生长因子 15 刺激的细胞增值的抑制。

(c) 体内大鼠子宫水肿测定

本试验测定化合物降低雌激素刺激后前 4-6 小时大鼠子宫重量急剧增加的能力。长久以来人们已经知道这种子宫重量的早期增加是 20 由于子宫血管通透性升高引起水肿而造成的, 最近 Cullinan-Bove 和 Koos (Endocrinology, 1993, 133: 829-837) 证实了这种子宫重量增加与 VEGF mRNA 在子宫中的高效表达有着密切的时间关系。我们已经发现, 用抗 VEGF 的中和单克隆抗体预处理大鼠, 能够显著降低子宫重量急性增加, 这说明子宫重量的增加实质上由 VEGF 介导。

25 取 20-22 日龄大鼠分成数组, 皮下注射单剂量溶在溶剂中的苯甲酸雌二醇 (2.5 μ g/大鼠) 处理, 或仅注射溶剂。后面的溶剂组作为非刺激对照组。在给予苯甲酸雌二醇前的不同时刻, 口服给药受试化合物。给予苯甲酸雌二醇后 5 小时, 人道地处死大鼠, 解剖出子宫, 吸干并称重。采用 Student T 检验, 比较用受试化合物和苯甲酸雌二醇 30 处理的组和仅用苯甲酸雌二醇处理的组中子宫重量增加情况。当 p<0.05 时, 认为对苯甲酸雌二醇作用的抑制是显著性的。

本发明的另一方面提供了药物组合物, 它包括上述式 I 化合物或

其可药用盐以及可药用赋形剂或载体。

本发明组合物可以为适合口服给药的形式（例如片剂或胶囊）、非肠道注射（包括静脉，皮下，肌内，血管内或输注）的形式（例如无菌溶液，悬浮液或乳状液）、局部施用的形式（例如软膏剂或霜剂），
5 或直肠施用的形式（例如栓剂）。一般来讲，上述组合物可采用常规赋形剂根据常规方法制备。

本发明组合物宜以单位剂量形式存在。通常，化合物以每平方米动物体表面积 5 - 5000mg，即大约 0.1 - 100mg/kg 单位剂量施用于温血动物。设定的单位剂量范围例如 1 - 100mg/kg，优选 1 -
10 50mg/kg，通常这也构成了治疗有效剂量。诸如片剂或胶囊之类的单位剂量形式通常含有例如 1 - 250mg 的活性成分。

本发明的再一方面提供了用于人或动物体治疗方法中的上述式 I 化合物或其可药用盐。

我们发现，本发明化合物能够抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶活性，
15 因而它们的抗血管生成作用和/或引起血管通透性降低的作用引人注目。

本发明的另一方面涉及用作药物的式 I 化合物或其可药用盐，适宜的是用作在温血动物如人体内产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物的式 I 化合物或其可药用盐。

因此，本发明的又一方面提供了式 I 化合物或其可药用盐在生产用于在温血动物如人体内产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的药物中的应用。

本发明的再一方面提供了在需此治疗的温血动物如人体内产生抗血管生成和/或血管通透性降低作用的方法，该方法包括对所述
25 动物施用有效量的上述式 I 化合物或其可药用盐。

如上所述，治疗性或预防性治疗特定疾病所需剂量的大小必然随所治疗的对象，给药途径和所治疾病的严重程度而变化。优选使用的日剂量为 1 - 50mg/kg。然而，日剂量也必定随所治疗的对象，具体的给药途径和所治疾病的严重程度而改变。因此，最佳剂量应由主治
30 医师决定。

上文所述的抗血管生成和/或血管通透性降低治疗可单独用于治疗，或者除本发明化合物之外还可包含一种或多种其它物质和/或治

疗物。这种联合治疗可通过同时、顺序或分别施用各治疗物来实现。在医学肿瘤学领域中，通常的实践是联合使用不同类型治疗方法来治疗各癌症患者。就医学肿瘤学而言，这种联合治疗除上文所述的抗血管生成和/或血管通透性降低治疗外，其它治疗方法可以为外科

5 术、放射疗法或化学疗法。这种化学疗法涉及三种主要类型治疗剂：

(i) 其它抗血管生成剂，它们的作用机理不同于上文所述的抗血管生成剂（例如 linomide，整联蛋白 $\alpha v\beta 3$ 功能抑制剂，制管张素，丙亚胺，酰胺吡啶酮）；

(ii) 细胞静止剂如抗雌激素（例如他莫昔芬，托瑞米芬，雷洛昔芬，屈洛昔芬，iodoxyfene），孕激素（例如甲地孕酮），芳香酶抑制剂（例如 anastrozole, letrozole, vorazole, 依西马丁），抗孕激素药，抗雄激素药（例如氟硝丁酰胺，尼鲁他米，bicalutamide, 环丙氯地孕酮），LHRH 激动剂和拮抗剂（如乙酸戈舍瑞林，luprolide），睾酮 5α -还原酶抑制剂（例如菲纳台得），抗侵袭剂（例如金属蛋白酶抑制剂像 marimastat 和尿激酶型纤溶酶原激活物受体功能抑制剂）和生长因子功能抑制剂，（这类生长因子包括例如血小板衍生生长因子和肝细胞生长因子，这类抑制剂包括生长因子抗体，生长因子受体抗体，酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂）；和

10
15

(iii) 医学肿瘤学中使用的抗增殖/抗肿瘤药及其组合物，如抗代谢药（例如抗叶酸剂像甲氨喋呤，氟嘧啶类像 5-氟尿嘧啶，嘌呤和腺苷类似物，阿糖胞苷）；抗肿瘤抗生素（例如蒽环类像阿霉素，红霉素，表柔比星和伊达柔霉素，丝裂霉素 C，更生霉素，光辉霉素）；铂衍生物（例如顺氯铂，卡铂）；烷化剂（例如氮芥，苯丙氨酸氮芥，苯丁酸氮芥，马利兰，环磷酰胺，异环磷酰胺，亚硝基脲，噻替派）；抗有丝分裂剂（例如长春花生物碱像长春新碱和紫杉醇类像紫杉酚，taxotere）；拓扑异构酶抑制剂（例如表鬼白毒素像鬼白乙叉甙和鬼白噻吩甙，胺苯吡啶，托泊替堪）。

20
25

如上所述，本发明化合物具有有价值的抗血管生成和/或血管通透性降低作用。因而预计本发明这些化合物可用于多种疾病，包括癌症，糖尿病，牛皮癣，类风湿性关节炎，卡波西肉瘤，血管瘤（haemangioma），急性和慢性肾病，粉瘤，动脉再狭窄，自身免疫病，

30

急性炎症，瘢痕形成与粘连，子宫内膜异位，功能障碍性子宫出血和与视网膜血管增生有关的眼病。特别是预计本发明这些化合物有利于减缓例如结肠、乳腺、前列腺、肺和皮肤的原发性及复发性实体瘤的生长。更具体讲是本发明这些化合物预计能够抑制与 VEGF 有关的原性性和复发性实体瘤的生长，尤其是那些其生长和扩散明显依赖于 VEGF 的实体瘤，包括例如结肠、乳腺、前列腺、肺、外阴及皮肤上的一些肿瘤。

除了可以用于治疗药物外，式 I 化合物及其可药用盐还可以在评价 VEGF 受体酪氨酸激酶活性抑制剂对实验室动物作用的体外及体内试验体系的研制与标准化方面用作药理学工具，从而作为开发新治疗剂的一部分，其中所述的实验室动物包括如猫、狗、兔、猴子、大鼠以及小鼠。

应当理解，本说明书中所用术语“醚”是指乙醚。

本发明在此用下列非限制性实施例加以说明，其中除另有说明外：

(i) 蒸发是在真空中通过旋转蒸发进行，后处理步骤是在滤除诸如干燥剂之类残留固体后进行；

(ii) 操作在室温即 18 - 25℃ 的温度下于惰性气体如氩气下进行；

(iii) 柱层析（快速过程）和中压液相色谱（MPLC）在购自 E. Merck, Darmstadt, Germany 的 Merck Kieselgel 硅胶 (Art. 9385) 或 Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) 反相硅胶上进行；

(iv) 所给收率仅为说明性的，而且不一定是所能获得的最大收率；

(v) 熔点未经校正，用 Mettler SP62 自动熔点仪、油浴装置或 Koffler 热板装置测定。

(vi) 式 I 最终产物的结构通过核（一般为质子）磁共振（NMR）和质谱技术证实；质子磁共振化学位移值用 δ 表示，而且峰的多重性表示如下：s, 单峰；d, 双峰；t, 三重峰；m, 复峰；br, 宽峰；q, 四重峰，quin, 五重峰；

(vii) 中间体通常没有充分表征，其纯度通过薄层色谱（TLC），高效液相色谱（HPLC），红外（IR）或 NMR 分析评价；

(viii) 石油醚指沸点介于 40-60℃ 的馏份。

(ix) 使用下列缩写：

| | |
|---------|---------------------|
| DMF | <u>N, N</u> -二甲基甲酰胺 |
| DMSO | 二甲亚砜 |
| 5 TFA | 三氟乙酸 |
| NMP | 1-甲基-2-吡咯烷酮 |
| THF | 四氢呋喃 |
| HPLC RT | 保留时间 |

具体实施方式

10 实施例 1

氮气氛围下，10 分钟内向氯化钠(40mg, 1mmol, THF 预洗涤)的 DMF (3ml) 悬浮液内分批加入 3-苯基-4, 5-二氢-1H-吡唑-5-酮 (160mg, 1 mmol) (J. Org. Chem., 1967, 32, 3321-3324)。室温搅拌 20 分钟后，加入 4-氯-6, 7-二甲氧基喹唑啉(112mg, 0.5 mmol)，并 60℃ 加热此混合物 20 分钟。待冷却后，混合物用氯化铵饱和和水溶液稀释，进而分配到乙酸乙酯与水之内。有机层用水、盐水洗涤，干燥(硫酸镁)并通过蒸发除去挥发物。残留物通过柱色谱纯化，以二氯甲烷/甲醇(依次为 95/5、90/10)洗脱。蒸除挥发物，将残留固体溶于二氯甲烷，加入 3M 氯化氢乙醚溶液(1ml)。蒸除溶剂后，残留物用乙醚研制，过滤收集进而真空干燥，得 6, 7-二甲氧基-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉(145mg, 75%)。

¹H NMR谱: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 3.98 (s, 3H); 3.99 (s, 3H); 6.66 (s, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.43 (t, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 8.9 (s, 1H)

25 MS-ESI: 349 [MH]⁺

原料制备如下：

搅拌下，190℃ 加热 4, 5-二甲氧基邻氨基苯甲酸(19.7g)与甲酰胺(10ml)的混合物 5 小时。然后冷却混合物至约 80℃，加入 50ml 水，并在室温下放置混合物 3 小时。过滤收集沉淀物，水洗进而干燥，得 6, 7-二甲氧基-3, 4-二氢喹唑啉-4-酮(3.65g)。

30 取部分(2.06g)如此获得的物料，向其中加入亚硫酸氯(20ml)和 DMF(1 滴)，并搅拌和加热回流此混合物 2 小时。蒸除过量的亚硫酸

氯，然后将残留物分配到乙酸乙酯与碳酸氢钠饱和水溶液之内。水洗有机相，干燥（硫酸镁）并蒸除溶剂。残留物进而通过柱色谱纯化，使用极性逐渐增加的二氯甲烷与乙酸乙酯混合液洗脱，得4-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉(0.6g, 27%)。

5

实施例 2

氮气氛下，向氢化钠(40mg, 1 mmol, 戊烷预洗涤)的DMF (3ml)悬浮液内加入3-苄基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(174mg, 1mmol) (J. Chem. Soc. Perk. Trans 1, 1980, 1618-1621)。室温
10 搅拌30分钟后，加入4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉(135mg, 0.4 mmol)，并80℃加热此混合物1小时。冷却后，混合物用氯化铵饱和水溶液稀释，进而分配到乙酸乙酯与水之内。过滤收集沉淀物，依次用水、乙醇及乙醚洗涤，然后真空干燥，得4-(5-苄基吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)
15 喹唑啉(150mg, 79%)。

$^1\text{H NMR}$ 谱: (DMS d_6 , CF $_3$ COOD) 2.35-2.45 (m, 2H), 3.15-3.3 (m, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.65 (d, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.11 (s, 2H); 4.15 (d, 2H), 4.45 (d, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 9.05 (s, 1H)。

20 MS-ESI: 476 [MH] $^+$

原料制备如下:

搅拌下，将4-羟基-3-甲氧基苯甲酸(4.5g, 26.8 mmol)、3-吗啉代丙基氯(9.5g, 58.0 mmol) (按J. Am. Chem. Soc., 1945, 67, 736制备)、碳酸钾(8.0g, 58 mmol)、碘化钾(1.0g, 0.22 mmol)
25 与DMF(80ml)的混合物100℃加热3小时。滤除固体物并通过蒸发除去挥发物。进而将残留物溶于乙醇(50ml)，加入2M氢氧化钠(50ml)，然后90℃加热此混合物2小时。部分蒸发后，混合物用浓盐酸酸化，并用乙醚洗涤，然后通过Diaion (Mitsubishi 商标)HP20SS树脂柱纯化，先水洗，然后用甲醇(0-25%)/盐酸(pH2)梯度液洗脱。部分蒸
30 除溶剂后，冻干得3-甲氧基-4-(3-吗啉代丙氧基)苯甲酸(8.65g, 97%)。

$^1\text{H NMR}$ 谱: (DMS d_6 ; TFA) 2.17-2.24 (m, 2H); 3.10-3.16 (m, 2H);

3.30 (t, 2H); 3.52 (d, 2H); 3.71 (t, 2H); 3.82 (s, 3H); 4.01 (br d, 2H); 4.14 (t, 2H); 7.08 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.59 (dd, 1H).

MS-ESI: 296 [MH]⁺

5 0℃下, 向 3-甲氧基-4-(3-吗啉代丙氧基)苯甲酸(7.78g, 23.5 mmol)的 TFA (25ml)溶液内缓慢加入发烟硝酸(1.5ml, 36.2 mmol)。移去冷却浴, 室温搅拌反应混合物 1 小时。通过蒸发除去 TFA, 然后向残留物中加入冰。过滤收集沉淀物, 先用少量水洗涤, 然后用甲苯和乙醚洗涤。真空下用五氧化二磷干燥上述固体物, 得 5-甲氧基-4-(3-吗啉代丙氧基)-2-硝基苯甲酸(7.54g)。该产物无需进一步纯化而直接使用。

¹H NMR 谱: (DMSd₆; TFA) 2.16-2.23 (m, 2H); 3.10-3.17 (m, 2H); 3.30 (t, 2H); 3.52 (d, 2H); 3.66 (t, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.02 (br d, 2H); 4.23 (t, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.61 (s, 1H).

15 MS-EI: 340 [MH]⁺

 向 5-甲氧基-4-(3-吗啉代丙氧基)-2-硝基苯甲酸(7.54g)中加入亚硫酸氯(15ml)和 DMF (0.05ml)。50℃加热混合物 1 小时, 然后通过蒸发和与甲苯共沸(x2)除去过量的亚硫酸氯。将所得固体物悬浮于 THF (200ml), 向此混合物内通氨气 30 分钟。然后滤除沉淀物, 并用 THF 洗涤。通过蒸发浓缩滤液之后, 将产物结晶, 过滤收集得亮黄色结晶 5-甲氧基-4-(3-吗啉代丙氧基)-2-硝基苯甲酰胺(5.25g), 该产物无需进一步纯化而直接使用。

¹H NMR 谱: (DMSd₆; TFA) 2.17-2.24 (m, 2H); 3.11-3.18 (m, 2H); 3.31 (t, 2H); 3.53 (d, 2H); 3.67 (t, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.03 (br d, 2H); 4.21 (t, 2H); 7.17 (s, 1H); 7.62 (s, 1H).

25 MS-EI: 339 [M]⁺

 向 5-甲氧基-4-(3-吗啉代丙氧基)-2-硝基苯甲酰胺(5.67g)的甲醇(150ml)悬浮液内加入浓盐酸(30ml), 加热混合物至 60℃。待 5-甲氧基-4-(3-吗啉代丙氧基)-2-硝基苯甲酰胺溶解后, 向反应混合物内分批加入铁粉(5.6g, 100mmol), 然后加热 90 分钟。冷却后, 通过硅藻土滤除不溶物, 并通过蒸发除去滤液中的挥发物, 然后将残留物通过 Diaion (Mitsubishi 的商标)HP20SS

树脂柱纯化, 用水、盐酸(pH2)顺序洗脱。通过蒸发浓缩所收集馏分得一沉淀物, 进而过滤收集, 并在真空下用五氧化二磷干燥, 得米色结晶 2-氨基-5-甲氧基-4-(3-吗啉代丙氧基)苯甲酰胺盐酸盐(4.67g, 75%)。

5 $^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSd_6 ; TFA) 2.22-2.28 (m, 2H); 3.12 (br t, 2H); 3.29 (t, 2H); 3.51 (d, 2H); 3.75 (t, 2H); 3.87 (s, 3H); 4.00 (br d, 2H); 4.12 (t, 2H); 7.06 (s, 1H); 7.53 (s, 1H).

MS-EI: 309 $[\text{M}]^+$

10 加热回流 2-氨基-5-甲氧基-4-(3-吗啉代丙氧基)苯甲酰胺(4.57g, 12.25 mmol)与 Gold 试剂(2.6g, 15.89 mmol)在二噁烷(35ml)中的混合物 5 小时。然后向反应混合物中加入乙酸(0.55ml)和乙酸钠(1.0g), 进一步加热 3 小时。冷却混合物至室温, 通过蒸发除去挥发物。残留物用 2M 氢氧化钠调节至 pH 7, 然后通过 Diaion (Mitsubishi 的商标) HP20SS 树脂柱纯化, 使用甲醇(0-60%梯度)/

15 水洗脱。蒸发浓缩所收集馏分得一沉淀物, 进而过滤收集, 并在真空下用五氧化二磷干燥, 得白色固体 4-羟基-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉(3.04g, 78%)。

$^1\text{H NMR}$ 谱: (CDCl_3) 2.10 (q, 2H); 2.48 (m, 4H); 2.56 (t, 2H); 3.72 (t, 4H); 4.00 (s, 3H); 4.24 (t, 2H); 7.18 (s, 1H); 7.60

20 (s, 1H); 8.00 (s, 1H); 10.86 (br s, 1H).

MS-EI: 319 $[\text{M}]^+$

25 加热回流 4-羟基-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉(638mg, 2 mmol)与亚硫酸氯(8ml)的混合物 30 分钟。然后通过蒸发和与甲苯共沸(x2)除去过量的亚硫酸氯。将残留物悬浮于二氯甲烷, 并向此混合物中加入 10%的碳酸氢钠水溶液。分出有机层, 干燥(硫酸镁), 并通过蒸发除去溶剂。残留物用乙醚研制, 过滤收集固体, 用乙醚洗涤, 真空干燥后得 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉(590mg, 87%)。

$^1\text{H NMR}$ 谱: (CDCl_3) 2.10-2.16 (m, 2H); 2.48 (br s, 4H); 2.57 (t, 2H); 3.73 (t, 4H); 4.05 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 7.36 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 8.86 (s, 1H).

30

MS-ESI: 337 $[\text{MH}]^+$

实施例 3

采用与实施例 2 所述类似的方法,在氢化钠(50mg, 1.25mmol, 戊烷预洗涤)存在下,使 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉(169mg, 0.5mmol) (按实施例 2 中原料部分所述制备)与 3-苯基-4, 5-二氢-1H-吡唑-5-酮(200mg, 1.25 mmol) (J. Org. Chem., 1967, 32, 3321-3324)在 DMF(3ml)中反应,得 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉游离碱。将此游离碱溶于二氯甲烷/甲醇(1/1)混合液内,加入 3M 氢氯酸的甲醇溶液。蒸除挥发物,得 6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉盐酸盐(115mg, 43%).
¹H NMR谱:(DMSO_d₆; CF₃COOD) 2.3-2.4 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 3.3-3.4 (m, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.75 (t, 2H); 4.01 (d, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.38 (t, 2H); 6.7 (s, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.5 (t, 2H); 7.55 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.8 (d, 2H); 8.91 (s, 1H).
 MS-EI: 461 [M.]⁺

| | | | | |
|--|-----|--------|-------|---------|
| 元素分析: | 实测值 | C 53.0 | H 5.8 | N 12.3 |
| C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₄ · 0.7H ₂ O · 2HCl | 计算值 | C 53.1 | H 5.7 | N 12.9% |

实施例 4

采用与实施例 1 所述类似的方法,在氢化钠(40mg, 1mmol, THF 预洗涤)存在下,使 4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉(134mg, 0.5mmol)与 3-苯基-4, 5-二氢-1H-吡唑-5-酮(160mg, 1 mmol) (J. Org. Chem., 1967, 32, 3321-3324)在 DMF(3ml)中反应,得 6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉游离碱。将此游离碱溶于二氯甲烷/甲醇(1/1)混合液内,加入 3M 氢氯酸的甲醇溶液。蒸除挥发物,得 6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉盐酸盐(155mg, 72%).

¹H NMR谱:(DMSO_d₆; CF₃COOD) 3.38 (s, 3H); 3.85 (t, 2H); 4.09 (s, 3H); 4.43 (t, 2H); 6.74 (s, 1H); 7.42 (t, 1H); 7.51 (t, 2H); 7.58 (s, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.82 (d, 2H); 9.15 (s, 1H).
 MS-EI: 392 [M.]⁺

元素分析: 实测值 C 56.0 H 5.3 N 12.3
 C₂₁H₂₀N₄O₄ · 1.6H₂O · 0.75HCl 计算值 C 56.2 H 5.4 N 12.5%

原料制备如下:

5 加热回流 4-羟基-3-甲氧基苯甲酸乙酯(9.8g, 50 mmol)、2-溴乙基甲基醚(8.46ml, 90 mmol)与碳酸钾(12.42g, 90 mmol)在丙酮(60ml)中的混合物 30 小时。冷却混合物, 滤除固体。然后通过蒸发除去滤液中的挥发物, 残留物进而用己烷研制, 从而得到白色固体 3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯(11.3g, 89%).
 m. p. 57-60°C

10 ¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 1.31 (t, 3H); 3.29 (s, 3H); 3.32 (s, 3H); 3.68 (m, 2H); 4.16 (m, 2H); 4.28 (q, 2H); 7.06 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.56 (dd, 1H).

MS-FAB: 255 [MH]⁺

15 0°C及搅拌下, 向浓硝酸(75ml)中分批加入 3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯(9.5g, 37 mmol)。温热混合物至室温, 进一步搅拌 90 分钟。加水稀释混合物, 用二氯甲烷提取, 干燥(硫酸镁)并通过蒸发除去溶剂。残留物用己烷研制, 得橙色固体 5-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯(10.6g, 95%).
 m. p. 68-69°C

20 ¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 1.27 (t, 3H); 3.30 (s, 3H); 3.69 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.25 (m, 2H); 4.29 (q, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.65 (s, 1H).

MS-CI: 300 [MH]⁺

25 将 5-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯(10.24g, 34mmol)、环己烯(30ml)和 10%钨-碳催化剂(2.0g)在甲醇(150ml)中的混合物加热回流 5 小时。待反应混合物冷却后用二氯甲烷稀释。滤除催化剂, 并通过蒸发从滤液中除去挥发物。残留物用乙酸乙酯/己烷重结晶, 得暗黄色固体 2-氨基-5-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯(8.0g)。向该产物中加入甲酰胺(80ml),
 30 并在 170°C下加热所形成的混合物 18 小时。通过真空蒸发除去大约一半溶剂后将残留物室温放置过夜。过滤收集固体产物, 用乙醚洗涤, 干燥后得灰色固体 6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3, 4

- 二氢喹唑啉-4-酮(5.3g, 62%(两步产率)).

¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 3.35 (s, 3H); 3.74 (m, 2H); 3.89 (s, 3H); 4.26 (m, 2H); 7.15 (s, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 12.03 (br s, 1H).

5 MS-CI: 251 [MH]⁺

向6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(5.1g, 20 mmol)在亚硫酸氯(50ml)中的混合物内加入DMF(0.5ml)。在回流状态下加热搅拌混合物3小时,然后冷却,并蒸除过量的亚硫酸氯。将残留物悬浮于二氯甲烷,用碳酸氢钠水溶液洗涤。水相用二氯甲烷提取,合并提取液,干燥(硫酸镁)。粗产物用二氯甲烷/己烷重结晶,得纯白色固体4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉(2.8g, 51%)。

¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 3.37 (s, 3H); 3.77 (m, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.37 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.49 (s, 1H); 8.88 (s, 1H).

15 MS-CI: 269 [MH]⁺

实施例5

氮气氛下,10分钟内向氯化钠(50mg, 1.25 mmol, 己烷预洗涤)的DMF(3ml)悬浮液内分批加入3-(4-氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(222mg, 1.25 mmol)。室温搅拌20分钟后,加入4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉(169mg, 0.5 mmol)(按实施例2中原料部分所述制备),60℃加热此混合物1小时。冷却后,混合物用氯化铵水溶液稀释,并加入乙醚。过滤收集沉淀物,用水洗涤,并在真空下干燥。进而将所得固体溶于二氯甲烷/甲醇(1/1),加入4M氯化氢乙醚溶液(0.5ml)。蒸发除去溶剂之后,将所得固体用乙醚研制,过滤收集,真空干燥,得4-(5-(4-氟苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉盐酸盐(115mg, 48%)。

¹H NMR谱: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 2.3-2.4 (m, 2H); 3.1-3.2 (m, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.75 (t, 2H); 4.02 (d, 2H); 4.04 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 6.71 (s, 1H); 7.35 (t, 2H); 7.53 (s, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.83 (dd, 2H); 8.86 (s, 1H).

MS-ESI: 480 [MH]⁺

| | | | | |
|--|-----|--------|-------|---------|
| 元素分析: | 实测值 | C 52.7 | H 5.4 | N 12.5 |
| C ₂₅ H ₂₆ N ₅ O ₄ F 1.2H ₂ O 1.9HCl | 计算值 | C 52.6 | H 5.3 | N 12.3% |

原料制备如下:

5 向 4-氟苯甲酰基乙酸甲酯(588mg, 3 mmol) (Clark, J. Chem. Soc. 1971, 1945) 的乙醇(6ml)溶液内加入水合肼(150mg, 3 mmol)。室温搅拌 30 分钟后, 80℃ 进一步搅拌此混合物 30 分钟。冷却后, 加入乙醚。过滤收集沉淀物, 用乙醚洗涤, 在真空下干燥, 得 3-(4-氟苯基)-4, 5-二氢-1H-吡唑-5-酮(504mg, 94%)。

10 ¹H NMR谱: (DMSO_d₆; CF₃COOD) 6.2 (d, 0.25H, 部分交换的烯醇质子); 7.35 (t, 2H); 7.8-7.9 (m, 2H)。

MS-EI: 178 [M.]⁺

| | | | | |
|---|-----|--------|-------|---------|
| 元素分析: | 实测值 | C 60.8 | H 4.0 | N 15.9 |
| C ₉ H ₇ N ₂ OF | 计算值 | C 60.8 | H 4.0 | N 15.7% |

15

实施例 6

氮气氛下, 10 分钟内向氯化钠(70mg, 1.68 mmol, 戊烷预洗涤) 的 DMF (3ml) 悬浮液内分批加入 3-苯基-4, 5-二氢-1H-吡唑-5-酮(270mg, 1.68 mmol) (J. Org. Chem., 1967, 32, 3321-3324)。

20 室温搅拌 1 小时后, 加入 4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉(160mg, 0.67 mmol), 然后 60℃ 加热此混合物 1 小时。冷却后, 混合物用氯化铵饱和水溶液稀释, 进而分配到乙酸乙酯与水之内。有机层用水、盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)并通过蒸发除去挥发物。残留物通过柱色谱纯化, 以甲醇/二氯甲烷(5/95)洗脱。蒸除挥发物后,

25 残留固体溶于二氯甲烷, 加入 3M 乙氯化氢乙醚溶液(0.5ml)。蒸除溶剂, 残留物然后用乙醚研制, 过滤收集并在真空下干燥, 得 7-(2-甲氧基乙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉盐酸盐(120mg, 46%)。

30 ¹H NMR谱: (DMSO_d₆; CF₃COOD) 3.36 (s, 3H); 3.8 (t, 2H); 4.4 (t, 2H); 6.7 (s, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.4-7.55 (m, 4H); 7.8 (d, 2H); 8.35 (d, 1H); 8.94 (s, 1H)。

MS-ESI: 363 [MH]⁺

| | | | | |
|-----------------------------------|-----|--------|-------|---------|
| 元素分析: | 实测值 | C 62.5 | H 4.9 | N 14.3 |
| $C_{20}H_{18}N_4O_3 \cdot 0.6HCl$ | 计算值 | C 62.2 | H 4.9 | N 14.5% |

原料制备如下:

150℃加热 2-氨基-4-氟苯甲酸(3g, 19.3 mmol)的甲酰胺
5 (30ml)溶液 6 小时。将反应混合物倒入冰/水 1/1 (250ml)内。过滤
收集沉淀出的固体物,用水洗涤,干燥后得 7-氟-3,4-二氢喹唑
啉-4-酮(2.6g, 82%)。

向 2-甲氧基乙醇(10ml)内小心加入钠(400mg, 17 mmol), 加热
回流此混合物 30 分钟。然后向所得溶液内加入 7-氟-3,4-二氢
10 喹唑啉-4-酮(750mg, 4.57 mmol), 并加热回流此混合物 15 小时。
冷却混合物, 倒入水(250ml)中。混合物用浓盐酸酸化至 pH 4。过滤
收集所产生的固体产物, 依次用水、乙醚洗涤, 进而真空干燥, 得 7
-(2-甲氧基乙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(580mg, 58%)。

加热回流 7-(2-甲氧基乙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮
15 (500mg, 2.2 mmol)在亚硫酸氯(15ml)和 DMF (0.1 ml)中的溶液 3
小时。蒸除挥发物, 得乳白色固体 4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)
喹唑啉盐酸盐(520mg, 83%)。

用饱和碳酸氢钠溶液稀释 4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑
啉盐酸盐(500mg, 1.8 mmol)在水(20ml)与乙酸乙酯(20ml)混合液中
20 形成的悬浮液。室温搅拌 15 分钟后, 溶液用乙酸乙酯提取。有机层
用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 蒸发得 4-氯-7-(2-甲氧基乙氧
基)喹唑啉(345mg, 80%)。

实施例 7

25 采用实施例 6 所述的类似方法, 使 4-氯-6-甲氧基-7-(2
-(咪唑-1-基)乙氧基)喹唑啉(0.2g, 0.66 mmol)与 3-苯基-4,
5-二氢-1H-吡唑-5-酮(260mg, 1.6 mmol) (J. Org. Chem.,
1967, 32, 3321-3324)在含氯化钠(65mg, 1.6 mmol)的 DMF (3ml)
中反应, 纯化后得 7-(2-(咪唑-1-基)乙氧基)-6-甲氧基-4
30 -(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉盐酸盐(100mg, 28%)。

1H NMR谱: (DMSO d_6 ; CF $_3$ COOD) 4.05 (s, 3H); 4.70 (t, 2H); 4.79
(t, 2H); 6.7 (s, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.5 (t, 2H); 7.57 (s, 1H);

7.7 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 8.91 (s, 1H); 9.22 (s, 1H).

MS-ESI: 429 [MH]⁺

元素分析: 实测值 C 50.6 H 4.5 N 15.3

5 C₂₃H₂₀N₆O₃ · 1.5H₂O · 2.5HCl 计算值 C 50.5 H 4.7 N 15.4%

原料制备如下:

加热回流 2-氨基-4-苄氧基-5-甲氧基苯甲酰胺(10g, 0.04 mol) (按 J. Med. Chem. 1977, vol 20, 146-149 所述制备)与 Gold 试剂(7.4g, 0.05 mol)在二噁烷(100ml)中的混合物 24 小时。向反应
10 混合物内加入乙酸钠(3.02g, 0.037 mol)和乙酸(1.65ml, 0.029 mol), 进一步加热 3 小时。蒸除挥发物, 向残留物中加入水, 过滤收集固体物, 水洗并干燥。用乙酸重结晶得 7-苄氧基-6-甲氧基-3, 4-二氢喹唑啉-4-酮(8.7g, 84%)。

20 分钟内, 向 7-苄氧基-6-甲氧基-3, 4-二氢喹唑啉-4-酮(8.46g, 30 mmol)的 DMF (70ml)溶液内分批加入氢氧化钠(1.44g, 60%矿物油悬浮物, 36 mmol), 搅拌混合物 1.5 小时。然后逐滴加入新戊酸氯甲酯(5.65g, 37.5 mmol), 室温搅拌所得混合物 2 小时。进而将混合物用乙酸乙酯(100ml)稀释, 倒入冰/水(400ml)和 2M 盐酸(4ml)内。分出有机层, 水层用乙酸乙酯提取。合并提取液, 用盐
20 水洗滌, 干燥(硫酸镁)并蒸除溶剂。残留物用乙醚与石油醚混合物研制, 过滤收集固体, 在真空下干燥, 得 7-苄氧基-6-甲氧基-3-(新戊酰氧基)甲基-3, 4-二氢喹唑啉-4-酮(10g, 84%)。

¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 1.11 (s, 9H); 3.89 (s, 3H); 5.3 (s, 2H); 5.9 (s, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.35 (m, 1H); 7.47 (t, 2H); 7.49
25 (d, 2H); 7.51 (s, 1H); 8.34 (s, 1H)。

将 7-苄氧基-6-甲氧基-3-(新戊酰氧基)甲基-3, 4-二氢喹唑啉-4-酮(7g, 17.7 mmol)和 10%钨-碳催化剂(700mg)在乙酸乙酯(250ml)、DMF(50ml)、甲醇(50ml)和乙酸(0.7ml)中的混合物于氢气气氛中常压搅拌 40 分钟。滤除催化剂, 并通过蒸发从滤液中除去
30 溶剂。残留物用乙醚研制, 过滤收集并在真空下干燥, 从而得 7-羧基-6-甲氧基-3-(新戊酰氧基)甲基-3, 4-二氢喹唑啉-4-酮(4.36g, 80%)。

^1H NMR谱: (DMSO-d_6) 1.1 (s, 9H); 3.89 (s, 3H); 5.89 (s, 2H); 7.0 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 8.15 (s, 1H).

5℃下, 向7-羟基-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(612mg, 2 mmol)、2-(咪唑-1-基)乙醇(280mg, 2.5 mmol) (J. Med. Chem., 1993, 25, 4052-4060)以及三苯膦(665mg, 2.5 mmol)在二氯甲烷(10ml)中的悬浮液内滴加偶氮二甲酸二乙酯(435mg, 2.5 mmol)。5℃搅拌混合物10分钟, 继而在室温下搅拌1小时。将混合物直接倒入硅胶柱, 用二氯甲烷/甲醇(95/5)洗脱得7-(2-(咪唑-1-基)乙氧基)-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(640mg, 80%)。

^1H NMR谱: (CDCl_3) 1.19 (s, 9H); 3.98 (s, 3H); 4.34 (m, 2H); 4.45 (m, 2H); 5.94 (s, 2H); 7.02 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.11 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.67 (s, 1H); 8.17 (s, 1H).

MS-ESI: 423 $[\text{MNa}]^+$

15 元素分析: 实测值 C 58.3 H 6.4 N 13.9
 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ 计算值 C 58.2 H 6.2 N 13.6%

室温搅拌 7-(2-(咪唑-1-基)乙氧基)-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(640mg, 1.6 mmol)在饱和氨的甲醇溶液(10ml)中的溶液15小时。蒸除挥发物, 所余固体用乙醚研制, 过滤收集, 真空干燥后得7-(2-(咪唑-1-基)乙氧基)-6-甲氧基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(412mg, 90%)。

^1H NMR谱: (DMSO-d_6) 3.89 (s, 3H); 4.4-4.5 (m, 4H); 6.9 (s, 1H); 7.16 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.99 (s, 1H).

25 MS-ESI: 287 $[\text{MH}]^+$

元素分析: 实测值 C 57.8 H 5.2 N 19.3
 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ 计算值 C 57.7 H 5.1 N 19.2%

30 加热回流 7-(2-(咪唑-1-基)乙氧基)-6-甲氧基-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(412mg, 1.44 mmol)、亚硫酸氯(5ml)与DMF(0.2ml)的混合物1小时。混合物用甲苯稀释, 然后通过蒸发除去挥发物。将残留物悬浮于二氯甲烷, 冷却至0℃, 加入碳酸氢钠水溶液。过滤收集所产生的沉淀物, 真空干燥, 得4-氯-7-(2-(咪唑

-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉(258mg, 59%)。

¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 4.01 (s, 3H); 4.47 (m, 2H); 4.53 (m, 2H); 6.89 (s, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.88 (s, 1H).

5 MS-ESI: 327 [MNa]⁺

实施例 8

采用与实施例 6 所述类似的方法, 使 4-氯-6-甲氧基-7-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)喹唑啉(156mg, 0.5mmol)与 3-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(200mg, 1.25 mmol) (J. Org. Chem., 1967, 32, 3321-3324)在含氯化钠(50mg, 1.25 mmol)的 DMF(3ml)中反应, 纯化后得 6-甲氧基-7-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉盐酸盐(180mg, 75%).

¹H NMR谱: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 3.27 (s, 3H); 3.52 (t, 2H); 3.68 (t, 2H); 3.9 (t, 2H); 4.04 (s, 3H); 4.38 (t, 2H); 6.72 (s, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.48 (t, 2H); 7.51 (s, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.8 (d, 2H); 8.9 (s, 1H).

MS-ESI: 437 [MH]⁺

| | | | | |
|--|-----|--------|-------|---------|
| 元素分析: | 实测值 | C 57.5 | H 5.8 | N 11.7 |
| 20 C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₅ · 0.5H ₂ O · 0.85HCl | 计算值 | C 58.0 | H 5.5 | N 11.8% |

原料制备如下:

向 7-羟基-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(1.2g, 3.9 mmol) (按实施例 7 中原料部分所述制备)、三苯膦(1.44g, 5.5 mmol)和 2-(2-甲氧基乙氧基)乙醇(653μl, 5.5 mmol)在二氯甲烷(70ml)中的冷却混合物(0℃)内逐滴加入偶氮二甲酸二乙酯(864μl, 5.5 mmol)。室温搅拌混合物 1.5 小时, 然后蒸除溶剂。残留物通过柱色谱纯化, 使用乙酸乙酯/二氯甲烷(依次为 50/50、80/20)混合液洗脱。尔后将此纯化固体悬浮于乙醚, 过滤收集, 真空干燥得 6-甲氧基-7-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(1.70g, 100%).

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆) 1.13 (s, 9H); 3.26 (s, 3H); 3.5 (m, 2H);

3.65 (m, 2H); 3.85 (m, 2H); 3.91 (s, 3H); 4.3 (m, 2H); 5.9 (s, 2H); 7.2 (s, 1H); 7.5 (s, 1H); 8.4 (s, 1H).

向 6-甲氧基-7-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-3-(新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(2.26g, 5.5 mmol)在乙醇(40ml)与二氯甲烷(15ml)混合液中的溶液内加入饱和氨的甲醇溶液(20ml)。室温搅拌混合物 24 小时,再加入氨的甲醇溶液(20ml)。混合物在室温下进一步搅拌 24 小时,通过蒸发除去挥发物。残留物用乙醚研制,过滤收集,真空干燥后得 6-甲氧基-7-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(975mg, 78%)。

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆) 3.25 (s, 3H); 3.45 (t, 2H); 3.6 (t, 2H); 3.8 (t, 2H); 3.9 (s, 3H); 4.2 (t, 2H); 7.15 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 8.0 (s, 1H).

MS-EI: 294 [M]⁺

60℃加热 6-甲氧基-7-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(930mg, 3.16 mmol)在亚硫酸氯(15ml)与 DMF(150μl)中的溶液 1.5 小时。冷却混合物,然后通过蒸发和与甲苯共沸除去挥发物。将残留物溶于二氯甲烷,加 5%碳酸氢钠水溶液至水层的 pH 为 8。分出有机层,用盐水洗涤,干燥(硫酸镁)并蒸除溶剂。残留物通过快速色谱纯化,使用乙酸乙酯洗脱,得 4-氯-6-甲氧基-7-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)喹唑啉(863mg, 87%)。

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆) 3.24 (s, 3H); 3.47 (m, 2H); 3.62 (m, 2H); 3.84 (t, 2H); 4.01 (s, 3H); 4.25 (t, 2H); 7.41 (s, 1H); 7.49 (s, 1H); 8.88 (s, 1H).

25

实施例 9

氮气氛下,向 3-(3,4-二甲氧基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(220mg, 1 mmol)的 DMF(3ml)悬浮液内加入氢氧化钠(40mg, 1 mmol, THF 预洗涤)。室温搅拌 20 分钟后,加入 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉(134mg, 0.4 mmol)(按实施例 2 中原料部分所述制备),然后 60℃加热混合物 30 分钟。冷却后,混合物用氯化铵饱和水溶液稀释,并分配到二氯甲烷与水之内。有机层

用水、盐水洗涤，干燥（硫酸镁）并蒸除挥发物。进而将残留物通过柱色谱纯化，使用二氯甲烷/乙酸乙酯/甲醇（依次为 1/1/0、5/4/1）混合物洗脱。通过蒸发除去挥发物，过滤收集残留固体，用乙醚洗涤，真空干燥后得 4-（5-（3, 4-二甲氧基苯基）吡唑-3-基氧基）-6-甲氧基-7-（3-吗啉代丙氧基）喹唑啉（120mg, 57%）。

¹H NMR谱：(DMSO-d₆) 1.95-2.05 (m, 2H); 2.4-2.6 (m, 6H); 3.6 (t, 4H); 3.81 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.3 (t, 2H); 6.65 (s, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.42 (d, 2H); 7.55 (s, 1H); 8.65 (s, 1H).

10 MS-ESI: 522 [MH]⁺

| | | | | |
|---|-----|--------|-------|---------|
| 元素分析: | 实测值 | C 61.5 | H 6.1 | N 13.0 |
| C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₆ · 0.2H ₂ O · 0.12Et ₂ O | 计算值 | C 61.8 | H 6.1 | N 13.1% |

原料制备如下:

15 室温搅拌 3, 4-二甲氧基苯甲酰基乙酸乙酯(1g, 4mmol), (Heterocycles 1979, 13, 239), 在含水合肼(192μl, 4 mmol)的乙醇(5ml)中的溶液 30 分钟, 然后加热回流 40 分钟。冷却至室温后, 浓缩混合物至一半体积, 加入乙醚(10ml)。研制后, 过滤收集固体物, 用乙醚洗涤, 并在真空下干燥, 得 3-（3, 4-二甲氧基苯基）-4, 5-二氢-1H-吡唑-5-酮(521mg, 60%)。

20 ¹H NMR谱：(DMSO-d₆) 3.76 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 5.81 (s, 1H); 6.96 (d, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.25 (d, 1H).

MS-EI: 221 [MH]⁺

实施例 10

25 采用类似于实施例 9 所述的方法, 在氢化钠(40mg, 1mmol, THF 预洗涤)存在下, 使 4-氯-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉(134mg, 0.5 mmol) (按实施例 4 中原料部分所述制备)与 3-(4-甲氧基苯基)-4, 5-二氢-1H-吡唑-5-酮(190mg, 1 mmol) 在 DMF(3ml)中反应, 得 6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-4-30 (5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)喹唑啉(125mg, 59%)。

¹H NMR谱：(DMSO-d₆) 3.36 (s, 3H); 3.8 (t, 2H); 3.82 (s, 3H); 4.01 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 6.6 (s, 1H); 7.05 (d, 2H); 7.45

(s, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.75 (d, 2H); 8.65 (s, 1H).

MS-ESI: 423 [MH]⁺

| | | | | |
|---|-----|--------|-------|---------|
| 元素分析: | 实测值 | C 61.0 | H 5.2 | N 13.0 |
| C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₅ · 0.5H ₂ O | 计算值 | C 61.2 | H 5.4 | N 13.0% |

- 5 原料采用实施例9中合成3-(3,4-二甲氧基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮所述的类似方法制备。使4-甲氧基苯甲酰基乙酸乙酯(1g, 4.5 mmol)与水合肼(218μl, 4.5 mmol)反应, 制得3-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(570mg, 67%).
- ¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 3.77 (s, 3H); 5.77 (s, 1H); 6.96 (d, 2H);
- 10 7.60 (d, 2H).
- MS-ESI: 191 [MH]⁺

实施例11

- 15 采用与实施例9所述类似的方法, 在氢化钠(40mg, 1 mmol, THF 预洗涤)存在下, 使4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉(134mg, 0.4 mmol) (按实施例2中原料部分所述制备)与3-(3-吡啶基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(161mg, 1mmol)在DMF (3ml)中反应, 得6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(3-吡啶基)吡唑-3-基氧基)喹啉(110mg, 59%).
- 20 ¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 1.95-2.05 (m, 2H); 2.4 (br s, 4H); 2.5 (t, 2H); 3.6 (t, 4H); 4.02 (s, 3H); 4.28 (t, 2H); 6.85 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.55 (m, 1H); 7.6 (s, 1H); 8.3 (d, 1H); 8.6 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 9.05 (s, 1H).
- MS-ESI: 463 [MH]⁺

- | | | | | |
|---|-----|--------|-------|---------|
| 25 元素分析: | 实测值 | C 62.2 | H 5.7 | N 18.0 |
| C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O ₄ | 计算值 | C 62.3 | H 5.7 | N 18.2% |

- 原料采用实施例9中所述的类似方法制备。即用水合肼(251μl, 5.2 mmol)处理2-(3-吡啶基羰基)乙酸乙酯(1g, 5.18 mmol), 得3-(3-吡啶基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(413mg, 50%).
- 30 ¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 6.0 (br s, 1H); 7.4 (m, 1H); 8.05 (m, 1H); 8.5 (d, 1H); 8.92 (s, 1H); 9.7-10 (br s, 1H).
- MS-ESI: 162 [MH]⁺

实施例12

采用与实施例9所述类似的方法，在氢化钠(41.5mg, 1.04 mmol, THF预洗涤)存在下，使4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉(140mg, 0.415 mmol) (按实施例2中原料部分所述制备)与3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(202mg, 1.04 mmol)在DMF (2.5ml)中反应，得4-(5-(4-氯苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉(150mg, 73%).
¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 1.95-2.05 (m, 2H); 2.4 (br s, 4H); 2.5 (t, 2H); 3.6 (t, 4H); 4.0 (s, 3H); 4.25 (t, 2H); 6.76 (s, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.65 (s, 1H).

MS (ESI): 496 [MH]⁺

原料采用实施例9所述的类似方法制备，即用水合肼(157μl, 3.24 mmol)处理4-氯苯甲酰基乙酸乙酯(734mg, 3.24 mmol)，得3-(4-氯苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(244mg, 39%).
¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 5.9 (br s, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.7 (d, 2H); 9.7-10 (br s, 1H)

MS (ESI): 195 [MH]⁺

20 实施例13

采用与实施例9所述类似的方法，在氢化钠(59mg, 1.5 mmol, THF预洗涤)存在下，使4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉(200mg, 0.59 mmol) [如实施例2中的原料部分所述制备]与3-(4-吡啶基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(240mg, 1.5 mmol)在DMF(3ml)中反应，制得6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)-4-(5-(4-吡啶基)吡唑-3-基氧基)喹唑啉(130mg, 48%).

¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 1.95-2.05 (m, 2H); 2.4 (br s, 4H); 2.45 (t, 2H); 3.6 (t, 4H); 4.0 (s, 3H); 4.25 (t, 2H); 6.95 (s, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.8 (d, 2H); 8.62 (s, 1H); 8.68 (d, 2H)

30 MS (ESI): 463 [MH]⁺

| | | | | |
|---|-----|--------|-------|---------|
| 元素分析: | 实测值 | C 61.2 | H 5.9 | N 17.8 |
| C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O ₄ · 0.5H ₂ O | 计算值 | C 61.1 | H 5.8 | N 17.8% |

原料采用实施例 9 所述的类似方法制备。在乙醇(5ml)中用水合肼(251 μ l, 5.2 mmol)处理异烟酰乙酸乙酯(1g, 5.2 mmol), 得 3-(4-吡啶基)-4, 5-二氢-1H-吡唑-5-酮(714mg, 86%)。

^1H NMR谱: (DMSO d_6) 5.9-6.2(br s, 1H): 7.63(d, 2H): 8.6(br s, 2H)

MS (ESI): 162 [M] $^+$

实施例 14

向氯化钠(46mg, 1.14 mmol, 戊烷预洗涤)的 DMF (3ml)悬浮液内分批加入 3-苯基-4, 5-二氢-1H-吡唑-5-酮(182mg, 1.14 mmol) (J. Org. Chem., 1967, 32, 3321-3324)。室温搅拌 30 分钟后, 加入 4-氯-6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹唑啉(200mg, 0.57 mmol)。混合物于 60 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 分钟。冷却后, 用氯化铵饱和水溶液稀释混合物, 进而分配到乙酸乙酯和水之间。将有机层通过 ISOLUTE (IST 商标) SPE 柱, 并将柱用甲醇充分洗涤。通过用 0.1M 氨水溶液在二氯甲烷/甲醇(1/1)中的混合物洗涤, 从柱中回收产物。蒸发除去挥发物, 过滤收集固体, 乙醚洗涤后真空干燥, 得 6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氧基)喹唑啉(206mg, 76%)。

^1H NMR谱: (DMSO d_6 ; CF $_3$ COOD) 2.3-2.4(m, 2H); 2.98(s, 3H); 3.3-3.6(m, 5H); 3.6-4.0(m, 5H); 4.04(s, 3H); 4.38(t, 2H); 6.75(s, 1H); 7.42(s, 1H); 7.5(t, 2H); 7.55(s, 1H); 7.7(s, 1H); 7.85(d, 2H); 8.9(s, 1H)

MS (ESI): 475 [MH] $^+$

原料制备如下:

向 7-羟基-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3, 4-二氢喹唑啉-4-酮(2.5g, 8.17 mmol)(如实施例 7 中原料所述制得)在含碳酸钾(2.8g, 20 mmol)的 DMF (40ml)中的溶液内加入 1-溴-3-氯丙烷(0.97ml, 9.8 mmol)。室温搅拌此混合物过夜, 进而分配到乙酸乙酯与水之间。有机层用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO $_4$)并蒸发, 得 7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3, 4-二氢喹唑啉-4-酮(3.10g, 100%)。

^1H NMR谱: (DMSO-d_6) 1.12(s, 9H); 2.15(t, 2H); 3.8(t, 2H); 3.9(s, 3H); 4.25(t, 2H); 5.9(s, 2H); 7.2(s, 1H); 7.5(s, 1H); 8.36(s, 1H)

MS (ESI): 383 $[\text{MH}]^+$

- 5 100℃加热 7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(3g, 7.84 mmol)的1-甲基哌嗪(30ml)溶液1小时。冷却后,将混合物分配到氯化铵饱和水溶液与二氯甲烷之内。有机层用水、盐水洗涤,干燥(硫酸镁)并蒸除挥发物。残留物通过柱色谱纯化,使用二氯甲烷/甲醇(依次 95/5、
- 10 90/10)洗脱。蒸除挥发物后得 6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(3.24g, 92%)。

- 将 6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(3.1g, 7 mmol)
- 15 在 5M 氨甲醇溶液(60ml)中的溶液室温搅拌过夜。蒸除挥发物,残留物用乙醚研制,过滤收集,用乙醚洗涤,真空干燥后得 6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(2.1g, 91%)。

- ^1H NMR谱: (DMSO-d_6) 1.9-2.0(m, 2H); 2.2(s, 3H); 2.2-2.5(m, 10
- 20 H); 3.85(s, 3H); 4.15(t, 2H); 7.1(s, 1H); 7.45(s, 1H); 7.95(s, 1H)

MS (ESI): 331 $[\text{MH}]^+$

- 将 6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(2.05g, 6.2 mmol)在含 DMF (500 μl)的亚硫酸氯(30ml)中的溶液加热回流 30 分钟。冷却后,通过蒸发除去挥发物。残留物分配到二氯甲烷与碳酸氢钠饱和水溶液之内,并通过加固体碳酸氢钠调节水层的 pH 至 8。有机层用水、盐水洗涤,干燥(硫酸镁)并蒸除挥发物。残留物用乙醚研制,过滤收集,乙醚洗涤后真空干燥,得 4-氯-6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹唑啉(1.4g, 65%)。
- 30

^1H NMR谱: (DMSO-d_6) 2.1(m, 2H); 2.2(s, 3H); 2.3-2.5(m, 10H); 4.05(s, 3H); 4.3(t, 2H); 7.4(s, 1H); 7.45(s, 1H); 8.88(s, 1H)

实施例 15

向 4-氯-6-甲氧基-7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)喹唑啉(110mg, 0.34 mmol)中顺序加入 3-氨基-5-(4-甲氧基苯基)-4H-吡唑(74mg, 0.39 mmol) [Synthesis, 1984, 3, 276)的
5 异丙醇(3.5ml)溶液以及 5M 氯化氢的异丙醇溶液(78 μ l, 0.39 mmol), 进而加热回流此混合物 1.5 小时。冷却至 5 $^{\circ}$ C 后, 过滤收集沉淀物, 依次用异丙醇、乙醚洗涤, 然后 60 $^{\circ}$ C 真空干燥, 得 4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氨基)-6-甲氧基-7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)喹唑啉盐酸盐(133mg, 72%)。

10 ^1H NMR 谱: (DMSO d_6 , CH $_3$ COOD) 1.6-1.75(m, 2H); 2.05(d, 2H); 2.1-2.2(m, 1H); 2.75(s, 3H); 3.05(t, 2H); 3.5(d, 2H); 3.8(s, 3H); 4.02(s, 3H); 4.1(d, 2H); 7.06(d, 2H); 7.08(s, 1H); 7.2(s, 1H); 7.37(d, 2H); 8.15(s, 1H); 8.92(s, 1H)

MS - ESI: 475 [MH] $^+$

15 HPLC RT = 2.5分钟

原料的制备:

向 4-哌啶羧酸乙酯(30g, 0.19 mol)的乙酸乙酯(150ml)冷却溶液(5 $^{\circ}$ C)内分批加入二碳酸二叔丁酯(41.7g, 0.19 mol)的乙酸乙酯(75ml)溶液, 加料期间维持温度为 0-5 $^{\circ}$ C。室温搅拌 48 小时后, 将混
20 合物倒入水(300ml)中。分出有机层, 依次用水(200ml)、0.1M 盐酸水溶液(200ml)、碳酸氢钠饱和溶液(200ml)和盐水(200ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并通过蒸发除去挥发物, 从而得到 4-(1-叔丁氧羰基哌啶)羧酸乙酯(48g, 98%)。

25 ^1H NMR 谱: (CDCl $_3$) 1.25 (t, 3H); 1.45 (s, 9H); 1.55-1.70 (m, 2H), 1.8-2.0 (d, 2H); 2.35-2.5 (m, 1H); 2.7-2.95 (t, 2H); 3.9-4.1 (brs, 2H); 4.15 (q, 2H)。

向 4-(1-叔丁氧羰基哌啶)羧酸乙酯(48g, 0.19 mol)的无水 THF (180ml)冷却溶液(0 $^{\circ}$ C)内分批加入 1M 氯化铝锂的 THF 溶液(133ml, 0.133 mol)。0 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时后, 依次加入水(30ml)和 2M 氢氧化钠(10ml)。沉淀物通过硅藻土过滤, 并用乙酸乙酯洗涤。滤液用水、盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)并通过蒸发除去挥发物, 从而得 4-羟甲基-1-叔丁氧羰基哌啶(36.3g, 89%)。

^1H NMR谱: (CDCl_3) 1.05-1.2(m, 2H); 1.35-1.55(m, 10H); 1.6-1.8(m, 2H); 2.6-2.8(t, 2H); 3.4-3.6(t, 2H); 4.0-4.2(br s, 2H)
MS (EI): 215 [M.]⁺

向 4-羟甲基-1-叔丁氧羰基哌啶(52.5g, 0.244 mol)的叔丁基甲基醚(525ml)溶液内加入 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(42.4g, 0.378mol)。室温搅拌 15 分钟后, 冷却混合物至 5℃, 2 小时内分批加入 甲苯磺酰氯(62.8g, 0.33 mmol)的叔丁基甲基醚(525ml)溶液, 加料期间维持温度为 0℃。室温搅拌 1 小时后, 加入石油醚(11)。过滤除去沉淀物。蒸发挥发物后得一固体物。将此固体物溶于乙醚, 依次用 0.5M 盐酸水溶液(2x500ml)、水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。干燥(硫酸镁), 进而通过蒸发除去挥发物, 得 4-(4-甲基苯磺酰氧基甲基)-1-叔丁氧羰基哌啶(76.7g, 85%)。

^1H NMR谱: (CDCl_3) 1.0-1.2(m, 2H); 1.45(s, 9H); 1.65(d, 2H), 1.75-1.9(m, 2H); 2.45(s 3H); 2.55-2.75(m, 2H); 3.85(d 1H); 4.0-4.2(br s, 2H); 7.35(d, 2H); 7.8(d, 2H)
MS (ESI): 392 [MNa]⁺

向 3-甲氧基-4-羟基苯甲酸乙酯(19.6g, 0.1 mol)和碳酸钾(28g, 0.2 mol)在无水 DMF(200ml)中的悬浮液内加入 4-(4-甲基苯磺酰氧基甲基)-1-叔丁氧羰基哌啶(40g, 0.11 mol)。95℃ 搅拌 2.5 小时后, 冷却混合物至室温, 并分配到水与乙酸乙酯/乙醚之内。有机层用水、盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)并蒸除挥发物。残留油用石油醚结晶, 并将所得悬液贮存过夜(5℃)。过滤收集固体物, 用石油醚洗涤后真空干燥, 得 3-甲氧基-4-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸乙酯(35g, 89%)。

m. p. 81-83℃

^1H NMR谱: (CDCl_3) 1.2-1.35(m, 2H); 1.4(t 3H); 1.48(s, 9H); 1.8-1.9(d, 2H); 2.05-2.15(m. 2H); 2.75(t, 2H); 3.9(d, 2H); 3.95(s, 3H); 4.05-4.25(br s, 2H); 4.35(q, 2H); 6.85(d, 1H); 7.55(s, 1H); 7.65(d, 1H)

MS (ESI): 416 [MNa]⁺

| | | | | |
|---|-----|--------|-------|--------|
| 元素分析: | 实测值 | C 63.4 | H 8.0 | N 3.5 |
| $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_6 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ | 计算值 | C 63.2 | H 8.0 | N 3.5% |

向 3-甲氧基-4-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸乙酯(35g, 89 mmol)的甲酸(35ml)溶液内加入甲醛(12M, 37%水溶液, 35ml, 420 mmol)。95℃搅拌 3 小时后, 通过蒸发除去挥发物。将残留物溶于二氯甲烷, 加入 3M 氯化氢的乙醚溶液(40ml, 120 mmol)。加乙醚稀释后, 研制混合物至有固体形成。过滤收集固体物, 乙醚洗涤并在 50℃真空干燥过夜, 得 3-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸乙酯(30.6g, 定量)。

¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 1.29(t, 3H); 1.5-1.7(m, 2H); 1.95(d, 2H); 2.0-2.15(br s, 1H); 2.72(s, 3H); 2.9-3.1(m, 2H); 3.35-3.5(br s, 2H); 3.85(s, 3H); 3.9-4.05(br s, 2H); 4.3(q, 2H); 7.1(d, 1H); 7.48(s, 1H); 7.6(d, 1H)

MS (ESI): 308 [MH]⁺

将 3-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸乙酯(30.6g, 89 mmol)的二氯甲烷(75ml)溶液冷却到 0-5℃。加入 TFA(37.5ml), 接着在 15 分钟内分批加入 24M 发烟硝酸(7.42 ml, 178 mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液。加毕后, 温热溶液至室温并搅拌 2 小时。在真空下除去挥发物, 进而将残留物溶于二氯甲烷(50ml)。冷却此溶液至 0-5℃ 并加入乙醚。过滤收集沉淀物, 50℃真空干燥。随后将此固体再溶于二氯甲烷(500ml), 加入 3M 氯化氢/乙醚溶液(30ml), 然后再加入乙醚(500ml)。过滤收集固体物, 50℃真空干燥后得 3-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)-6-硝基苯甲酸乙酯(28.4g, 82%)。

¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 1.3(t, 3H); 1.45-1.65(m, 2H); 1.75-2.1(m, 3H); 2.75(s, 3H); 2.9-3.05(m, 2H); 3.4-3.5(d, 2H); 3.95(s, 3H); 4.05(d, 2H); 4.3(q, 2H); 7.32(s, 1H); 7.66(s, 1H)

MS (ESI): 353 [MH]⁺

将 3-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)-6-硝基苯甲酸乙酯(3.89g, 10 mmol)在含 10%铂-活性炭(50%水分)(389mg)的甲醇(80ml)中的悬浮液在 1.8 个大气压下氢化至氢气吸收停止。过滤混合物, 并通过蒸发除去挥发物。进而将残留物溶于水(30ml), 用碳酸氢钠饱和溶液调节至 pH 10。混合物用乙酸乙酯/乙醚(1/1)稀释, 并分出有机层。水层进一步用乙酸乙酯/乙醚提取。然后合并有

机层，并将该有机层用水、盐水洗涤，干燥（硫酸镁）并通过蒸发蒸发除去挥发物。所得固体用乙醚/石油醚混合物研制，过滤，石油醚洗涤并 60℃ 真空干燥，得 6-氨基-3-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸乙酯(2.58g, 80%)。

5 m. p. 111-112℃

¹H NMR谱: (CDCl₃) 1.35(t, 3H); 1.4-1.5(m, 2H); 1.85(m, 3H); 1.95(t, 2H); 2.29(s, 3H). 2.9(d, 2H); 3.8(s, 3H); 3.85(d, 2H); 4.3(q, 2H); 5.55(br s, 2H); 6.13(s, 1H); 7.33(s, 1H)

MS (ESI): 323 [MH]⁺

10 元素分析: 实测值 C 62.8 H 8.5 N 8.3
C₁₇H₂₅N₂O₄ · 0.2H₂O 计算值 C 62.6 H 8.2 N 8.6%

将6-氨基-3-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸乙酯(16.1g, 50 mmol)在含甲脒乙酸盐(5.2g, 50mmol)的2-甲氧基乙醇(160ml)中的溶液115℃加热2小时。4小时内每隔30分钟分批加入甲脒乙酸盐(10.4g, 100mmol)。最后一次加入后继续加热30分钟。冷却之后，真空除去挥发物。将所得固体溶于乙醇(100ml)和二氯甲烷(50ml)。滤除沉淀物，并浓缩滤液至100ml终体积。随后冷却此悬浮液至5℃，过滤收集固体物，用冰冷乙醇和乙醚顺序洗涤，进而60℃真空干燥过夜，得6-甲氧基-7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(12.7g, 70%)。

15 ¹H NMR谱; (DMSO-d₆) 1.25-1.4(m, 2H); 1.75(d, 2H); 1.9(t, 1H); 1.9(s, 3H); 2.16(s, 2H); 2.8(d, 2H); 3.9(s, 3H); 4.0(d, 2H); 7.11(s, 1H); 7.44(s, 1H); 7.97(s, 1H)

MS (ESI): 304 [MH]⁺

25 85℃回流 6-甲氧基-7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(2.8g, 9.24 mmol)在含 DMF(280μl)的亚硫酸氯(28ml)中的溶液1小时。冷却后，蒸除挥发物。沉淀物用乙醚研制，过滤，乙醚洗涤并真空干燥。进而将所得固体溶于二氯甲烷，加入碳酸氢钠饱和水溶液。分出有机层，用水、盐水洗涤，干燥（硫酸镁）并蒸发，得4-氯-6-甲氧基-7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)喹唑啉(2.9g, 98%)。

30 ¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 1.3-1.5(m, 2H); 1.75-1.9(m, 3H); 2.0(t, 1H);

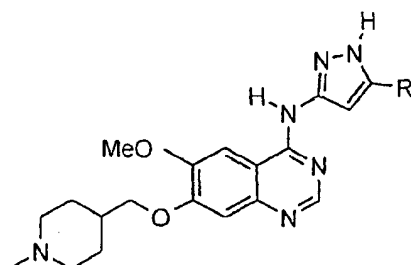
2.25 (s, 3H); 2.85 (d, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.12 (d, 2H); 7.41 (s, 1H);
7.46 (s, 1H); 8.9 (s, 1H)

MS (ES1): 322 [MH]⁺

5 实施例16-20

采用与实施例15所述类似的方法,使4-氯-6-甲氧基-7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)喹唑啉(110mg, 0.34 mol) (按实施例15中原料部分所述制备)与合适的氨基吡唑反应,得到盐酸盐形式下表1中所述的化合物。

10 表 1



| 实施例 序号 | 产物重量 mg | 产率 % | R | HPLC RT (分钟) | [MH] ⁺ | 附注 |
|-----------|------------|---------|----------|-----------------|-------------------|----|
| 16 | 168 | 90 | 4-氯苯基 | 2.72 | 479 | 1 |
| 17 | 178 | 89 | 3,4-二氯苯基 | 2.99 | 514 | 2 |
| 18 | 145 | 80 | 4-甲基苯基 | 2.63 | 459 | 3 |
| 19 | 185 | 93 | 3-三氟甲基苯基 | 2.87 | 513.3 | 4 |
| 20 | 140 | 86 | 环丙基 | 2.17 | 409.5 | 5 |

HPLC条件: 柱: TSK硅胶Super ODS 2 mm; 4.6 mm x 5 cm; 洗脱剂:
15 梯度0-100%乙腈/水(1%乙酸)(7分钟内); 柱温50℃; 流速=14 ml/
分钟; 检测: UV 254nm.

附注:

1) 4-氯-6-甲氧基-7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)喹唑啉与3-氨基-5-(4-氯苯基)-4H-吡唑(76mg) (Synthesis,
20 1984, 3, 276)反应, 得实施例16化合物。

¹H NMR谱: (DMSO_d₆, CD₃COOD) 1.55-1.75(m, 2H), 2.0-2.1(d, 2H), 2.15-2.25(m, 1H), 2.78(s, 3H) 3.05(t, 2H), 3.5(d, 2H), 4.0(s, 3H), 4.1(d, 2H), 7.29(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.58(d, 2H), 7.84(d, 2H), 8.3(s, 1H), 8.9(s, 1H)

5 2) 4-氯-6-甲氧基-7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)喹唑啉与3-氨基-5-(3,4-二氯苯基)-4H-吡唑(89mg) (Synthesis, 1984, 3, 276)反应, 得实施例17化合物。

¹H NMR谱: (DMSO_d₆, CD₃COOD) 1.55-1.7(m, 2H), 2.05(d, 2H), 2.15-2.25(m, 1H), 2.78(s, 3H), 3.02(t, 2H), 3.5(d, 2H), 4.01(s, 10 3H), 4.1(d, 2H), 7.36(s, 2H), 7.7-7.8(m, 2H), 8.11(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.92(s, 1H)

3) 4-氯-6-甲氧基-7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)喹唑啉与3-氨基-5-(4-甲基苯基)-4H-吡唑(68mg) (Synthesis, 1984, 3, 276)反应, 制得实施例18化合物。

15 ¹H NMR谱: (DMSO_d₆, CD₃COOD) 1.55-1.7(m, 2H), 2.03(d, 2H), 2.1-2.2(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.77(s, 3H), 3.02(t, 2H), 3.5(d, 2H), 4.02(s, 3H), 4.10(d, 2H), 7.23(s, 1H), 7.32(d, 2H), 7.40(s, 1H) 7.70(d, 2H), 8.31(s, 1H), 8.9(s, 1H)

4) 4-氯-6-甲氧基-7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)喹唑啉与3-氨基-(3-三氟甲基苯基)-4H-吡唑(89mg) (WO 20 98/25907)反应, 制得实施例19化合物。

¹H NMR谱: (DMSO_d₆, CD₃COOD) 1.6-1.7(m, 2H), 2.05(d, 2H), 2.15-2.25(m, 1H), 2.77(s, 3H), 3.05(t, 2H), 3.5(d, 2H), 4.0(s, 3H) 4.11(d, 2H), 7.42(d, 1H), 7.76(br s, 2H), 8.1(s, 1H), 25 8.19(s, 1H), 8.94(s, 1H)

5) 4-氯-6-甲氧基-7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)喹唑啉与3-氨基-5-环丙基-4H-吡唑(48mg)反应, 制得实施例20化合物。

¹H NMR谱: (DMSO_d₆, CD₃COOD) 0.7(d, 2H), 1.05(d, 2H), 1.6-1.8(m, 2H), 1.9-2.2(m, 3H), 2.8(s, 3H), 3.05(t, 2H), 3.5(d, 2H), 4.0(s, 3H), 4.1(d, 2H), 6.6(s, 1H), 7.4(s, 1H), 8.3(s, 1H), 30 8.9(s, 1H)

实施例 21

加热回流 4-氯-6-甲氧基-7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)喹唑啉(161mg, 0.5 mmol) (按实施例 15 中原料部分所述制备) 与 3-氨基-5-苯基-4H-吡唑(91mg, 0.57 mmol) 在含 5M 氯化氢/异丙醇(110 μ l, 0.55 mmol) 的异丙醇(5ml) 中的溶液 1.5 小时。冷却后, 过滤收集沉淀物, 用异丙醇和乙醚顺序洗涤。然后将固体物分配到碳酸氢钠水溶液与乙酸乙酯之内。分出有机层, 用水、盐水洗涤, 干燥(硫酸镁) 并蒸除挥发物。进而再将此固体溶于二氯甲烷/甲醇, 加入 5M 氯化氢/乙醚溶液。真空除去挥发物, 并真空干燥所得固体, 从而获得 6-甲氧基-7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-4-(5-苯基吡唑-3-基氨基)喹唑啉盐酸盐(160mg, 72%)。

MS - ESI: 445 [MH]⁺

¹H NMR谱: (DMSO-d₆) 1.6-1.8(m, 2H), 2.0-2.1(d, 2H), 2.1-2.2(m, 1H), 2.75(s, 3H), 3.0(m, 2H), 3.45(m, 2H), 4.0(s, 3H), 4.1(d, 2H), 7.21(s, 1H). 7.4(m, 1H), 7.45-7.55(m, 3H), 7.8(d, 2H), 8.3(s, 1H), 8.9(s, 1H)

元素分析: 实测值 C 52.2 H 6.3 N 14.4

C₂₅H₂₈N₆O₂ 2.2H₂O 2.4HCl 计算值 C 52.5 H 6.1 N 14.7%.

20 实施例 22

采用实施例 15 所述的类似方法, 使 4-氯-6, 7-二甲氧基喹唑啉(224mg, 1mmol) (按实施例 1 中原料部分所述制备) 与 3-氨基-5-苯基-4H-吡唑(183mg, 1.16 mmol) 反应, 得 6, 7-二甲氧基-4-(5-苯基吡唑-3-基氨基)喹唑啉盐酸盐(328mg, 94%)。

25 MS - ESI: 348 [MH]⁺

¹H NMR谱: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 4.0(s, 6H). 7.28(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.41(t, 1H), 7.53(t, 2H), 7.81(d, 2H), 8.31(s, 1H), 8.99(s, 1H)

元素分析: 实测值 C 54.0 H 4.7 N 16.5

30 C₁₉H₁₇N₅O₂ 0.5H₂O 1.8HCl 计算值 C 54.1 H 4.7 N 16.6%.

实施例 23

将 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉(150mg, 0.44 mol) (按实施例 2 中原料部分所述制备) 和 3-(3-咪喃基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(80mg, 0.53 mol) 在含碳酸钾(92mg, 0.67 mol) 的 DMF(2ml) 中的悬浮液 100℃ 加热 2.5 小时。冷却后, 将混合物分配到乙酸乙酯与水之内。有机层用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁) 并蒸发。残留物进而通过色谱纯化, 使用乙酸乙酯/二氯甲烷(1/1)、甲醇/乙酸乙酯/二氯甲烷(1/4/5)、甲醇/二氯甲烷(1/9) 顺序洗涤, 从而得到 4-(5-(3-咪喃基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉盐酸盐(155mg, 77%)。

¹H NMR谱: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 2.25-2.35 (m, 2H), 3.2 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.65 (t, 2H), 4.05 (d, 2H), 4.1 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).

MS-ESI: 4.52 [MH]⁺.

原料制备如下:

采用实施例 9 中原料制备所述的类似方法, 使 3-咪喃甲酰基乙酸乙酯(845mg, 4.64 mmol) 与胍(0.25ml, 5.16 mmol) 反应, 得到 3-(3-咪喃基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(230mg, 30%)

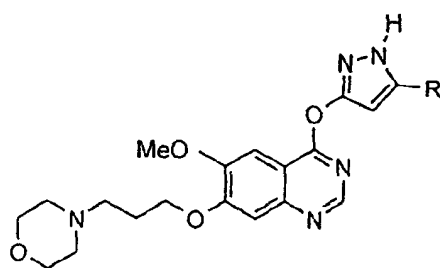
MS-ESI:151 [MH]⁺

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 6.15 (s, 0.5H, 部分交换的), 6.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

实施例 24-31

采用与实施例 23 所述类似的方法, 使 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉(按实施例 2 中原料部分所述制备) 与合适的吡唑酮反应, 获得下表 II 中所述的化合物。

表 II



| 实施例序号 | 产物重量 mg | 产率 % | R | [MH] ⁺ | 附注 |
|-------|------------|---------|-----------|-------------------|----|
| 24 | 100 | 47 | 2-氟苯基 | 480 | 1 |
| 25 | 65 | 29 | 3-硝基苯基 | 507 | 2 |
| 26 | 65 | 29 | 4-硝基苯基 | 507 | 3 |
| 27 | 60 | 32 | 丙基 | 428 | 4 |
| 28 | 60 | 44 | 戊-3-烯-1-基 | 454 | 5 |
| 29 | 42 | 33 | 甲氧基甲基 | 430 | 6 |
| 30 | 33 | 26 | 乙基 | 414 | 7 |
| 31 | 38 | 17 | 2-苯乙基 | 490 | 8 |

5 附注

1) 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉与 3-(2-氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(95mg)反应,得实施例 24 化合物。

¹H NMR谱: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 2.25-2.4 (m, 2H), 3.15(t, 2H),
 10 3.35(t, 2H), 3.55(d, 2H), 3.7 (t, 2H), 4.05(d, 2H), 4.1(s, 3H),
 4.4(t, 2H), 6.65(s, 1H), 7.3-7.4(m, 3H), 7.4-7.5(m, 1H), 7.55
 (s, 1H), 7.7(s, 1H) 7.9(t, 1H), 8.98(s, 1H)

原料制备如下:

采用与实施例 9 中原料制备所述类似的方法,使 2-氟苯甲酰基
 15 乙酸乙酯与肼反应,产生 3-(2-氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮
 (975mg, 48%).

MS - ESI: 179 [MH]⁺

¹H NMR谱: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 6.1(s, 0.5H, 部分交换的), 7.3-7.45(m, 2H), 7.45-7.55(m, 1H), 7.8-7.9(t, 1H)

2) 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉与 3-(3-硝基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(109mg)反应, 得实施例 25 化合物。

¹H NMR谱: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 2.25-2.4(m, 2H), 3.1-3.25(t, 2H), 3.4(t, 2H), 3.55(d, 1H), 3.7(t, 2H), 4.05(d, 2H), 4.1(s, 3H), 4.4(t, 2H), 7.0(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.7(s, 1H), 7.8(t, 2H), 8.25(d, 2H), 8.7(s, 1H), 8.9(s, 1H)

10 原料制备如下:

采用与实施例 9 中原料制备所述类似的方法, 使 3-硝基苯甲酰基乙酸乙酯与胍反应, 得 3-(3-硝基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(765mg, 72%)。

MS-ESI: 205 [M.]⁺

15 ¹H NMR 谱: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 6.32 (s, 0.5H, 部分交换的), 7.8 (t, 1H), 8.2-8.3 (m, 2H), 8.64 (s, 1H).

3) 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉与 3-(4-硝基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(109mg)反应, 得实施例 26 化合物。

20 ¹H NMR 谱: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 2.2-2.4 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.7 (t, 2H), 4.02 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.1 (d, 2H), 8.35 (d, 2H), 8.82 (s, 1H).

原料制备如下:

25 采用与实施例 9 中原料制备所述类似的方法, 使 4-硝基苯甲酰基乙酸乙酯与胍反应, 得 3-(4-硝基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(630mg, 60%)。

MS-ESI: 205 [M.]⁺

30 ¹H NMR 谱: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 6.21 (s, 0.5H, 部分交换的), 8.03 (d, 2H), 8.31 (d, 2H).

4) 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉与 3-丙基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(67mg)反应, 得实施例 27

化合物。

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆. CF₃COOD) 0.95 (t, 3H), 1.65 (q, 2H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.7 (t, 2H), 4.05 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 5 4.4 (t, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 9.0 (s, 1H).

原料制备如下:

采用与实施例 9 中原料制备所述类似的方法,使丙基羧基乙酸乙酯与胍反应,得 3-丙基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(345mg, 10 53%).

MS-ESI: 127 [MH]⁺

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆. CF₃COOD) 0.95 (t, 3H), 1.65 (q, 2H), 2.6 (t, 2H), 5.8 (s, 0.5H, 部分交换的).

5) 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉与 3-15 (戊-3-烯-1基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(46mg)反应,得实施例 28 化合物。

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆. CF₃COOD) 1.6 和 1.65 (2d, 3H), 2.2-2.4 (m, 4H), 2.7 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.6 (d, 2H), 3.7 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (d, 2H), 4.4 (t, 2H), 5.4-5.5 (m, 20 2H), 6.05 (m, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.9 (br s, 1H).

6) 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉与 3-(甲氧基甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(38mg) (DE2644588) 反应,得实施例 29 化合物。

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆. CF₃COOD) 2.3-2.4 (m, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.3 25 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.65 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (d, 2H), 4.4 (t, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.70 (brs, 1H).

7) 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉与 3-乙基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(34mg) (Org, Synth. 1976, 30 55, 73)反应,得实施例 30 化合物。

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆. CF₃COOD) 1.25 (t, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.68 (q, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.7 (t,

2H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.8 (s, 1H).

8) 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉与 3-(2-苯基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(100mg)反应, 5 得实施例 31 化合物。

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 2.3 (m, 2H), 3.0 (s, 4H), 3.2 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.6 (d, 2H), 3.71 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 4.4 (t, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.15-7.35 (m, 6H), 7.5 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.9 (s, 1H).

10 原料制备如下:

采用与实施例 9 中原料制备所述类似的方法, 使丙基羧基乙酸 2-苯基乙酯与胍反应, 得 3-(2-苯基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(741mg, 82%).

MS-ESI: 189 [MH]⁺

15 ¹H NMR 谱: (DMSO_d₆) 2.75 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 7.1-7.25 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H).

实施例 32

20 采用与实施例 15 所述类似的方法, 使 4-氯-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)喹唑啉(140mg, 0.435 mol) (按实施例 15 中原料部分所述制备)与 3-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(100mg, 0.52 mol) (如实施例 10 中原料所述制备)反应, 得 6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基)喹唑啉(174mg, 84%).

25 MS-ESI: 476 [MH]⁺

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 1.55-1.75 (m, 2H), 2.05 (d, 2H), 2.1-2.3 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 3.05 (t, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.1 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 9.1 (br s, 1H).

30 元素分析: 实测值: C 64.6 H 6.1 N 14.7
C₂₆H₂₉N₅O₄ · 0.4H₂O 计算值: C 64.7 H 6.2 N 14.5%

实施例 33

采用与实施例 23 所述类似的方法, 使 4-氯-6-甲氧基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)喹唑啉(160mg, 0.52 mol)与 3-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(120mg, 0.63 mol) (按实施例 10 中原料部分所述制备)反应, 得 4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)喹唑啉(105mg, 44%).

MS-ESI: 460 [MH]⁺

¹H NMR 谱: (DMSO_{d6}, CF₃COOD) 3.84 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.78 (t, 2H), 5.02 (t, 2H), 6.6 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

元素分析: 实测值: C 58.5 H 4.6 N 20.8

C₂₃H₂₁N₇O₄ · 0.6H₂O 计算值: C 58.7 H 4.8 N 20.9%

原料制备如下:

向 2-(1,2,3-三唑-1-基)乙醇(609mg, 5.4 mmol) (J. Antib. 1993, 46, 177)和 7-羟基-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(1.1g, 3.6 mmol) (按实施例 7 中原料部分所述制备)在二氯甲烷(70ml)中的溶液内加入三苯膦(2.82g, 10.7 mmol), 然后再加入偶氮二甲酸二乙酯(600μl, 10.7 mmol). 室温搅拌 2 小时后, 通过蒸发除去挥发物, 并将残留物通过柱色谱纯化, 以二氯甲烷/甲醇(98/2)洗脱, 得 6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(4g, 97%).

向 6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(1.4g, 3.5 mmol)的甲醇(30ml)溶液内加入 5.1M 氨的甲醇溶液(30ml). 室温搅拌过夜后, 蒸除挥发物, 残留物用乙醚研制, 过滤收集, 用乙醚洗涤进而真空干燥, 从而获得 6-甲氧基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)喹唑啉(946mg, 92%).

¹H NMR 谱: (DMSO_{d6}, CF₃COOD) 3.9 (s, 3H); 4.6 (t, 2H); 4.9 (t, 2H); 7.25 (s, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.19 (s, 1H);

8.9 (s, 1H).

MS-ESI: 170 [MH]⁺

80℃加热 6-甲氧基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)喹唑啉(920mg, 3.2 mmol)在含 DMF(0.9ml)的亚硫酸氯(10ml)中的溶液 1 小时。蒸除挥发物后,将残留物与甲苯一起共沸。然后再将残留物分配到乙酸乙酯与水之内,并用固体碳酸氢钠调节水层的 pH 至 8。有机层用水、盐水洗涤,干燥(硫酸镁)并通过蒸发除去挥发物。残留物进而通过柱色谱纯化,采用二氯甲烷/甲醇(96/4)洗脱,得 4-氯-6-甲氧基-7-(2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)喹唑啉(693mg, 71%)。

¹H NMR 谱: (CDCl₃) 4.1 (s, 3H); 4.55 (t, 2H); 4.95 (t, 2H); 7.3 (s, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.85 (s, 1H)。

MS-ESI: 305 [MH]⁺

| | | | | | |
|----|--|------|--------|-------|---------|
| 15 | 元素分析: | 实测值: | C 51.0 | H 4.0 | N 22.6% |
| | C ₁₃ H ₁₂ N ₅ O ₂ Cl | 计算值: | C 51.0 | H 3.9 | N 22.9% |

实施例 34

将 4-氯-6-甲氧基-7-(1-(2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉(115mg, 0.28 mol)和 3-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(65mg, 0.33 mol)(按实施例 10 中原料部分所述制备)在含碳酸钾(60mg, 0.42 mol)的 DMF(1.5ml)中的悬浮液 100℃加热 30 分钟。冷却后,加入水。过滤收集沉淀物,水洗并真空干燥。然后将此固体溶于二氯甲烷/甲醇,进而加入戊烷。过滤收集沉淀物,用戊烷洗涤并真空干燥,得 4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(1-(2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉(120mg, 75%)。

MS-ESI: 568 [MH]⁺

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 1.3-1.4 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 3H), 2.0 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 2.95 (d, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.25-3.3 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 8.6 (s,

1H).

元素分析: 实测值: C 57.1 H 5.9 N 12.1

$C_{28}H_{33}N_5O_6S \cdot 0.6H_2O$ 计算值: C 58.1 H 6.0 N 12.1%

原料制备如下:

5 室温搅拌 7-羟基-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(6.12g, 20 mmol) (按实施例 7 中原料部分所述制备)和碳酸钾(5.52g, 40 mmol)在 DMF(60ml)中的悬浮液 30 分钟。加入 4-(4-甲基苯磺酰氧基甲基)-1-叔丁氧羰基哌啶(8.86g, 24 mmol) (按实施例 15 中原料部分所述制备), 100℃搅拌
10 此混合物 2 小时。冷却后, 将混合物倒入含 2M 盐酸(10ml)的水/冰内(400ml, 1/1)。过滤收集沉淀物, 水洗并在真空下用五氧化二磷干燥。所得固体用乙醚/戊烷(1/1)混合物研制, 过滤收集, 干燥后得 6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-7-((1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(7.9g, 78.5%)。

15 1H NMR 谱: (DMSO d_6) 1.1 (s, 9H); 1.1-1.3 (m, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.73 (d, 2H); 1.93-2.1 (brs, 1H); 2.65-2.9 (br s, 2H); 3.9 (s, 1H); 3.9-4.1 (m, 4H); 5.9 (s, 2H); 7.2 (s, 1H); 7.5 (s, 1H); 8.35 (s, 1H).

MS-ESI: 526 [MNa] $^+$

20 将 6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-7-((1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(7.9g, 16 mmol)在含 5.5M 氯化氢/异丙醇液(80ml)的二氯甲烷(80ml)中的溶液室温搅拌 1 小时。加入乙醚, 过滤收集产生的固体物, 并用乙醚洗涤, 进而 60℃真空干燥, 得 6-甲氧基-7-((哌啶-4-基)甲氧基)-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮盐酸盐(6.9g, 100%)。

1H NMR 谱: (DMSO d_6 , CF $_3$ CO $_2$ D) 1.15 (s, 9H); 1.5-1.7 (m, 2H); 2.0 (d, 2H); 2.2-2.3 (brs, 1H); 3.0 (t, 2H); 3.4 (d, 2H); 3.94 (s, 3H); 4.15 (d, 2H); 5.97 (s, 2H); 7.3 (s, 1H); 7.6 (s, 1H); 8.65 (1H).

30 MS (ESI): 404 [MH] $^+$

向 6-甲氧基-7-((哌啶-4-基)甲氧基)-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮盐酸盐(0.88g, 2 mmol)和三

乙胺(0.3ml, 2.1 mmol)在甲醇(10ml)与二氯甲烷(10ml)中的溶液内加入碳酸钾(280mg, 2 mmol)和甲基乙烯基砒(0.4ml, 2.1 mmol)。室温搅拌 2 小时后, 真空除去挥发物。将残留物分配到乙酸乙酯与水之内。有机层用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)并蒸发, 得 6-甲氧基-
5 7-((1-(2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-((新戊酰氧基)甲基)-3, 4-二氢喹唑啉-4-酮(0.55g, 54%)。

$^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO-d_6) 1.09 (s, 9H); 1.25-1.4 (m, 2H); 1.7-1.9 (m, 3H); 2.0 (t, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.95 (d, 2H); 3.02 (s, 3H); 3.25-3.45 (m, 2H); 3.9 (s, 3H); 4.0 (d, 2H); 5.9 (s, 2H); 7.15
10 (s, 1H); 7.49 (s, 1H); 8.35 (s, 1H)。

MS-ESI: 510 $[\text{MH}]^+$

向 6-甲氧基-7-((1-(2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-((新戊酰氧基)甲基)-3, 4-二氢喹唑啉-4-酮(90mg, 0.18 mmol)的甲醇(3ml)悬浮液中加入 2M 氢氧化钠水溶液(180 μl , 0.35
15 mmol)。室温搅拌 2 小时后, 加 2M 盐酸调节混合物的 pH 至 10。真空除去挥发物, 进而将残留物悬浮于水, 过滤, 用水和乙醚顺序洗涤, 然后 60 $^\circ\text{C}$ 真空干燥, 得 6-甲氧基-7-((1-(2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-3, 4-二氢喹唑啉-4-酮(55mg, 79%)。

$^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO-d_6) 1.2-1.4 (m, 2H); 1.7-1.85 (m, 3H); 2.0 (t, 2H);
20 2.7 (t, 2H); 2.9 (d, 2H); 3.02 (s, 3H); 3.3-3.5 (m, 2H); 3.9 (s, 3H); 4.0 (d, 2H); 7.11 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.97 (s, 1H)

MS (ESI): 396 $[\text{MH}]^+$

将 6-甲氧基-7-((1-(2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-3, 4-二氢喹唑啉-4-酮(335mg, 0.85 mmol)在含 DMF (50 μl)
25 的亚硫酸氯(5ml)中的溶液加热回流 1 小时。冷却后, 真空除去挥发物, 残留物用乙醚研制进而过滤。然后将所得固体悬浮于二氯甲烷, 加入碳酸氢钠。有机层用水、盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)并蒸发。所得残留物进而再用乙醚研制, 过滤并真空干燥, 得 4-氯-6-甲氧基-7-((1-(2-甲磺酰基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)喹唑啉
30 (335mg, 95%)。

$^1\text{H NMR}$ 谱: (DMSO-d_6) 1.25-1.45 (m, 2H); 1.75-1.90 (m, 3H); 2.0 (t, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.92 (d, 2H); 3.03 (s, 3H); 3.2-3.35 (m, 2H);

4.0(s, 3H); 4.1(d, 2H); 7.40(s, 1H): 7.45(s, 1H);8.9(s, 1H)
MS (ESI): 414 [MH]⁺

实施例 35

5 采用与实施例 14 所述类似的方法, 使 4-氯-6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹唑啉(350mg, 1 mol) (按实施例 14 中原料部分所述制备)与 3-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(380mg, 2 mol) (按实施例 10 中原料部分所述制备)反应, 得 4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹唑啉(215mg, 43%)。

MS-ESI: 505 [MH]⁺

¹H NMR谱: (DMSO-d₆, CD₃COOD), (60°C), 2.3-2.4(m, 2H), 2.95(s, 3H), 3.45(t, 2H), 3.55-3.7(m, 8H), 3.8(s, 3H). 4.05(s, 3H), 4.4(t, 15 2H). 6.55(s, 1H), 7.05(d, 2H). 7.55(s, 1H). 7.75(d, 2H), 7.75(s, 1H), 8.9(s, 1H)

实施例 36

20 将 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉(150mg, 0.44 mol) (按实施例 2 中原料部分所述制备)和 3-异丁基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(75mg, 0.53 mol) (Org. Synthe. 1976, 55, 73)在含碳酸钾(92mg, 0.67 mol)的 DMF(2ml)中的悬浮液 100°C 加热 2.5 小时。冷却后, 加入水, 并用 2M 盐酸调节水层的 pH 至 6.5。然后加入乙酸乙酯。分出有机层, 用水、盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)并蒸除挥发物。残留物通过柱色谱纯化, 顺序使用乙酸乙酯/二氯甲烷(1/1)、甲醇/乙酸乙酯/二氯甲烷(1/4/5)和甲醇/二氯甲烷(1/9)洗脱, 从而获得 4-(5-异丁基吡唑-3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉(85mg, 43%)。

MS-ESI: 441 [MH]⁺

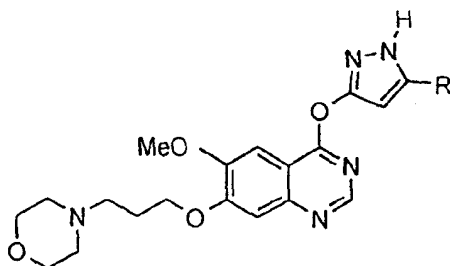
30 ¹H NMR谱: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 0.91(d, 6H), 1.9(m, 1H), 2.2-2.4(m, 2H), 3.15(t, 2H), 3.35(t, 2H). 3.55(d, 2H), 3.7(t, 2H) 4.03(d, 2H), 4.05(s, 3H), 4.35(t, 2H). 6.02(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.7

(s, 1H), 9.1 (s, 1H).

实施例 37-38

采用实施例 36 所述的类似方法, 使 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉(150mg, 0.44 mol) (按实施例 2 中原料部
5 分所述制备)与适当的吡唑酮反应, 制得下表 III 中所述化合物。

表 III



| 实施例序号 | 产物重量 mg | 产率 % | R | [MH] ⁺ | 附注 |
|-------|---------|------|---------|-------------------|----|
| 37 | 100 | 51 | 丁基 | 442 | 1 |
| 38 | 60 | 28 | 2-环戊基乙基 | 482 | 2 |

10

1) 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉与 3-丁基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(75mg) (Synthesis, 1982, 12, 1100)反应, 得实施例 37 化合物。

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆, CF₃COOD): 0.9(t, 3H), 1.3-1.45(m, 2H),
15 1.55-1.7(m, 2H), 2.3-2.4(m, 2H), 2.6(t, 2H), 3.2(t, 2H), 3.35(t, 2H), 3.55(d, 2H), 3.7(t, 2H), 4.02(s, 3H), 4.04(d, 2H), 4.35(t, 2H), 6.0(s, 1H), 7.5(s, 1H), 7.66(s, 1H), 8.95(s, 1H)

2) 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉与 3-(2-环戊基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(96mg)反应, 得
20 实施例 38 化合物。

¹H NMR 谱: (DMSO_d₆, CF₃COOD) 1.05-1.2 (m, 2H), 1.4-1.9(m, 11H), 2.3(br s, 2H), 2.65(t, 2H), 3.15(br s, 2H), 3.35(t, 2H), 3.55(d, 2H), 3.7(t, 2H), 4.0(s, 3H), 4.02(d, 2H), 4.35(br s, 2H), 6.0(s, 1H), 7.5(s, 1H), 7.65(s, 1H), 8.9(s, 1H)

原料制备如下:

向 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(500mg, 3.47 mmol) 的无水二氯甲烷(10ml)溶液内加入 3-环戊基丙酰氯(0.64ml, 4.16 mmol)。冷却至 0℃后,分批加入吡啶(0.56ml, 6.94 mmol)。分别在
5 0℃搅拌 1 小时和室温搅拌 2 小时后将混合物倒入含浓盐酸(0.5ml) 的水(20ml)中。分出有机层,用水、盐水洗涤,干燥(硫酸镁)并蒸 除挥发物,从而得 5-(3-环戊基丙酰基)-2,2-二甲基-1,3- 二噁烷-4,6-二酮(900mg, 96%)。

¹H NMR 谱: (CDCl₃) 1.0-1.2 (m, 4H), 1.45-1.9 (m, 11H), 2.35-2.55
10 (m, 2H), 3.1 (t, 2H)。

室温搅拌 5-(3-环戊基丙酰基)-2,2-二甲基-1,3-二 噁烷-4,6-二酮(900mg, 3.3 mmol)在含胍(0.43ml, 8.84 mmol) 的乙醇(5ml)中的溶液 20 分钟,继而 75℃搅拌 2 小时。真空除去挥 发物,并将残留物用乙醚研制。过滤收集固体物,用乙醚洗涤,进而
15 真空干燥,得 3-(2-环戊基乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5- 酮(250mg, 42%)。

MS-ESI: 181 [MH]⁺

¹H NMR 谱: (DMSd₆, CF₃COOD) 1.0-1.2 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 9H),
2.6 (t, 2H), 5.8 (s, 0.5H, 部分交换的)。

20

实施例 39

采用实施例 34 所述的类似方法,使 4-氯-6-甲氧基-7-(3 -甲磺酰基丙氧基)喹唑啉(150mg, 0.45 mol)与 3-(4-甲氧基苯 基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-酮(105mg, 0.54 mol) (按实施
25 例 10 中原料部分所述制备)反应,得 4-(5-(4-甲氧基苯基)吡唑 -3-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-甲磺酰基丙氧基)喹唑啉(220mg, 91%)。

MS-ESI: 485 [MH]⁺

¹H NMR 谱: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2.35(m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.35
30 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.1 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 6.6 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.74 (s, 1H), 9.14 (s, 1H)。

元素分析: 实测值: C 56.5 H 5.3 N 11.6
C₂₃H₂₄N₄O₆S, 0.1H₂O 计算值: C 56.8 H 5.0 N 11.5%

原料制备如下:

向 7-羟基-6-甲氧基-3-((新戊酰氧基)甲基)-3,4-二
5 氢喹唑啉-4-酮(6g, 19.6 mmol) (按实施例 7 中原料部分所述制
备)的二氯甲烷(150ml)悬浮液内加入三苯膦(8.9g, 35.2 mmol)。接
着分批加入 3-甲磺酰基丙醇(3.5g, 25.4 mmol)和偶氮二甲酸二乙
酯(5.55 ml, 35.2 mmol)。反应一旦变为均相则表示反应完成。加
入硅胶,通过蒸发除去挥发物。将所得的自由流动粉末置于预先用乙
10 酸乙酯(100%)平衡过的快速色谱柱的顶部。采用乙酸乙酯(100%)和
二氯甲烷/乙酸乙酯/甲醇(60/35/5)顺序洗脱。蒸除挥发物后得白色固
体 6-甲氧基-7-(3-甲磺酰基丙氧基)-3-((新戊酰氧基)甲
基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(7.58g, 91%)。

¹H NMR 谱: (CDCl₃) 1.2 (s, 9H), 2.4-2.5 (m, 2H), 3.0 (s, 3H),
15 3.25-3.35 (t, 2H), 5.95 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.65 (s, 1H),
8.2 (s, 1H)。

将 6-甲氧基-7-(3-甲磺酰基丙氧基)-3-((新戊酰氧基)
甲基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(7g, 17 mmol)悬浮于甲醇,在
连续搅拌下加入 2M 氢氧化钠(3.3ml, 6.6 mmol)。15 分钟后反应混
20 合物变为均相。进一步搅拌 45 分钟,然后加入水(7ml),并用 2M 盐
酸调节反应混合物的 pH 至 10。过滤收集沉淀物(白色固体)、水洗
并在真空下用五氧化二磷干燥,得 6-甲氧基-7-(3-甲磺酰基丙
氧基)-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(5g, 90%)。

¹H NMR 谱(DMSO-d₆) 2.2-2.3 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.35 (t, 2H),
25 3.9 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.0 (s,
1H)。

将 6-甲氧基-7-(3-甲磺酰基丙氧基)-3,4-二氢喹唑啉
-4-酮(3.6g, 11.5 mmol)悬浮于亚硫酸氯(40ml)。在氩气氛下加
入 DMF(1.8ml),然后加热回流 1.5 小时。利用甲苯进行多次共沸蒸
30 馏除去亚硫酸氯。将所得固体残留物悬浮于冰/水中,加入碳酸氢钠
饱和水溶液调节混合物的 pH 至 7。过滤收集固体物,水洗,然后在
干燥箱内用五氧化二磷干燥,得 4-氯-6-甲氧基-7-(3-甲磺

酰基丙氧基) 喹唑啉(3.35g, 88%).

^1H NMR 谱(DMSO d_6) 2.2-2.3 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.88 (s, 1H).

5

实施例 40

下面举例说明用于人类治疗或预防用途的代表性药物剂型, 其中包含式 I 化合物或其可药用盐(即下文中的化合物 X)。

| | | |
|----|-----------------------|--------------|
| | (a) <u>片剂 I</u> | <u>mg/片</u> |
| 10 | 化合物 X----- | 100 |
| | 乳糖(欧洲药典)----- | 182.75 |
| | 交联羧甲基纤维素钠----- | 12.0 |
| | 玉米淀粉糊(5%w/v 糊)----- | 2.25 |
| | 硬脂酸镁----- | 3.0 |
| 15 | (b) <u>片剂 II</u> | <u>mg/片</u> |
| | 化合物 X----- | 50 |
| | 乳糖(欧洲药典)----- | 223.75 |
| | 交联羧甲基纤维素钠----- | 6.0 |
| 20 | 玉米淀粉----- | 15.0 |
| | 聚乙烯吡咯烷酮(5%w/v 糊)----- | 2.25 |
| | 硬脂酸镁----- | 3.0 |
| 25 | (c) <u>片剂 III</u> | <u>mg/片</u> |
| | 化合物 X----- | 1.0 |
| | 乳糖(欧洲药典)----- | 93.25 |
| | 交联羧甲基纤维素钠----- | 4.0 |
| | 玉米淀粉糊(5% w/v 糊)----- | 0.75 |
| | 硬脂酸镁----- | 1.0 |
| 30 | (d) <u>胶囊剂</u> | <u>mg/胶囊</u> |
| | 化合物 X----- | 10 |

| | | | |
|----|--------------------|-------|---------------------------|
| | 乳糖 (欧洲药典) | ----- | 488.5 |
| | 硬脂酸镁 | ----- | 1.5 |
| | (e) <u>注射剂 I</u> | | <u>(50 mg/ml)</u> |
| 5 | 化合物 X | ----- | 5.0% w/v |
| | 1N 氢氧化钠溶液 | ----- | 15.0% v/v |
| | 0.1N 盐酸 | | (调节至 pH 7.6) |
| | 聚乙二醇 400 | ----- | 4.5% w/v |
| | 注射水 | ----- | 加至 100% |
| 10 | (f) <u>注射剂 II</u> | | <u>(10 mg/ml)</u> |
| | 化合物 X | ----- | 1.0% w/v |
| | 磷酸钠 BP | ----- | 3.6% w/v |
| | 0.1N 氢氧化钠溶液 | ----- | 15.0% v/v |
| 15 | 注射用水 | ----- | 加至 100% |
| | (g) <u>注射剂 III</u> | | <u>(1 mg/ml, 缓冲至 pH6)</u> |
| | 化合物 X | ----- | 0.1% w/v |
| | 磷酸钠 BP | ----- | 2.26% w/v |
| 20 | 柠檬酸 | ----- | 0.38% w/v |
| | 聚乙二醇 400 | ----- | 3.5% w/v |
| | 注射用水 | ----- | 加至 100% |

附注

25 上述制剂可采用制药领域中公知的常规方法制得。片剂(a)-(c)可采用常规方法包衣, 例如形成乙酸邻苯二甲酸纤维素包衣。