



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111116552 B

(45) 授权公告日 2022.10.11

(21) 申请号 202010055413.5

(22) 申请日 2020.01.17

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111116552 A

(43) 申请公布日 2020.05.08

(73) 专利权人 河北科技大学

地址 050018 河北省石家庄市裕华区裕翔街26号

(72) 发明人 张志光 马彦涛 张勇 李玲

(74) 专利代理机构 石家庄国为知识产权事务所

13120

专利代理师 李坤

(51) Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101445487 A, 2009.06.03

CN 1421440 A, 2003.06.04

CN 101429165 A, 2009.05.13

US 6274383 B1, 2001.08.14

CN 1201393 A, 1998.12.09

STN REGISTRY DATABASE.RN: 930554-30-6, 930060-11-0, 930060-10-9, 930056-39-6, 858712-88-6, 190437-51-5.《STN REGISTRY DATABASE》.2007,

审查员 薛文君

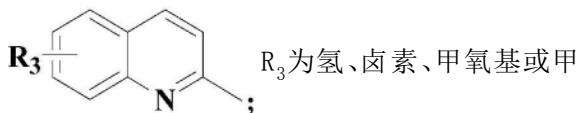
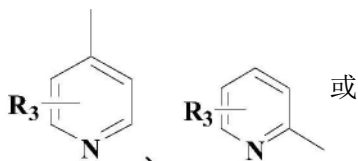
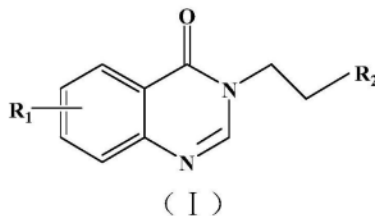
权利要求书2页 说明书15页

(54) 发明名称

一种喹唑啉酮类化合物及其制备方法

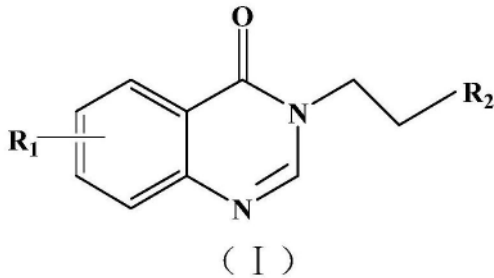
(57) 摘要

本发明涉及化学合成技术领域,具体公开一种喹唑啉酮类化合物及其制备方法。所述喹唑啉酮类化合物,其结构如式(I)所示,其中,R₁为氢、卤素、甲氧基、甲基、硝基或三氟甲基;R₂为

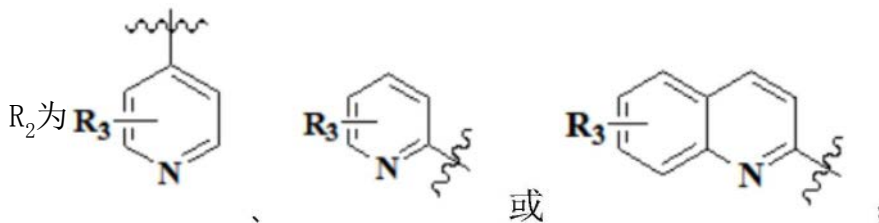


基。本发明提供了一种新型结构的喹唑啉酮类化合物,丰富了喹唑啉酮类化合物的种类,为发展抗炎、抗肿瘤、抗惊厥或抗真菌药物提供了一种新化合物,对于研究该类化合物的活性以及扩大该类化合物在医学领域和工业生产上的应用具有十分重要的意义,为研究具有独特生理活性的新型药物提供了基础。

1. 一种式 (I) 所示的喹唑啉酮类化合物的制备方法, 其特征在于, 以 4-羟基喹唑啉化合物和乙烯基氮杂环化合物为原料, 以可溶性过渡金属盐为催化剂, 通过加成反应制得所述的喹唑啉酮类化合物; 其中, 所述乙烯基氮杂环化合物为 4-乙烯基吡啶化合物、2-乙烯基吡啶化合物或 2-乙烯基喹啉化合物; 所述可溶性过渡金属盐催化剂为三氟甲磺酸铈;

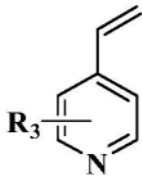


其中, R_1 为氢、卤素、甲氧基、甲基、硝基或三氟甲基;

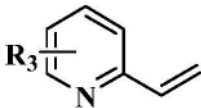


R_3 为氢、卤素、甲氧基或甲基;

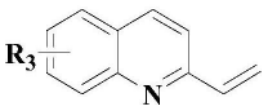
所述 4-乙烯基吡啶化合物的结构式为:



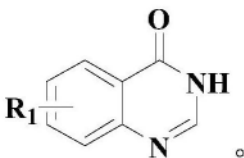
所述 2-乙烯基吡啶化合物的结构式为:



所述 2-乙烯基喹啉化合物的结构式为:



所述 4-羟基喹唑啉化合物的结构式为:



2. 如权利要求 1 所述的喹唑啉酮类化合物的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤:

将所述 4-羟基喹唑啉化合物、乙烯基氮杂环化合物和可溶性过渡金属盐催化剂加入有机溶剂中, 在惰性气氛中, 于 60-110℃ 反应, 反应过程用薄层色谱法监测, 反应结束后, 淬灭反应, 得所述喹唑啉酮类化合物。

3. 如权利要求2所述的喹啉酮类化合物的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂为甲苯、二甲基亚砷、四氢呋喃、乙腈、丙酮、二氯乙烷或1,4-二氧六环中至少一种。

4. 如权利要求3所述的喹啉酮类化合物的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂为甲苯。

5. 如权利要求2-4任一项所述的喹啉酮类化合物的制备方法,其特征在于,所述4-羟基喹啉化合物与乙烯基氮杂环化合物的摩尔比为1:1-3;和/或

所述可溶性过渡金属盐催化剂与所述4-羟基喹啉化合物的物质的量比为0.1-0.2:1。

6. 如权利要求5所述的喹啉酮类化合物的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂的体积与所述4-羟基喹啉化合物的物质的量比为1-4:1,其中体积的单位为毫升,物质的量单位为毫摩尔。

7. 如权利要求6所述的喹啉酮类化合物的制备方法,其特征在于,所述4-羟基喹啉化合物与乙烯基氮杂环化合物的摩尔比为1:1.5;和/或

所述可溶性过渡金属盐催化剂与所述4-羟基喹啉化合物的物质的量比为0.1:1;和/或

所述有机溶剂的体积与所述4-羟基喹啉化合物的物质的量比为4:1,其中体积的单位为毫升,物质的量单位为毫摩尔。

8. 如权利要求2所述的喹啉酮类化合物的制备方法,其特征在于,还包括精制步骤:向反应产物中加入二氯甲烷萃取,向萃取液中加入饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠脱水,浓缩,硅胶柱层析分离,得精制后的喹啉酮类化合物。

9. 如权利要求8的喹啉酮类化合物的制备方法,其特征在于,所述硅胶柱层析中的展开剂为体积比为200-500:1的乙酸乙酯和无水甲醇的混合溶剂。

一种喹唑啉酮类化合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化学合成技术领域,尤其涉及一种喹唑啉酮类化合物及其制备方法。

背景技术

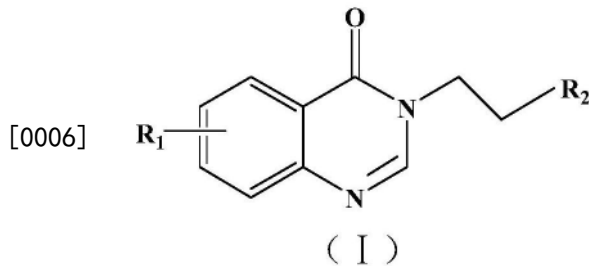
[0002] 喹唑啉酮类化合物代表一类独特的杂环化合物,由于其广泛存在于天然产物和具有生物活性的化合物中,且具有广泛的生物学和药理学活性,在抗过敏、抗癌、抗肿瘤、抗炎、抗高血压、抗微生物和抗真菌、抗疟疾和杀虫灭菌等方面显示出良好的活性;此外,含喹唑啉酮结构的衍生物还表现出细胞毒活性、心血管系统活性、利尿活性,例如具有镇静催眠作用的药物安眠酮(methaqualone),拥有抗痉挛和抗惊厥作用的药物苜啉喹酮(piriqualone),以及镇咳剂chloroqualone均是喹唑啉酮的衍生物。因其在医学领域和工业生产上都具有广泛的应用前景,喹唑啉酮类化合物的设计与合成受到越来越多科研工作者的关注,因此,合成具有新型结构的喹唑啉酮类化合物对于发展抗炎、抗肿瘤、抗惊厥或抗真菌药物具有十分重要的意义。但是,现有合成喹唑啉酮类化合物的方法较为繁琐,无法实现工业化生产。

发明内容

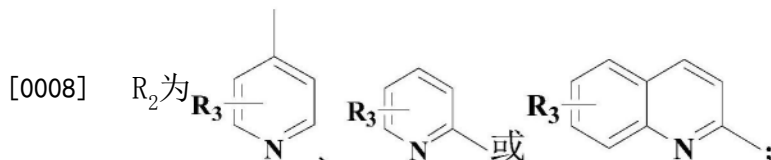
[0003] 为了丰富喹唑啉酮类化合物的种类以及解决现有技术中合成喹唑啉酮类化合物的方法较为复杂的问题,本发明提供一种喹唑啉酮类化合物及其制备方法。

[0004] 为解决上述技术问题,本发明提供的技术方案是:

[0005] 一种喹唑啉酮类化合物,其结构如式(I)所示:



[0007] 其中, R_1 为氢、卤素、甲氧基、甲基、硝基或三氟甲基;

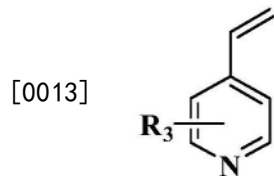


[0009] R_3 为氢、卤素、甲氧基或甲基。

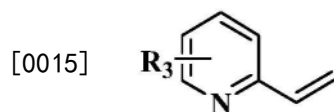
[0010] 相对于现有技术,本发明提供了一种新型结构的喹唑啉酮类化合物,丰富了喹唑啉酮类化合物的种类,为发展抗炎、抗肿瘤、抗惊厥或抗真菌药物提供了一种新化合物,对于研究该类化合物的活性以及扩大该类化合物在医学领域和工业生产上的应用具有十分重要的意义,为研究具有独特生理活性的新型药物提供了基础。

[0011] 本发明还提供了一种上述喹啉酮类化合物的制备方法,以4-羟基喹啉化合物和乙烯基氮杂环化合物为原料,以可溶性过渡金属盐为催化剂,通过加成反应制得所述的喹啉酮类化合物;其中,所述乙烯基氮杂环化合物为4-乙烯基吡啶化合物、2-乙烯基吡啶化合物或2-乙烯基喹啉化合物;

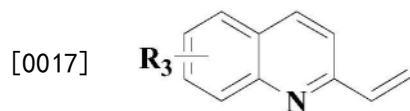
[0012] 所述4-乙烯基吡啶化合物的结构式为:



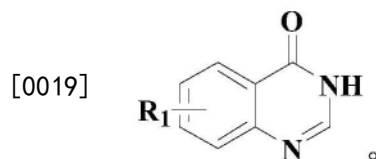
[0014] 所述2-乙烯基吡啶化合物的结构式为:



[0016] 所述2-乙烯基喹啉化合物的结构式为:



[0018] 所述4-羟基喹啉化合物的结构式为:



[0020] 优选的,所述喹啉酮类化合物的制备方法包括以下步骤:

[0021] 将所述4-羟基喹啉化合物、乙烯基氮杂环化合物和可溶性过渡金属盐催化剂加入有机溶剂中,在惰性气氛中,于60-110℃反应,反应过程用薄层色谱法监测,反应结束后,淬灭反应,得所述喹啉酮类化合物。

[0022] 目前已经有很多关于喹啉酮类化合物合成方法的报道,但是,以4-羟基喹啉化合物和乙烯基氮杂环化合物为原料通过一步法合成喹啉酮类化合物的方法还未见报道。本发明首次利用加成反应合成了一系列的未见文献报道的喹啉酮类化合物,实现了目标化合物的结构多样化,为设计新型结构的喹啉酮类化合物及构效关系的分析提供了一定的参考,对于扩展喹啉酮类化合物在医药和工业生产领域的应用具有十分重要的价值。

[0023] 本发明提供的喹啉酮类化合物的制备方法是在可溶性过渡金属催化剂的催化作用下,直接利用4-羟基喹啉化合物和乙烯基氮杂环化合物进行加成反应,仅一步反应即可制得所需化合物,减少了中间体分离纯化的步骤,操作方便,且原子经济效益高,底物适用范围广,生成成本低,对环境不产生污染,易于实现工业化生产。

[0024] 本发明中所述惰性气氛可由本领域常规的惰性气体提供,如氮气、氩气等。

[0025] 优选的,所述可溶性过渡金属盐催化剂为三氟甲磺酸铟、三氟甲磺酸铋或醋酸铜。

[0026] 更优选的,所述可溶性过渡金属盐催化剂为三氟甲磺酸铟。

[0027] 优选的催化剂可加快反应的进行,缩短反应时间,降低副反应的发生,提高产品的

纯度。

[0028] 优选的,所述有机溶剂为甲苯、二甲基亚砷、四氢呋喃、乙腈、丙酮、二氯乙烷或1,4-二氧六环中至少一种。

[0029] 更优选的,所述有机溶剂为甲苯。

[0030] 优选的有机溶剂可以提高反应速率,使反应原料能够充分反应,并减少副反应的发生。

[0031] 优选的,所述4-羟基喹啉化合物与乙烯基氮杂环化合物的摩尔比为1:1-3。

[0032] 更优选的,所述4-羟基喹啉化合物与乙烯基氮杂环化合物的摩尔比为1:1.5。

[0033] 优选的反应物质的比可以保证在用量较小的条件下,促进反应正向进行,提高目标产物的产率。

[0034] 优选的,所述可溶性过渡金属盐催化剂与所述4-羟基喹啉化合物的物质的量比为0.1-0.2:1。

[0035] 更优选的,所述可溶性过渡金属盐催化剂与所述4-羟基喹啉化合物的物质的量比为0.1:1。

[0036] 优选的催化剂用量可以保证在催化剂用量最少的前提,最大限度的提高反应活性,提高反应速率以及产物收率;用量过少,催化效果不明显;用量过多,产率提高不明显,且造成催化剂的浪费以及产物纯度的降低。

[0037] 优选的,所述有机溶剂的体积与所述4-羟基喹啉化合物的物质的量比为1-4:1,其中体积的单位为毫升,物质的量单位为毫摩尔。

[0038] 更优选的,所述有机溶剂的体积与所述4-羟基喹啉化合物的物质的量比为4:1,其中体积的单位为毫升,物质的量单位为毫摩尔。

[0039] 优选的有机溶剂的用量,可以保证反应原料的充分溶解,使其充分反应,提高目标产物的收率。

[0040] 优选的,反应温度为110℃。

[0041] 降低反应温度,反应速度也会随之降低,需要更长的反应时间;提高反应温度,由于副产物的生成,目标产物的收率也会降低。优选的反应温度,可以在最大限度降低副反应的前提下,保证目标产物的收率。

[0042] 优选的,所述喹啉酮类化合物的制备方法还包括精制步骤:向反应产物中加入二氯甲烷萃取,向萃取液中加入饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠脱水,浓缩,硅胶柱层析分离,得精制后的喹啉酮类化合物。

[0043] 优选的,所述硅胶柱层析中的展开剂为体积比为200-500:1的乙酸乙酯和无水甲醇的混合溶剂。

[0044] 优选的精制方法可提高目标产物的收率。

具体实施方式

[0045] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0046] 为了更好的说明本发明,下面通过实施例做进一步的举例说明。

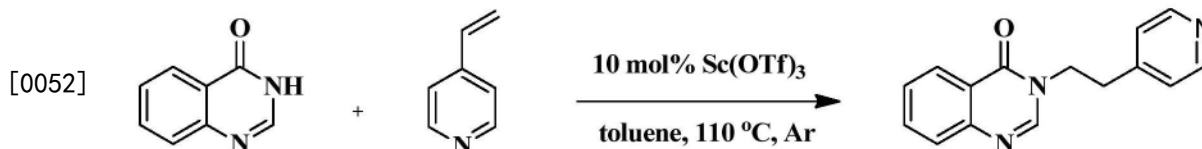
[0047] 实施例1

[0048] 3-(2-(吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮化合物的制备:

[0049] 将4-羟基喹唑啉(1mmol)、4-乙烯基吡啶(1.5mmol)和三氟甲磺酸钪(0.1mmol)加入含有4mL甲苯的单口瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110℃搅拌条件下,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0050] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=500:1)层析分离,得到产物228.7mg,产率为91%。

[0051] 反应方程式如下:



[0053] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ8.50-8.43(m,2H),8.23(s,1H),8.17(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.82(ddd,J=8.5,7.1,1.6Hz,1H),7.65(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),7.55(ddd,J=8.2,7.1,1.2Hz,1H),7.30-7.24(m,2H),4.31-4.22(t,J=7.3Hz,2H),3.07(t,J=7.3Hz,2H)。

[0054] ¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ160.6,150.1,148.3,148.2,147.3,134.8,127.7,127.5,126.5,124.8,121.9,46.7,34.0。

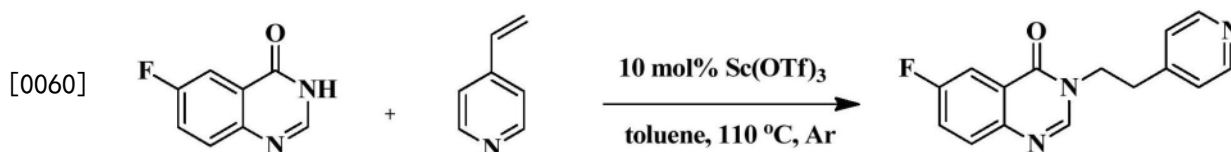
[0055] 实施例2

[0056] 6-氟-3-(2-(吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0057] 将6-氟-4-羟基喹唑啉(1mmol)、4-乙烯基吡啶(1mmol)和三氟甲磺酸钪(0.15mmol)依次加入含有1mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在60℃下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0058] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=200:1)层析分离,得到产物237mg,产率为88%。

[0059] 反应方程式为:



[0061] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ8.52-8.44(m,2H),8.24(s,1H),7.87-7.79(m,1H),7.79-7.67(m,2H),7.31-7.25(m,2H),4.28(dd,J=8.1,6.6Hz,2H),3.08(t,J=7.3Hz,2H)。

[0062] ¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ160.0,159.9,150.1,147.7,147.7,147.3,145.2,145.2,130.6,130.5,124.8,123.4,123.2,123.1,111.2,111.0,46.8,33.9。

[0063] 实施例3

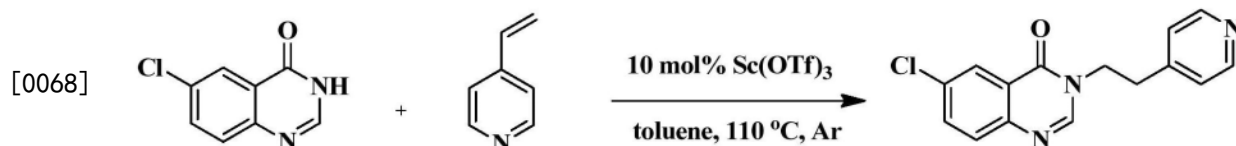
[0064] 6-氯-3-(2-(吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0065] 将6-氯-4-羟基喹唑啉(1mmol)、4-乙烯基吡啶(2mmol)、三氟甲磺酸钪(0.2mmol)

依次加入含有3mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在80℃下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0066] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=300:1)层析分离,得到产物271.4mg,产率为95%。

[0067] 反应方程式为:



[0069] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ8.51-8.44(m,2H),8.28(s,1H),8.09(d,J=2.5Hz,1H),7.85(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.68(d,J=8.7Hz,1H),7.31-7.24(m,2H),4.27(t,J=7.3Hz,2H),3.07(t,J=7.3Hz,2H)。

[0070] ¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ159.6,150.2,148.7,147.2,147.0,134.9,131.8,130.0,125.4,124.8,123.1,46.8,33.8。

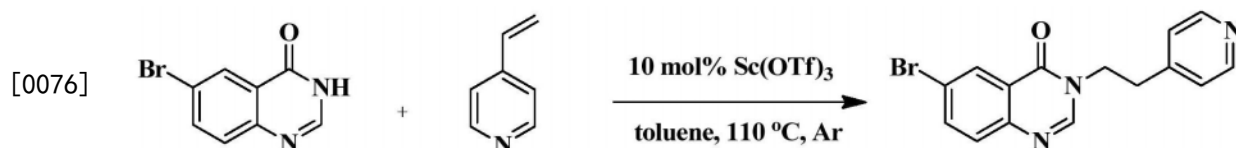
[0071] 实施例4

[0072] 6-溴-3-(2-(吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0073] 将6-溴-4-羟基喹唑啉(1mmol)、4-乙烯基吡啶(3mmol)、三氟甲磺酸钪(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在100℃下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程。反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0074] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=400:1)层析分离,得到产物241.0mg,产率为73%。

[0075] 反应方程式为:



[0077] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.47(d,J=5.0Hz,2H),8.30-8.20(m,2H),7.96(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),7.61(d,J=8.7Hz,1H),7.26(d,J=5.1Hz,2H),4.26(t,J=7.3Hz,2H),3.06(t,J=7.3Hz,2H)。

[0078] ¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ159.5,150.2,148.8,147.3,147.2,137.7,130.1,128.6,124.8,123.5,120.0,46.9,33.8。

[0079] 实施例5

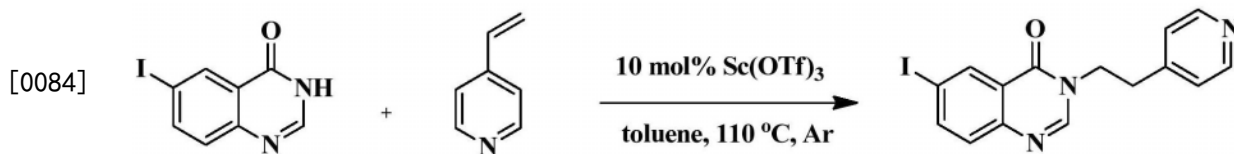
[0080] 6-碘-3-(2-(吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0081] 将6-碘-4-羟基喹唑啉(1mmol)、4-乙烯基吡啶(1.5mmol)、三氟甲磺酸钪(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110℃下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0082] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=400:1)层

析分离,得到产物199.9mg,产率为53%。

[0083] 反应方程式为:



[0085] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 检测结果为: δ8.51-8.40 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 4.26 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.06 (t, J=7.3Hz, 2H)。

[0086] ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) 检测结果为: δ159.3, 150.1, 148.9, 147.6, 147.2, 143.1, 134.7, 129.8, 124.8, 123.7, 92.7, 46.8, 33.8。

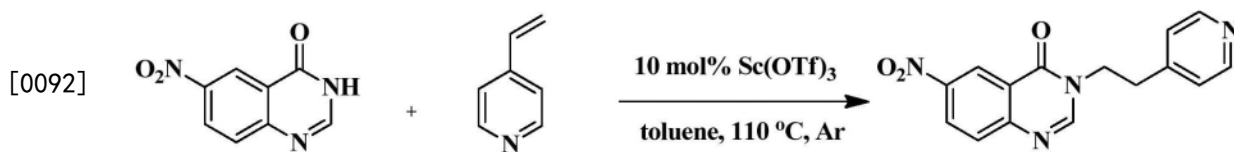
[0087] 实施例6

[0088] 6-硝基-3-(2-(吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0089] 将6-硝基-4-羟基喹唑啉(1mmol)、4-乙烯基吡啶(1.5mmol)、三氟甲磺酸铈(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110°C下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0090] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=350:1)层析分离,得到产物213.3mg,产率为72%。

[0091] 反应方程式为:



[0093] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 检测结果为: δ8.83 (s, 3H), 8.58-8.43 (m, 12H), 7.86 (d, J=8.9Hz, 3H), 7.29 (d, J=4.8Hz, 6H), 4.30 (t, J=7.3Hz, 6H), 3.10 (t, J=7.4Hz, 6H)。

[0094] ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) 检测结果为: δ159.9, 152.4, 151.5, 150.2, 147.2, 145.7, 129.6, 128.7, 124.9, 122.6, 122.0, 47.1, 33.7。

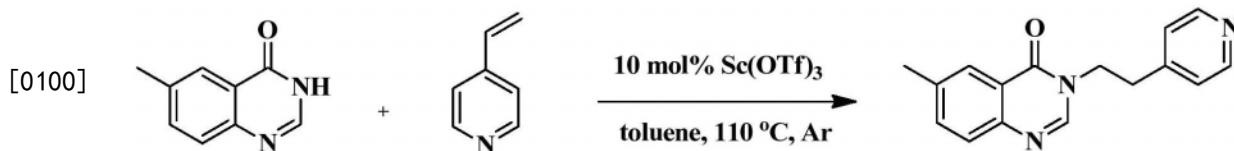
[0095] 实施例7

[0096] 6-甲基-3-(2-(吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0097] 将6-甲基-4-羟基喹唑啉(1mmol)、4-乙烯基吡啶(1.5mmol)、三氟甲磺酸铈(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110°C下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0098] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=450:1)层析分离,得到产物196.3mg,产率为74%。

[0099] 反应方程式为:



[0101] 将所得产物进行核磁检测, ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 检测结果为: δ 8.50-8.42 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.63 (dd, $J=8.3, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.25 (dd, $J=7.9, 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.06 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H)。

[0102] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6) 检测结果为: δ 160.5, 150.1, 147.4, 147.4, 146.3, 137.3, 136.0, 127.5, 125.8, 124.8, 121.7, 46.6, 34.0, 21.3。

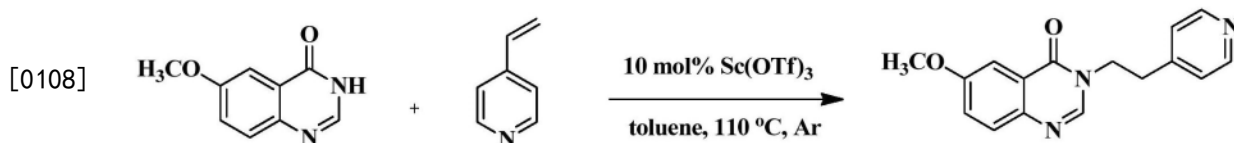
[0103] 实施例8

[0104] 6-甲氧基-3-(2-(吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0105] 将6-甲氧基-4-羟基喹唑啉 (1mmol)、4-乙烯基吡啶 (1.5mmol)、三氟甲磺酸铈 (0.1mmol) 依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中, 将该烧瓶中的空气置换成氩气, 然后在110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌, 用薄层色谱法监测反应过程, 反应完成后, 用水 (15mL) 进行淬灭。

[0106] 用二氯甲烷 ($3 \times 20\text{mL}$) 提取反应产物, 加入饱和盐水 (20mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 脱水, 过滤, 将所得滤液浓缩, 通过硅胶柱 (300~400目, 展开剂为乙酸乙酯/甲醇=250:1) 层析分离, 得到产物154.7mg, 产率为55%。

[0107] 反应方程式为:



[0109] 将所得产物进行核磁检测, ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 检测结果为: δ 8.50-8.43 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.64-7.49 (m, 2H), 7.42 (dd, $J=8.9, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 4.27 (dd, $J=7.9, 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.07 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H)。

[0110] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6) 检测结果为: δ 160.3, 158.5, 150.1, 147.4, 146.0, 142.8, 129.4, 124.8, 124.3, 122.8, 106.5, 56.1, 46.6, 33.9。

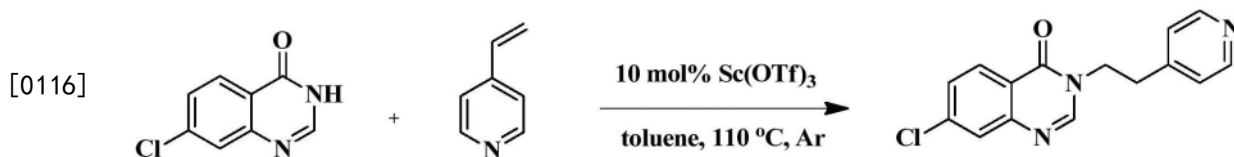
[0111] 实施例9

[0112] 7-氯-3-(2-(吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0113] 将7-氯-4-羟基喹唑啉 (1mmol)、4-乙烯基吡啶 (1.5mmol)、三氟甲磺酸铈 (0.1mmol) 依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中, 将该烧瓶中的空气置换成氩气, 然后在110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌, 用薄层色谱法监测反应过程, 反应完成后, 用水 (15mL) 进行淬灭。

[0114] 用二氯甲烷 ($3 \times 20\text{mL}$) 提取反应产物, 加入饱和盐水 (20mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 脱水, 过滤, 将所得滤液浓缩, 通过硅胶柱 (300~400目, 展开剂为乙酸乙酯/甲醇=500:1) 层析分离, 得到产物208.6mg, 产率为73%。

[0115] 反应方程式为:



[0117] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 检测结果为: δ8.50-8.44 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.6, 2.1Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 4.25 (dd, J=8.1, 6.6Hz, 2H), 3.06 (t, J=7.3Hz, 2H)。

[0118] ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) 检测结果为: δ160.0, 150.2, 149.7, 149.4, 147.3, 139.4, 128.6, 127.8, 126.8, 124.8, 120.8, 46.8, 33.9。

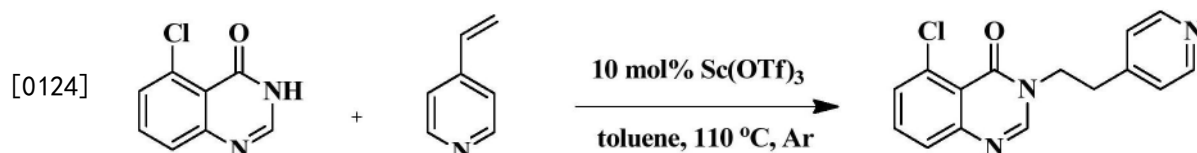
[0119] 实施例10

[0120] 5-氯-3-(2-(吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0121] 将5-氯-4-羟基喹唑啉(1mmol)、4-乙烯基吡啶(1.5mmol)、三氟甲磺酸铈(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110℃下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0122] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=200:1)层析分离,得到产物208.6mg,产率为73%。

[0123] 反应方程式为:



[0125] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 检测结果为: δ8.52-8.45 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.73 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.57 (ddd, J=10.7, 8.0, 1.2Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 4.21 (dd, J=8.3, 6.6Hz, 2H), 3.05 (t, J=7.4Hz, 2H)。

[0126] ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) 检测结果为: δ158.6, 150.8, 150.2, 149.0, 147.4, 134.6, 132.9, 130.0, 127.3, 124.8, 118.9, 47.0, 33.7。

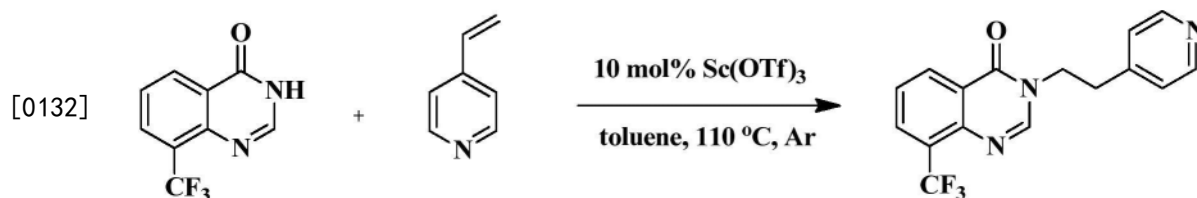
[0127] 实施例11

[0128] 3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-8-(三氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0129] 将8-三氟甲基-4-羟基喹唑啉(1mmol)、4-乙烯基吡啶(1.5mmol)、三氟甲磺酸铈(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110℃下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0130] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=300:1)层析分离,得到产物210.7mg,产率为66%。

[0131] 反应方程式为:



[0133] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 检测结果为: δ8.53-8.41 (m, 4H), 8.21 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.69 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.30 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.29 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.10 (t, J=7.4Hz, 2H)。

[0134] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) 检测结果为: δ 159.8, 150.2, 149.6, 147.2, 145.7, 132.4, 132.4, 131.3, 126.9, 125.5, 125.4, 125.2, 124.7, 123.2, 46.9, 33.8。

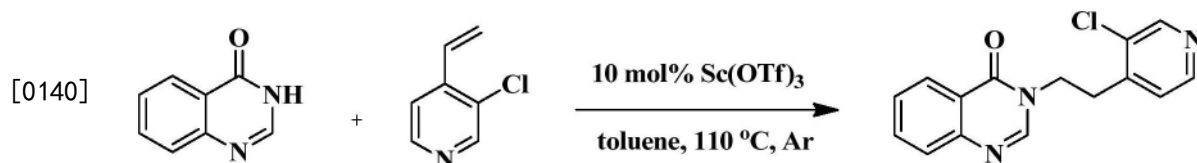
[0135] 实施例12

[0136] 3-(2-(3-氯吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0137] 将4-羟基喹唑啉 (1mmol)、3-氯-4-乙烯基吡啶 (1.5mmol)、三氟甲磺酸钪 (0.1mmol) 依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中, 将该烧瓶中的空气置换成氩气, 然后在110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌, 用薄层色谱法监测反应过程, 反应完成后, 用水 (15mL) 进行淬灭。

[0138] 用二氯甲烷 (3 \times 20mL) 提取反应产物, 加入饱和盐水 (20mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 脱水, 过滤, 将所得滤液浓缩, 通过硅胶柱 (300~400目, 展开剂为乙酸乙酯/甲醇=400:1) 层析分离, 得到产物194.3mg, 产率为68%。

[0139] 反应方程式为:



[0141] 将所得产物进行核磁检测, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 检测结果为: δ 8.57 (s, 2H), 8.44 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 8.23-8.10 (m, 4H), 7.83 (ddd, $J=8.4, 7.1, 1.6\text{Hz}$, 2H), 7.67 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.55 (dd, $J=15.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 4.30 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 4H), 3.22 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 4H)。

[0142] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) 检测结果为: δ 160.6, 149.3, 148.6, 148.3, 148.1, 145.0, 134.8, 132.1, 127.7, 127.5, 126.5, 126.4, 121.9, 45.4, 31.7。

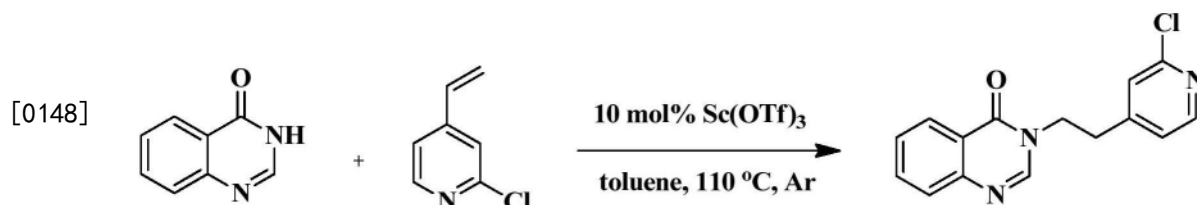
[0143] 实施例13

[0144] 3-(2-(2-氯吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0145] 将4-羟基喹唑啉 (1mmol)、2-氯-4-乙烯基吡啶 (1.5mmol)、三氟甲磺酸钪 (0.1mmol) 依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中, 将该烧瓶中的空气置换成氩气, 然后在110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌, 用薄层色谱法监测反应过程, 反应完成后, 用水 (15mL) 进行淬灭。

[0146] 用二氯甲烷 (3 \times 20mL) 提取反应产物, 加入饱和盐水 (20mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 脱水, 过滤, 将所得滤液浓缩, 通过硅胶柱 (300~400目, 展开剂为乙酸乙酯/甲醇=400:1) 层析分离, 得到产物191.4mg, 产率为67%。

[0147] 反应方程式为:



[0149] 将所得产物进行核磁检测, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 检测结果为: δ 8.35-8.25 (m, 2H), 8.17 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.84 (ddd, $J=8.5, 7.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=8.2, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.56 (ddd, $J=8.2, 7.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=5.1, 1.4\text{Hz}$, 1H), 4.28 (dd, $J=8.0, 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.11 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H)。

[0150] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) 检测结果为: δ 160.6, 151.7, 151.0, 150.3, 148.3, 148.2, 134.8, 127.7, 127.6, 126.5, 125.0, 124.2, 121.9, 46.3, 33.7。

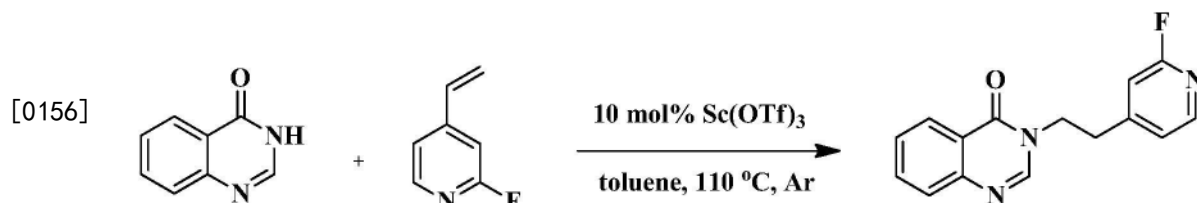
[0151] 实施例14

[0152] 3-(2-(2-氟吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0153] 将4-羟基喹唑啉(1mmol)、2-氟-4-乙烯基吡啶(1.5mmol)、三氟甲磺酸钪(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0154] 用二氯甲烷($3 \times 20\text{mL}$)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=350:1)层析分离,得到产物110.4mg,产率为41%。

[0155] 反应方程式为:



[0157] 将所得产物进行核磁检测, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 检测结果为: δ 8.27 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=8.3, 6.3\text{Hz}$, 2H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.67 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.56 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.30 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.15 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H)。

[0158] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) 检测结果为: δ 164.5, 162.6, 160.6, 154.2, 154.2, 148.3, 148.2, 148.1, 147.9, 134.8, 127.7, 127.6, 126.5, 123.1, 123.1, 121.9, 110.3, 109.9, 46.4, 33.8, 33.8。

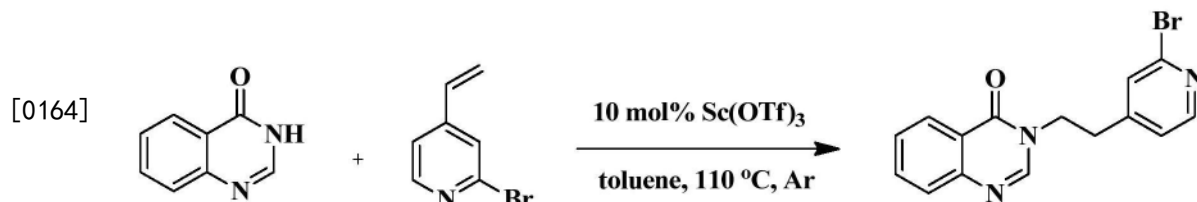
[0159] 实施例15

[0160] 3-(2-(2-溴吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0161] 将4-羟基喹唑啉(1mmol)、2-溴-4-乙烯基吡啶(1.5mmol)、三氟甲磺酸钪(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0162] 用二氯甲烷($3 \times 20\text{mL}$)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=450:1)层析分离,得到产物231.1mg,产率为70%。

[0163] 反应方程式为:



[0165] 将所得产物进行核磁检测, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 检测结果为: δ 8.30 (t, $J=2.6\text{Hz}$, 2H), 8.17 (dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 4.28 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.09 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H)。

[0166] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) 检测结果为: δ 160.6, 151.4, 150.8, 148.2, 142.1,

134.8, 128.8, 127.7, 127.6, 126.5, 124.5, 121.9, 46.3, 33.6。

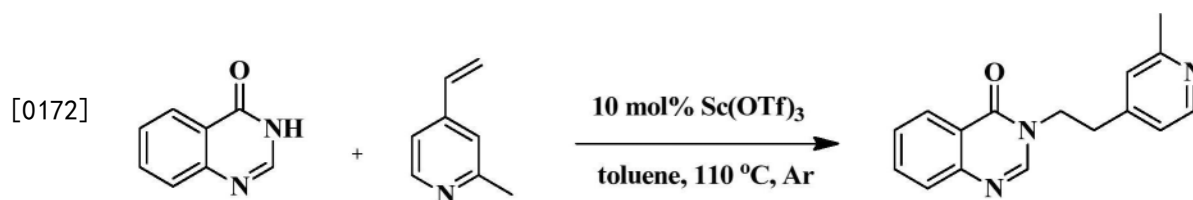
[0167] 实施例16

[0168] 3-(2-(2-甲基吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮:

[0169] 将4-羟基喹唑啉(1mmol)、2-甲基-4-乙烯基吡啶(1.5mmol)、三氟甲磺酸铈(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110℃下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0170] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=500:1)层析分离,得到产物175.1mg,产率为66%。

[0171] 反应方程式为:



[0173] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)检测结果为:δ8.34(d, J=5.1Hz, 2H), 8.26(s, 2H), 8.18(dd, J=8.0, 1.5Hz, 2H), 7.83(ddd, J=8.5, 7.2, 1.5Hz, 2H), 7.66(d, J=8.0Hz, 2H), 7.56(dd, J=15.2, 1.1Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.14(s, 2H), 7.06(dd, J=5.1, 1.6Hz, 2H), 4.25(dd, J=8.2, 6.7Hz, 4H), 3.02(t, J=7.4Hz, 4H), 2.41(s, 6H)。

[0174] ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆)检测结果为:δ160.6, 158.4, 149.4, 148.3, 148.3, 147.5, 134.8, 127.6, 127.5, 126.5, 124.0, 121.9, 121.8, 46.7, 33.9, 24.4。

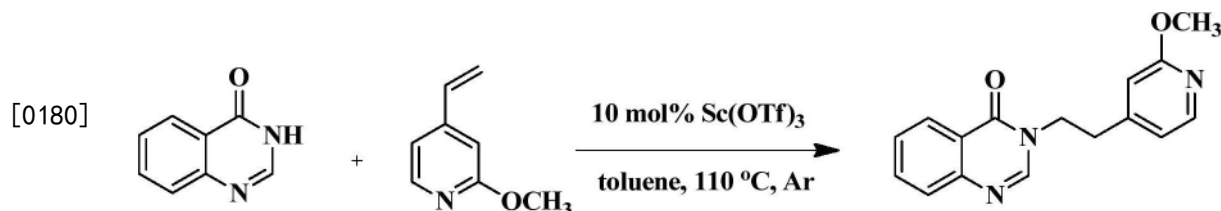
[0175] 实施例17

[0176] 3-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0177] 将4-羟基喹唑啉(1mmol)、2-甲氧基-4-乙烯基吡啶(1.5mmol)、三氟甲磺酸铈(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110℃下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程。反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0178] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=400:1)层析分离,得到产物30.9mg,产率为11%。

[0179] 反应方程式为:



[0181] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)检测结果为:δ8.24(s, 1H), 8.18(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.07(d, J=5.2Hz, 1H), 7.83(ddd, J=8.4, 7.1, 1.6Hz, 1H), 7.69-7.63(m, 1H), 7.61-7.52(m, 1H), 6.87(dd, J=5.2, 1.4Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 4.25(t, J=7.3Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 3.03(t, J=7.3Hz, 2H)。

[0182] ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆)检测结果为:δ164.4, 160.6, 150.5, 148.2, 147.3,

134.8, 127.7, 127.5, 126.5, 121.9, 118.3, 110.9, 53.5, 46.6, 33.8。

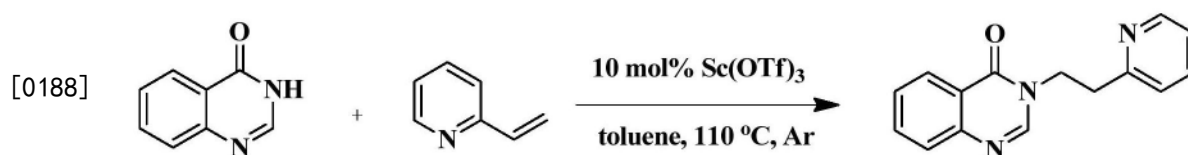
[0183] 实施例18

[0184] 3-(2-(吡啶-2-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮:

[0185] 将4-羟基喹唑啉(1mmol)、2-乙烯基吡啶(1.5mmol)、三氟甲磺酸钪(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110℃下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0186] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=500:1)层析分离,得到产物201.0mg,产率为80%。

[0187] 反应方程式为:



[0189] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ8.59(ddd,J=4.9,1.9,0.9Hz,1H),8.32(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.89(s,1H),7.73(ddd,J=8.5,7.1,1.6Hz,1H),7.64(dd,J=8.2,1.2Hz,1H),7.60-7.45(m,2H),7.15(ddd,J=7.6,4.9,1.1Hz,1H),7.07(dd,J=7.7,1.1Hz,1H),4.48(t,J=6.7Hz,2H),3.32(t,J=6.7Hz,2H)。

[0190] ¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ161.2,157.4,149.6,148.1,147.1,136.8,134.1,127.4,127.1,126.6,124.0,122.1,122.0,46.6,36.6。

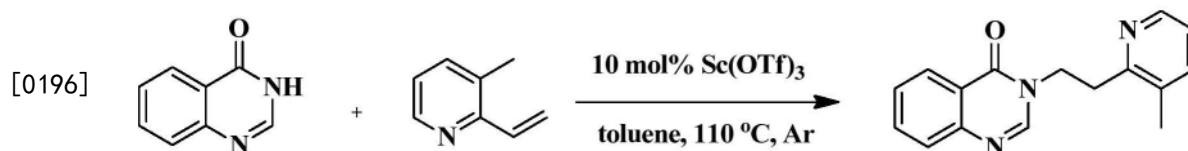
[0191] 实施例19

[0192] 3-(2-(3-甲基吡啶-2-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮:

[0193] 将4-羟基喹唑啉(1mmol)、3-甲基-2-乙烯基吡啶(1.5mmol)、三氟甲磺酸钪(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110℃下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0194] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=400:1)层析分离,得到产物220.2mg,产率为83%。

[0195] 反应方程式为:



[0197] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ8.33(dd,J=4.8,1.7Hz,1H),8.30(s,1H),8.18(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.82(ddd,J=8.5,7.1,1.6Hz,1H),7.66(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),7.60-7.50(m,2H),7.16(dd,J=7.6,4.8Hz,1H),4.41(t,J=7.3Hz,2H),3.21(t,J=7.2Hz,2H),2.25(s,3H)。

[0198] ¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ160.8,156.7,148.7,148.4,146.7,137.9,134.7,132.0,127.59,127.4,126.4,122.2,122.0,45.3,33.6,18.4。

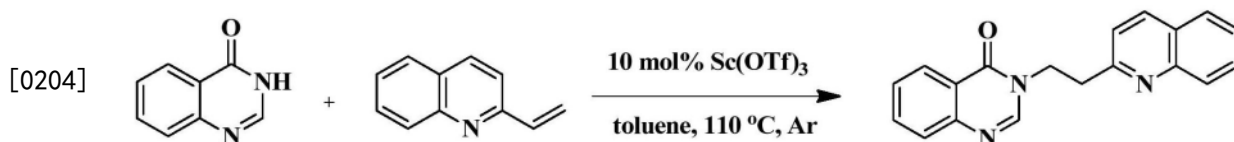
[0199] 实施例20

[0200] 3-(2-(喹啉-2-基)乙基)喹啉-4(3H)-酮:

[0201] 将4-羟基喹啉(1mmol)、2-乙烯基喹啉(1.5mmol)、三氟甲磺酸钪(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110℃下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0202] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=350:1)层析分离,得到产物60.3mg,产率20%。

[0203] 反应方程式为:



[0205] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ8.36(s,1H),8.27(d,J=8.4Hz,1H),8.16(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.94-7.90(m,2H),7.79(ddd,J=8.5,7.1,1.6Hz,1H),7.72(ddd,J=8.3,6.9,1.5Hz,1H),7.62(d,J=8.1Hz,1H),7.57-7.49(m,2H),7.45(d,J=8.4Hz,1H),4.51(t,J=7.0Hz,2H),3.43(t,J=7.1Hz,2H)。

[0206] ¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ160.9,159.3,148.9,148.5,147.8,137.1,134.8,130.2,129.0,128.4,127.7,127.5,127.1,126.7,126.6,122.6,122.1,45.9,37.1。

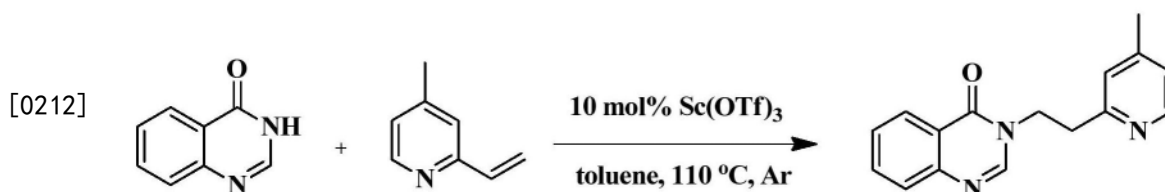
[0207] 实施例21

[0208] 3-(2-(4-甲基吡啶-2-基)乙基)喹啉-4(3H)-酮:

[0209] 将4-羟基喹啉(1mmol)、4-甲基-2-乙烯基吡啶(1.5mmol)、三氟甲磺酸钪(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110℃下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0210] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=450:1)层析分离,得到产物209.6mg,产率79%。

[0211] 反应方程式为:



[0213] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ8.34(d,J=5.1Hz,1H),8.26(s,1H),8.18(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.83(ddd,J=8.5,7.2,1.5Hz,1H),7.66(d,J=8.0Hz,1H),7.61-7.52(m,1H),7.06(dd,J=5.1,1.6Hz,1H),4.25(dd,J=8.2,6.7Hz,2H),3.02(t,J=7.4Hz,2H),2.41(s,3H)。

[0214] ¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ160.6,158.4,149.4,148.3,148.3,147.5,134.8,127.6,127.5,126.5,124.0,121.9,121.8,46.7,33.9,24.4。

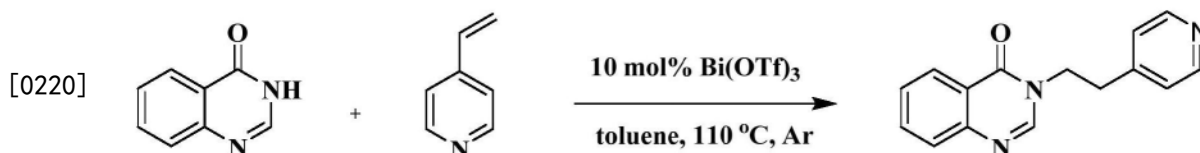
[0215] 实施例22

[0216] 3-(2-(吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0217] 将4-羟基喹唑啉(1mmol)、4-乙烯基吡啶(1.5mmol)、三氟甲烷磺酸铋(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110°C下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0218] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=300:1)层析分离,得到产物163mg,产率为65%。

[0219] 反应方程式为:



[0221] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ8.50-8.43(m,2H),8.23(s,1H),8.17(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.82(ddd,J=8.5,7.1,1.6Hz,1H),7.65(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),7.55(ddd,J=8.2,7.1,1.2Hz,1H),7.30-7.24(m,2H),4.31-4.22(t,J=7.3Hz,2H),3.07(t,J=7.3Hz,2H)。

[0222] ¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ160.6,150.1,148.3,148.2,147.3,134.8,127.7,127.5,126.5,124.8,121.9,46.7,34.0。

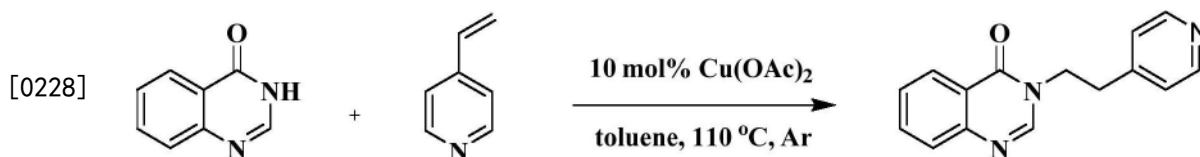
[0223] 实施例23

[0224] 3-(2-(吡啶-4-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备:

[0225] 将4-羟基喹唑啉(1mmol)、4-乙烯基吡啶(1.5mmol)、乙酸铜(0.1mmol)依次加入含有4mL甲苯的单口烧瓶中,将该烧瓶中的空气置换成氩气,然后在110°C下搅拌,用薄层色谱法监测反应过程,反应完成后,用水(15mL)进行淬灭。

[0226] 用二氯甲烷(3×20mL)提取反应产物,加入饱和盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄脱水,过滤,将所得滤液浓缩,通过硅胶柱层析(300~400目,展开剂为乙酸乙酯/甲醇=400:1)得到产物193mg,产率为77%。

[0227] 反应方程式为:



[0229] 将所得产物进行核磁检测,¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ8.50-8.43(m,2H),8.23(s,1H),8.17(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.82(ddd,J=8.5,7.1,1.6Hz,1H),7.65(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),7.55(ddd,J=8.2,7.1,1.2Hz,1H),7.30-7.24(m,2H),4.31-4.22(t,J=7.3Hz,2H),3.07(t,J=7.3Hz,2H)。

[0230] ¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆)检测结果为:δ160.6,150.1,148.3,148.2,147.3,134.8,127.7,127.5,126.5,124.8,121.9,46.7,34.0。

[0231] 将上述实施例1-23中的有机溶剂替换为二甲基亚砷(DMSO)、四氢呋喃(THF)、乙腈、丙酮、二氯乙烷或1,4-二氧六环中的一种或多种,均可达到与实施例1-23基本相当的效果。

[0232] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换或改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。