

## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101155789 B

(45) 授权公告日 2012.08.29

(21) 申请号 200680011666.0

(22) 申请日 2006.04.10

(30) 优先权数据

0507298.8 2005.04.11 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.10.11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2006/003251 2006.04.10

(87) PCT申请的公布数据

W02006/108591 EN 2006.10.19

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 H·阿尔盖尔 Y·奥贝松

D·卡卡齐 P·弗勒尔斯海姆

C·奎保登齐 W·弗罗伊斯特尔

J·卡伦 M·科洛 H·马特斯

J·诺祖拉克 D·奥兰 J·雷诺

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 239/96 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 307/16 (2006.01)

C07D 309/12 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 249/06 (2006.01)

C07D 207/32 (2006.01)

C07D 307/54 (2006.01)

C07D 237/08 (2006.01)

(56) 对比文件

US 6562839 B1, 2003.05.13, 全文.

W0 9519346 A1, 1995.07.20, 全文.

审查员 何小平

权利要求书 2 页 说明书 122 页

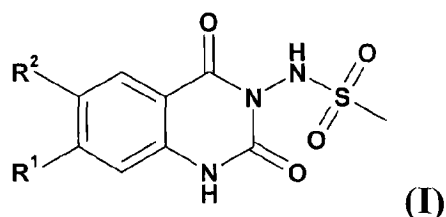
(54) 发明名称

1H- 喹唑啉-2,4- 二酮及其作为 AMPA- 受体配体的用途

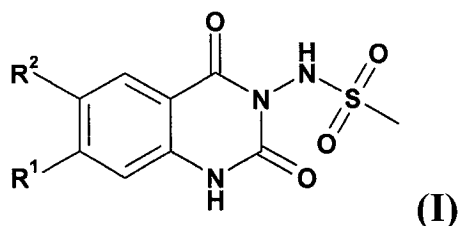
(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的 1H- 喹唑啉-2,4- 二酮, 其中 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>如说明书中定义的, 它们的制备, 它们作为 AMPA- 受体配体的用途, 特别是用于治疗癫痫或精神分裂症, 以及包含它们的药物组合物。另外, 本文公开了用于制备式 (I) 化合物的中间体以及包含式 (I) 化合物的组合。

CN 101155789 B



1. 式 (I) 化合物及其盐：



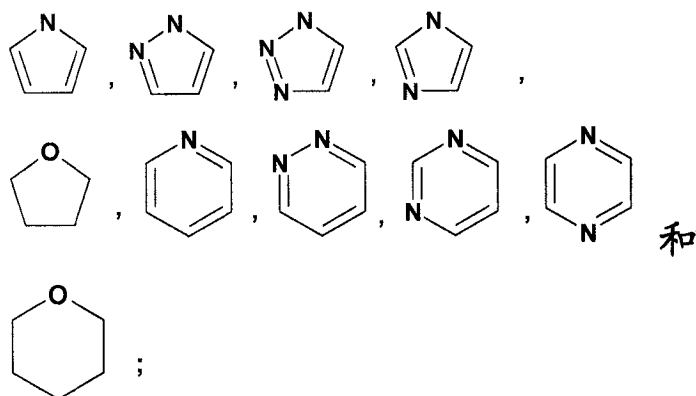
其中

$R^1$  代表  $CF_3$  或异丙基, 并且

$R^2$  代表被一至三个取代基取代的  $(C_1-C_4)$  烷基, 取代基选自羟基和  $(C_1-C_4)$  烷氧基, 或者

$R^2$  代表任选被一或两个取代基取代的杂环基, 取代基选自羟基、甲基、异丙基、甲氧基、乙基和甲氧基；

杂环基选自：



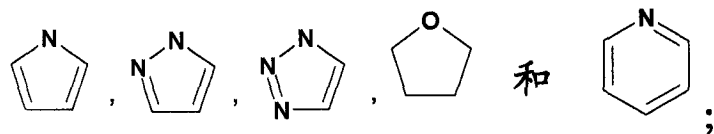
并且其中杂环通过碳原子与苯环连接。

2. 权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其中

$R^2$  代表被一至三个取代基取代的  $(C_1-C_4)$  烷基, 取代基选自羟基和  $(C_1-C_4)$  烷氧基；或者

$R^2$  代表任选被一或两个取代基取代的杂环基, 取代基选自甲基和甲氧基；

杂环基选自：



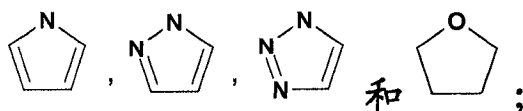
并且其中杂环通过碳原子与苯环连接。

3. 权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其中

$R^2$  代表被一至三个取代基取代的  $(C_1-C_4)$  烷基, 取代基选自羟基和  $(C_1-C_4)$  烷氧基；或者

$R^2$  代表任选被一或两个取代基取代的杂环基, 取代基是甲基；

杂环基选自：

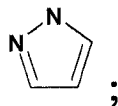


并且其中杂环通过碳原子与苯环连接。

4. 权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其中

$R^2$  代表被一至三个取代基取代的  $(C_1-C_4)$  烷基, 取代基选自羟基和  $(C_1-C_4)$  烷氧基 ; 或者

$R^2$  代表任选被一或两个取代基取代的杂环基, 取代基是甲基 ;  
杂环基是 :

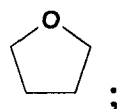


并且其中杂环通过碳原子与苯环连接。

5. 权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其中

$R^2$  代表被一至三个取代基取代的  $(C_1-C_4)$  烷基, 取代基选自羟基和  $(C_1-C_4)$  烷氧基 ; 或者

$R^2$  代表杂环基, 该杂环基是 :



并且其中杂环通过碳原子与苯环连接。

6. 药物组合物, 该药物组合物包含权利要求 1 至 5 中任意一项的化合物。

7. 权利要求 1 至 5 的化合物在制备用于治疗 AMPA- 受体介导的病症的药物中的用途。

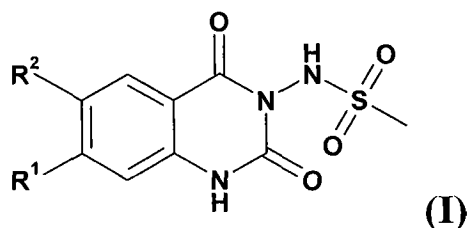
8. 权利要求 1 至 5 的化合物在制备用于治疗癫痫或精神分裂症的药物中的用途。

## 1H- 喹唑啉 -2,4- 二酮及其作为 AMPA- 受体配体的用途

[0001] 本发明涉及 1H- 喹唑啉 -2,4- 二酮、它们的制备,它们作为药物的用途以及包含它们的药物组合物。

[0002] 特别的是,本发明提供了式 (I) 化合物及其盐

[0003]



[0004] 其中

[0005]  $R^1$  代表  $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $CH_3CHF-$ 、 $CH_3CF_2-$ 、乙基或异丙基,并且

[0006]  $R^2$  代表被一个或多个取代基取代的烷基,取代基选自卤素、硝基、氰基、酰基、羟基、氧代 (= O)、烷氧基、环烷氧基、酰基氧基、烷氧基羰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、甲酰基、酰基氨基、烷氧基羰基氨基,或者

[0007]  $R^2$  代表被一个或多个取代基取代的杂环基烷基,取代基选自卤素、硝基、氰基、羟基、烷氧基、烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基氨基,或者

[0008]  $R^2$  代表被一个或多个取代基取代的苯基,取代基选自氰基、羟基、烷二基、烯二基、烷氧基、羟基烷基、甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基羰基氨基,或者

[0009]  $R^2$  代表任选被一个或多个取代基取代的杂环基,取代基选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、酰基、烷氧基、酰基氧基、烷氧基羰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、烷氧基羰基氨基并且其中杂环 通过碳原子与苯环连接。

[0010] 如果没有特别的其它定义,在本说明书中应用以下定义:

[0011] “烷基”代表直链或支链烷基,优选代表直链或支链  $C_{1-12}$  烷基,特别优选代表直链或支链  $C_{1-6}$  烷基;例如甲基、乙基、正丙基或异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基,特别优选甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。

[0012] “烷二基”代表通过两个不同的碳原子与分子连接的直链或支链烷二基,其优选代表直链或支链  $C_{1-12}$  烷二基,特别优选代表直链或支链  $C_{1-6}$  烷二基;例如甲烷二基 ( $-CH_2-$ )、1,2- 乙烷二基 ( $-CH_2-CH_2-$ )、1,1- 乙烷二基 ( $-CH(CH_3)-$ )、1,1-、1,2-、1,3- 丙烷二基和 1,1-、1,2-、1,3-、1,4- 丁烷二基,特别优选甲烷二基、1,1- 乙烷二基、1,2- 乙烷二基、1,3- 丙烷二基、1,4- 丁烷二基。

[0013] “烷氧基”、“烷氧基烷基”、“烷氧基羰基”、“烷氧基羰基烷基”和“卤烷基”的各个烷基部分具有与在上述“烷基”定义中描述的相同的含义。

[0014] “链烯基”代表直链或支链链烯基,优选  $C_{2-6}$  链烯基,例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、2-丁烯基、2-戊烯基、2-己烯基等,并且优选代表  $C_{2-4}$  链烯基。

[0015] “烯二基”代表通过两个不同碳原子与分子连接的直链或支链烯二基,其优选代表直链或支链  $C_{2-6}$  烯二基,例如  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-$ ,特别优选  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

[0016] 酰基是烷基羰基、芳基羰基或芳烷基羰基。

[0017] “炔基”代表直链或支链炔基基团,优选  $C_{2-6}$  炔基,例如乙炔基、炔丙基、1-丙炔基、异丙炔基、1-(2-或3)丁炔基、1-(2-或3)戊炔基、1-(2-或3)己炔基等,优选代表  $C_{2-4}$  炔基并且特别优选代表乙炔基。

[0018] “芳基”代表芳族烃基,优选  $C_{6-10}$  芳族烃基;例如苯基、萘基,特别是苯基。

[0019] “芳烷基”代表“芳基”与“烷基”连接(二者均如以上定义),代表例如苄基、 $\alpha$ -甲基苄基、2-苯基乙基、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -二甲基苄基,特别是苄基。

[0020] “杂环”代表包含至少一个杂原子的饱和、部分饱和或芳族环系。优选包含3至11个环原子、其中1至3个环原子是杂原子的杂环。杂环可以作为单环系或者作为二环或三环系存在;优选作为单环系或作为苯稠合的环系。二环或三环系可以通过将两个或多个环通过桥连原子(例如氧、硫、氮)或通过桥连基(例如烷二基或烯二基)稠合形成。杂环可以被一个或多个取代基取代,所述的取代基选自氧代(=O)、卤素、硝基、氰基、烷基、烷二基、烯二基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、卤烷基、芳基、芳基氧基、芳基烷基。杂环基的实例是:吡咯、吡咯啉、吡咯烷、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、三唑、三唑啉、三唑烷、四唑、呋喃、二氢呋喃、四氢呋喃、呋咱(噁二唑)、二氧戊环、噁吩、二氢噁吩、四氢噁吩、噁唑、噁唑啉、噁唑烷、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、噻唑、噻唑啉、噻唑烷、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、噻二唑、噻二唑啉、噻二唑烷、吡啶、哌啶、哒嗪、吡嗪、哌嗪、三嗪、吡喃、四氢吡喃、噻喃、四氢噻喃、噁嗪、噻嗪、二噁烯、吗啉、嘌呤、蝶啶以及相应的苯稠合的杂环,例如吲哚、异吲哚、香豆素、异喹啉、喹啉等。

[0021] “杂原子”是除了碳和氢之外的原子,优选氮(N)、氧(O)或硫(S)。

[0022] “卤素”代表氟、氯、溴或碘,优选代表氟、氯或溴,更优选代表氯。

[0023] 式(I)化合物以游离形式、作为盐或作为两性离子存在。在本说明书中,除非另外说明,例如“式(I)化合物”的文字被理解为包括任何形式、例如游离碱或酸加成盐形式的化合物。不适合药用但可以用于例如分离或纯化游离的式(I)化合物的盐包括例如苦味酸盐或高氯酸盐。对于治疗用途,仅应用可药用盐或游离化合物(以药物制剂的形式应用)并且因此是优选的。盐优选生理学可接受的盐,适当地通过酸或碱加成形成。

[0024] 式(I)化合物可以以多种互变异构体形式存在。例如式(I)化合物可以显示出酮-烯醇-互变异构。在本说明书中,一种可能的互变异构体的制图也包括其它可能的互变异构体。式(I)化合物的互变异构体也包括在本发明中。

[0025] 式(I)化合物可以以多种两性离子形式存在。例如式(I)化合物可以显示出质子化的氨基和脱质子化的羧基。另外,磺酰胺亚结构的氨基可以脱质子化。在本说明书中,游离形式的化合物的制图也包括其它可能的两性离子。式(I)化合物的两性离子也包括在本

发明中。

[0026] 式(I)化合物可以以旋光活性形式或旋光异构体混合物形式存在,例如以外消旋混合物或非对映异构体混合物的形式存在。特别的是,在式(I)化合物及其盐中可以存在不对称碳原子。所有的旋光异构体及其混合物(包括外消旋混合物)包括在本发明中。

[0027] 式(I)化合物可以以旋光活性形式或阻转异构体混合物形式存在,例如由于在单键上的阻转。特别的是,在R<sup>2</sup>和分子母核之间的阻转是阻转对映异构现象的根源。所有的阻转异构体及其混合物(包括外消旋混合物)包括在本发明中。

[0028] 式(I)和相应的中间体化合物中存在的优选取代基、优选数值范围或优选基团范围定义如下。

[0029] R<sup>1</sup>代表CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H或异丙基。

[0030] R<sup>1</sup>非常优选代表CF<sub>3</sub>或异丙基。

[0031] R<sup>1</sup>非常特别优选代表CF<sub>3</sub>。

[0032] R<sup>1</sup>非常特别优选代表异丙基。

[0033] R<sup>2</sup>优选代表被一至三个取代基取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基,取代基选自卤素、硝基、氰基、HCO、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基羰基、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基羰基氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基羰基氧基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基、酰基氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基羰基氨基。

[0034] R<sup>2</sup>优选代表被一至三个取代基取代的杂环基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基,取代基选自卤素、硝基、氰基、羟基、氧代、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基羰基氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基羰基氧基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基羰基氨基以及包含3至11个环原子、其中1至3个环原子是杂原子的杂环基。

[0035] R<sup>2</sup>优选代表被一至三个取代基取代的苯基,取代基选自氰基、羟基、羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷二基、烯二基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基羰基氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基羰基氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基羰基氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基羰基氧基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基羰基氨基。

[0036] R<sup>2</sup>优选代表任选被一至三个取代基取代的杂环基,取代基选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基烷基、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、HCO、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、酰基氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基羰基氧基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基、酰基氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基羰基氨基;包含3至11个环原子、其中1至3个环原子是杂原子的杂环基并且其中杂环通过碳原子与苯环连接。

[0037] R<sup>2</sup>特别优选代表被一个取代基取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基,取代基选自氟、氯、溴、硝基、氰基、HCO、甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、羟基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、HCONH、甲基羰基氨基、乙基羰基氨基、正丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基、甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、正丙氧基羰基氧基、异丙氧基羰基氧基、氨基、甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二(正丙基)氨基、二(异丙基)氨基、甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、正丙氧基羰基氨基、异丙氧基羰基氨基。

[0038] R<sup>2</sup>特别优选代表被一个取代基取代的杂环基甲基,取代基选自卤素、硝基、氰基、羟基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、正丙基羰基氧基

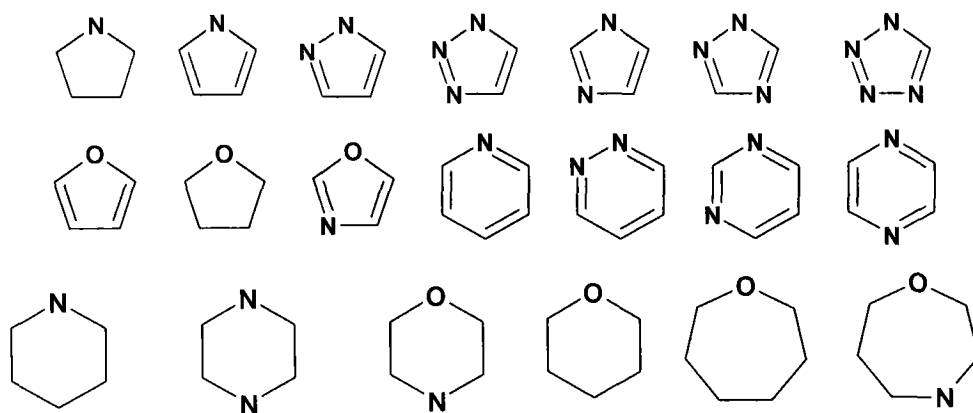
基、异丙基羰基氧基、甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、正丙氧基羰基氧基、异丙氧基羰基氧基、氨基、甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二(正丙基)氨基、二(异丙基)氨基、甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、正丙氧基羰基氨基、异丙氧基羰基氨基以及选自以下的杂环基:吡咯、吡咯啉、吡咯烷、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、三唑、三唑啉、三唑烷、四唑、呋喃、二氢呋喃、四氢呋喃、呋喃(噁二唑)、二氧戊环、噻吩、二氢噻吩、四氢噻吩、噁唑、噁唑啉、噁唑烷、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、噻唑、噻唑啉、噻唑烷、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、噻二唑、噻二唑啉、噻二唑烷、吡啶、哌啶、哒嗪、吡嗪、哌嗪、三嗪、吡喃、四氢吡喃、噻喃、四氢噻喃、噁嗪、噻嗪、二噁烯、吗啉、嘌呤、蝶啶以及相应的苯稠合的杂环,例如吲哚、异吲哚、香豆素、异喹啉、喹啉。

[0039]  $R^2$  特别优选代表被一至三个取代基取代的苯基,取代基选自氰基、羟基、烷二基、烯二基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、正丙基羰基氧基、异丙基羰基氧基、甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、正丙氧基羰基氧基、异丙氧基羰基氧基、氨基、甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二(正丙基)氨基、二(异丙基)氨基、氨基甲基、甲基氨基甲基、乙基氨基甲基、正丙基氨基甲基、异丙基氨基甲基、二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲基、二(正丙基)氨基甲基、二(异丙基)氨基甲基、甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、正丙氧基羰基氨基、异丙氧基羰基氨基。

[0040]  $R^2$  特别优选代表任选被一个或两个取代基取代的杂环基,取代基选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、羟基甲基、羟基-正丙基、羟基-异丙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基-正丙基、甲氧基-异丙基、氨基甲基、氨基乙基、氨基-正丙基、氨基-异丙基、甲基氨基甲基、甲基氨基乙基、甲基氨基-正丙基、甲基氨基-异丙基、二甲基氨基甲基、二甲基氨基乙基、二甲基氨基-正丙基、二甲基氨基-异丙基、HCO、甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、HCONH、甲基羰基氨基、乙基羰基氨基、正丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基 HCO、甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、正丙基羰基氧基、异丙基羰基氧基、甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、正丙氧基羰基氨基、异丙氧基羰基氨基;

[0041] 选自以下的杂环基

[0042]

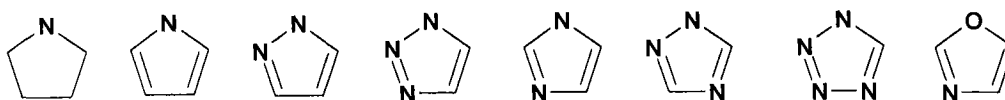


[0043] 并且其中杂环通过碳原子与苯环连接。

[0044]  $R^2$  特别优选代表任选被一个或两个取代基取代的杂环基,取代基选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基,

[0045] 选自以下的杂环基

[0046]



[0047] 并且其中杂环通过碳原子与苯环连接。

[0048] 另外, 优选式 (I) 化合物, 其中  $R^2$  不代表三氟甲基。

[0049] 在另外的实施方案中, 本发明涉及式 (I) 化合物及其盐, 其中

[0050]  $R^1$  代表  $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_2H$  或异丙基, 并且

[0051]  $R^2$  代表被一个或多个取代基取代的烷基, 取代基选自卤素、硝基、氰基、酰基、羟基、烷氧基、酰基氧基、烷氧基羰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、甲酰基、酰基氨基、烷氧基羰基氨基, 除了三氟甲基, 或

[0052]  $R^2$  代表被一个或多个取代基取代的杂环基烷基, 取代基选自卤素、硝基、氰基、羟基、烷氧基、烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基氨基, 或

[0053]  $R^2$  代表被一个或多个取代基取代的苯基, 取代基选自氰基、羟基、烷二基、烯二基、烷氧基、烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基氨基, 或

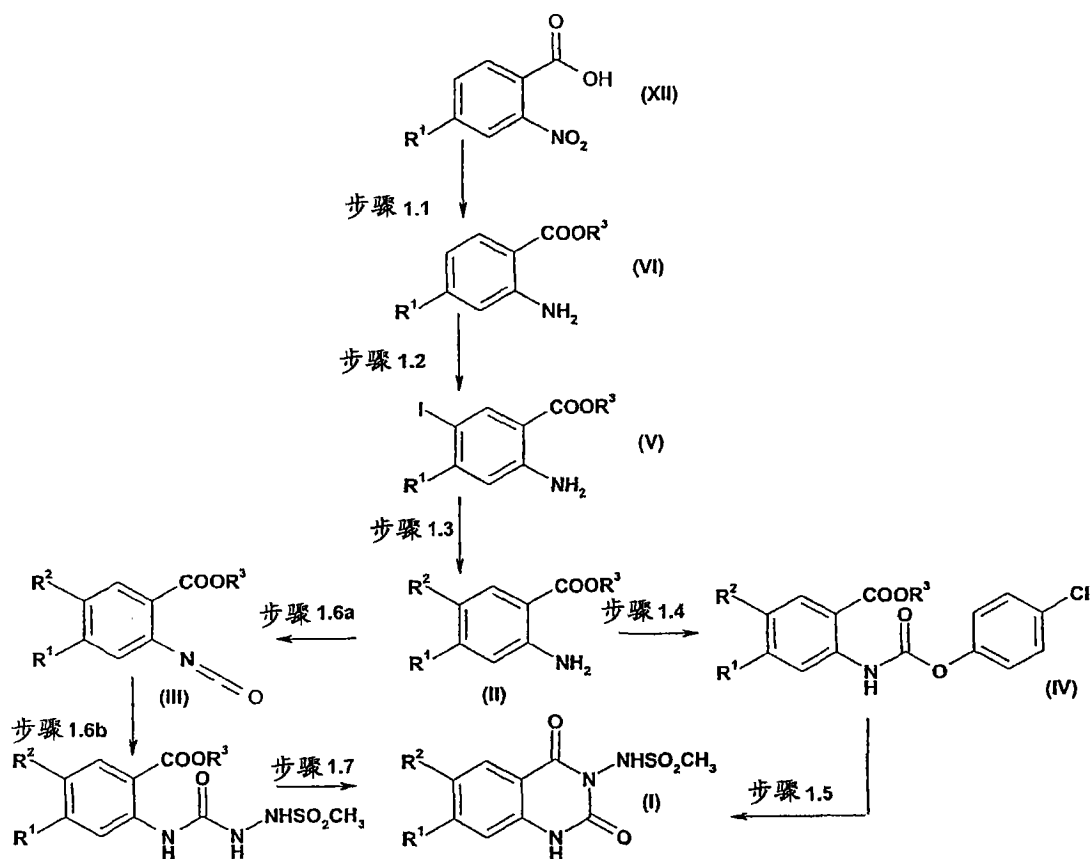
[0054]  $R^2$  代表任选被一个或多个取代基取代的杂环基, 取代基选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、酰基、烷氧基、酰基氧基、烷氧基羰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、烷氧基羰基氨基并且其中杂环通过碳原子与苯环连接。

[0055] 取代基的定义应用于终产物和相应的中间体。取代基的定义可以任意组合, 即优选的取代基  $R^1$  和特别优选的取代基  $R^2$ 。另外, 选择的定义可以不应用。

[0056] 在另一方面, 本发明也提供了制备本发明化合物的方法。根据方法 1 可以获得式 (I) 化合物, 其通过下面的流程图进行概述。

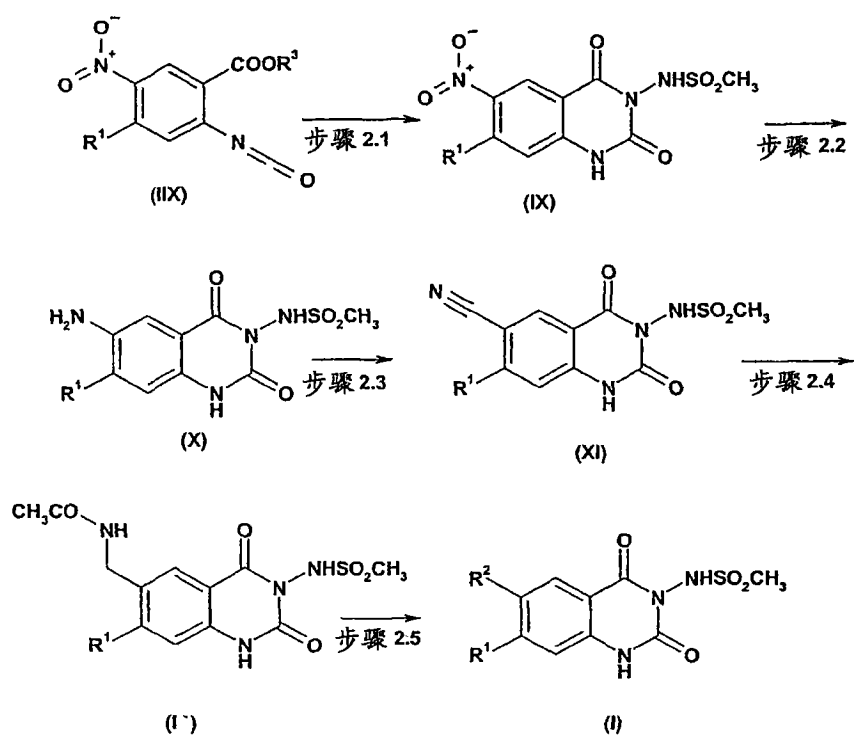
[0057] 在该方法的步骤 1.1 中, 取代基  $R^1$  可以根据常规方法转化为另外的取代基  $R^1$ 。

[0058]



[0059] 另外,根据方法 2 可以获得式 (I) 化合物,其通过下面的流程图进行概述。

[0060]



[0061] 取决于取代形式,优选方法 1 或 2。

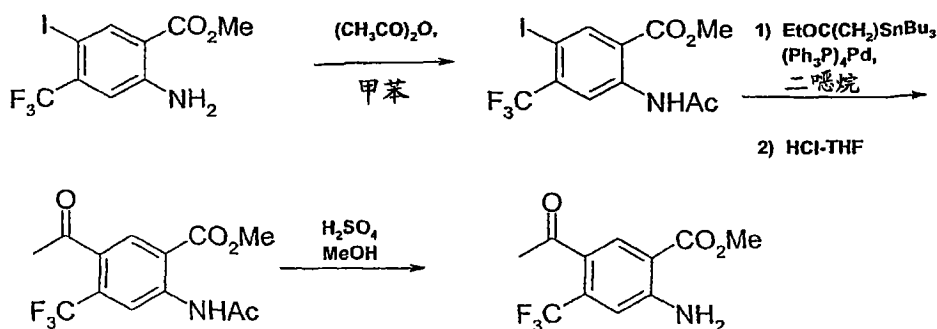
[0062] 根据方法 3 可以获得式 (IIX) 的原料,其通过下面的流程图进行概述。

[0063]



[0078] 以下流程图更详细说明了步骤 1.2。

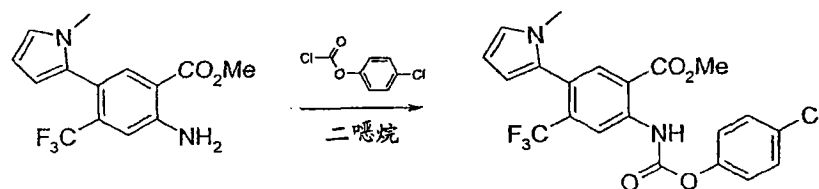
[0079]



[0080] 步骤 1.4: 式 (IV) 化合物可以通过以下方法获得: 将式 (II) 化合物与 4-氯苯基-氯甲酸酯、任选在稀释剂的存在下并且任选在反应辅助剂的存在下反应。

[0081] 以下流程图更详细说明了步骤 1.4。

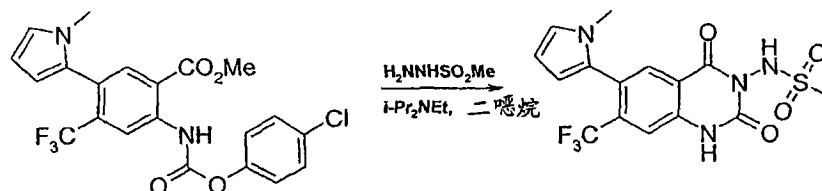
[0082]



[0083] 步骤 1.5: 式 (I) 化合物可以通过以下方法获得: 将式 (IV) 化合物用磺酰肼  $H_2N-NH-SO_2-CH_3$ , 在适合的惰性溶剂 (例如四氢呋喃或二噁烷) 中、在碱 (例如氢氧化钠水溶液) 或有机碱 (例如三乙胺或 Huenig's 碱) 的存在下或随后将其加入而进行环化缩合。

[0084] 以下流程图更详细说明了步骤 1.5。

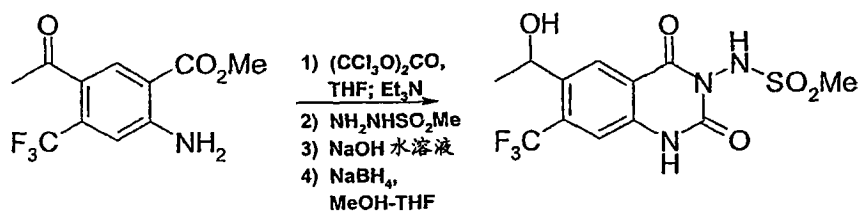
[0085]



[0086] 步骤 1.6、1.7: 式 (III) 化合物可以通过以下方法获得: 将式 (II) 化合物用光气或三光气、任选在稀释剂的存在下并且任选在反应辅助剂的存在下进行转化。然后用磺酰肼  $H_2N-NH-SO_2-CH_3$ , 任选在惰性溶剂 (例如四氢呋喃或二噁烷) 中、在碱 (例如氢氧化钠水溶液) 或有机碱 (例如三乙胺或 Huenig's 碱) 的存在下或随后将其加入而进行环化缩合, 形成式 (I) 化合物。可以分离或不分离产生的中间体而进行步骤 1.6 和 1.7。

[0087] 以下流程图更详细说明了步骤 1.6、1.7。

[0088]

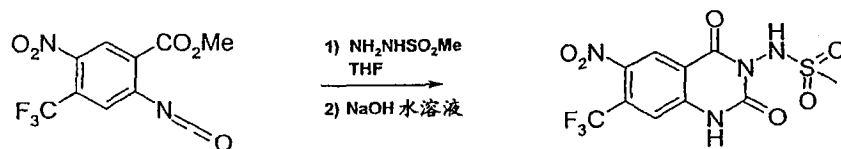


[0089] 步骤 2.1: 式 (IX) 化合物可以通过以下方法获得: 将式 (IIX) 化合物与磺酰肼

$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ , 任选在惰性溶剂 (例如四氢呋喃或二噁烷) 中、在碱 (例如氢氧化钠水溶液) 或有机碱 (例如三乙胺或 Huenig's 碱) 的存在下或随后将其加入而进行反应, 形成式 (I) 化合物。可以分离或不分离产生的中间体而进行步骤 2.1。

[0090] 以下流程图更详细说明了步骤 2.1。

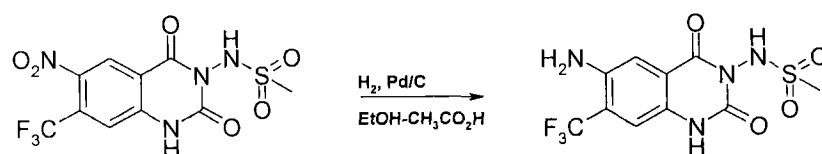
[0091]



[0092] 步骤 2.2: 式 (X) 化合物可以通过以下方法获得: 将式 (IX) 化合物例如用氢、在稀释剂 (例如  $\text{EtOH}-\text{CH}_3\text{COOH}$ ) 的存在下并且任选在催化剂 (例如  $\text{Pd/C}$ ) 的存在下进行还原。

[0093] 以下流程图更详细说明了步骤 2.2。

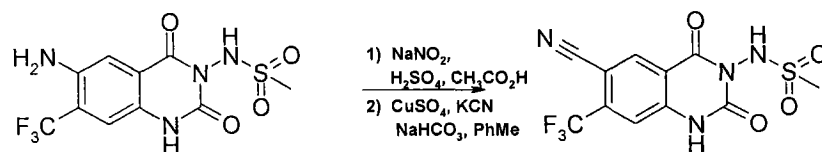
[0094]



[0095] 步骤 2.3: 式 (XI) 化合物可以通过与式 (X) 化合物进行 Sandmeyer 型反应而获得。

[0096] 以下流程图更详细说明了步骤 2.3。

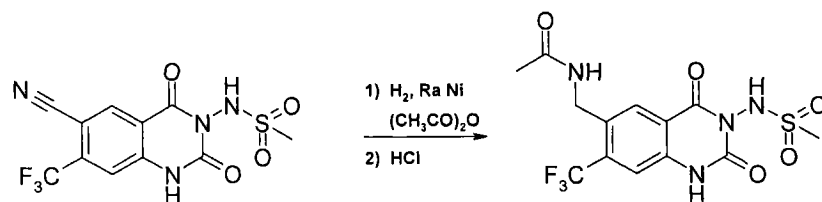
[0097]



[0098] 步骤 2.4: 式 (I') 化合物可以通过以下方法获得: 将式 (XI) 化合物例如用氢、任选在催化剂 (Raney 镍) 的存在下、任选在稀释剂的存在下并且在乙酸酐的存在下进行还原。

[0099] 以下流程图更详细说明了步骤 2.4。

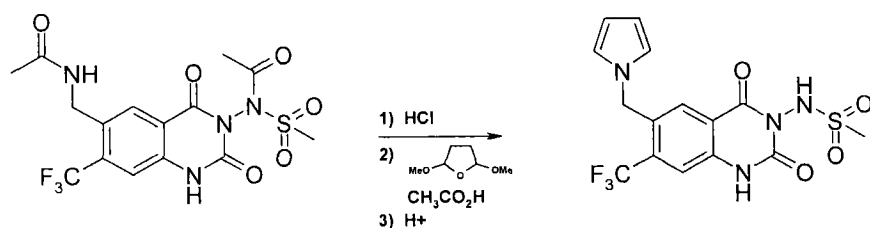
[0100]



[0101] 步骤 2.5: 式 (I') 化合物 (其中  $\text{R}^2$  代表酰基氨基甲基) 可以通过已知反应 (例如环化、取代、氧化和 / 或还原步骤) 转化为其它式 (I) 化合物。

[0102] 以下流程图更详细说明了步骤 2.5。

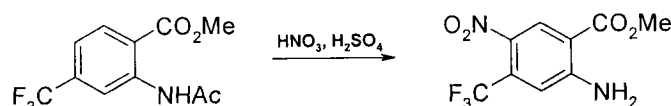
[0103]



[0104] 步骤 3.1: 式 (VII) 化合物可以通过以下方法获得: 将式 (VI) 化合物例如通过应用硝酸和硫酸、任选在稀释剂的存在下进行硝化。在此种情况下, 适合保护氨基, 例如将氨基转化为乙酰胺基团而保护氨基。式 (VI) 的原料可以例如根据步骤 1.1 获得。

[0105] 以下流程图更详细说明了步骤 3.1。

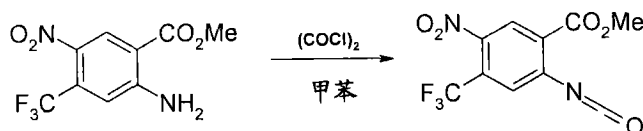
[0106]



[0107] 步骤 3.2: 式 (IIX) 化合物可以通过以下方法获得: 将式 (VII) 化合物与光气在稀释剂 (例如甲苯) 中反应。

[0108] 以下流程图更详细说明了步骤 3.2。

[0109]



[0110] 关于描述的反应步骤中保护基的用途、盐的形成 (例如用于纯化目的) 以及异构体的合成, 可以应用下面的考虑:

[0111] 保护基: 在上述反应步骤中, 可能需要用保护基将原料中的一个或多个官能团例如羧基、羟基、氨基或巯基保护起来。所用的保护基可以已经存在于前体中并且应当能保护相关官能团不发生不希望的副反应, 例如酰化、醚化、酯化、氧化、溶剂解以及类似的反应。保护基的特征在于其本身可以容易地 (即不会发生不希望的副反应) 被除去, 典型地可以通过溶剂解、还原、光解被除去或者还可以通过酶活性被除去, 例如可以在与生理学条件类似的条件下被除去, 并且它们不存在于终产物中。专业人员知道或者可以容易地确定适用于上下文所述反应的保护基。例如在标准参考著作, 例如 J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry (有机化学中的保护基)", Plenum Press, London and New York 1973, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基)", 第三版, Wiley, New York 1999, "The Peptides (肽类)", 第 3 卷 (编辑: E. Gross 和 J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, "Methoden der organischen Chemie" (有机化学方法), HoubenWeyl, 第四版, 第 15/I 卷, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H. -D. Jakubke 和 H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (氨基酸, 肽, 蛋白质), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach 和 Basel 1982, 以及 Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (碳水化合物化学: 单糖以及衍生物), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 中对用该类保护基对官能团进行的保护、保护基本身以及它们的除去反应进行了描述。

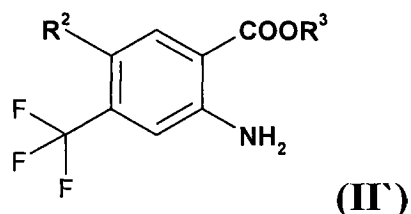
[0112] 盐：酸加成盐可以用已知方法从游离碱制备，并且反之亦然。

[0113] 异构体：旋光纯形式的式 (I) 化合物可以根据众所周知的方法从相应的外消旋体获得，例如可以通过具有手性基质的 HPLC 获得。或者，可以应用旋光纯的原料。可以用本身已知的方法，通过适合的分离方法将立体异构体混合物，例如非对映异构体混合物分离为它们相应的异构体。例如可以通过分级结晶、色谱法、溶剂分配和类似方法将非对映异构体混合物分离为它们单一的非对映异构体。这种分离可以在起始化合物的水平下进行或者可以在式 (I) 化合物本身的水平下进行。可以通过形成非对映异构体的盐（例如与对映异构体纯的手性酸形成盐）来进行分离或者可以用应用具有手性配体的色谱底物的色谱法，例如 HPLC 法来进行分离。

[0114] 上述反应步骤的某些中间体是新的并且对制备式 (I) 化合物是有用的。因此，这些化合物属于本发明的另一方面。

[0115] 式 (II') 化合物

[0116]



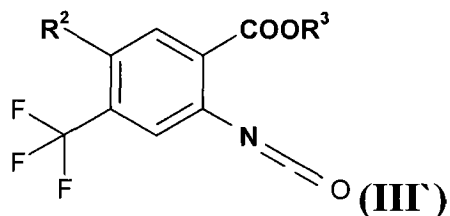
[0117] 其中

[0118]  $R^2$  具有以上在式 (I) 化合物中给出的含义，并且

[0119]  $R^3$  代表氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基，优选甲基。

[0120] 式 (III') 化合物

[0121]



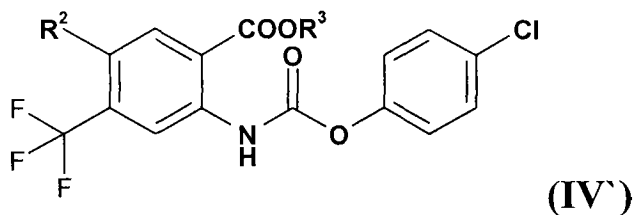
[0122] 其中

[0123]  $R^2$  具有以上在式 (I) 化合物中给出的含义，并且

[0124]  $R^3$  代表氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基，优选甲基。

[0125] 式 (IV') 化合物

[0126]



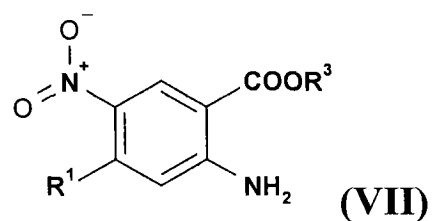
[0127] 其中

[0128]  $R^2$  具有以上在式 (I) 化合物中给出的含义，并且

[0129]  $R^3$  代表氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基，优选甲基。

[0130] 式 (VII) 化合物

[0131]



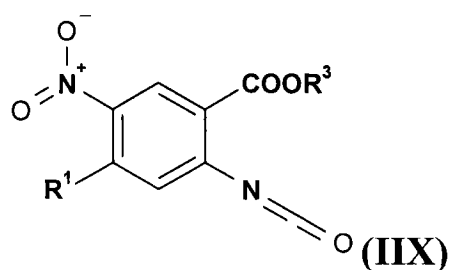
[0132] 其中

[0133]  $R^1$  具有以上在式 (I) 化合物中给出的含义, 并且

[0134]  $R^3$  代表氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基, 优选甲基。

[0135] 式 (IIX) 化合物

[0136]



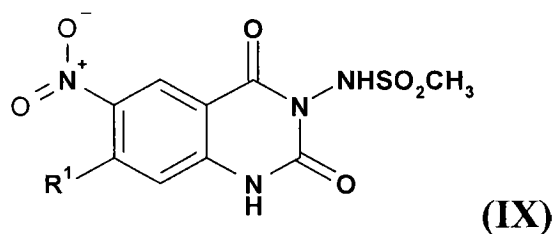
[0137] 其中

[0138]  $R^1$  具有以上在式 (I) 化合物中给出的含义, 并且

[0139]  $R^3$  代表氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基, 优选甲基。

[0140] 式 (IX) 化合物

[0141]

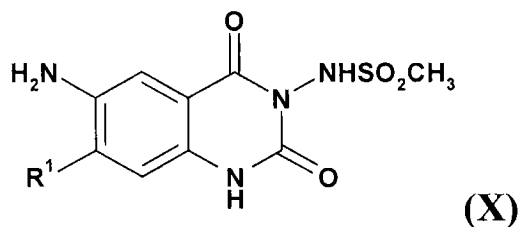


[0142] 其中

[0143]  $R^1$  具有以上在式 (I) 化合物中给出的含义。

[0144] 式 (X) 化合物

[0145]

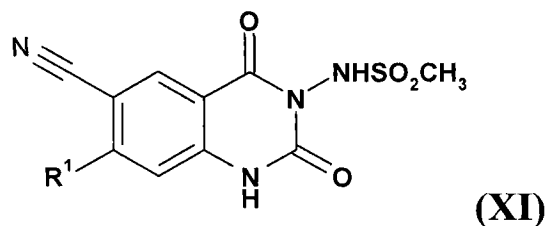


[0146] 其中

[0147]  $R^1$  具有以上在式 (I) 化合物中给出的含义。

[0148] 式 (XI) 化合物

[0149]



[0150] 其中

[0151]  $R^1$  具有以上在式 (I) 化合物中给出的含义。

[0152] 本发明化合物表现出药理学活性,因此,可用作药物。特别的是,化合物是有效的竞争性 AMPA 受体拮抗剂。

[0153] 本发明化合物作为药物特别有效用于治疗癫痫,特别是部分性癫痫发作(简单、复杂和涉及继发性全面性发作的部分发作)和全面性发作[失神(典型和非典型)性、肌阵挛性、阵挛性、强直性、强直-阵挛性和无张力性发作]。

[0154] 本发明化合物作为药物也特别有效用于治疗精神分裂症、双相性精神障碍、帕金森氏病和药物诱导的精神病和发作后精神病中的精神病、以及改善阳性和阴性症状和有效治疗有抗性的患者(参见 Kalkman HO, Loetscher E GAD67: the link between GABA-deficit hypothesis and the dopaminergic- and glutamatergic theories of psychosis (GABA-不足假说和精神病的多巴胺能-和谷氨酸能理论之间的联系). J. Neural. Transm. 2003, 1110, 803-812)。

[0155] 另外,本发明化合物作为药物也用于治疗任何涉及改变的 AMPA 受体功能或 AMPA 受体介导的神经元损害的病理学、障碍或临床病症的药物,例如治疗神经变性障碍,如多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、帕金森氏病、亨廷顿氏病或阿尔茨海默氏病、精神分裂症,特别是慢性精神分裂症、焦虑、抑郁、双相性精神障碍、睡眠障碍、认知障碍、呕吐、耳鸣、疼痛、神经元疼痛、偏头痛、麻醉、近视、肿瘤生长、戒断症状、局部缺血和缺氧病症如中风、蛛网膜下出血、围产期缺氧、脑和脊髓损伤、头部损伤、高颅内压和可能伴有中枢神经系统缺氧的任何手术操作以及由环境、外源性神经毒素产生的病症(包括由感染产生的病症以及由代谢改变产生的病症)以及与肝衰竭有关的肝性脑病。

[0156] 作为静脉内注射制剂,化合物可用于治疗癫痫持续状态以及作为麻醉剂,特别是用于治疗急性脑创伤和其它需要深度麻醉的脑损伤。

[0157] 另外,适当的本发明同位素标记试剂作为组织病理学标记试剂、成像试剂和/或生物标志物(下文的“标志物”)显示出有价值的特性,可用于选择性标记 AMPA 受体。更特别的是本发明试剂用作标志物用于体外或体内标记中枢和外周 AMPA 受体。特别的是适当同位素标记的本发明化合物用作 PET 标志物。用一种或多种选自  $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$  的原子标记此类 PET 标志物。

[0158] 因此,本发明试剂是有用的,例如用于测定药物作用在 AMPA 受体上的受体占有水平,或用于由于 AMPA 受体失调或功能障碍引起的疾病的诊断目的,以及用于监测此类疾病的药物疗法的效果。

[0159] 根据上面所述,本发明提供了本发明试剂,其用作神经影像标志物。

[0160] 另一方面,本发明提供了包含本发明试剂的组合物,该组合物用于体内和体外标

记涉及 AMPA 受体的脑和外周神经系统结构。

[0161] 另一方面,本发明提供了用于体外或体内标记涉及 AMPA 受体的脑和外周神经系统结构的方法,该方法包括将脑组织与本发明试剂接触。

[0162] 本发明方法可以包括针对测定本发明试剂是否标记靶结构的其它步骤。通过应用正电子发射断层照相法 (PET) 或单光子发射计算断层照相法 (SPECT) 或可以检测放射性辐射的任何装置观察靶组织可以进行所述的其它步骤。

[0163] 对于所有这些适应症而言,适合的剂量当然将取决于例如所用的本发明化合物、宿主、施用方式以及所治疗病症的性质和严重程度而不同。但是,通常对于动物而言,在约 0.1 至约 30mg/kg 动物体重的日剂量下可以获得令人满意的结果。对于较大的哺乳动物,例如人而言,指定的日剂量为约 5mg 至约 2g 本发明化合物,其最佳例如以每天至多四次的分剂量施用。

[0164] 本发明的活性剂可以通过任何常规途径施用,特别是肠内施用,优选口服施用,例如以片剂或胶囊剂的形式,或者非肠道施用,例如以可注射溶液剂或混悬剂的形式。

[0165] 因此,本发明提供了化合物,其用作药物,特别是用于治疗在其病因学中涉及 AMPA 受体或者涉及 AMPA- 受体介导的神经元损害的任何病理学、障碍或临床病症,并且特别是用于上文列举的任何特别的适应症。

[0166] 本发明还提供了药物组合物,该药物组合物包含化合物和至少一种可药用载体或稀释剂。此类组合物可以用常规方法制备。单位剂型包含例如约 1mg 至约 400mg 本发明的活性剂。

[0167] 另外,本发明提供了本发明化合物在制备用于治疗在其病因学中涉及 AMPA 受体或者涉及 AMPA- 受体介导的神经元损害的任何病理学、障碍或临床病症的药物中的用途。

[0168] 另外,本发明提供了在需要该治疗的个体中治疗在其病因学中涉及 AMPA 受体或者涉及 AMPA- 受体介导的神经元损害的任何病理学、障碍或临床病症的方法,该方法包括给所述个体施用治疗有效量的本发明化合物。

[0169] 另外,本发明化合物可以与其它药物组合用于上述适应症,例如,在癫痫的情况中可以与其它抗癫痫药组合,所述的其它抗癫痫药例如巴比妥类及其衍生物、苯并二氮杂䓬类、酰胺类、乙内酰脲类、琥珀酰亚胺类、丙戊酸和其它脂肪酸衍生物、拉莫三嗪、左乙拉西坦及其衍生物、托吡酯、普加巴林、加巴喷丁、唑尼沙胺、舒噻美、非尔氨酯和其它 AMPA- 拮抗剂。本发明化合物也可以与精神安定药组合,所述的精神安定药选自非典型抗精神病药例如氯氮平、奥氮平、利培酮和典型抗精神病药例如氟哌啶醇。因此,另一方面,本发明涉及

[0170] ●包含式 (I) 化合物和抗癫痫药的组合,其适用于治疗神经病学障碍

[0171] ●包含式 (I) 化合物的组合,其用于情感和注意力障碍

[0172] ●包含式 (I) 化合物的组合,其适用于治疗神经病学 / 精神病学障碍

[0173] ●包含式 (I) 化合物的组合,其适用于治疗眼部障碍,特别是近视

[0174] ●包含式 (I) 化合物的组合,其适用于治疗疼痛,特别是神经性疼痛

[0175] ●包含式 (I) 化合物的组合,其适用于治疗精神病学 / 神经病学障碍,特别是阿尔茨海默氏病

[0176] ●包含式 (I) 化合物的组合,其适用于治疗神经病学障碍,特别是耳鸣

[0177] ●包含式 (I) 化合物的组合 (包含促智药),其适用于治疗痴呆

[0178] ●包含式(I)化合物的组合,其适用于治疗急性脑损伤,例如脑创伤、中风、缺氧

[0179] ●包含式(I)化合物的组合,其适合用作麻醉剂。

[0180] 这些组合及其用途在下文更详细说明。在各种情况中,术语“AMPA受体拮抗剂”是指式(I)定义的化合物。优选AMPA受体拮抗剂是实施例中确定的化合物。

[0181] 用于治疗神经病学障碍的包含抗癫痫药的组合

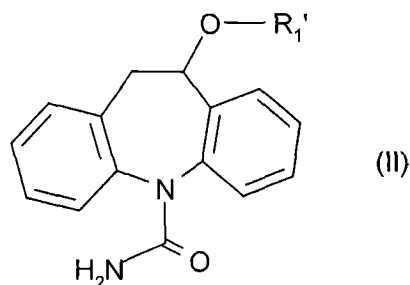
[0182] 本发明还涉及适用于治疗神经病学障碍,特别是癫痫的组合。癫痫的特征在于大脑神经元异常放电并且典型地出现不同类型的发作。20至30%的癫痫患者对目前的治疗有抵抗。

[0183] 令人惊奇的是,包含两种抗癫痫药的组合的作用大于组合的抗癫痫药的相加作用,所述的抗癫痫药选自巴比妥类及其衍生物、苯并二氮杂草类、酰胺类、乙内酰脲类、琥珀酰亚胺类、丙戊酸和其它脂肪酸衍生物、AMPA拮抗剂和其它抗癫痫药。另外,本发明公开的组合可以用于治疗对仅应用组合之一的单一疗法有抵抗的癫痫。

[0184] 因此,发明涉及组合,例如组合制剂或药物组合物,其包含两种抗癫痫药和任选至少一种可药用载体,它们同时、分别或顺序应用,所述的抗癫痫药选自巴比妥类及其衍生物、苯并二氮杂草类、酰胺类、乙内酰脲类、琥珀酰亚胺类、丙戊酸和其它脂肪酸衍生物、AMPA拮抗剂和其它抗癫痫药,其中活性成分在各种情况中以游离形式或可药用盐形式存在。

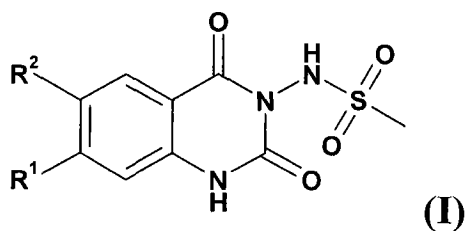
[0185] 本文所用的术语“巴比妥类及其衍生物”包括但不限于苯巴比妥、戊巴比妥、mepobarbital和扑米酮。本文所用的术语“苯并二氮杂草类”包括但不限于氯硝西洋、氯巴占、地西洋和劳拉西洋。本文所用的术语“酰胺类”包括但不限于卡马西平、奥卡西平、10-羟基-10,11-二氢卡马西平和式(II)化合物

[0186]



[0187] 其中  $R_1'$  代表  $C_1-C_3$  烷基羰基。本文所用的术语“乙内酰脲类”包括但不限于苯妥英。本文所用的术语“琥珀酰亚胺类”包括但不限于乙琥胺、苯琥胺和甲琥胺。本文所用的术语“丙戊酸和其它脂肪酸衍生物”包括但不限于丙戊酸钠盐、噻加宾盐酸盐一水合物和氨己烯酸。本文所用的术语“其它抗癫痫药”包括但不限于左乙拉西坦、拉莫三嗪、加巴喷丁、舒噻美、非尔氨酯、EP 114 347 公开的 1,2,3-1H-三唑,特别是 WO 99/28320 公开的卢非酰胺 [1-(2,6-二氟-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸酰胺] 和 2-芳基-8-氧代二氢嘌呤。本文所用的术语“AMPA-拮抗剂”包括但不限于式 I 的 1H-喹唑啉-2,4-二酮及其盐

[0188]



[0189] 其中  $R^1$  和  $R^2$  如以上定义；CX 691、EGIS 8332 (7-乙酰基-5-(4-氨基苯基)-8,9-二氢-8-甲基-7H-1,3-间二氧杂环戊烯并[4,5-h][2,3]苯并二氮杂草-8-腈)、GYKI 47261 (4-(8-氯-2-甲基-11H-咪唑[1,2-c][2,3]苯并二氮杂草-6-基)苯胺)、伊仑帕奈 (BIIR 561；N,N-二甲基-2-[2-(3-苯基-1,2,4-咪唑-5-基)苯氧基]乙胺)、KRP 199 (7-[4-[[[(4-羧基苯基)氨基]羰基]氧基]甲基]-1H-咪唑-1-基]-3,4-二氢-3-氧代-6-(三氟甲基)-2-喹啉甲酸)、NS 1209 (2-[[[5-[4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯基]-1,2,6,7,8,9-六氢-8-甲基-2-氧代-3H-吡咯并[3,2-h]异喹啉-3-亚基]氨基]氧基]-4-羟基丁酸一钠盐,例如如 W098/14447 中描述的制备)、托吡酯 (TOPAMAX, 2,3:4,5-二-O-(1-甲基亚乙基)- $\beta$ -D-吡喃果糖氨基磺酸酯,例如如 US 535475 中描述的制备)、他仑帕奈 ((R)-7-乙酰基-5-(4-氨基苯基)-8,9-二氢-8-甲基-7H-1,3-间二氧杂环戊烯并[4,5-h][2,3]苯并二氮杂草,例如如 EP 492485 中描述的制备以及 1,2,3,4-四氢-7-硝基-2,3-二氧化-5-喹啉基)甲基]氨基]甲基]膦酸脱水物)。

[0190] 苯巴比妥可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Luminal<sup>TM</sup>。扑米酮可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Mylepsinum<sup>TM</sup>。氯硝西洋可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Anteplepsin<sup>TM</sup>。地西洋可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Diazepam Desitin<sup>TM</sup>。劳拉西洋可以例如以市售的形式施用,例如商标为例如商标 Tavor<sup>TM</sup>。卡马西平可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Tegretal<sup>TM</sup> 或 Tegretol<sup>TM</sup>。奥卡西平可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Trileptal<sup>TM</sup>。奥卡西平是文献中众所周知的 [参见例如 Schuetz H. 等人, Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]。例如 US 5,753,646 中描述了式 II 化合物 (其中  $R_1'$  是  $C_1$ - $C_3$  烷基羰基) 及其可药用盐的制备。如 US 3,637,661 中公开的制备 10-羟基-10,11-二氢卡马西平。10-羟基-10,11-二氢卡马西平可以例如以 US 6,316,417 中描述的形式施用。苯妥英可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Epanutin<sup>TM</sup>。乙琥胺可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Suxinutin<sup>TM</sup>。甲琥胺可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Petinutin<sup>TM</sup>。丙戊酸钠盐可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Leptilan<sup>TM</sup>。噻加宾盐酸盐一水合物可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Gabitril<sup>TM</sup>。氨己烯酸可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Sabril<sup>TM</sup>。左乙拉西坦可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Keppra<sup>TM</sup>。拉莫三嗪可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Lamictal<sup>TM</sup>。加巴喷丁可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Neurontin<sup>TM</sup>。舒噻美可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Ospolot<sup>TM</sup>。非尔氨酯可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Taloxa<sup>TM</sup>。托吡酯可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Topamax<sup>TM</sup>。EP 114 347 公开的 1,2,3-1H-三唑可以例如以 US 6,455,556 中描述的形式施用。WO 99/28320 公开的 2-芳基-8-氧代二氢嘌呤可以例如以 WO 99/28320 中描述的形式施用。式 (I) 化合物及其生产方法以及其药物组合物是已知的,例如从 W098/17672 已知。

[0191] 由代号、通用名或商品名所确定的活性成分的结构可以从标准著作“The Merck Index(默克索引)”的现行版本或者从数据库(例如 PatentsInternational(例如 IMS World Publications))中获知。其相应内容并入本文作为参考。任何本领域技术人员完全能够确定这些活性成分并且基于这些参考文献同样能够制备并且在体外和体内标准试验模型中试验药物的适应症和性质。

[0192] 本文所用的术语“组合制剂”特别是定义了“各部分的药盒”,它是指上面所定义的第一种和第二种活性成分可以被独立施用或者可以用具有不同量成分的不同的固定组合来进行施用,即可以同时施用或者在不同的时间点施用。然后,该各部分的药盒可以例如被同时施用或者按顺序交错施用,即可以在不同的时间点并且以相等或不等的时间间隔将各部分的药盒的任何部分进行施用。所选择的时间间隔十分优选为各部分的组合应用对所治疗疾病的作用高于仅应用这些活性成分中任何一种时获得的作用。在组合制剂中被施用的活性成分 1 与活性成分 2 的总量的比例可以不同,例如为了与所治疗患者亚群的需要相一致或者与由于患者的年龄、性别、体重等而具有不同需求的各患者的需求相一致。优选有至少一种有益作用,例如,第一种和第二种活性成分作用的相互增强,特别是协同作用,例如高于相加作用,另外的有利作用,副作用低,在第一种和第二种活性成分中的一种或二者的非有效剂量下可以获得组合治疗作用,并且特别是在第一种和第二种活性成分之间具有强烈的协同作用。

[0193] 应当理解的是,在方法的讨论中,在涉及活性成分时还包括其可药用盐。例如,如果这些活性成分具有至少一个碱性中心,则它们可以形成酸加成盐。如果需要的话,还可以形成具有另外存在的碱性中心的相应的酸加成盐。具有酸性基团(例如 COOH)的活性成分也可以与碱形成盐。活性成分或其可药用盐也可以以水合物的形式应用或者可以包括结晶用的其它溶剂。

[0194] 包含两种抗癫痫药的药物组合在下文中指的是本发明组合,所述的抗癫痫药选自巴比妥类及其衍生物、苯并二氮杂卓类、酰胺类、乙内酰脲类、琥珀酰亚胺类、丙戊酸和其它脂肪酸衍生物、AMPA 拮抗剂和其它抗癫痫药,其中活性成分以游离形式存在,或者如果存在至少一个盐形成基团,活性成分以可药用盐形式存在。

[0195] 令人惊奇的是,与仅应用在本发明组合中应用的药物活性成分之一的单一疗法相比,施用本发明组合产生有益的(特别是协同)治疗作用或其它令人惊奇的有益作用(例如副作用低)。

[0196] 本发明组合的药理学活性可以例如在已知的临床前研究(例如听源性癫痫发作试验或实施例中描述的方法)得到证实。

[0197] 本发明组合的药理学活性可以例如在临床研究中证明。此类临床研究优选对癫痫患者进行随机化、双盲临床研究。特别是该研究证明了本发明组合的活性成分的协同作用。通过这些研究结果或研究设计中对于本领域技术人员已知的变化直接测定对于癫痫的有益作用。特别是本研究适合与应用活性成分和本发明组合的单一疗法比较作用。

[0198] 另外的益处是可以应用更低剂量的本发明组合的活性成分,例如,所需剂量不仅常常更小,而且应用频率更少,或为了降低副作用的发生率而应用。这满足了治疗患者的希望和需要。特别是本发明组合可以用于治疗对单一疗法有抵抗的癫痫。

[0199] 特别优选的是包含两种抗癫痫药活性成分的本发明组合,其中第一种抗癫痫药

选自酰胺类,特别是卡马西平、奥卡西平、10-羟基-10,11-二氢卡马西平、式 II 化合物(其中  $R_1'$  代表乙酰基氧基)、噻加宾盐酸盐一水合物、苯巴比妥、左乙拉西坦、普加巴林、brivaracetam 和拉莫三嗪,并且第二种抗癫痫药是 AMPA 拮抗剂。

[0200] 本发明的目的之一是提供药物组合物,该药物组合物包含抗癫痫的联合治疗有效量的至少两种抗癫痫药或其可药用盐以及至少一种可药用载体。在该组合物中,第一种或第二种活性成分可以一起、一个接着一个或分别在一个组合单位剂型或两个分别的单位剂型施用。该单位剂型也可以是固定组合。

[0201] 本发明药物组合物可以用本身已知的方法制备,并且适合用于包括人在内哺乳动物(温血动物)的肠内施用(例如口服或直肠施用)和非肠道施用,其包含治疗有效量的至少一种单独的或与一种或多种可药用载体组合的药理学活性成分,其特别适合肠内或非肠道应用。本发明剂型的优选施用途径是口服。

[0202] 新药物组合物包含例如约 10%至约 100%(优选约 20%至约 60%)的活性成分。用于组合治疗中肠内或非肠道施用的药物制剂是例如那些单位剂型,例如糖包衣片剂、片剂、胶囊剂或栓剂,以及另外的安瓿。如果没有另外说明,这些制剂用本身已知的方法制备,例如借助常规混合、制粒、糖包衣、溶解或冻干方法。应当意识到,因为可以通过施用多个剂量单位来获得所必需的有数量,所以在各剂型的各个剂量中所包含的活性成分或活性成分混合物的单位含量本身不一定组成有数量。

[0203] 在制备口服剂型的组合物时,可以应用任何常用的药用介质,例如水、二醇类、油类或醇类;或在口服固体制剂例如散剂、胶囊剂和片剂的情况中可以应用载体例如淀粉、糖类、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为其易于施用,所以片剂和胶囊剂代表了最有利的口服剂量单位形式,在这些情况中,显然应用固体药用载体。

[0204] 另外,本发明涉及本发明组合在制备用于治疗癫痫的药物中的用途。

[0205] 另外,本发明提供了治疗患有癫痫的温血动物的方法,该方法包括以联合治疗癫痫有效量给动物施用本发明组合并且其中化合物还可以以其可药用盐形式存在。

[0206] 另外,本发明提供了包含活性成分本发明组合以及在治疗癫痫中同时、分别或顺序应用的说明书的商业包装。

[0207] 特别的是,本发明组合中每种活性成分的治疗有效量可以同时或顺序并且以任何顺序施用,组分可以分别或作为固定组合施用。例如,治疗本发明疾病的方法可以包括 (i) 施用游离或可药用盐形式的第一种活性成分,以及 (ii) 施用游离或可药用盐形式的第二种活性成分,可以同时或顺序并且以任何顺序施用,以联合治疗有效量施用,优选以协同作用有效量施用,例如以与本文描述的量相应的日剂量施用。本发明组合的单个活性成分可以在治疗过程中不同时间分别施用,或以分开的或单个组合形式同时施用。另外,术语施用还包括应用能在体内转化为活性成分的活性成分前药。因此,本发明可以理解为包括所有此类同时或交替治疗的方案并且术语“施用”可以相应地被解释。

[0208] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明组合用于治疗对单一疗法有抵抗的癫痫。

[0209] 在本发明组合中应用的每种活性成分的有效剂量取决于所用的特别化合物或药物组合物、施用方式、所治疗病症的严重程度而不同。因此,本发明组合的剂量方案根据许多因素来进行选择,包括施用途径以及患者的肾和肝功能。普通的主治医师、临床医师或兽

医可以容易地确定并且开出预防、对抗或阻止病症进程所需的有效量的单一活性成分。获得活性成分位于产生功效而不会产生毒性范围内的浓度的最佳精度需要基于目标部位对活性成分利用度的动力学的方案。其包括要考虑活性成分的分布、平衡 和消除。

[0210] 当本发明组合中应用的组合伴侣以市售单药的形式应用时,如果本文没有另外提及,其剂量和施用方式可以根据各自市售药物的包装盒传单提供的信息施用,以产生本文描述的有益作用。特别的是

[0211] 苯巴比妥可以以总日剂量约 1 至约 3mg/kg 体重给成年患者施用,以总日剂量约 3 至约 4mg/kg 体重,分成两个独立单位给儿科患者施用。

[0212] 扑米酮可以以总日剂量 0.75 至约 1.5g 给成年患者和至少 9 岁儿童施药。

[0213] 氯硝西洋可以以总日剂量约 3 至约 8mg 给成年患者施用,以总日剂量 0.5 至 3mg,分成三或四个独立单位给儿科患者施用。

[0214] 地西洋可以以总日剂量约 5 至约 10mg 给成年患者施用,以总日剂量 5 至 10mg 给儿科患者施用。

[0215] 劳拉西洋可以以总日剂量约 0.044mg/kg 体重至约 0.05mg/kg 体重给成年患者施用。

[0216] 卡马西平可以以总日剂量约 600 至约 2000mg 给成年患者施用,以总日剂量约 400 至约 600mg 给大于 6 岁的儿科患者施用。

[0217] 奥卡西平可以以总日剂量约 600 至约 2400mg 给成年患者施用,以总日剂量约 30 至约 46mg/kg 体重给儿科患者施用。

[0218] 苯妥英可以以总日剂量约 100 至约 300mg 给成年患者施用,以总日剂量约 100 至约 200mg 给儿科患者施用。

[0219] 乙琥胺可以以总日剂量约 15mg/kg 体重给成年患者施用,以总日剂量约 20mg/kg 体重给儿科患者施用。

[0220] 丙戊酸钠盐可以以总日剂量约 20mg/kg 体重给成年患者施用,以总日剂量约 30mg/kg 体重给儿科患者施用。

[0221] 噻加宾盐酸盐一水合物可以以总日剂量约 15mg 至约 70mg 给成年患者施用。

[0222] 氨己烯酸可以以总日剂量约 2g 至约 3g 给成年患者施用。

[0223] 左乙拉西坦可以以总日剂量约 1000mg 至约 3000mg 给大于 16 岁患者施用。

[0224] 拉莫三嗪可以以总日剂量约 100 至约 200mg 给大于 12 岁患者施用。

[0225] 加巴喷丁可以以总日剂量约 900mg 至约 2400mg 给患者施用。

[0226] 舒噻美可以以总日剂量约 5 至约 10mg/kg 体重给患者施用。

[0227] 非尔氨酯可以以总日剂量约 2400mg 至约 3600mg 给大于 14 岁患者施用。

[0228] 托吡酯可以以总日剂量约 250mg 至约 500mg 给成年患者施用。

[0229] 用于情感和注意力障碍的组合

[0230] 本发明还涉及适合用于治疗神经病学 / 精神病学障碍,特别是情感和注意力障碍的组合。

[0231] 令人惊奇的是,包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的化合物的组合的作用比组合药物的相加作用更大:锂、丙戊酸钠盐、常规的抗精神病药、非典型抗精神病药、拉莫三嗪、哌甲酯、抗抑郁药和抗癫痫药。另外,本文公开的组合可以用于治疗对仅

应用组合伴侣之一的单一疗法有抵抗的情感和注意力障碍。

[0232] 因此,本发明涉及例如组合制剂或药物组合物的组合,其包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的化合物以及任选至少一种可药用载体:锂、丙戊酸钠盐、常规的抗精神病药、非典型抗精神病药、拉莫三嗪、哌甲酯、抗抑郁药和抗癫痫药,其中活性成分在各种情况中以游离形式或可药用盐形式存在;其同时、分别或顺序应用。

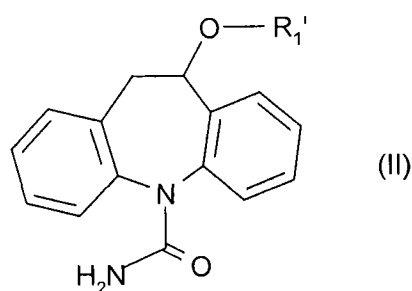
[0233] 本文所用的术语“情感和注意力障碍”包括但不限于双相精神障碍,例如躁狂-抑郁精神病、伴有或不伴有精神病特征的躁狂、注意力缺陷多动症 (ADHD) 和其它注意力障碍,例如孤独症以及特征在于回避社交的行为状态,例如阴性症状。

[0234] 本文所用的术语“锂”包括但不限于乙酸锂、碳酸锂、氯化锂、柠檬酸锂和硫酸锂。本文所用的术语“常规的抗精神病药”包括但不限于氟哌啶醇和氟奋乃静。本文所用的术语“非典型抗精神病药”包括但不限于奥氮平、喹硫平和利培酮。本文所用的术语“抗抑郁药”包括但不限于三环抗抑郁药、选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂 (SSRI) 或选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂 (SNRI)。适用于本发明的三环抗抑郁药特别选自阿米替林、布替林、氯米帕明、地昔帕明、二苯西平、度硫平、多塞平、丙米嗪、去甲替林、奥匹哌醇、普罗替林、曲米帕明、马普替林、米安色林和米氮平。适用于本发明的 SSRI 特别选自氟西汀、氟伏沙明、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰和依他普仑,并且 SNRI 选自文拉法辛和度洛西汀。

[0235] 本文所用的术语“抗癫痫药”包括但不限于巴比妥类及其衍生物、苯并二氮杂萘类、酰胺类、乙内酰脲类、琥珀酰亚胺类、丙戊酸和其它脂肪酸衍生物、AMPA 拮抗剂以及其它抗癫痫药,其中活性成分在各种情况中以游离形式或可药用盐形式存在,以及任选至少一种可药用载体;其同时、分别或顺序应用。

[0236] 本文所用的术语“巴比妥类及其衍生物”包括但不限于苯巴比妥、戊巴比妥、mepobarbital 和扑米酮。本文所用的术语“苯并二氮杂萘类”包括但不限于氯硝西泮、地西泮和劳拉西泮。本文所用的术语“酰胺类”包括但不限于卡马西平、奥卡西平、10-羟基-10,11-二氢卡马西平和式 (II) 化合物

[0237]



[0238] 其中  $R_1'$  代表  $C_1$ - $C_3$  烷基羰基。本文所用的术语“乙内酰脲类”包括但不限于苯妥英。本文所用的术语“琥珀酰亚胺类”包括但不限于乙琥珀胺、苯琥珀胺和甲琥珀胺。本文所用的术语“丙戊酸和其它脂肪酸衍生物”包括但不限于丙戊酸钠盐、噻加宾盐酸盐一水合物和氨基己烯酸。本文所用的术语“其它抗癫痫药”包括但不限于左乙拉西坦、拉莫三嗪、加巴喷丁、舒噻美、非尔氨酯、EP 114 347 中公开的 1,2,3-1H-三唑,特别是 WO 99/28320 中公开的卢非酰胺 [1-(2,6-二氟-苄基)-1H-[1,2,3] 三唑-4-羧酸酰胺] 和 2-芳基-8-氧代二氢嘌呤。。

[0239] 乙酸锂可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Quilonorm™。碳酸锂可以例如

以市售的形式施用,例如商标为 Eskalith™。柠檬酸锂可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Litarex™。硫酸锂可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Lithium-Duriles™,或例如通过透皮释放施用 (US6, 375, 990)。丙戊酸钠盐可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Divalproex Sodium™。氟哌啶醇可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Haloperidol STADA™。奥氮平可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Zyprexa™。利培酮可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Risperdal™。喹硫平可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Seroquel™。氟奋乃静可以例如以市售的二盐酸盐形式施用,例如商标为 Prolixin™。拉莫三嗪可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Lamictal™。氟西汀可以例如以市售的盐酸盐形式施用,例如商标为 Prozac™。帕罗西汀可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Paxil™。哌甲酯可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Ritalin™。

[0240] 在美国,哌甲酯是最常用的用于儿童亲精神处方药,主要用于治疗诊断为注意力缺陷障碍 (ADD) 和注意力缺陷多动症 (ADHD) 的儿童,因此,它应用广泛。哌甲酯在美国专利 No. 2, 838, 519 和 2, 957, 880 中有描述。美国专利 No. 5, 922, 736、5, 908, 850、5, 773, 478、6, 113, 879 描述了施用 d- 苏式哌甲酯治疗神经系统障碍。美国专利 No. 6, 100, 401、6, 121, 453 和 6, 162, 919 描述了充分制备单一对映异构体 d- 苏式哌甲酯的方法。美国专利 No. 5, 874, 090 和 5, 837, 284 描述了哌甲酯的缓释制剂。所有这些引用并入本文作为参考。

[0241] 托吡酯可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Topamax™。式 I 化合物及其制备方法和其药物组合物是已知的,例如从 WO 98/17672 已知。

[0242] 由代号、通用名或商品名所确定的活性成分的结构及其制备可以从标准著作“*The Merck Index* (默克索引)”的现行版本 (例如 M. J. O'Neil 等人编, ‘*The Merck Index*’, 第 13 版, Merck Research Laboratories, 2001) 或者从数据库 (例如 *Patents International* (例如 *IMS World Publications*)) 中获知。其相应内容并入本文作为参考。任何本领域技术人员完全能够确定这些活性成分并且基于这些参考文献同样能够制备并且在体外和体内标准试验模型中试验药物的适应症和性质。

[0243] 本文所用的术语“组合制剂”特别是定义了“各部分的药盒”,它是指上面所定义的第一种和第二种活性成分可以被独立施用或者可以用具有不同量成分的不同的固定组合来进行施用,即可以同时施用或者在不同的时间点施用。然后,该各部分的药盒可以例如被同时施用或者按顺序交错施用,即可以在不同的时间点并且以相等或不等的时间间隔将各部分的药盒的任何部分进行施用。所选择的时间间隔十分优选为各部分的组合应用对所治疗疾病的作用高于仅应用这些活性成分中任何一种时获得的作用。在组合制剂中被施用的活性成分 1 与活性成分 2 的总量的比例可以不同,例如为了与所治疗患者亚群的需要相一致或者与由于患者的年龄、性别、体重等而具有不同需求的各患者的需求相一致。优选有至少一种有益作用,例如,第一种和第二种活性成分作用的相互增强,特别是协同作用,例如高于相加作用,另外的有利作用,副作用低,在第一种和第二种活性成分中的一种或二者的非有效剂量下可以获得组合治疗作用,并且特别是在第一种和第二种活性成分之间具有强烈的协同作用。

[0244] 应当理解的是,在方法的讨论中,在涉及活性成分时还包括其可药用盐。例如,如果这些活性成分具有至少一个碱性中心,则它们可以形成酸加成盐。如果需要的话,还可以

形成具有另外存在的碱性中心的相应的酸加成盐。具有酸性基团（例如 COOH）的活性成分也可以与碱形成盐。活性成分或其可药用盐也可以以水合物的形式应用或者可以包括结晶用的其它溶剂。

[0245] 包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的化合物的药物组合在下文指的是本发明组合：锂、丙戊酸钠盐、常规的抗精神病药、非典型抗精神病药、拉莫三嗪、哌甲酯、抗抑郁药和抗癫痫药，其中活性成分在各种情况中以游离形式存在，或者如果存在至少一个盐形成基团，活性成分以可药用盐形式存在。

[0246] 令人惊奇的是，与仅应用在本发明组合中应用的药物活性成分之一的单一疗法相比，施用本发明组合产生有益的（特别是协同）治疗作用或其它令人惊奇的有益作用（例如副作用低）。

[0247] 本发明组合在治疗情感障碍中的活性可以在例如适合检测药物逆转精神性运动刺激作用的临床前研究中得到证实。

[0248] 试验 1：NMDA- 拮抗剂诱导的运动：

[0249] 应用雄性大鼠。原则上形成 8 个治疗组：

[0250] 1) 用 AMPA 受体拮抗剂，然后用溶剂 2 和溶剂 3，以研究 AMPA 受体拮抗剂对运动活性的影响。

[0251] 2) 用溶剂 1、组合伴侣和溶剂 3，以研究组合伴侣对运动活性的影响。

[0252] 3) 用溶剂 1、溶剂 2，然后用竞争性 NMDA 受体拮抗剂 (S)-2-氨基-3-(2'-氯-5-磷酸基甲基-联苯-3-基)-丙酸，在下文被称为 SDZ 220-581 (10mg/kg)，以研究高运动活性的诱导作用。

[0253] 4) 用 AMPA 受体拮抗剂，然后用溶剂 2 和 SDZ 220-581。

[0254] 5) 用溶剂 1，然后用组合伴侣和 SDZ 220-581。

[0255] 6) 用本发明组合（每种活性成分的剂量接近阈值剂量），然后用溶剂 3。

[0256] 7) 用本发明组合（每种活性成分的剂量接近阈值剂量），然后用 SDZ220-581 (10mg/kg)。

[0257] 8) 用溶剂 1-溶剂 2-溶剂 3。

[0258] 将大鼠随机分配到这些预处理组 (n = 10/ 剂量组) 中。在施用 SDZ220-581 前 15 分钟，将药物皮下 (s. c.) 施用。在动物接受 SDZ 220-581 之后，立即对其进行为期 60 分钟的活性监测。历经最初 30 分钟分析运动活性。

[0259] 应用影像跟踪系统记录运动。使动物处于正常的 12/12 小时日-夜循环中，在 06:00H 开始光照。在 07:00H 至 15:00H 之间在光线昏暗的房间中进行实验。将动物放置到由灰色的聚氯乙烯塑料制成的圆台（直径为 42cm，高 32cm）上。

[0260] 试验 2：NMDA- 通道阻断剂诱导的头部摇摆和环绕：

[0261] 应用成年雄性大鼠。将动物随机分配到下面的治疗组 (n = 10/ 组)：

[0262] 1) 用 AMPA 受体拮抗剂 (t = -15 分钟)，然后用溶剂 2 (t = -15 分钟) 和溶剂 3 (t = 0 分钟)，以研究单独用 AMPA 受体拮抗剂能否诱导头部摇摆和环绕。

[0263] 2) 用溶剂 1 (t = -15 分钟)、组合伴侣 (t = -15 分钟) 和溶剂 3 (t = 0 分钟)，以研究单独用组合伴侣能否诱导头部摇摆和环绕。

[0264] 3) 用溶剂 1 (t = -15 分钟)、溶剂 2 (t = -15 分钟)，然后用苯环利定 (PCP；NMDA

通道阻断剂,剂量为 3 和 10mg/kg,  $t = 0$  分钟),以诱导环绕和头部摇摆。

[0265] 4) 用 AMPA 受体拮抗剂 ( $t = -15$  分钟),然后用溶剂 2( $t = -15$  分钟)和 PCP( $t = 0$  分钟)。

[0266] 5) 用溶剂 1( $t = -15$  分钟),然后用组合伴侣 ( $t = -15$  分钟)和 PCP( $t = 0$  分钟)。

[0267] 6) 用本发明组合(每种活性成分的剂量接近阈值剂量( $t = -15$  分钟)),然后用溶剂 3( $t = 0$  分钟)。

[0268] 7) 用本发明组合(每种活性成分的剂量接近阈值剂量( $t = -15$  分钟)),然后用 PCP(3 和 10mg/kg,  $t = 0$  分钟)。

[0269] 8) 用溶剂 1( $t = -15$  分钟)、溶剂 2( $t = -15$  分钟)、溶剂 3( $t = 0$  分钟)。

[0270] 以 1mL/kg 的注射体积皮下施用本发明组合( $t = -15$  分钟)和 PCP( $t = 0$  分钟)。由对动物的预处理情况不知情的观察者对视频记录的 PCP 施用后 0-30 分钟内动物的行为进行评分。将头部摇摆(头部左右重复摇摆至少 2cm)和环绕(用前爪转圈,而后爪仍然基本保持在初始位置)评定为出现(1)或不出现(0),每隔 5 分钟观察 1 分钟。将各动物的得分加和并且用组的得分来进行统计学分析(具有 Bonferroni 校正的  $t$ -检验)。

[0271] NMDA-拮抗剂诱导的运动响应反映了精神病/躁狂样状态。阻断这种活性表明了抗精神病、抗躁狂活性。另外,头部摇摆和环绕的增强表明行为解除抑制(=抗焦虑/抗抑郁-样)和社会取向(sociotropic)活性。因此,化合物可用于治疗情感障碍(包括双相性精神障碍,例如躁狂-抑郁精神病、极端的精神病状态例如伴有精神病特征的躁狂症以及需要稳定其行为的过度的情绪摇摆)。另外,表明本发明组合可用于 ADHD(注意力缺陷多动症)和其它注意力障碍,例如孤独症以及特征在于回避社交例如消极症状的行为状态。

[0272] 本发明组合的药理学活性可以例如在临床研究中证明。此类临床研究优选对情感和注意力障碍患者进行随机化、双盲临床研究。特别是该研究证明了本发明组合的活性成分的协同作用。通过这些研究结果或研究设计中对于本领域技术人员已知的变化直接测定对于情感和注意力障碍的有益作用。特别是本研究适合与应用活性成分和本发明组合的单一疗法比较作用。

[0273] 另外的益处是可以应用更低剂量的本发明组合的活性成分,例如,所需剂量不仅常常更小,而且应用频率更少,或为了降低副作用的发生率而应用。这满足了治疗患者的希望和需要。特别是本发明组合可以用于治疗对单一疗法有抵抗的情感和注意力障碍。

[0274] 本发明的目的之一是提供药物组合物,该药物组合物包含抗情感和注意力障碍的联合治疗有效量的至少一种 AMPA 受体拮抗剂、至少一种选自下列的化合物以及至少一种可药用载体:锂、丙戊酸钠盐、常规的抗精神病药、非典型抗精神病药、拉莫三嗪、哌甲酯和抗抑郁药。在该组合物中,第一种和第二种活性成分可以一起、一个接着一个或分别在一个组合单位剂型或两个分别的单位剂型施用。该单位剂型也可以是固定组合。

[0275] 本发明药物组合物可以用本身已知的方法制备,并且适合用于包括人在内哺乳动物(温血动物)的肠内施用(例如口服或直肠施用)和非肠道施用,其包含治疗有效量的至少一种单独的或与一种或多种可药用载体组合的药理学活性成分,其特别适合肠内或非肠道应用。本发明剂型的优选施用途径是口服。

[0276] 新药物组合物包含例如约 10%至约 100%(优选约 20%至约 60%)的活性成分。

用于组合治疗中肠内或非肠道施用的药物制剂是例如那些单位剂型,例如糖包衣片剂、片剂、胶囊剂或栓剂,以及另外的安瓿。如果没有另外说明,这些制剂用本身已知的方法制备,例如借助常规混合、制粒、糖包衣、溶解或冻干方法。应当意识到,因为可以通过施用多个剂量单位来获得所必需的有数量,所以在各剂型的各个剂量中所包含的活性成分或活性成分混合物的单位含量本身不一定组成有数量。

[0277] 在制备口服剂型的组合物时,可以应用任何常用的药用介质,例如水、二醇类、油类或醇类;或在口服固体制剂例如散剂、胶囊剂和片剂的情况中可以应用载体例如淀粉、糖类、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为其易于施用,所以片剂和胶囊剂代表了最有利的口服剂量单位形式,在这些情况中,显然应用固体药用载体。

[0278] 另外,本发明涉及本发明组合在制备用于治疗情感和注意力障碍的药物中的用途。

[0279] 另外,本发明提供了治疗患有情感和注意力障碍的温血动物的方法,该方法包括以联合治疗情感和注意力障碍有效量给动物施用本发明组合并且其中化合物还可以以其可药用盐形式存在。

[0280] 另外,本发明提供了包含活性成分本发明组合以及在治疗情感和注意力障碍中同时、分别或顺序应用的说明书的商业包装。

[0281] 特别的是,本发明组合中每种活性成分的治疗有效量可以同时或顺序并且以任何顺序施用,组分可以分别或作为固定组合施用。例如,治疗本发明情感和注意力障碍的方法可以包括(i)施用游离或可药用盐形式的第一种活性成分,以及(ii)施用游离或可药用盐形式的第二种活性成分,可以同时或顺序并且以任何顺序施用,以联合治疗有效量施用,优选以协同作用有效量施用,例如以与本文描述的量相应的日剂量施用。本发明组合的单个活性成分可以在治疗过程中不同时间分别施用,或以分开的或单个组合形式同时施用。另外,术语施用还包括应用能在体内转化为活性成分的活性成分前药。因此,本发明可以理解为包括所有此类同时或交替治疗的方案并且术语“施用”可以相应地被解释。

[0282] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明组合用于治疗对单一疗法有抵抗的情感和注意力障碍。

[0283] 在本发明组合中应用的每种活性成分的有效剂量取决于所用的特别化合物或药物组合物、施用方式、所治疗病症的严重程度而不同。因此,本发明组合的剂量方案根据许多因素来进行选择,包括施用途径以及患者的肾和肝功能。普通的主治医师、临床医师或兽医可以容易地确定并且开出预防、对抗或阻止病症进程所需的有效量的单一活性成分。获得活性成分位于产生功效而不会产生毒性范围内的浓度的最佳精度需要基于目标部位对活性成分利用度的动力学的方案。其包括要考虑活性成分的分布、平衡和消除。

[0284] 当本发明组合中应用的组合伴侣以市售单药的形式应用时,如果本文没有另外提及,其剂量和施用方式可以根据各自市售药物的包装盒传单提供的信息施用,以产生本文描述的有益作用。特别的是

[0285] 托吡酯可以以总日剂量约 250mg 至约 500mg 给成年患者施用。

[0286] 氟哌啶醇可以以总日剂量约 2.5mg 至约 30mg 给患者施用。

[0287] 锂可以以总日剂量约 0.5mg 至约 2mg 给患者施用。

[0288] 奥氮平可以以总日剂量约 2.5mg 至约 20mg 给患者施用。

[0289] 喹硫平可以以总日剂量约 500mg 至约 600mg 给患者施用。

[0290] 利培酮可以以总日剂量约 2mg 至约 6mg 给患者施用。

[0291] 丙戊酸钠盐可以以总日剂量约 2000mg 至约 3000mg 给患者施用。

[0292] 阿米替林可以以总日剂量约 30mg 至约 300mg 给患者施用。

[0293] 氯米帕明可以以总日剂量约 30mg 至约 150mg 给患者施用。

[0294] 地昔帕明可以以总日剂量约 25mg 至约 200mg 给患者施用。

[0295] {[ (7-硝基-2,3-二氧化-1,2,3,4-四氢-喹啉-5-基甲基)-氨基]-甲基}-膦酸可以以总日剂量约 60mg 至约 400mg 给患者施用。

[0296] 用于焦虑的组合

[0297] 本发明还涉及适合用于治疗神经病学 / 精神病学障碍,特别是焦虑症或伴有潜在的焦虑症状学的其它精神病学障碍的组合。

[0298] 令人惊奇的是,包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的化合物的组合的作用比组合药物的相加作用更大:苯并二氮杂䓬类、选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂 (SSRI)、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂 (SNRI)、丁螺环酮和普加巴林。另外,本文公开的组合可以用于治疗用对仅应用组合伴侣之一的单一疗法有抵抗的焦虑症或伴有潜在的焦虑症状学的其它精神病学障碍。

[0299] 因此,本发明涉及例如组合制剂或药物组合物的组合,其包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的化合物以及任选至少一种可药用载体:苯并二氮杂䓬类、SSRI、SNRI、丁螺环酮和普加巴林,其中活性成分在各种情况中以游离形式或可药用盐形式存在;其同时、分别或顺序应用。

[0300] 本文所用的术语“焦虑或伴有潜在的焦虑症状学的其它精神病学障碍”包括但不限于焦虑症,例如广泛性焦虑症、社交焦虑症、创伤后精神紧张性障碍、强迫症、恐慌和停止应用精神振奋药或吸入具有滥用性的其它亲精神药物后发生的焦虑。

[0301] 适用于本发明的 SSRI 特别选自氟西汀、氟伏沙明、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰和依他普仑。

[0302] 适用于本发明的 SNRI 特别选自文拉法辛和度洛西汀。

[0303] 本文所用的术语“苯并二氮杂䓬类”包括但不限于氯硝西洋、地西洋和劳拉西洋。

[0304] 丁螺环酮可以例如以市售的游离形式或盐(例如盐酸盐)形式施用,例如商标为 Anxut™、Buspar™ 或 Bespar™。其可以例如如 US 3,717,634 中描述的制备和施用。托吡酯可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Topamax™。式 I 化合物及其制备方法和包含其的药物组合物是已知的,例如从 WO 98/17672 已知。氟西汀可以例如以市售的盐酸盐形式施用,例如商标为 Prozac™。其可以如 CA 2002182 中描述的制备和施用。帕罗西汀((3S,4R)-3-[(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基氧基)甲基]-4-(4-氟苯基)哌啶)可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Paxil™。其可以如 US 3,912,743 中描述的制备和施用。舍曲林可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Zoloft™。其可以如 US 4,536,518 中描述的制备和施用。氯硝西洋可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Anteplepsin™。地西洋可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Diazepam Desitin™。劳拉西洋可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Tavor™。西酞普兰可以例如以市售的游离形式或盐(例如氢溴酸

盐)形式施用,例如商标为 Cipramil™。依他普仑可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Ciprallex™。其可以如 AU 623144 中描述的制备和施用。文拉法辛可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Trevilor™。度洛西汀可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Cymbalta™。其可以如 CA 1302421 中描述的制备和施用。

[0305] 由代号、通用名或商品名所确定的活性成分的结构可以从标准著作“The Merck Index(默克索引)”的现行版本或者从数据库(例如 PatentsInternational(例如 IMS World Publications))中获知。其相应内容并入本文作为参考。任何本领域技术人员完全能够确定这些活性成分并且基于这些参考文献同样能够制备并且在体外和体内标准试验模型中试验药物的适应症和性质。

[0306] 本文所用的术语“组合制剂”特别是定义了“各部分的药盒”,它是指上面所定义的第一种和第二种活性成分可以被独立施用或者可以用具有不同量成分的不同的固定组合来进行施用,即可以同时施用或者在不同的时间点施用。然后,该各部分的药盒可以例如被同时施用或者按顺序交错施用,即可以在不同的时间点并且以相等或不等的时间间隔将各部分的药盒的任何部分进行施用。所选择的时间间隔十分优选为各部分的组合应用对所治疗疾病的作用高于仅应用这些活性成分中任何一种时获得的作用。在组合制剂中被施用的活性成分 1 与活性成分 2 的总量的比例可以不同,例如为了与所治疗患者亚群的需要相一致或者与由于患者的年龄、性别、体重等而具有不同需求的各患者的需求相一致。优选有至少一种有益作用,例如,第一种和第二种活性成分作用的相互增强,特别是协同作用,例如高于相加作用,另外的有利作用,副作用低,在第一种和第二种活性成分中的一种或二者的非有效剂量下可以获得组合治疗作用,并且特别是在第一种和第二种活性成分之间具有强烈的协同作用。

[0307] 应当理解的是,在方法的讨论中,在涉及活性成分时还包括其可药用盐。例如,如果这些活性成分具有至少一个碱性中心,则它们可以形成酸加成盐。如果需要的话,还可以形成具有另外存在的碱性中心的相应的酸加成盐。具有酸性基团(例如 COOH)的活性成分也可以与碱形成盐。活性成分或其可药用盐也可以以水合物的形式应用或者可以包括结晶用的其它溶剂。

[0308] 包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的化合物的药物组合在下文指的是本发明组合:苯并二氮杂䓬类、SSRI、SNRI、丁螺环酮和普加巴林,其中活性成分在各种情况中以游离形式存在,或者如果存在至少一个盐形成基团,活性成分以可药用盐形式存在。

[0309] 令人惊奇的是,与仅应用在本发明组合中应用的药物活性成分之一的单一疗法相比,施用本发明组合产生有益的(特别是协同)治疗作用或其它令人惊奇的有益作用(例如副作用低)。

[0310] 本发明组合在治疗焦虑症状学中的药理学活性在例如已知的临床前研究、例如紧张诱导的体温过高模型中得到证实。

[0311] 以下实例用于说明本发明而非限制本发明的范围。

[0312] 应用雄性小鼠。将处理的动物放在其笼子中 1 小时。该时间间隔可以取决于组合伴侣,因此可以更长或更短。预处理时间后,用直肠探针测量中心体温。随后,将动物放回笼子中并且 15 分钟后重复测量。包括处理在内的第一次直肠测量对动物来说是一种紧张

情况,其导致体温升高。已知的抗焦虑化合物能阻止对第一次测量有响应的中心体温升高。原则上形成 4 个治疗组:

[0313] 1) 用溶剂,然后用溶剂。

[0314] 2) 用溶剂预处理,然后用组合伴侣。

[0315] 3) 用 AMPA 受体拮抗剂,然后用溶剂。

[0316] 4) 用本发明组合(低剂量的每种活性成分)。

[0317] 小鼠随机分布在这些预处理组( $n = 10/\text{剂量组}$ )中。当单独施用,药物以接近阈值的剂量皮下(s. c.)或口服(p. o.)施用。

[0318] 本发明组合的药理学活性可以例如在临床研究中证明。此类临床研究优选对焦虑或伴有潜在的焦虑症状学的其它精神病学障碍患者进行随机化、双盲临床研究。特别是该研究证明了本发明组合的活性成分的协同作用。通过这些研究结果或研究设计中对于本领域技术人员已知的变化直接测定对于焦虑或伴有潜在的焦虑症状学的其它精神病学障碍的有益作用。特别是本研究适合与应用活性成分和本发明组合的单一疗法比较作用。

[0319] 另外的益处是可以应用更低剂量的本发明组合的活性成分,例如,所需剂量不仅常常更小,而且应用频率更少,或为了降低副作用的发生率而应用。这满足了治疗患者的希望和需要。特别是本发明组合可以用于治疗对单一疗法有抵抗的焦虑或伴有潜在的焦虑症状学的其它精神病学障碍。

[0320] 本发明的目的之一是提供药物组合物,该药物组合物包含抗焦虑或伴有潜在的焦虑症状学的其它精神病学障碍的联合治疗有效量的至少一种 AMPA 受体拮抗剂、至少一种选自下列的化合物以及至少一种可药用载体:苯并二氮杂䓬类、选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)、丁螺环酮和普加巴林。在该组合物中,第一种和第二种活性成分可以一起、一个接着一个或分别在一个组合单位剂型或两个分别的单位剂型施用。该单位剂型也可以是固定组合。

[0321] 本发明药物组合物可以用本身已知的方法制备,并且适合于包括人在内哺乳动物(温血动物)的肠内施用(例如口服或直肠施用)和非肠道施用,其包含治疗有效量的至少一种单独的或与一种或多种可药用载体组合的药理学活性成分,其特别适合肠内或非肠道应用。本发明剂型的优选施用途径是口服。

[0322] 新药物组合物包含例如约 10%至约 100%(优选约 20%至约 60%的活性成分。用于组合治疗中肠内或非肠道施用的药物制剂是例如那些单位剂型,例如糖包衣片剂、片剂、胶囊剂或栓剂,以及另外的安瓿。如果没有另外说明,这些制剂用本身已知的方法制备,例如借助常规混合、制粒、糖包衣、溶解或冻干方法。应当意识到,因为可以通过施用多个剂量单位来获得所必需的有效量,所以在各剂型的各个剂量中所包含的活性成分或活性成分混合物的单位含量本身不一定组成有效量。

[0323] 在制备口服剂型的组合物时,可以应用任何常用的药用介质,例如水、二醇类、油类或醇类;或在口服固体制剂例如散剂、胶囊剂和片剂的情况中可以应用载体例如淀粉、糖类、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为其易于施用,所以片剂和胶囊剂代表了最有利的口服剂量单位形式,在这些情况中,显然应用固体药用载体。

[0324] 另外,本发明涉及本发明组合在制备用于治疗焦虑或伴有潜在的焦虑症状学的其它精神病学障碍的药物中的用途。

[0325] 另外,本发明提供了治疗患有在特别的实例中的焦虑的温血动物的方法,该方法包括以联合治疗焦虑或伴有潜在的焦虑症状学的其它精神病学障碍有效量给动物施用本发明组合并且其中化合物还可以以其可药用盐形式存在。

[0326] 另外,本发明提供了包含活性成分本发明组合以及在治疗焦虑或伴有潜在的焦虑症状学的其它精神病学障碍中同时、分别或顺序应用的说明书 的商业包装。

[0327] 特别的是,本发明组合中每种活性成分的治疗有效量可以同时或顺序并且以任何顺序施用,组分可以分别或作为固定组合施用。例如,治疗本发明焦虑或伴有潜在的焦虑症状学的其它精神病学障碍的方法可以包括 (i) 施用游离或可药用盐形式的第一种活性成分,以及 (ii) 施用游离或可药用盐形式的第二种活性成分,可以同时或顺序并且以任何顺序施用,以联合治疗有效量施用,优选以协同作用有效量施用,例如以与本文描述的量相应的日剂量施用。本发明组合的单个活性成分可以在治疗过程中不同时间分别施用,或以分开的或单个组合形式同时施用。另外,术语施用还包括应用能在体内转化为活性成分的活性成分前药。因此,本发明可以理解为包括所有此类同时或交替治疗的方案并且术语“施用”可以相应地被解释。

[0328] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明组合用于治疗对单一疗法有抵抗的焦虑或伴有潜在的焦虑症状学的其它精神病学障碍。

[0329] 在本发明组合中应用的每种活性成分的有效剂量取决于所用的特别化合物或药物组合物、施用方式、所治疗病症的严重程度而不同。因此,本发明组合的剂量方案根据许多因素来进行选择,包括施用途径以及患者的肾和肝功能。普通的主治医师、临床医师或兽医可以容易地确定并且开出预防、对抗或阻止病症进程所需的有效量的单一活性成分。获得活性成分位于产生功效而不会产生毒性范围内的浓度的最佳精度需要基于目标部位对活性成分利用度的动力学的方案。其包括要考虑活性成分的分布、平衡和消除。

[0330] 当本发明组合中应用的组合伴侣以市售单药的形式应用时,如果本文没有另外提及,其剂量和施用方式可以根据各自市售药物的包装盒传单提供的信息施用,以产生本文描述的有益作用。特别的是

[0331] 托吡酯可以以总日剂量约 250mg 至约 500mg 给成年患者施用。

[0332] 丁螺环酮可以以总日剂量约 15mg 至约 60mg 施用。

[0333] 氯硝西洋可以以总日剂量约 3mg 至约 8mg 给成年患者施用,以总日剂量约 0.5mg 至约 3mg,分成三或四个独立单位给儿科患者施用。

[0334] 地西洋可以以总日剂量约 5mg 至约 10mg 给成年患者施用,以总日 剂量约 5mg 至约 10mg 给儿科患者施用。

[0335] 劳拉西洋可以以总日剂量约 0.044mg/kg 体重至约 0.05mg/kg 体重给成年患者施用。

[0336] 西酞普兰可以以总日剂量约 20mg 至约 60mg 施用。

[0337] 帕罗西汀可以以总日剂量约 20mg 至约 50mg 施用。

[0338] 文拉法辛可以以总日剂量约 70mg 至约 150mg 施用。

[0339] {[ (7-硝基-2,3-二氧化-1,2,3,4-四氢-喹啉-5-基甲基)-氨基]-甲基}-膦酸可以以总日剂量约 60mg 至约 400mg 给患者施用。

[0340] 用于近视的组合

[0341] 本发明还涉及适合用于治疗眼部障碍,特别是近视的组合。

[0342] 近视是视觉器官聚焦错误而导致远距离物体看起来模糊。患有近视的人可以容易地读出 Jaeger 视力表(用于近距离读数的表),但是难以读出 Snellen 视力表(用于远距离读数的表)。当眼的物理长度大于光程就发生视力模糊。因此,在快速发育的学龄儿童或青少年中容易发生近视,并且在发育期间进一步发展,这就需要频繁更换眼镜或隐形眼镜。在二十几岁的早期,随着发育的完成,近视通常会停止发展。近视对于男性和女性的影响是相同的,并且近视家族史的人更容易患上近视。通常通过应用能改变视网膜焦点的眼镜或隐形眼镜来补偿近视。另外,还可应用手术方法,其可以改造角膜,从而改变从视网膜前到视网膜的焦点。大多数患有近视的眼睛是完全健康的,但是少部分患近视的人会发展成视网膜变性。

[0343] 令人惊讶的是,包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的化合物的组合的作用比组合药物的相加作用更大:哌仑西平、替仑西平、邻-甲氧基-硅杂-己环铵、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)和 GABA 激动剂。另外,本文公开的组合可以用于治疗对仅应用组合伴侣之一的单一疗法有抵抗的近视。

[0344] 因此,本发明涉及例如组合制剂或药物组合物的组合,其包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的化合物以及任选至少一种可药用载体:哌仑西平、替仑西平、邻-甲氧基-硅杂-己环铵、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)和 GABA 激动剂,其中活性成分在各种情况中以游离形式或可药用盐形式存在;其同时、分别或顺序应用。

[0345] 托吡酯可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Topamax<sup>TM</sup>。式 I 化合物及其制备方法和其药物组合物是已知的,例如从 WO 98/17672 已知。

[0346] 哌仑西平、替仑西平和邻-甲氧基-硅-己环铵可以如 US 5,122,522 中所述的进行应用。

[0347] 本文所用的术语“ $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)和 GABA 激动剂”包括但不限于在 WO 03/032975 中公开的化合物。

[0348] 由代号、通用名或商品名所确定的活性成分的结构可以从标准著作“The Merck Index(默克索引)”的现行版本或者从数据库(例如 PatentsInternational(例如 IMS World Publications))中获知。其相应内容并入本文作为参考。任何本领域技术人员完全能够确定这些活性成分并且基于这些参考文献同样能够制备并且在体外和体内标准试验模型中试验药物的适应症和性质。

[0349] 本文所用的术语“组合制剂”特别是定义了“各部分的药盒”,它是指上面所定义的第一种和第二种活性成分可以被独立施用或者可以用具有不同量成分的不同的固定组合来进行施用,即可以同时施用或者在不同的时间点施用。然后,该各部分的药盒可以例如被同时施用或者按顺序交错施用,即可以在不同的时间点并且以相等或不等的时间间隔将各部分的药盒的任何部分进行施用。所选择的时间间隔十分优选为各部分的组合应用对所治疗疾病的作用高于仅应用这些活性成分中任何一种时获得的作用。在组合制剂中被施用的活性成分 1 与活性成分 2 的总量的比例可以不同,例如为了与所治疗患者亚群的需要相一致或者与由于患者的年龄、性别、体重等而具有不同需求的各患者的需求相一致。优选有至少一种有益作用,例如,第一种和第二种活性成分作用的相互增强,特别是协同作用,例如高于相加作用,另外的有利作用,副作用低,在第一种和第二种活性成分中的一种或二者的

非有效剂量下可以获得组合治疗作用,并且特别是在第一种和第二种活性成分之间具有强烈的协同作用。

[0350] 应当理解的是,在方法的讨论中,在涉及活性成分时还包括其可药用盐。例如,如果这些活性成分具有至少一个碱性中心,则它们可以形成酸加成盐。如果需要的话,还可以形成具有另外存在的碱性中心的相应的酸加成盐。具有酸性基团(例如 COOH)的活性成分也可以与碱形成盐。活性成分或其可药用盐也可以以水合物的形式应用或者可以包括结晶用的其它溶剂。

[0351] 包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的化合物的药物组合在下文指的是本发明组合:哌仑西平、替仑西平、邻-甲氧基-硅杂-己环铵、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)和 GABA 激动剂,其中活性成分在各种情况中以游离形式存在,或者如果存在至少一个盐形成基团,活性成分以可药用盐形式存在。

[0352] 令人惊奇的是,与仅应用在本发明组合中应用的药物活性成分之一的单一疗法相比,施用本发明组合产生有益的(特别是协同)治疗作用或其它令人惊讶的有益作用(例如副作用低)。

[0353] 本发明组合的药理学活性可以在例如已知的临床前研究、例如本文描述的方法中得到证实。

[0354] 化合物的抗近视活性是在标准试验中说明的,例如在 R. A. Stone 等人 [Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 86, 704-706 (1989)] 的模型中,以滴眼剂形式施用约 0.1 至约 1mg/kg 本发明组合,其中实验性近视是在鸡中产生的。

[0355] 另外,本发明组合的药理学活性可以例如在临床研究中证明。此类临床研究优选对近视患者进行随机化、双盲临床研究。特别是该研究证明了本发明组合的活性成分的协同作用。通过这些研究结果或研究设计中对于本领域技术人员已知的变化直接测定对于近视的有益作用。特别是本研究适合与应用活性成分和本发明组合的单一疗法比较作用。

[0356] 另外的益处是可以应用更低剂量的本发明组合的活性成分,例如,所需剂量不仅常常更小,而且应用频率更少,或为了降低副作用的发生率而应用。这满足了治疗患者的希望和需要。特别是本发明组合可以用于治疗对单一疗法有抵抗的近视。

[0357] 在本发明的一个实施方案中,在本发明中应用的 AMPA 受体拮抗剂是竞争性 AMPA 受体拮抗剂。

[0358] 本发明的目的之一是提供药物组合物,该药物组合物包含抗近视的联合治疗有效量的至少一种 AMPA 受体拮抗剂、至少一种选自下列的化合物以及至少一种可药用载体:哌仑西平、替仑西平、邻-甲氧基-硅杂-己环铵、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)和 GABA 激动剂。在该组合物中,第一种和第二种活性成分可以一起、一个接着一个或分别在一个组合单位剂型或两个分别的单位剂型施用。该单位剂型也可以是固定组合。

[0359] 本发明药物组合物可以用本身已知的方法制备,其包含治疗有效量的至少一种单独的或与一种或多种可药用载体组合的药理学活性成分。本发明组合优选以约 0.002 至约 0.02% 的眼科用溶液剂局部应用于眼。眼药的载体是维持本发明组合与眼表面有足够时间的接触以使本发明组合能穿过角膜和眼内部区域的载体。可药用的眼药载体可以是例如软膏、植物油或包囊材料。

[0360] 另外,本发明涉及本发明组合在制备用于治疗近视的药物中的用途。

[0361] 另外,本发明提供了治疗患有近视的温血动物的方法,该方法包括以联合治疗近视有效量给动物施用本发明组合并且其中化合物还可以以其可药用盐形式存在。

[0362] 另外,本发明提供控制成熟的温血动物(特别是人)眼出生后生长的方法,该方法包括以联合治疗有效控制出生后生长的量施用本发明组合。

[0363] 另外,本发明提供了包含活性成分本发明组合以及在治疗近视中同时、分别或顺序应用的说明书的商业包装。

[0364] 特别的是,本发明组合中每种活性成分的治疗有效量可以同时或顺序并且以任何顺序施用,组分可以分别或作为固定组合施用。例如,治疗本发明近视的方法可以包括(i)施用游离或可药用盐形式的第一种活性成分,以及(ii)施用游离或可药用盐形式的第二种活性成分,可以同时或顺序并且以任何顺序施用,以联合治疗有效量施用,优选以协同作用有效量施用,例如以与本文描述的量相应的日剂量施用。本发明组合的单个活性成分可以在治疗过程中不同时间分别施用,或以分开的或单个组合形式同时施用。另外,术语施用还包括应用能在体内转化为活性成分的活性成分前药。因此,本发明可以理解为包括所有此类同时或交替治疗的方案并且术语“施用”可以相应地被解释。

[0365] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明组合用于治疗对单一疗法有抵抗的近视。

[0366] 在本发明组合中应用的每种活性成分的有效剂量取决于所用的特别化合物或药物组合物、施用方式、所治疗病症的严重程度而不同。因此,本发明组合的剂量方案根据许多因素来进行选择,包括施用途径以及患者的肾和肝功能。普通的主治医师、临床医师或兽医可以容易地确定并且开出预防、对抗或阻止病症进程所需的有效量的单一活性成分。获得活性成分位于产生功效而不会产生毒性范围内的浓度的最佳精度需要基于目标部位对活性成分利用度的动力学的方案。其包括要考虑活性成分的分布、平衡和消除。

[0367] 当本发明组合中应用的组合伴侣以市售单药的形式应用时,如果本文没有另外提及,其剂量和施用方式可以根据各自市售药物的包装盒传单提供的信息施用,以产生本文描述的有益作用。特别的是

[0368] 托吡酯可以以总日剂量约 250mg 至约 500mg 给成年患者施用。

[0369] 实例 1 :滴眼剂 :包含下述成分的滴眼剂通过常规技术制备 :

|        |          |       |
|--------|----------|-------|
| [0370] | 组成       | mg/mL |
| [0371] | 本发明组合    | 1.0   |
| [0372] | 甘油       | 25.0  |
| [0373] | 苯扎氯铵     | 0.105 |
| [0374] | 羟丙基甲基纤维素 | 1.0   |
| [0375] | 注射用水加至   | 1.0mL |

[0376] 当本发明组合中应用的组合伴侣以市售单药的形式应用时,如果本文没有另外提及,其剂量和施用方式可以根据各自市售药物的包装盒传单提供的信息施用,以产生本文描述的有益作用。

[0377] 用于神经性疼痛的组合

[0378] 本发明还涉及适合用于治疗疼痛,特别是神经性疼痛的组合。

[0379] 本发明涉及适合用于治疗多种起源或病因学的疼痛。

[0380] 术语“多种起源或病因学的疼痛”包括但不限于炎性痛、痛觉过敏,特别是慢性疼痛,特别是创伤引起的疼痛(例如与烧伤、扭伤、骨折等有关 的疼痛),手术介入后疼痛(例如手术后疼痛),以及不同起源的炎性疼痛,例如骨和关节疼痛(骨关节炎)、肌筋膜疼痛(例如肌肉损伤)、下腰疼痛、慢性炎性疼痛、纤维肌痛、慢性神经性疼痛(例如糖尿病性神经病)、幻肢疼痛和手术期间疼痛(普通手术、妇科手术),以及与例如心绞痛、月经或癌症有关的疼痛。

[0381] 本文所用术语“神经性疼痛”包括但不限于经常伴有神经损伤的疼痛,所述的神经损伤是由包括切断术或病症例如糖尿病、带状疱疹后神经痛或三叉神经痛的病理学引起的。痛觉过敏和与神经性疼痛有关的异常性疼痛特别顽固并且在临床上采用例如阿片制剂的治疗是难以治愈的。

[0382] 令人惊讶的是,包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的组合伴侣的组合的作用比组合药物的相加作用更大:环加氧酶抑制剂、香草素受体拮抗剂、阿片样物质、三环抗抑郁药、抗惊厥药、组织蛋白酶 S 抑制剂和 GABA<sub>B</sub> 受体激动剂。另外,本文公开的组合可以用于治疗对仅应用组合伴侣之一的单一疗法有抵抗的疼痛。

[0383] 因此,本发明涉及例如组合制剂或药物组合物的组合,其包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的组合伴侣以及任选至少一种可药用载体:环加氧酶抑制剂、香草素受体拮抗剂、阿片样物质、三环抗抑郁药、抗惊厥药、组织蛋白酶 S 抑制剂和 GABA<sub>B</sub> 受体激动剂,其中活性成分在各种情况中以游离形式或可药用盐形式存在;其同时、分别或顺序应用。

[0384] 特别的是,术语“疼痛”涉及但不限于神经性疼痛。

[0385] 本文所用的术语环加氧酶抑制剂包括但不限于特异性 COX-2 抑制剂,例如塞来考昔和罗非考昔,以及非甾体抗炎药 (NSAID),例如乙酰水杨酸和丙酸衍生物。

[0386] 本文所用的术语“三环抗抑郁药”包括但不限于 Anafranil<sup>®</sup>、Asendin<sup>®</sup>、Aventyl<sup>®</sup>、Elavil<sup>®</sup>、Endep<sup>®</sup>、Norfranil<sup>®</sup>、Norpramin<sup>®</sup>、Pamelor<sup>®</sup>、Sinequan<sup>®</sup>、Surmontil<sup>®</sup>、Tipramine<sup>®</sup>、Tofranil<sup>®</sup>、Vivactil<sup>®</sup> 和 Tofranil-PM<sup>®</sup>。

[0387] 本文所用的术语“抗惊厥药”包括但不限于奥卡西平和加巴喷丁。

[0388] 本文所用的术语“组织蛋白酶 S 抑制剂”包括但不限于 WO 03/020287 中公开的化合物。

[0389] 本文所用的术语“GABA<sub>B</sub> 受体激动剂”包括但不限于 L- 巴氯芬。

[0390] 本文所用的术语“阿片样物质”指的是天然和合成的具有吗啡样作用的所有药物。适用于本发明的阿片样物质特别选自阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、赛克罗酚 (cyclorphan)、地索吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、双氢可待因、双氢吗啡、依他佐辛、乙基吗啡、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、左芬啡烷、左啡诺、洛芬太尼、甲基吗啡、吗啡、necomorphine、去甲美沙酮、去甲吗啡、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、福尔可定、普罗法多和舒芬太尼。

[0391] 例如,阿芬太尼可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Rapifen<sup>™</sup>。烯丙罗定可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Alperidine<sup>™</sup>。阿尼利定可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Leritine<sup>™</sup>。苄吗啡可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Peronine<sup>™</sup>。

贝齐米特可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Burgodin<sup>TM</sup>。丁丙诺啡可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Buprenex<sup>TM</sup>。布托啡诺可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Torate<sup>TM</sup>。右吗拉胺可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Palfium<sup>TM</sup>。地佐辛可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Dalgan<sup>TM</sup>。双氢可待因可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Novicodin<sup>TM</sup>。双氢吗啡可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Paramorphan<sup>TM</sup>。依他佐辛可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Sedapain<sup>TM</sup>。乙基吗啡可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Dionin<sup>TM</sup>。芬太尼可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Fentanest<sup>TM</sup> 或 Leptanal<sup>TM</sup>。氢可酮可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Bekadid<sup>TM</sup> 或 Calmodid<sup>TM</sup>。氢吗啡酮可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Novolaudon<sup>TM</sup>。羟哌替啶可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Bemidone<sup>TM</sup>。左啡诺可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Dromoran<sup>TM</sup>。去甲美沙酮可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Ticarda<sup>TM</sup>。羟考酮可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Dihydrone<sup>TM</sup> 以及羟吗啡酮可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Numorphan<sup>TM</sup>。

[0392] 托吡酯可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Topamax<sup>TM</sup>。式 I 化合物及其制备方法和其药物组合物是已知的,例如从 WO 98/17672 已知。

[0393] 由代号、通用名或商品名所确定的活性成分的结构可以从标准著作“The Merck Index(默克索引)”的现行版本或者从数据库(例如 PatentsInternational(例如 IMS World Publications))中获知。其相应内容并入本文作为参考。任何本领域技术人员完全能够确定这些活性成分并且基于这些参考文献同样能够制备并且在体外和体内标准试验模型中试验药物的适应症和性质。

[0394] 本文所用的术语“组合制剂”特别是定义了“各部分的药盒”,它是指上面所定义的第一种和第二种活性成分可以被独立施用或者可以用具有不同量成分的不同的固定组合来进行施用,即可以同时施用或者在不同的时间点施用。然后,该各部分的药盒可以例如被同时施用或者按顺序交错施用,即可以在不同的时间点并且以相等或不等的时间间隔将各部分的药盒的任何部分进行施用。所选择的时间间隔十分优选为各部分的组合应用对所治疗疾病的作用高于仅应用这些活性成分中任何一种时获得的作用。在组合制剂中被施用的活性成分 1 与活性成分 2 的总量的比例可以不同,例如为了与所治疗患者亚群的需要相一致或者与由于患者的年龄、性别、体重等而具有不同需求的各患者的需求相一致。优选有至少一种有益作用,例如,第一种和第二种活性成分作用的相互增强,特别是协同作用,例如高于相加作用,另外的有利作用,副作用低,在第一种和第二种活性成分中的一种或二者的非有效剂量下可以获得组合治疗作用,并且特别是在第一种和第二种活性成分之间具有强烈的协同作用。

[0395] 应当理解的是,在方法的讨论中,在涉及活性成分时还包括其可药用盐。例如,如果这些活性成分具有至少一个碱性中心,则它们可以形成酸加成盐。如果需要的话,还可以形成具有另外存在的碱性中心的相应的酸加成盐。具有酸性基团(例如 COOH)的活性成分也可以与碱形成盐。活性成分或其可药用盐也可以以水合物的形式应用或者可以包括结晶用的其它溶剂。

[0396] 包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的组合伴侣的药物组合在下文指的是本发明组合:环加氧酶抑制剂、香草素受体拮抗剂、阿片样物质、三环抗抑郁药、抗

惊厥药、组织蛋白酶S抑制剂和GABA<sub>B</sub>受体激动剂,其中活性成分在各种情况中以游离形式存在,或者如果存在至少一个盐形成基团,活性成分以可药用盐形式存在。

[0397] 令人惊奇的是,与仅应用在本发明组合中应用的药物活性成分之一的单一疗法相比,施用本发明组合产生有益的(特别是协同)治疗作用或其它令人惊讶的有益作用(例如副作用低)。

[0398] 本发明组合的药理学活性可以在例如已知的临床前研究、例如实施例中描述的方法得到证实。

[0399] 本发明组合的药理学活性可以例如在临床研究中证明。此类临床研究优选对疼痛患者进行随机化、双盲临床研究。特别是该研究证明了本发明组合的活性成分的协同作用。通过这些研究结果或研究设计中对于本领域技术人员已知的变化直接测定对于疼痛的有益作用。特别是本研究适合与应用活性成分和本发明组合的单一疗法比较作用。

[0400] 另外的益处是可以应用更低剂量的本发明组合的活性成分,例如,所需剂量不仅常常更小,而且应用频率更少,或为了降低副作用的发生率而应用。这满足了治疗患者的希望和需要。特别是本发明组合可以用于治疗对单一疗法有抵抗的疼痛。

[0401] 在本发明的一个实施方案中,在本发明中应用的AMPA受体拮抗剂是竞争性AMPA受体拮抗剂。

[0402] 在本发明的另外的实施方案中,AMPA受体拮抗剂选自EGIS 8332(7-乙酰基-5-(4-氨基苯基)-8,9-二氢-8-甲基-7H-1,3-间二氧杂环戊烯并[4,5-h][2,3]苯并二氮杂草-8-腈)、GYKI 47261(4-(7-氯-2-甲基-4H-3,10,10a-三氮杂-苯并[f]萘-9-基)-苯基胺)、伊仑帕奈(BIIR 561;N,N-二甲基-2-[2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯氧基]乙胺)、KRP 199(7-[4-[[[4-羧基苯基]-氨基]羰基]氧基]甲基]-1H-咪-1-基)-3,4-二氢-3-氧代-6-(三氟甲基)-2-喹喔啉甲酸)、NS 1209(2-[[[5-[4-[(二甲基氨基)-磺酰基]苯基]-1,2,6,7,8,9-六氢-8-甲基-2-氧代-3H-吡咯并[3,2-h]异喹啉-3-亚基]氨基]氧基]-4-羟基丁酸一钠盐,例如如WO 98/14447中描述的制备)、托吡酯(TOPAMAX,2,3:4,5-二-O-(1-甲基亚乙基)-β-D-吡喃果糖氨基磺酸酯,例如如US 535475中描述的制备)、他仑帕奈(LY-300164,(R)-7-乙酰基-5-(4-氨基苯基)-8,9-二氢-8-甲基-7H-1,3-间二氧杂环戊烯并[4,5-h][2,3]苯并二氮杂草,例如如EP 492485中描述的制备)、YM90K(6-咪唑-1-基-7-硝基-1,4-二氢-喹喔啉-2,3-二酮)、S-34730(7-氯-6-氨磺酰基-2-(1H)-喹啉酮-3-膦酸)、唑南帕奈(Zonampanel)(YM-872;(7-咪唑-1-基-6-硝基-2,3-二氧代-3,4-二氢-2H-喹喔啉-1-基)-乙酸)、GYKI-52466(4-(8-甲基-9H-1,3-二氧杂-6,7-二氮杂-芳庚并[f]茛-5-基)-苯基胺)、ZK-200775(MPQX,(7-吗啉-4-基-2,3-二氧代-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹喔啉-1-基甲基)-膦酸)、CP-465022(3-(2-氯-苯基)-2-[2-(6-二乙基氨基甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-6-氟-3H-喹唑啉-4-酮)、SYM-2189(4-(4-氨基-苯基)-6-甲氧基-1-甲基-1H-2,3-二氮杂萘-2-甲酸丙基酰胺)、SYM-2206(8-(4-氨基-苯基)-5-甲基-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-g]2,3-二氮杂萘-6-甲酸丙基酰胺)、RPR-117824((4-氧代-膦酰基-5,10-二氢-4H-咪唑并[1,2-a]茛并[1,2-e]吡嗪-9-基)-乙酸)、LY-293558(6-[2-(1H-四唑-5-基)-乙基]-十氢-异喹啉-3-甲酸)

以及 1,2,3,4- 四氢 -7- 硝基 -2,3- 二氧化 -5- 喹啉基 ) 甲基 ] 氨基 ] 甲基 ] 膦酸脱水物。

[0403] 本发明的目的之一是提供药物组合物,该药物组合物包含抗疼痛的联合治疗有效量的至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的组合伴侣以及至少一种可药用载体:环加氧酶抑制剂、香草素受体拮抗剂、阿片样物质、三环抗抑郁药、抗惊厥药、组织蛋白酶 S 抑制剂和 GABA<sub>B</sub> 受体激动剂。在该组合物中,第一种和第二种活性成分可以一起、一个接着一个或分别在一个组合单位剂型或两个分别的单位剂型施用。该单位剂型也可以是固定组合。

[0404] 本发明药物组合物可以用本身已知的方法制备,并且适合用于包括人在内哺乳动物(温血动物)的肠内施用(例如口服或直肠施用)和非肠道施用,其包含治疗有效量的至少一种单独的或与一种或多种可药用载体组合的药理学活性成分,其特别适合肠内或非肠道应用。本发明剂型的优选施用途径是口服。

[0405] 新药物组合物包含例如约 10% 至约 100% (优选约 20% 至约 60%) 的活性成分。用于组合治疗中肠内或非肠道施用的药物制剂是例如那些单位剂型,例如糖包衣片剂、片剂、胶囊剂或栓剂,以及另外的安瓿。如果没有另外说明,这些制剂用本身已知的方法制备,例如借助常规混合、制粒、糖包衣、溶解或冻干方法。应当意识到,因为可以通过施用多个剂量单位来获得所必需的有数量,所以在各剂型的各个剂量中所包含的活性成分或活性成分混合物的单位含量本身不一定组成有效量。

[0406] 在制备口服剂型的组合物时,可以应用任何常用的药用介质,例如水、二醇类、油类或醇类;或在口服固体制剂例如散剂、胶囊剂和片剂的情况中可以应用载体例如淀粉、糖类、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为其易于施用,所以片剂和胶囊剂代表了最有利的口服剂量单位形式,在这些情况中,显然应用固体药用载体。

[0407] 另外,本发明涉及本发明组合在制备用于治疗疼痛的药物中的用途。

[0408] 另外,本发明提供了治疗患有疼痛的温血动物的方法,该方法包括以联合治疗疼痛有效量给动物施用本发明组合并且其中化合物还可以以其可药用盐形式存在。

[0409] 另外,本发明提供了包含活性成分本发明组合以及在治疗疼痛中同时、分别或顺序应用的说明书的商业包装。

[0410] 特别的是,本发明组合中每种活性成分的治疗有效量可以同时或顺序并且以任何顺序施用,组分可以分别或作为固定组合施用。例如,治疗本发明疼痛的方法可以包括 (i) 施用游离或可药用盐形式的第一种活性成分,以及 (ii) 施用游离或可药用盐形式的第二种活性成分,可以同时或顺序并且以任何顺序施用,以联合治疗有效量施用,优选以协同作用有效量施用,例如以与本文描述的量相应的日剂量施用。本发明组合的单个活性成分可以在治疗过程中不同时间分别施用,或以分开的或单个组合形式同时施用。另外,术语施用还包括应用能在体内转化为活性成分的活性成分前药。因此,本发明可以理解为包括所有此类同时或交替治疗的方案并且术语“施用”可以相应地被解释。

[0411] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明组合用于治疗对单一疗法有抵抗的疼痛。

[0412] 在本发明组合中应用的每种活性成分的有效剂量取决于所用的特别化合物或药物组合物、施用方式、所治疗病症的严重程度而不同。因此,本发明组合的剂量方案根据许

多因素来进行选择,包括施用途径以及患者的肾和肝功能。普通的主治医师、临床医师或兽医可以容易地确定并且开出预防、对抗或阻止病症进程所需的有效量的单一活性成分。获得活性成分位于产生功效而不会产生毒性范围内的浓度的最佳精度需要基于目标部位对活性成分利用度的动力学的方案。其包括要考虑活性成分的分布、平衡和消除。

[0413] 当本发明组合中应用的组合伴侣以市售单药的形式应用时,如果本文没有另外提及,其剂量和施用方式可以根据各自市售药物的包装盒传单提供的信息施用,以产生本文描述的有益作用。特别的是

[0414] 托吡酯可以以总日剂量约 250mg 至约 500mg 给成年患者施用。

[0415] 本发明组合的药理学活性可以例如在临床前模型、例如“慢性神经性疼痛模型”中证明:将 Wistar 大鼠用恩氟烷麻醉并且在一条大腿上部中间切一个小口以暴露其坐骨神经。清除该神经的结缔组织并且扎紧,以便使背侧神经厚度的 1/3 至 1/2 位于该结扎线中。用缝合线和夹子将其肌肉和皮肤闭合并且在伤口上洒上抗生素粉末。该过程产生了在 2-3 天内形成并且持续至少 4 周的机械性痛觉过敏。通过测量同侧(结扎的)和对侧(未结扎)后爪对应用具有楔形探针(面积为 1.75mm<sup>2</sup>)和 250g 截止阈值的电子压痛仪(Ugo-Basile)施加到爪上的增加的压力刺激的缩爪阈值来对该机械性痛觉过敏进行评估。将第一次出现疼痛响应(挣扎、嚎叫或缩爪)作为终点。用同侧和对侧缩爪阈值之间的差异来表明痛觉过敏。在手术后 12-14 天,测量施用化合物对所建立的痛觉过敏的逆转,每个治疗组应用 6 只动物。

[0416] 原则上形成 4 个治疗组:

[0417] 1) 用溶剂,然后用溶剂。

[0418] 2) 用溶剂预处理,然后用组合伴侣。

[0419] 3) 用 AMPA 受体拮抗剂,然后用溶剂。

[0420] 4) 用本发明组合(低剂量的每种活性成分)

[0421] 在施用药物或溶剂之前和施用后至多 6 小时对其缩爪阈值进行测量。应用 ANOVA,然后用 Tukey's HSD 检验对药物治疗的动物和时间上相匹配的载体治疗的动物进行比较,而对这些缩爪阈值读数进行统计分析。

[0422] 当本发明组合中应用的组合伴侣以市售单药的形式应用时,如果本文没有另外提及,其剂量和施用方式可以根据各自市售药物的包装盒传单提供的信息施用,以产生本文描述的有益作用。

[0423] 用于精神分裂症的组合

[0424] 本发明还涉及适合用于治疗精神病学/神经病学障碍,特别是精神分裂症的组合。

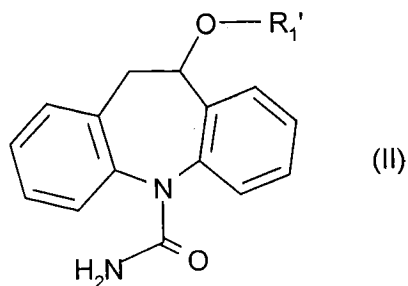
[0425] 令人惊讶的是,包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的化合物的组合的作用比组合药物的相加作用更大:(a) 抗癫痫药选自巴比妥类及其衍生物、苯并二氮杂卓类、酰胺类、乙内酰脲类、琥珀酰亚胺类、丙戊酸和其它脂肪酸衍生物以及其它抗癫痫药,(b) 常规抗精神病药和(c) 非典型抗精神病药。另外,本文公开的组合可以用于治疗对仅应用组合伴侣之一的单一疗法有抵抗的精神分裂症。

[0426] 因此,本发明涉及例如组合制剂或药物组合物的组合,其包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的化合物以及任选至少一种可药用载体:(a) 抗癫痫药选自巴

比妥类及其衍生物、苯并二氮杂草类、酰胺类、乙内酰脲类、琥珀酰亚胺类、丙戊酸和其它脂肪酸衍生物以及其它抗癫痫药, (b) 常规抗精神病药和 (c) 非典型抗精神病药, 其中活性成分在各种情况中以游离形式或可药用盐形式存在; 其同时、分别或顺序应用。

[0427] 本文所用的术语“巴比妥类及其衍生物”包括但不限于苯巴比妥、戊巴比妥、mepobarbital 和扑米酮。本文所用的术语“苯并二氮杂草类”包括但不限于氯硝西泮、地西泮和劳拉西泮。本文所用的术语“酰胺类”包括但不限于卡马西平、奥卡西平、10-羟基-10, 11-二氢卡马西平和式 II 化合物

[0428]



[0429] 其中  $R_1'$  代表  $C_1$ - $C_3$  烷基羰基。本文所用的术语“乙内酰脲类”包括但不限于苯妥英。本文所用的术语“琥珀酰亚胺类”包括但不限于乙琥胺、苯琥胺和甲琥胺。本文所用的术语“丙戊酸和其它脂肪酸衍生物”包括但不限于丙戊酸钠盐、噻加宾盐酸盐一水合物和氨己烯酸。本文所用的术语“其它抗癫痫药”包括但不限于左乙拉西坦、拉莫三嗪、加巴喷丁、舒噻美、非尔氨酯、EP 114 347 中公开的 1, 2, 3-1H-三唑和 WO 99/28320 中公开的 2-芳基-8-氧代二氢嘌呤。

[0430] 本文所用的术语“常规抗精神病药”包括但不限于氟哌啶醇、氟奋乃静、替沃噻吨 (thiotixene) 和氟哌噻吨。

[0431] 本文所用的术语“非典型抗精神病药”指的是氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮和阿立哌唑。

[0432] 由代号、通用名或商品名所确定的活性成分的结构及其制备可以从标准著作“*The Merck Index* (默克索引)”的现行版本 (例如 M. J. O'Neil 等人编, ‘*The Merck Index*’, 第 13 版, Merck Research Laboratories, 2001) 或者从数据库 (例如 *Patents International* (例如 *IMS World Publications*)) 中获知。其相应内容并入本文作为参考。任何本领域技术人员完全能够确定这些活性成分并且基于这些参考文献同样能够制备并且在体外和体内标准试验模型中试验药物的适应症和性质。

[0433] 苯巴比妥可以例如以市售的形式施用, 例如商标为 Luminal™。扑米酮可以例如以市售的形式施用, 例如商标为 Mylepsinum™。氯硝西泮可以例如以市售的形式施用, 例如商标为 Anteplepsin™。地西泮可以例如以市售的形式施用, 例如商标为 Diazepam Desitin™。劳拉西泮可以例如以市售的形式施用, 例如商标为 Tavor™。卡马西平可以例如以市售的形式施用, 例如商标为 Tegretal™ 或 Tegretol™。奥卡西平可以例如以市售的形式施用, 例如商标为 Trileptal™。奥卡西平是文献中众所周知的 [参见例如 Schuetz H. 等人, *Xenobiotica* (GB), 16 (8), 769-778 (1986)]。例如在 US 5, 753, 646 中描述了式 II 化合物及其可药用盐的制备, 其中  $R_1'$  是  $C_1$ - $C_3$  烷基羰基。如 US 3, 637, 661 公开的制备 10-羟基-10, 11-二氢卡马西平。10-羟基-10, 11-二氢卡马西平可以例如以 US 6, 316, 417 中描

述的形式施用。苯妥英可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Epanutin™。乙琥胺可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Suxinutin™。甲琥胺可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Petinutin™。丙戊酸钠盐可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Leptilan™。噻加宾盐酸盐一水合物可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Gabitril™。氨基己酸可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Sabril™。左乙拉西坦可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Keppra™。拉莫三嗪可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Lamictal™。加巴喷丁可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Neurontin™。舒噻美可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Ospolot™。非尔氨酯可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Taloxa™。托吡酯可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Topamax™。EP 114 347 公开的 1,2,3-1H-三唑可以例如以 US 6,455,556 中描述的形式施用。WO 99/28320 公开的 2-芳基-8-氧代二氢嘌呤可以例如以 WO 99/28320 中描述的形式施用。氟哌啶醇可以例如以市售的形式施用,例如商标为 HaloperidolSTADA™。氟奋乃静可以例如以市售的二盐酸盐形式施用,例如商标为 Prolixin™。替沃噻吨可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Navane™。其可以例如如 US 3,310,553 中描述的制备。氟哌噻吨可以例如以市售的二盐酸盐形式施用,例如商标为 Emergil™,或可以例如以市售的癸酸盐形式施用,例如商标为 Depixol™。其可以例如如 BP 925,538 中描述的制备。氯氮平可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Leponex™。其可以例如如 US 3,539,573 中描述的制备。利培酮可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Risperdal™。奥氮平可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Zyprexa™。喹硫平可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Seroquel™。齐拉西酮可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Geodon™。其可以例如如 GB 281,309 中描述的制备。阿立哌唑可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Abilify™。其可以例如如 US 5,006,528 中描述的制备。托吡酯可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Topamax™。式 I 化合物及其制备方法和其药物组合物是已知的,例如从 WO 98/17672 已知。

[0434] 本文所用的术语“组合制剂”特别是定义了“各部分的药盒”,它是指上面所定义的第一种和第二种活性成分可以被独立施用或者可以用具有不同量成分的不同的固定组合来进行施用,即可以同时施用或者在不同的时间点施用。然后,该各部分的药盒可以例如被同时施用或者按顺序交错施用,即可以在不同的时间点并且以相等或不等的时间间隔将各部分的药盒的任何部分进行施用。所选择的时间间隔十分优选为各部分的组合应用对所治疗疾病的作用高于仅应用这些活性成分中任何一种时获得的作用。在组合制剂中被施用的活性成分 1 与活性成分 2 的总量的比例可以不同,例如为了与所治疗患者亚群的需要相一致或者与由于患者的年龄、性别、体重等而具有不同需求的各患者的需求相一致。优选有至少一种有益作用,例如,第一种和第二种活性成分作用的相互增强,特别是协同作用,例如高于相加作用,另外的有利作用,副作用低,在第一种和第二种活性成分中的一种或二者的非有效剂量下可以获得组合治疗作用,并且特别是在第一种和第二种活性成分之间具有强烈的协同作用。

[0435] 应当理解的是,在方法的讨论中,在涉及活性成分时还包括其可药用盐。例如,如果这些活性成分具有至少一个碱性中心,则它们可以形成酸加成盐。如果需要的话,还可以形成具有另外存在的碱性中心的相应的酸加成盐。具有酸性基团(例如 COOH)的活性成分也可以与碱形成盐。活性成分或其可药用盐也可以以水合物的形式应用或者可以包括结晶

用的其它溶剂。

[0436] 包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的化合物的药物组合在下文指的是本发明组合：(a) 抗癫痫药选自巴比妥类及其衍生物、苯并二氮杂卓类、酰胺类、乙内酰脲类、琥珀酰亚胺类、丙戊酸和其它脂肪酸衍生物以及其它抗癫痫药，(b) 常规抗精神病药和 (c) 非典型抗精神病药，其中活性成分在各种情况中以游离形式存在，或者如果存在至少一个盐形成基团，活性成分以可药用盐形式存在。

[0437] 令人惊奇的是，与仅应用在本发明组合中应用的药物活性成分之一的单一疗法相比，施用本发明组合产生有益的（特别是协同）治疗作用或其它令人惊讶的有益作用（例如副作用低）。

[0438] 本发明组合的抗精神病潜力可以在例如已知的临床前研究、例如本文描述的方法中得到证实。

[0439] 本发明组合的抗精神病潜力在标准试验、例如在苯丙胺诱导的高运动试验中进行说明。阻断苯丙胺诱导的高运动是众所周知的抗精神分裂症活性的筛选范例。

[0440] 应用雄性大鼠。原则上形成 4 个治疗组：

[0441] 1) 用 AMPA 受体拮抗剂，然后用溶剂 2 和溶剂 3，以研究 AMPA 受体拮抗剂对运动活性的影响。

[0442] 2) 用溶剂 1、组合伴侣和溶剂 3，以研究组合伴侣对运动活性的影响。

[0443] 3) 用溶剂 1、溶剂 2，然后用苯丙胺，以研究高运动活性的诱导作用。

[0444] 4) 用 AMPA 受体拮抗剂，然后用溶剂 2 和苯丙胺。

[0445] 5) 用溶剂 1，然后用组合伴侣和苯丙胺。

[0446] 6) 用本发明组合（每种活性成分的剂量接近阈值剂量），然后用溶剂 3。

[0447] 7) 用本发明组合（每种活性成分的剂量接近阈值剂量），然后用苯丙胺。

[0448] 8) 用溶剂 1- 溶剂 2- 溶剂 3。

[0449] 将大鼠随机分配到这些预处理组 ( $n = 10 / \text{剂量组}$ ) 中。在施用 SDZ220-581 前 15 分钟，将药物皮下 (s. c.) 施用。在动物接受苯丙胺后，立即对其进行为期 60 分钟的活性监测。历经最初 30 分钟分析运动活性。

[0450] 应用组合伴侣中每种活性成分的阈值剂量。苯丙胺以  $1\text{mg/kg}$  的剂量皮下施用。应用影像跟踪系统记录运动。使动物处于正常的 12/12 小时日-夜循环中，在 06:00H 开始光照。在 07:00H 至 15:00H 之间在光线昏暗的房间中进行实验。将动物放置到由灰色的聚氯乙烯塑料制成的圆台（直径为 42cm，高 32cm）上。照相机的放置（一个 / 圆台）能同时记录四只动物。

[0451] 组间比较采用 Student's  $t$ - 检验，多组试验应用 Bonferroni 方法校正。

[0452] 另外，本发明组合的药理学活性可以例如在临床研究中证明。此类临床研究优选对精神分裂症患者进行随机化、双盲临床研究。特别是该研究证明了本发明组合的活性成分的协同作用。通过这些研究结果或研究设计中对于本领域技术人员已知的变化直接测定对于精神分裂症的有益作用。特别是本研究适合与应用活性成分和本发明组合的单一疗法比较作用。

[0453] 特别的是，本发明组合提供了在治疗精神分裂症和 / 或精神病的阳性症状、阴性症状、心境症状和 / 或认知症状中的益处。另外，某些本发明组合显示出在控制精神分裂症

患者的冲动和 / 或暴力行为中的有益作用。

[0454] 另外的益处是可以应用更低剂量的本发明组合的活性成分,例如,所需剂量不仅常常更小,而且应用频率更少,或为了降低副作用的发生率而应用。这满足了治疗患者的希望和需要。特别是本发明组合可以用于治疗对单一疗法有抵抗的精神分裂症。

[0455] 本发明的目的之一是提供药物组合物,该药物组合物包含抗精神分裂症的联合治疗有效量的至少一种 AMPA 受体拮抗剂、至少一种选自以上说明的化合物以及至少一种可药用载体。在该组合物中,第一种和第二种活性成分可以一起、一个接着一个或分别在一个组合单位剂型或两个分别的单位剂型施用。该单位剂型也可以是固定组合。

[0456] 本发明药物组合物可以用本身已知的方法制备,并且适合用于包括人在内哺乳动物(温血动物)的肠内施用(例如口服或直肠施用)和非肠道施用,其包含治疗有效量的至少一种单独的或与一种或多种可药用载体组合的药理学活性成分,其特别适合肠内或非肠道应用。本发明剂型的优选施用途径是口服。

[0457] 新药物组合物包含例如约 10% 至约 100% (优选约 20% 至约 60%) 的活性成分。用于组合治疗中肠内或非肠道施用的药物制剂是例如那些单位剂型,例如糖包衣片剂、片剂、胶囊剂或栓剂,以及另外的安瓿。如果没有另外说明,这些制剂用本身已知的方法制备,例如借助常规混合、制粒、糖包衣、溶解或冻干方法。应当意识到,因为可以通过施用多个剂量单位来获得所必需的有数量,所以在各剂型的各个剂量中所包含的活性成分或活性成分混合物的单位含量本身不一定组成有效量。

[0458] 在制备口服剂型的组合物时,可以应用任何常用的药用介质,例如水、二醇类、油类或醇类;或在口服固体制剂例如散剂、胶囊剂和片剂的情况中可以应用载体例如淀粉、糖类、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为其易于施用,所以片剂和胶囊剂代表了最有利的口服剂量单位形式,在这些情况中,显然应用固体药用载体。

[0459] 另外,本发明涉及本发明组合在制备用于治疗精神分裂症的药物中的用途。

[0460] 另外,本发明提供了治疗患有精神分裂症的温血动物的方法,该方法包括以联合治疗精神分裂症有效量给动物施用本发明组合并且其中化合物还可以以其可药用盐形式存在。

[0461] 另外,本发明提供了包含活性成分本发明组合以及在治疗精神分裂症中同时、分别或顺序应用的说明书的商业包装。

[0462] 特别的是,本发明组合中每个活性成分的治疗有效量可以同时或顺序并且以任何顺序施用,组分可以分别或作为固定组合施用。例如,治疗本发明精神分裂症的方法可以包括 (i) 施用游离或可药用盐形式的第一种活性成分,以及 (ii) 施用游离或可药用盐形式的第二种活性成分,可以同时或顺序并且以任何顺序施用,以联合治疗有效量施用,优选以协同作用有效量施用,例如以与本文描述的量相应的日剂量施用。本发明组合的单个活性成分可以在治疗过程中不同时间分别施用,或以分开的或单个组合形式同时施用。另外,术语施用还包括应用能在体内转化为活性成分的活性成分前药。因此,本发明可以理解为包括所有此类同时或交替治疗的方案并且术语“施用”可以相应地被解释。

[0463] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明组合用于治疗对单一疗法有抵抗的精神分裂症。

[0464] 在本发明组合中应用的每种活性成分的有效剂量取决于所用的特别化合物或药

物组合物、施用方式、所治疗病症的严重程度而不同。因此,本发明组合的剂量方案根据许多因素来进行选择,包括施用途径以及患者的肾和肝功能。普通的主治医师、临床医师或兽医可以容易地确定并且开出预防、对抗或阻止病症进程所需的有效量的单一活性成分。获得活性成分位于产生功效而不会产生毒性范围内的浓度的最佳精度需要基于目标部位对活性成分利用度的动力学的方案。其包括要考虑活性成分的分布、平衡和消除。

[0465] 当本发明组合中应用的组合伴侣以市售单药的形式应用时,如果本文没有另外提及,其剂量和施用方式可以根据各自市售药物的包装盒传单提供的信息施用,以产生本文描述的有益作用。特别的是

[0466] 苯巴比妥可以以总日剂量约 1 至约 3mg/kg 体重给成年患者施用,以总日剂量约 3 至约 4mg/kg 体重,分成两个独立单位给儿科患者施用。

[0467] 扑米酮可以以总日剂量 0.75g 至 1.5g 给成年患者和至少 9 岁儿童施用。

[0468] 氯硝西洋可以以总日剂量约 3mg 至约 8mg 给成年患者施用,以总日剂量约 0.5mg 至约 3mg,分成三或四个独立单位给儿科患者施用。

[0469] 地西洋可以以总日剂量约 5mg 至约 10mg 给成年患者施用,以总日剂量约 5mg 至约 10mg 给儿科患者施用。

[0470] 劳拉西洋可以以总日剂量约 0.044mg/kg 体重至约 0.05mg/kg 体重给成年患者施用。

[0471] 卡马西平可以以总日剂量约 600mg 至约 2000mg 给成年患者施用,以总日剂量约 400mg 至约 600mg 给大于 6 岁的儿科患者施用。

[0472] 奥卡西平可以以总日剂量约 600mg 至约 2400mg 给成年患者施用,以总日剂量约 30 至约 46mg/kg 体重给儿科患者施用。

[0473] 苯妥英可以以总日剂量约 100mg 至约 300mg 给成年患者施用,以总日剂量约 100mg 至约 200mg 给儿科患者施用。

[0474] 乙琥胺可以以总日剂量约 15mg/kg 体重给成年患者施用,以总日剂量约 20mg/kg 体重给儿科患者施用。

[0475] 丙戊酸钠盐可以以总日剂量约 20mg/kg 体重给成年患者施用,以总日剂量约 30mg/kg 体重给儿科患者施用。

[0476] 噻加宾盐酸盐一水合物可以以总日剂量约 15mg 至约 70mg 给成年患者施用。

[0477] 氨基烯酸可以以总日剂量约 2g 至约 3g 给成年患者施用。

[0478] 左乙拉西坦可以以总日剂量约 1000mg 至约 3000mg 给大于 16 岁患者施用。

[0479] 拉莫三嗪可以以总日剂量约 100mg 至约 200mg 给大于 12 岁患者施用。

[0480] 加巴喷丁可以以总日剂量约 900mg 至约 2400mg 给患者施用。

[0481] 舒噻美可以以总日剂量约 5 至约 10mg/kg 体重给患者施用。

[0482] 非尔氨酯可以以总日剂量约 2400mg 至约 3600mg 给大于 14 岁患者施用。

[0483] 托吡酯可以以总日剂量约 250mg 至约 500mg 给成年患者施用。

[0484] 氯氮平可以以总日剂量约 300mg 至约 900mg 给成年患者施用。

[0485] 氟哌啶醇可以以总日剂量约 2.5mg 至约 30mg 给患者施用。

[0486] 奥氮平可以以总日剂量约 2.5mg 至约 20mg 给患者施用。

[0487] 喹硫平可以以总日剂量约 500mg 至约 600mg 给患者施用。

[0488] 利培酮可以以总日剂量约 2mg 至约 6mg 给患者施用。

[0489] {[ (7-硝基-2,3-二氧化-1,2,3,4-四氢-喹啉-5-基甲基)-氨基]-甲基}-膦酸可以以总日剂量约 60mg 至约 400mg 给患者施用。

[0490] 他仑帕奈可以以总日剂量约 25mg 至约 75mg 给患者施用。

[0491] 用于耳鸣的组合

[0492] 本发明还涉及适合用于治疗神经病学障碍,特别是耳鸣的组合。

[0493] 耳鸣是在耳或头内部产生的吼声、蜂鸣声、滴答声、口哨声、嘶嘶声或高音调铃声的医学术语。耳鸣可以在一只或两只耳中持续或间歇发生。尽管关于耳鸣是如何发生的存在着很多理论,但是对于它的起因还没有科学的一致意见。耳鸣的某些原因是由殴打头部、大剂量的阿司匹林、贫血、噪声暴露、紧张、压紧的耳垢、高血压和某些类型的药物和肿瘤引起的。

[0494] 令人惊讶的是,包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的化合物的组合的作用比组合药物的相加作用更大:抗焦虑药、抗抑郁药、抗组胺药、抗惊厥药、血管舒张药、锌盐以及麻醉剂。另外,本文公开的组合可以用于治疗对仅应用组合伴侣之一的单一疗法有抵抗的耳鸣。

[0495] 因此,本发明涉及例如组合制剂或药物组合物的组合,其包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的化合物以及任选至少一种可药用载体:抗焦虑药、抗抑郁药、抗组胺药、抗惊厥药、血管舒张药、锌盐以及麻醉剂,其中活性成分在各种情况中以游离形式或可药用盐形式存在;其同时、分别或顺序应用。

[0496] 本文所用的术语“抗焦虑药”包括但不限于阿普唑仑。

[0497] 本文所用的术语“抗抑郁药”包括但不限于去甲替林(N-甲基-3-(10,11-二氢-5H-一苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)丙基胺)。

[0498] 本文所用的术语“抗惊厥药”包括但不限于奥卡西平。

[0499] 本文所用的术语“麻醉剂”包括但不限于利多卡因。

[0500] 本文所用的术语“血管舒张药”包括但不限于己酮可可碱。

[0501] 本文所用的术语“锌盐”包括但不限于硫酸锌。

[0502] 托吡酯可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Topamax™。式 I 化合物及其制备方法和其药物组合物是已知的,例如从 WO 98/17672 已知。阿普唑仑可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Xanax™。去甲替林可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Nortrilen™。奥卡西平可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Trileptal™。利多卡因可以以盐酸盐形式施用,例如可以以市售的注射溶液剂形式施用,例如商标为 Heweneural™。

[0503] 硫酸锌可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Zink-Sandoz™。己酮可可碱可以例如以市售的形式施用,例如商标为 Trental™。

[0504] 由代号、通用名或商品名所确定的活性成分的结构可以从标准著作“The Merck Index(默克索引)”的现行版本或者从数据库(例如 PatentsInternational(例如 IMS World Publications))中获知。其相应内容并入本文作为参考。任何本领域技术人员完全能够确定这些活性成分并且基于这些参考文献同样能够制备并且在体外和体内标准试验模型中试验药物的适应症和性质。

[0505] 本文所用的术语“组合制剂”特别是定义了“各部分的药盒”,它是指上面所定义的

第一种和第二种活性成分可以被独立施用或者可以用具有不同量成分的不同的固定组合来进行施用,即可以同时施用或者在不同的时间点施用。然后,该各部分的药盒可以例如被同时施用或者按顺序交错施用,即可以在不同的时间点并且以相等或不等的时间间隔将各部分的药盒的任何部分进行施用。所选择的时间间隔十分优选为各部分的组合应用对所治疗疾病的作用高于仅应用这些活性成分中任何一种时获得的作用。在组合制剂中被施用的活性成分 1 与活性成分 2 的总量的比例可以不同,例如为了与所治疗患者亚群的需要相一致或者与由于患者的年龄、性别、体重等而具有不同需求的各患者的需求相一致。优选有至少一种有益作用,例如,第一种和第二种活性成分作用的相互增强,特别是协同作用,例如高于相加作用,另外的有利作用,副作用低,在第一种和第二种活性成分中的一种或二者的非有效剂量下可以获得组合治疗作用,并且特别是在第一种和第二种活性成分之间具有强烈的协同作用。

[0506] 应当理解的是,在方法的讨论中,在涉及活性成分时还包括其可药用盐。例如,如果这些活性成分具有至少一个碱性中心,则它们可以形成酸加成盐。如果需要的话,还可以形成具有另外存在的碱性中心的相应的酸加成盐。具有酸性基团(例如 COOH)的活性成分也可以与碱形成盐。活性成分或其可药用盐也可以以水合物的形式应用或者可以包括结晶用的其它溶剂。

[0507] 包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种选自下列的化合物的药物组合在下文指的是本发明组合:抗焦虑药、抗抑郁药、抗组胺药、抗惊厥药、血管舒张药、锌盐以及麻醉剂,其中活性成分在各种情况中以游离形式存在,或者如果存在至少一个盐形成基团,活性成分以可药用盐形式存在。

[0508] 令人惊奇的是,与仅应用在本发明组合中应用的药物活性成分之一的单一疗法相比,施用本发明组合产生有益的(特别是协同)治疗作用或其它令人惊讶的有益作用(例如副作用低)。

[0509] 本发明组合的药理学活性可以在例如已知的临床前研究、例如本文描述的方法中得到证实。

[0510] 本发明组合在耳鸣中的活性可以在标准试验,例如水杨酸盐诱导的耳鸣模型中显示。

[0511] 已经证明[C. A. Bauer 等人, *Hearing Research* 147(2000)175-182]慢性水杨酸盐暴露引起大鼠下丘(IC)中谷氨酸脱羧酶(GAD)表达上调,伴有耳鸣形成。

[0512] 另外,用膜片钳记录技术对听觉神经元的电生理学进行的记录[D. Peruzzi 等人, *Neuroscience* 101(2000)403-416, X. Lin 等人, *Journal of Neurophysiology* 79(1998)2503-2512]和单神经元记录[J. J. Eggermont 和 M. Kenmochi, *Hearing Research* 117(1998)149-160]表明在用水杨酸盐和奎宁进行处理后神经元的兴奋性发生了变化。

[0513] 施用水杨酸盐或奎宁引起听觉神经元放电速率的增加(用细胞外电生理学记录技术测得)。应用体外电生理学记录技术,用水杨酸盐进行超灌流增加了所记录神经元的兴奋性。在以约 1nM 至 100  $\mu$ M 的浓度施用本发明组合时,水杨酸盐的作用被逆转。

[0514] 另外,本发明组合的药理学活性可以例如在临床研究中证明。此类临床研究优选对耳鸣患者进行随机化、双盲临床研究。特别是该研究证明了本发明组合的活性成分的协同作用。通过这些研究结果或研究设计中对于本领域技术人员已知的变化直接测定对于耳

鸣的有益作用。特别是本研究适合与应用活性成分和本发明组合的单一疗法比较作用。

[0515] 另外的益处是可以应用更低剂量的本发明组合的活性成分,例如,所需剂量不仅常常更小,而且应用频率更少,或为了降低副作用的发生率而应用。这满足了治疗患者的希望和需要。特别是本发明组合可以用于治疗对单一疗法有抵抗的耳鸣。

[0516] 本发明的目的之一是提供药物组合物,该药物组合物包含抗耳鸣的联合治疗有效量的至少一种 AMPA 受体拮抗剂、至少一种选自下列的化合物以及任选至少一种可药用载体:抗焦虑药、抗抑郁药、抗组胺药、抗惊厥药、血管舒张药、锌盐以及麻醉剂,其中活性成分在各种情况中以游离形式或可药用盐形式存在。在该组合中,第一种和第二种活性成分可以一起、一个接着一个或分别在一个组合单位剂型或两个分别的单位剂型施用。该单位剂型也可以是固定组合。

[0517] 本发明药物组合物可以用本身已知的方法制备,并且适合用于包括人在内哺乳动物(温血动物)的肠内施用(例如口服或直肠施用)和非肠道施用,其包含治疗有效量的至少一种单独的或与一种或多种可药用载体组合的药学活性成分,其特别适合肠内或非肠道应用或局部应用于显示耳鸣的耳中。本发明剂型的优选施用途径是口服。

[0518] 新药物组合物包含例如约 10%至约 100%(优选约 20%至约 60%)的活性成分。用于组合治疗中肠内或非肠道施用的药物制剂是例如那些单位剂型,例如糖包衣片剂、片剂、胶囊剂或栓剂,以及另外的安瓿。如果没有另外说明,这些制剂用本身已知的方法制备,例如借助常规混合、制粒、糖包衣、溶解或冻干方法。应当意识到,因为可以通过施用多个剂量单位来获得所必需的有数量,所以在各剂型的各个剂量中所包含的活性成分或活性成分混合物的单位含量本身不一定组成有数量。

[0519] 在制备口服剂型的组合物时,可以应用任何常用的药用介质,例如水、二醇类、油类或醇类;或在口服固体制剂例如散剂、胶囊剂和片剂的情况中可以应用载体例如淀粉、糖类、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为其易于施用,所以片剂和胶囊剂代表了最有利的口服剂量单位形式,在这些情况中,显然应用固体药用载体。

[0520] 单位剂型可以包含例如约 2.5mg 至约 500mg 的活性成分。

[0521] 另外,本发明涉及本发明组合在制备用于治疗耳鸣的药物中的用途。

[0522] 另外,本发明提供了治疗患有耳鸣的温血动物的方法,该方法包括以联合治疗耳鸣有效量给动物施用本发明组合并且其中化合物还可以以其可药用盐形式存在。

[0523] 另外,本发明提供了包含活性成分本发明组合以及在治疗耳鸣中同时、分别或顺序应用的说明书的商业包装。

[0524] 特别的是,本发明组合中每个活性成分的治疗有效量可以同时或顺序并且以任何顺序施用,组分可以分别或作为固定组合施用。例如,治疗本发明耳鸣的方法可以包括(i)施用游离或可药用盐形式的第一种活性成分,以及(ii)施用游离或可药用盐形式的第二种活性成分,可以同时或顺序并且以任何顺序施用,以联合治疗有效量施用,优选以协同作用有效量施用,例如以与本文描述的量相应的日剂量施用。本发明组合的单个活性成分可以在治疗过程中不同时间分别施用,或以分开的或单个组合形式同时施用。另外,术语施用还包括应用能在体内转化为活性成分的活性成分前药。因此,本发明可以理解为包括所有此类同时或交替治疗的方案并且术语“施用”可以相应地被解释。

[0525] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明组合用于治疗对单一疗法有抵抗的耳

鸣。

[0526] 在本发明组合中应用的每种活性成分的有效剂量取决于所用的特别化合物或药物组合物、施用方式、所治疗病症的严重程度而不同。因此，本发明组合的剂量方案根据许多因素来进行选择，包括施用途径以及患者的肾和肝功能。普通的主治医师、临床医师或兽医可以容易地确定并且开出预防、对抗或阻止病症进程所需的有效量的单一活性成分。获得活性成分位于产生功效而不会产生毒性范围内的浓度的最佳精度需要基于目标部位对活性成分利用度的动力学的方案。其包括要考虑活性成分的分布、平衡和消除。

[0527] 当本发明组合中应用的组合伴侣以市售单药的形式应用时，如果本文没有另外提及，其剂量和施用方式可以根据各自市售药物的包装盒传单提供的信息施用，以产生本文描述的有益作用。特别的是

[0528] 托吡酯可以以总日剂量约 250mg 至约 500mg 给成年患者施用。

[0529] {[ (7-硝基-2,3-二氧化-1,2,3,4-四氢-喹啉-5-基甲基)-氨基]-甲基}-膦酸可以以总日剂量约 60mg 至约 400mg 给患者施用。

[0530] 适合治疗痴呆的包含促智药的组合

[0531] 本发明还涉及适合用于治疗痴呆的包含促智药的组合。

[0532] 令人惊讶的是，可以通过施用与促智药组合的 AMPA 受体拮抗剂治疗痴呆。因此，本发明涉及治疗和 / 或预防痴呆的方法，该方法包括给需要的温血动物、包括人施用有效量的与促智药组合的 AMPA 受体拮抗剂的步骤。

[0533] 本文所用的术语“痴呆”包括但不限于具有或不具有精神病症状的阿尔茨海默氏痴呆。特别的是，本文描述的方法和物质适用于治疗在此类痴呆中所观察到的行为紊乱。

[0534] 本文所用的术语“促智药”包括但不限于促智的植物提取物、钙拮抗剂、胆碱酯酶抑制剂、氢化麦角毒、尼麦角林、吡拉西坦、嘌呤衍生物、吡硫醇、长春胺和长春西汀。在本发明优选实施方案中，组合伴侣是胆碱酯酶抑制剂。

[0535] 本文所用的术语“促智的植物提取物”包括但不限于银杏叶提取物。本文所用的术语“钙拮抗剂”包括但不限于桂利嗪和尼莫地平。本文所用的术语“胆碱酯酶抑制剂”包括但不限于盐酸多奈哌齐、利凡斯的明和氢溴酸加兰他敏。本文所用的术语“嘌呤衍生物”包括但不限于喷替茶碱。

[0536] 银杏叶提取物可以例如以市售的形式施用，例如商标为 Ginkodilat™，根据包装插页上所提供的信息施用。桂利嗪可以例如以市售的形式施用，例如商标为 Cinnarizin forte-ratiopharm™。尼莫地平可以例如以市售的形式施用，例如商标为 Nimotop™。盐酸多奈哌齐可以例如以市售的形式施用，例如商标为 Aricept™。利凡斯的明可以如 US 5,602,176 中公开的制备。其可以例如以市售的形式施用，例如商标为 Exelon™。氢溴酸加兰他敏可以例如以市售的形式施用，例如商标为 Reminyl™。氢化麦角毒可以例如以市售的形式施用，例如商标为 Hydergin™。尼麦角林可以例如以市售的形式施用，例如商标为 Sermion™。吡拉西坦可以例如以市售的形式施用，例如商标为 Cerebroforte™。喷替茶碱可以例如以市售的形式施用，例如商标为 Cosaldon™。吡硫醇可以例如以市售的形式施用，例如商标为 Encephabol™。长春西汀可以例如以市售的形式施用，例如商标为 Cavinton™。

[0537] 由代号、通用名或商品名所确定的活性成分的结构可以从标准著作“The Merck Index(默克索引)”的现行版本或者从数据库(例如 PatentsInternational(例如 IMS

World Publications)) 中获知。其相应内容并入本文作为参考。任何本领域技术人员完全能够确定这些活性成分并且基于这些参考文献同样能够制备并且在体外和体内标准试验模型中试验药物的适应症和性质。

[0538] 因此,本发明涉及例如组合制剂或药物组合物的组合,其包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种促智药以及任选至少一种可药用载体,其中活性成分在各种情况中以游离形式或可药用盐形式存在;其同时、分别或顺序应用。

[0539] 本文所用的术语“组合制剂”特别是定义了“各部分的药盒”,它是指上面所定义的第一种和第二种活性成分可以被独立施用或者可以用具有不同量成分的不同的固定组合来进行施用,即可以同时施用或者在不同的时间点施用。然后,该各部分的药盒可以例如被同时施用或者按顺序交错施用,即可以在不同的时间点并且以相等或不等的时间间隔将各部分的药盒的任何部分进行施用。所选择的时间间隔十分优选为各部分的组合应用对所治疗疾病的作用高于仅应用这些活性成分中任何一种时获得的作用。在组合制剂中被施用的活性成分 1 与活性成分 2 的总量的比例可以不同,例如为了与所治疗患者亚群的需要相一致或者与由于患者的年龄、性别、体重等而具有不同需求的各患者的需求相一致。优选有至少一种有益作用,例如,第一种和第二种活性成分作用的相互增强,特别是协同作用,例如高于相加作用,另外的有利作用,副作用低,在第一种和第二种活性成分中的一种或二者的非有效剂量下可以获得组合治疗作用,并且特别是在第一种和第二种活性成分之间具有强烈的协同作用。

[0540] 应当理解的是,在方法的讨论中,在涉及活性成分时还包括其可药用的盐。例如,如果这些活性成分具有至少一个碱性中心,则它们可以形成酸加成盐。如果需要的话,还可以形成具有另外存在的碱性中心的相应的酸加成盐。具有酸性基团(例如 COOH)的活性成分也可以与碱形成盐。活性成分或其可药用盐也可以以水合物的形式应用或者可以包括结晶用的其它溶剂。

[0541] 包含至少一种 AMPA 受体拮抗剂和至少一种促智药的药物组合在下文指的是本发明组合,其中活性成分在各种情况中以游离形式存在,或者如果存在至少一个盐形成基团,活性成分以可药用盐形式存在。

[0542] AMPA 受体拮抗剂和本发明组合的药理学活性可以例如在临床研究中证明。此类临床研究优选对阿尔茨海默氏病患者进行随机化、双盲临床研究。特别是该研究证明了本发明组合的活性成分的协同作用。通过这些研究结果或研究设计中对于本领域技术人员已知的变化直接测定对于阿尔茨海默氏病的有益作用。特别是本研究适合与应用活性成分和本发明组合的单一疗法比较作用。

[0543] 另外的益处是可以应用更低剂量的本发明组合的活性成分,例如,所需剂量不仅常常更小,而且应用频率更少,或为了降低副作用的发生率而应用。这满足了治疗患者的希望和需要。特别是本发明组合可以用于治疗对单一疗法有抵抗的痴呆。

[0544] 本发明的目的之一是提供药物组合物,该药物组合物包含抗痴呆的联合治疗有效量的至少一种 AMPA 受体拮抗剂、至少一种促智药以及至少一种可药用载体。在该组合物中,第一种和第二种活性成分可以一起、一个接着一个或分别在一个组合单位剂型或两个分别的单位剂型施用。该单位剂型也可以是固定组合。

[0545] 本发明药物组合物可以用本身已知的方法制备,并且适合用于包括人在内哺乳动

物（温血动物）的肠内施用（例如口服或直肠施用）和非肠道施用，其包含治疗有效量的至少一种单独的或与一种或多种可药用载体组合的药理学活性成分，其特别适合肠内或非肠道应用。本发明剂型的优选施用途是口服。

[0546] 新药物组合物包含例如约 10% 至约 100%（优选约 20% 至约 60%）的活性成分。用于组合治疗中肠内或非肠道施用的药物制剂是例如那些单位剂型，例如糖包衣片剂、片剂、胶囊剂或栓剂，以及另外的安瓿。如果没有另外说明，这些制剂用本身已知的方法制备，例如借助常规混合、制粒、糖包衣、溶解或冻干方法。应当意识到，因为可以通过施用多个剂量单位来获得所必需的有效量，所以在各剂型的各个剂量中所包含的活性成分或活性成分混合物的单位含量本身不一定组成有效量。

[0547] 在制备口服剂型的组合物时，可以应用任何常用的药用介质，例如水、二醇类、油类或醇类；或在口服固体制剂例如散剂、胶囊剂和片剂的情况中可以应用载体例如淀粉、糖类、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为其易于施用，所以片剂和胶囊剂代表了最有利的口服剂量单位形式，在这些情况中，显然应用固体药用载体。

[0548] 另外，本发明涉及本发明组合在制备用于治疗痴呆的药物中的用途。

[0549] 另外，本发明提供了治疗患有痴呆的温血动物的方法，该方法包括以联合治疗痴呆有效量给动物施用本发明组合并且其中化合物还可以以其可药用盐形式存在。

[0550] 另外，本发明提供了包含活性成分本发明组合以及在治疗痴呆中同时、分别或顺序应用的说明书的商业包装。

[0551] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明组合用于治疗对单一疗法有抵抗的痴呆。

[0552] 特别的是，本发明组合中每个活性成分的治疗有效量可以同时或顺序并且以任何顺序施用，组分可以分别或作为固定组合施用。例如，治疗本发明痴呆的方法可以包括 (i) 施用游离或可药用盐形式的第一种活性成分，以及 (ii) 施用游离或可药用盐形式的第二种活性成分，可以同时或顺序并且以任何顺序施用，以联合治疗有效量施用，优选以协同作用有效量施用，例如以与本文描述的量相应的日剂量施用。本发明组合的单个活性成分可以在治疗过程中不同时间分别施用，或以分开的或单个组合形式同时施用。另外，术语施用还包括应用能在体内转化为活性成分的活性成分前药。因此，本发明可以理解为包括所有此类同时或交替治疗的方案并且术语“施用”可以相应地被解释。

[0553] 在本发明组合中应用的每种活性成分的有效剂量取决于所用的特别化合物或药物组合物、施用方式、所治疗病症的严重程度而不同。因此，本发明组合的剂量方案根据许多因素来进行选择，包括施用途以及患者的肾和肝功能。普通的主治医师、临床医师或兽医可以容易地确定并且开出预防、对抗或阻止病症进程所需的有效量的单一活性成分。获得活性成分位于产生功效而不会产生毒性范围内的浓度的最佳精度需要基于目标部位对活性成分利用度的动力学的方案。其包括要考虑活性成分的分布、平衡和消除。

[0554] 当本发明组合中应用的组合伴侣以市售单药的形式应用时，如果本文没有另外提及，其剂量和施用方式可以根据各自市售药物的包装盒传单提供的信息施用，以产生本文描述的有益作用。特别的是

[0555] 桂利嗪可以以总日剂量约 75mg 至约 150mg 施用于患者。

[0556] 尼莫地平可以以总日剂量约 60mg 至约 120mg 施用于患者。

- [0557] 盐酸多奈哌齐可以以总日剂量约 5mg 至 10mg 施用于患者。
- [0558] 利凡斯的明可以以总日剂量约 6mg 至约 12mg 施用于患者。
- [0559] 加兰他敏可以以总日剂量约 12 至 24mg 施用于患者,例如可以每天施用两次 12mg。
- [0560] 氢化麦角毒可以以总日剂量约 4mg 至 10mg,例如约 8mg,以其甲磺酸盐的形式施用于患者。
- [0561] 尼麦角林可以以总日剂量约 4mg 至 8mg,以其酒石酸盐的形式通过肌肉注射施用于患者。
- [0562] 吡拉西坦可以以总日剂量约 1200mg 至 5000mg,例如 4800mg/ 天施用于患者。
- [0563] 喷替茶碱可以以总日剂量约 400mg 至 800mg 施用于患者。
- [0564] 吡硫醇可以以总日剂量约 600mg,以其盐酸盐形式施用于患者。
- [0565] 长春西汀可以以总日剂量约 10mg 至 15mg 施用于患者。
- [0566] 以下实施例如本说明书中描述的说明本发明,而不限本本发明。
- [0567] 应用以下缩略语:
- [0568] CNQX 7- 硝基 -2,3- 二氧代 -1,2,3,4- 四氢 - 喹啉 -6- 腈
- [0569] d 天
- [0570] DAST (二乙基氨基)三氟化硫
- [0571] DCM 二氯甲烷
- [0572] DME 1,2- 二甲氧基乙烷
- [0573] DMSO 二甲亚砜
- [0574] equiv 当量
- [0575] ESI-MS 电喷雾离子化质谱
- [0576] EtOAc 乙酸乙酯
- [0577] EtOH 乙醇
- [0578] HEPES 4-(2- 羟基乙基)哌嗪 -1- 乙磺酸
- [0579] H 小时
- [0580] HPLC 高效液相色谱法
- [0581] IR 红外光谱
- [0582] MeOH 甲醇
- [0583] min 分钟
- [0584] m. p. 熔点
- [0585] MPLC 中压液相色谱法
- [0586] m/z 质荷比
- [0587] RP 反相
- [0588] rt 保留时间
- [0589] r. t. 室温
- [0590] SPL 声音强度
- [0591] TFA 三氟乙酸
- [0592] 实施例 1 :N-(6- 乙酰基 -2,4- 二氧代 -7- 三氟甲基 -1,4- 二氢 -2H- 喹啉 -3- 基) - 甲磺酰胺

[0593] 2-氨基-4-三氟甲基-苯甲酸

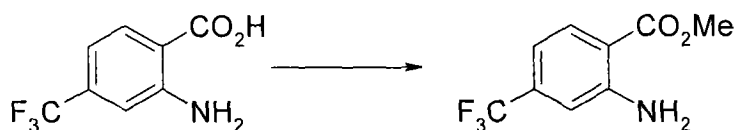
[0594]



[0595] 将 2-硝基-4-三氟甲基-苯甲酸 (100g, 425mmol) 的 MeOH (600mL) 溶液用钯炭 (10%) 处理并且将混合物在氢气 (7bar) 和室温下搅拌 2 小时。然后将混合物过滤并且真空浓缩, 得到 2-氨基-4-三氟甲基-苯甲酸 (87.2g, 425mmol, 100%), 其为黄色固体, m. p. : 172-173°C, ESI-MS :m/z 206 [M+H]<sup>+</sup>。

[0596] 2-氨基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0597]



[0598] 将浓硫酸 (50mL) 滴加至 2-氨基-4-三氟甲基-苯甲酸 (72.0g, 351mmol) 的 MeOH (1000mL) 溶液中。将混合物在氮气下加热至回流达 16 小时, 冷却至室温, 然后真空浓缩至其体积的 1/4。将混合物溶于 EtOAc 中并且用水、10% 碳酸钠水溶液和盐水洗涤。然后将其经无水硫酸钠干燥, 过滤并且真空浓缩。通过柱色谱法 (硅胶 60, 己烷 /EtOAc 9 : 1) 纯化, 得到 2-氨基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (57.8g, 264mmol, 75%), 其为白色粉末, m. p. : 59°C, ESI-MS :m/z 218 [M-H]<sup>+</sup>。

[0599] 2-氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0600]



[0601] 将 2-氨基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (51.5g, 235mmol)、碘 (55.1g, 217mmol) 和硫酸银 (73.3g, 234mmol) 在 EtOH 中的混合物在氮气和室温下搅拌 1 小时。然后将悬浮液过滤并且将滤液用 EtOAc 稀释并且用 10% 硫代硫酸钠水溶液洗涤一次。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并且真空浓缩, 得到 2-氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (67.5g, 196mmol, 83%), 其为棕色固体, m. p. : 101-103°C, ESI-MS :m/z 346 [M+H]<sup>+</sup>。

[0602] 2-乙酰基氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0603]

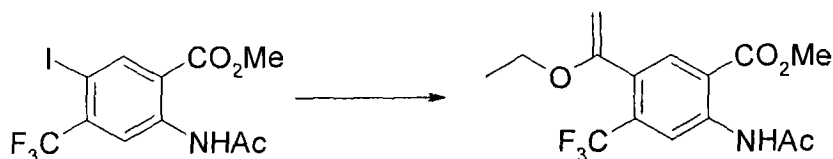


[0604] 将 2-氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (42.0g, 122mmol) 的甲苯 (400mL) 溶液用乙酸酐 (12.8mL, 135mmol) 处理并且将混合物在氮气下加热至回流达 16 小时。然后将其冷却至室温并且用水稀释。通过加入少量碳酸氢钠使混合物成中性并且分离有机层。将水相用 EtOAc 萃取并且将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并且真空浓缩。将粗产物在己烷中重结晶, 得到 2-乙酰基氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (43.4g, 112mmol,

92% ), 其为白色粉末, m. p. : 96-98°C, ESI-MS :m/z 388 [M+H]<sup>+</sup>。

[0605] 2-乙酰基氨基-5-(1-乙氧基-乙烯基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

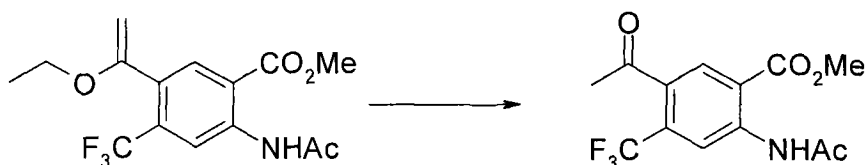
[0606]



[0607] 将 2-乙酰基氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (17.8g, 46.1mmol)、四-(三苯膦)-钯 (2.67g, 2.30mmol) 和三丁基-(乙氧基乙烯基)-锡 (25.0g, 69.2mmol) 的二噁烷 (100mL) 溶液在氮气下加热至 110°C 达 20 小时。将混合物冷却至室温, 然后过滤。将滤液真空浓缩并且将粗产物通过柱色谱法 (硅胶 60, 己烷/EtOAc 3 : 1) 纯化, 得到粗品 2-乙酰基氨基-5-(1-乙氧基-乙烯基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯, 其为橙色固体, m. p. : 65-73°C, ESI-MS :m/z 332 [M+H]<sup>+</sup>。该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步。

[0608] 5-乙酰基-2-乙酰基氨基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0609]



[0610] 将上述得到的粗品 2-乙酰基氨基-5-(1-乙氧基-乙烯基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯的 THF (100mL) 溶液用盐酸水溶液 (1 N, 50mL) 处理并且将混合物在氮气和室温下搅拌 1 小时。然后将混合物倒入 EtOAc 中并且用水洗涤一次。将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并且真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶 60, 己烷/EtOAc 2 : 1) 纯化, 得到 5-乙酰基-2-乙酰基氨基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (10.7g, 35.1mmol, 历经两步产率 76% ), 其为白色粉末, m. p. : 66-69°C, ESI-MS :m/z 326 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0611] 5-乙酰基-2-氨基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

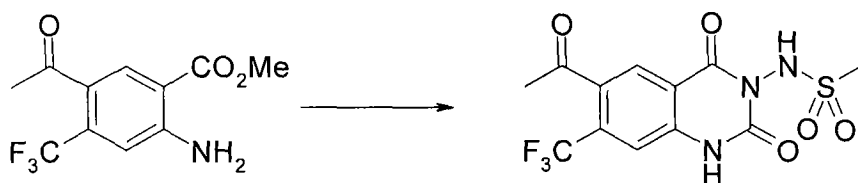
[0612]



[0613] 将 5-乙酰基-2-乙酰基氨基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (11.5g, 37.8mmol) 的 MeOH (120mL) / 水 (24mL) 溶液冷却至 0°C 并且滴加浓硫酸 (15.0mL, 271mmol)。在完成加入后, 将混合物在氮气下加热至回流达 45 分钟, 然后冷却至室温。将混合物用 EtOAc 稀释并且用水洗涤一次。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并且真空浓缩, 得到 5-乙酰基-2-氨基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (9.87g, 37.8mmol, 定量的), 其为白色固体, m. p. : 118-121°C, ESI-MS :m/z 262 [M+H]<sup>+</sup>。

[0614] N-(6-乙酰基-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢 2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

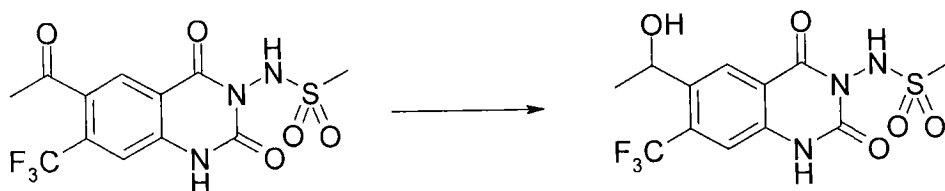
[0615]



[0616] 将 5-乙酰基-2-氨基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (10.2g, 39.0mmol) 的 THF (250mL) 溶液用  $(\text{CCl}_3\text{O})\text{CO}$  (3.86g, 12.9mmol) 处理并且将混合物在氮气和室温下搅拌 15 分钟。将  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.55mL, 39.0mmol) 加入至溶液中并且将混合物在室温下再搅拌 3 小时。然后将混合物用  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (4.38g, 39.0mmol) 处理并且在室温下搅拌 1 小时。随后加入氢氧化钠水溶液 (1M, 78mL, 78.0mmol) 并且将溶液在室温下搅拌 18 小时。将混合物用盐酸水溶液 (4N) 酸化至  $\text{pH} = 3-4$ , 然后用  $\text{EtOAc}$  稀释。然后将其用水洗涤一次, 然后将有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并且浓缩至产物沉淀。然后将悬浮液冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 然后过滤。将白色固体真空干燥, 得到 N-(6-乙酰基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺 (12.1g, 33.2mmol, 85%), m. p. :  $258-265^\circ\text{C}$ , ESI-MS :  $m/z$  366  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0617] 实施例 2 : N-[6-(1-羟基-乙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0618]



[0619] 将 N-(6-乙酰基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺 (12.1g, 33.1mmol) 的 THF (150mL) / MeOH (150mL) 溶液在氮气和室温下历经 18 小时用硼氢化钠 (25.0g, 660mmol) 分批处理。然后将悬浮液倒入冰 / 浓  $\text{EtOAc}$  混合物中。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并且真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶 60,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  9 : 1) 纯化, 得到无色晶体, 将该晶体在  $\text{EtOAc}$  中重结晶, 得到 N-[6-(1-羟基-乙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (8.85g, 24.1mmol, 73%), 其为白色粉末, m. p. :  $263-268^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz) 8.41 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.03 (br s, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.36 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H)。

[0620] 将 N-[6-(1-羟基-乙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (5.28g, 14.4mmol) 的外消旋体混合物通过手性制备 HPLC (Chiracel 10J, 己烷 /  $\text{EtOH}$  7 : 3, 1.0mL/min) 纯化, 得到 2.34g (63.7mmol) 对映异构体 1(S)-N-[6-(1-羟基-乙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (保留时间 8.99min,  $[\alpha]_{589} = -39.3$ ) 和 2.05g (55.8mmol) 对映异构体 2(R)-N-[6-(1-羟基-乙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (保留时间 12.77min,  $[\alpha]_{589} = +38.8$ )。

[0621] 实施例 3 : N-[6-(1-甲氧基-乙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0622]

2-乙酰基氨基-5-(1-羟基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0623]



[0624] 将5-乙酰基-2-乙酰基氨基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(1.0g, 3.3mmol)和100mg 钯炭(10%)的THF(10mL)悬浮液在室温和氢气(5bar)下搅拌2小时。然后将混合物过滤并且真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅胶60, 己烷/EtOAc 2:1)纯化, 得到2-乙酰基氨基-5-(1-羟基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(917mg, 3.0mmol, 91%), 其为白色固体, m. p.: 120-122°C, ESI-MS :m/z 306 [M+H]<sup>+</sup>。

[0625] 2-氨基-5-(1-甲氧基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

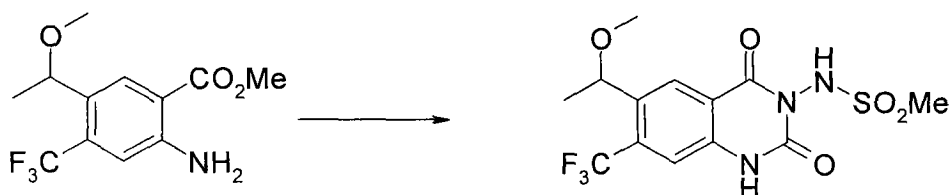
[0626]



[0627] 将2-乙酰基氨基-5-(1-羟基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(600mg, 1.97mmol)和Et<sub>3</sub>N(412 μL, 3.0mmol)的DCM(6mL)溶液冷却至0°C并且滴加甲磺酰氯(194 μL, 2.46mmol)处理。将混合物温至室温并且搅拌2小时。然后将混合物用DCM稀释并且用水洗涤一次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并且真空浓缩, 得到棕色油状物, 将其溶于MeOH中。将溶液在室温下放置60小时。然后将混合物真空浓缩并且将粗产物通过柱色谱法(硅胶60, 己烷/EtOAc 5:1)纯化, 得到2-氨基-5-(1-甲氧基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(196mg, 0.71mmol, 36%), 其为白色粉末, m. p.: 112-114°C, ESI-MS :m/z 278 [M+H]<sup>+</sup>。

[0628] N-[6-(1-甲氧基-乙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0629]



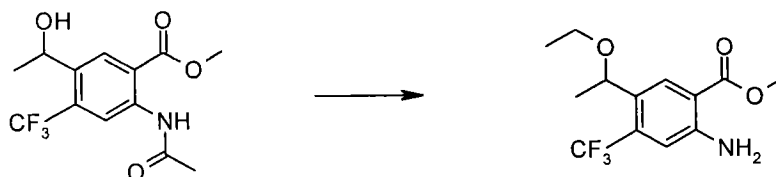
[0630] 将2-氨基-5-(1-甲氧基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(190mg, 0.69mmol)的THF溶液用(CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO(178mg, 0.6mmol)处理并且将混合物在氩气和室温下搅拌15分钟。将Et<sub>3</sub>N(84 μL, 0.6mmol)加入至溶液中并且将混合物在室温下再搅拌3小时。然后将混合物用CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub>(66mg, 0.6mmol)处理并且在室温下搅拌1小时。随后加入氢氧化钠水溶液(1M, 3mL, 3mmol)并且将溶液在室温下搅拌18小时。将混合物用盐酸水溶液(4N)酸化至pH = 3-4, 然后用EtOAc稀释。分层, 然后将有机相用水洗涤一次, 经无水硫酸钠干燥、过滤并且真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅胶60, 己烷/EtOAc 2:1)纯化, 得到淡黄色固体, 将其溶于EtOAc中。然后加入戊烷直到出现白色产物沉淀。将混合物在0°C下放置16小时, 然后将白色固体过滤并且在60°C下真空干燥, 得到N-[6-(1-甲氧基-乙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺(180mg, 0.47mmol, 68%), 其为白色粉末, m. p.: 233-236°C, ESI-MS :m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>。

[0631] 应用手性色谱法拆分外消旋体,得到两种对映异构体。HPLC 分析应用的系统包括 Merck-Histaschi L-6200A 泵, 配备 Merck-Histaschi L-4500 二极管阵列检测器和 Merck-Histaschi Lahrom D-7000 光谱仪, 50  $\mu$ L 环注射阀和 Chiralcel OJ-H 柱 (250 $\times$ 4.6mm), 运行己烷/乙醇/甲醇 90:5:5+0.1% 三氟乙酸的混合物。溶剂流速是 0.5mL/min。对映异构体 1:r.t. = 48.19min; 对映异构体 2:r.t. = 52.56min。

[0632] 实施例 4: N-[6-(1-乙氧基-乙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0633] 2-氨基-5-(1-乙氧基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

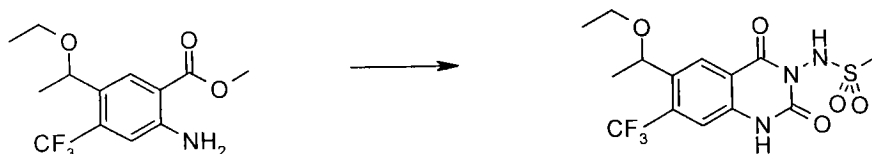
[0634]



[0635] 将 2-乙酰基氨基-5-(1-羟基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (500mg, 1.64mmol) 的 EtOH (5mL) 溶液用对甲苯磺酸一水合物 (100mg, 0.518mmol) 处理并且在室温下搅拌 5 天。将反应混合物溶于 EtOAc 中并且用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤。将有机相干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且真空浓缩。将残留物通过柱色谱法 (硅胶, 5:1 己烷/EtOAc) 纯化, 得到标题产物 (270mg, 57%), 其为无色晶体, m.p.: 100-103°C, API-ES :m/z 292[M+H]<sup>+</sup>。

[0636] N-[6-(1-乙氧基-乙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0637]

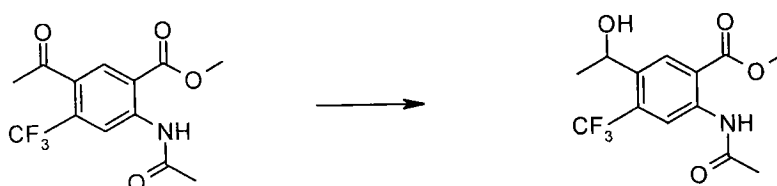


[0638] 按照在制备 N-[6-(1-甲氧基-乙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺中描述的相同方法将 2-氨基-5-(1-乙氧基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (250mg, 0.875mmol) 转化为 N-[6-(1-乙氧基-乙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (272mg, 80%), 其为无色泡沫状物, m.p.: 105-112°C, API-ES :m/z 396[M+H]<sup>+</sup>。

[0639] 实施例 5: N-[6-(1-异丙氧基-乙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0640] 2-乙酰基氨基-5-(1-羟基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0641]

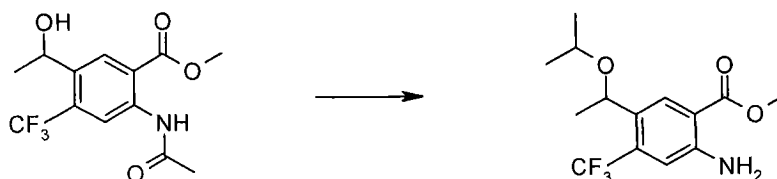


[0642] 将 5-乙酰基-2-乙酰基氨基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (4g, 13.2mmol) 的 THF (40mL) 溶液在室温下经 Pd-C (10%, 250mg) 氢化 2 小时。将混合物在烧结漏斗上过滤。

将滤液真空浓缩。将残留物通过柱色谱法（硅胶，2 : 1 己烷 /EtOAc）纯化，得到标题产物（3.66g, 91% 产率），其为无色晶体，m. p. : 120-123°C, ESI-MS :m/z 306 [M+H]<sup>+</sup>。

[0643] 2-氨基-5-(1-异丙氧基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

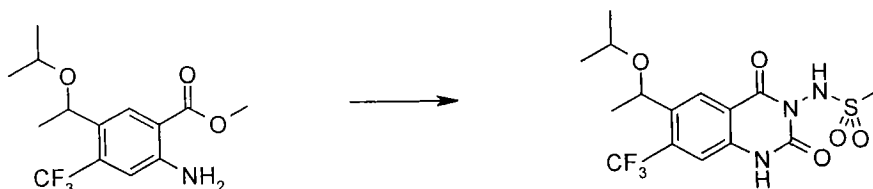
[0644]



[0645] 将 2-乙酰基氨基-5-(1-羟基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (500mg, 1.64mmol) 的 i-PrOH (5mL) 溶液通过加入对甲苯磺酸一水合物 (99.9mg, 0.517mmol) 处理并且在 80°C 下搅拌 18 小时。将反应混合物冷却，然后真空浓缩。将残留物通过柱色谱法（硅胶，5 : 1 己烷 /EtOAc）纯化，得到标题产物 (69mg, 14% 产率)，其为无色晶体，m. p. : 87-90°C, API-ES :m/z 306 [M+H]<sup>+</sup>。

[0646] N-[6-(1-异丙氧基-乙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0647]



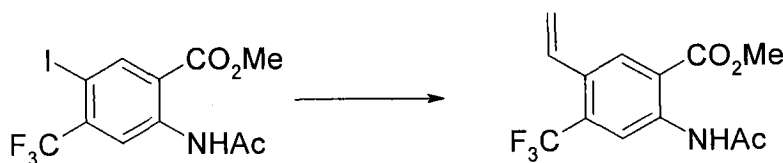
[0648] 按照在制备 N-[6-(1-甲氧基-乙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺中描述的相同方法将 2-氨基-5-(1-异丙氧基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (65mg, 0.213mmol) 转化为 N-[6-(1-异丙氧基-乙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (52mg, 60% 产率)，其为无色泡沫状物，m. p. : 110-115°C, API-ES :m/z 410 [M+H]<sup>+</sup>。

[0649] HPLC 分析应用的系统包括 Merck-Histaschi L-6200A 泵，配备 Merck-Histaschi L-4500 二极管阵列检测器和 Merck-Histaschi LahromD-7000 光谱仪，50 μL 环注射阀和 Chiralcel OJ-H 柱 (250×4.6mm)，运行己烷 / 乙醇 90 : 10+0.1% 三氟乙酸的混合物。溶剂流速是 1.0mL/min。对映异构体 1 : r. t. = 9.68min ; 对映异构体 2 : r. t. = 13.84min。

[0650] 实施例 6 : N-(2,4-二氧化-6-丙酰基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

[0651] 2-乙酰基氨基-4-三氟甲基-5-乙烯基-苯甲酸甲酯

[0652]



[0653] 将 2-乙酰基氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (18.0g, 46.5mmol) 的干燥甲苯 (72mL) 溶液在超声浴中脱气 5 分钟。然后将溶液用三丁基 (乙烯基) 锡 (28mL, 93mmol) 和四-(三苯膦)-钯 (2.77g, 2.33mmol) 处理并且加热至回流达 2 小时。将混合物冷却至

室温,然后加入氟化钾二水合物(22g)。将悬浮液在室温下搅拌 30 分钟,然后在短硅胶填料上过滤。滤器用乙醚洗涤并且将滤液真空浓缩。将粗产物溶于己烷中并且将悬浮液过滤。将滤液再次真空浓缩并且在室温下放置 7 天。将形成的固体过滤,用己烷洗涤并且与先前分离的产物合并,得到 2-乙酰基氨基-4-三氟甲基-5-乙烯基-苯甲酸甲酯(10.0g, 34.8mmol, 75%),其为米色固体, m. p. :79-81°C, ESI-MS :m/z 288 [M+H]<sup>+</sup>。

[0654] 2-乙酰基氨基-5-甲酰基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

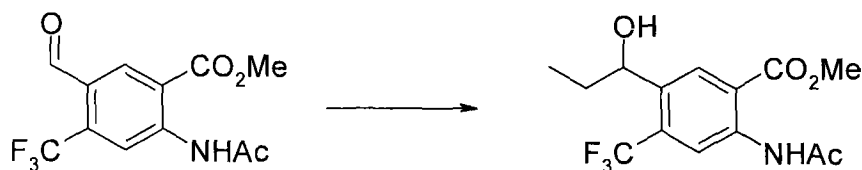
[0655]



[0656] 将 2-乙酰基氨基-4-三氟甲基-5-乙烯基-苯甲酸甲酯(708mg, 2.46mmol) 的 DCM(70mL) 溶液冷却至 -68°C 并且将混合物中通入臭氧气流直至溶液变成深绿色。然后向混合物中通入氧气流 30 分钟并且加入二甲硫(360 μL, 4.86mmol)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟并且加入三苯膦(327mg, 1.23mmol)。将溶液在氩气和室温下放置 60 小时。然后将其真空浓缩并且将粗产物通过快速色谱法(硅胶 60, 己烷/EtOAc 100 : 0 → 80 : 20)纯化, 得到 2-乙酰基氨基-5-甲酰基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(591mg, 2.04mmol, 83%), 其为米色粉末, m. p. :106-108°C, ESI-MS :m/z 290 [M+H]<sup>+</sup>。

[0657] 2-乙酰基氨基-5-(1-羟基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0658]



[0659] 将 2-乙酰基氨基-5-甲酰基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(840mg, 2.90mmol) 的干燥乙醚(29mL) 溶液冷却至 0°C 并且滴加乙基溴化镁(1M 在 THF 中, 5.8mL, 5.8mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌 1 小时并且通过加入氯化铵水溶液将反应猝灭。将混合物用 EtOAc 萃取一次, 然后有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并且真空干燥。将粗产物通过快速色谱法(硅胶 60, 己烷/EtOAc 80 : 20 → 70 : 30)纯化, 得到 2-乙酰基氨基-5-(1-羟基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(262mg, 0.82mmol, 28%), 其为白色固体, m. p. :120-122°C, ESI-MS :m/z 320 [M+H]<sup>+</sup>。

[0660] 2-乙酰基氨基-5-丙酰基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0661]



[0662] 将 2-乙酰基氨基-5-(1-羟基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(262mg, 0.82mmol) 的 DCM(1.3mL) 溶液加入至 Dess-Martin 过碘烷(periodinane)(556mg, 1.31mmol) 的 DCM(2.6mL) 溶液中并且将混合物在室温下搅拌 1 小时。然后将其倒入硫代

硫酸钠水溶液中并且将混合物用 EtOAc 萃取。然后将有机相用碳酸氢钾水溶液 ( $\text{pH} = 8$ ) 洗涤两次,用盐水洗涤一次,经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到粗品 2-乙酰基氨基-5-丙酰基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯,其为白色固体,无需进一步纯化即可用于下一步,ESI-MS : $m/z$  318 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0663] 2-氨基-5-丙酰基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

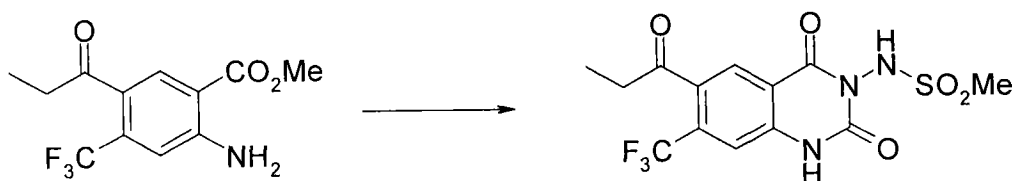
[0664]



[0665] 将 2-乙酰基氨基-5-丙酰基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (260mg, 0.82mmol) 的 MeOH (2.6mL) 和水 (0.54mL) 溶液用浓硫酸 (0.26mL) 处理并且将混合物加热至  $60^\circ\text{C}$  达 1 小时。然后将其冷却至室温并且用 EtOAc 稀释。将该混合物用碳酸氢钠水溶液 ( $\text{pH} = 8$ ) 洗涤一次,用盐水洗涤一次,经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶 60, 己烷/EtOAc 100 : 0  $\rightarrow$  80 : 20) 纯化,得到 2-氨基-5-丙酰基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (185mg, 0.67mmol, 82%), 其为白色粉末, m. p. :  $141-144^\circ\text{C}$ , ESI-MS : $m/z$  276 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0666] N-(2,4-二氧化-6-丙酰基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

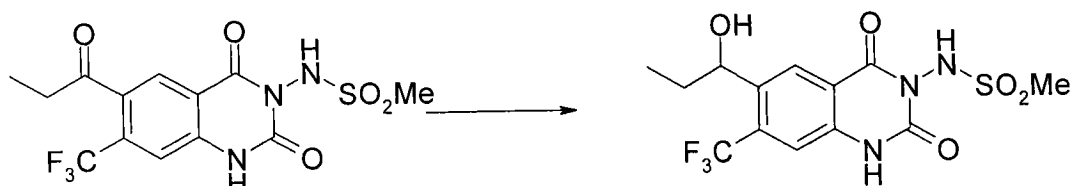
[0667]



[0668] 将 2-氨基-5-丙酰基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (180mg, 0.65mmol) 的 THF (2.6mL) 溶液在氩气和室温下用  $(\text{CCl}_3)_2\text{CO}$  (65.3mg, 0.22mmol) 处理。将混合物搅拌 15 分钟并且加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (91  $\mu\text{L}$ , 0.65mmol)。将悬浮液再搅拌 3 小时并且加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (73.5mg, 0.65mmol)。20 小时后加入氢氧化钠水溶液 (1N, 0.87mL) 并且将黄色悬浮液在室温下搅拌 14 小时。然后将混合物用盐酸水溶液 (1N) 调至  $\text{pH} = 4-5$ , 然后将其用 EtOAc 稀释。分层并且将有机相用水洗涤一次,用盐水洗涤一次,经无水硫酸钠干燥、过滤并且浓缩。将粗产物在 DCM 中重结晶,得到 N-(2,4-二氧化-6-丙酰基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺 (195mg, 0.51mmol, 79%), 其为白色固体, m. p. :  $234-236^\circ\text{C}$ , ESI-MS : $m/z$  380 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0669] 实施例 7 :N-[6-(1-羟基-丙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0670]

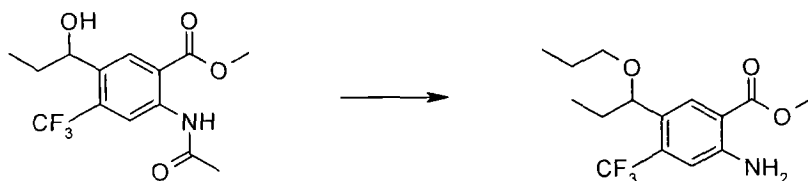


[0671] 将硼氢化钠 (80mg, 2.11mmol) 加入至 N-(2,4-二氧代-6-丙酰基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺 (50mg, 0.132mmol) 的 THF (1mL) 和 MeOH (1mL) 溶液中。将产生的混合物搅拌 20 小时。搅拌完成后将其用 EtOAc 和水稀释并且用盐酸水溶液 (1N) 将 pH 调至 4-5。分离有机相并且用盐水洗涤一次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并且真空浓缩。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶 60, DCM/MeOH 100 : 0 → 90 : 10) 纯化, 得到 N-[6-(1-羟基-丙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (39mg, 0.102mmol, 78 %), 其为白色粉末, m. p. : 219-222 °C, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 11.93 (br s, 1H), 10.38 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 0.93 (m, 3H)。

[0672] 实施例 8 : N-[2,4-二氧代-6-(1-丙氧基-丙基)-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0673] 2-氨基-5-(1-丙氧基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

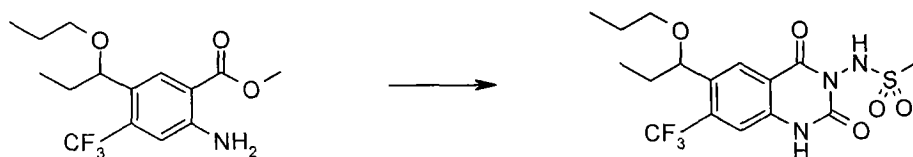
[0674]



[0675] 将 2-乙酰基氨基-5-(1-羟基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (200mg, 0.626mmol) 的 1-丙醇 (2mL) 溶液在室温下用对甲苯磺酸一水合物 (38mg, 0.198mmol) 处理并且将反应物在室温下搅拌 10 天。将反应混合物用水和 EtOAc 稀释并且用饱和 KHCO<sub>3</sub> 水溶液碱化至 pH8。将有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且真空浓缩。将残留物通过快速色谱法 (20g 硅胶, EtOAc/己烷 (0 : 1 → 3 : 7)) 纯化, 得到标题产物 (88mg, 44% 产率), 其为淡黄色油状物。ESI-MS : m/z 320 [M+H]<sup>+</sup>, m/z 318 [M-H]<sup>-</sup>。

[0676] N-[2,4-二氧代-6-(1-丙氧基-丙基)-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0677]

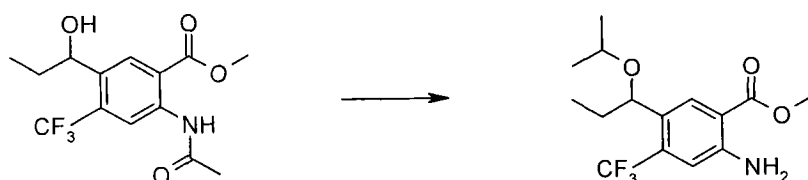


[0678] 按照在 N-[6-(1-甲氧基-乙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺中描述的相同方法将 2-氨基-5-(1-丙氧基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (86mg, 0.269mmol) 转化为 N-[2,4-二氧代-6-(1-丙氧基-丙基)-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (95mg, 83% 产率), 其为无色泡沫状物。ESI-MS : m/z 424 [M+H]<sup>+</sup>, m/z 422 [M-H]<sup>-</sup>。

[0679] 实施例 9 : N-[6-(1-异丙氧基-丙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0680] 2-氨基-5-(1-异丙氧基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

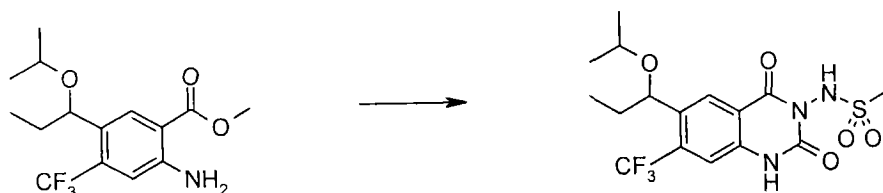
[0681]



[0682] 将 2-乙酰基氨基-5-(1-羟基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (394mg, 1.23mmol) 的 2-丙醇 (2mL) 溶液在室温下用对甲苯磺酸一水合物 (75.3mg, 0.39mmol) 处理并且将反应物在室温下搅拌 13 天。将反应混合物用水和 EtOAc 稀释并且用饱和的  $\text{KHCO}_3$  水溶液碱化至 pH8。将有机相用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并且真空浓缩。将残留物通过快速色谱法 (20g 硅胶, EtOAc/己烷 (0 : 1-3 : 7)) 纯化, 得到标题产物 (48mg, 12%), 其为无色晶体, m. p. : 54-56°C, ESI-MS :  $m/z$  320  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0683] N-[6-(1-异丙氧基-丙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0684]



[0685] 按照在 N-[6-(1-甲氧基-乙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺中描述的不同方法将 2-氨基-5-(1-异丙氧基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (46mg, 0.144mmol) 转化为 N-[6-(1-异丙氧基-丙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (36mg, 59%), 其为无色泡沫状物。ESI-MS :  $m/z$  424  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$  422  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0686] 实施例 10 : N-(6-丁酰基-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

[0687] 2-乙酰基氨基-5-(1-羟基-丁基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

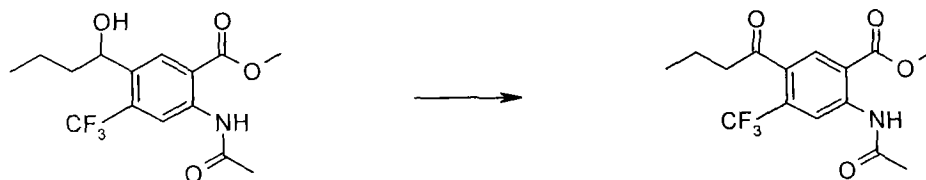
[0688]



[0689] 在氩气和 20°C 下历经 5 分钟将丙基氯化镁 (2.0M 在  $\text{Et}_2\text{O}$  中, 5.3mL, 11mmol) 加入至 2-乙酰基氨基-5-甲酰基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (1.52g, 5.26mmol) 的无水  $\text{Et}_2\text{O}$  (52mL) 溶液中。立即发生结晶并且伴有放热。将反应混合物用冰/水浴冷却至 20°C。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后倒入饱和的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液和 EtOAc 中。用饱和的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液将 pH 调至 7 并且分层。将有机相用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并且真空浓缩。将残留物经快速柱色谱法 (25g 硅胶, 己烷/EtOAc (1 : 0 → 7 : 3)), 得到产物, 其为无色晶体 (409mg, 23%), m. p. : 97-101°C, ESI-MS :  $m/z$  334  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$  332  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0690] 2-乙酰基氨基-5-丁酰基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

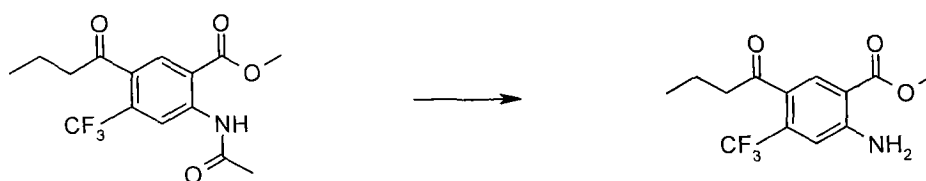
[0691]



[0692] 将 2-乙酰基氨基-5-(1-羟基-丁基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (245mg, 0.735mmol) 在室温下加入至 Dess-Martin 过碘烷 (514mg, 1.18mmol) 的 DCM (2.5mL) 溶液中。将反应物在室温下搅拌 1 小时, 然后用 EtOAc 稀释并且倒入 1 : 1 水 / 饱和  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  水溶液混合物中。将有机相用  $\text{KHCO}_3$  水溶液、盐水洗涤两次, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且过滤。将滤液真空浓缩, 得到标题化合物 (237mg, 97% 产率), 其为米色产物。ESI-MS :  $m/z$  332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$  330  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0693] 2-氨基-5-丁酰基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0694]



[0695] 将 2-乙酰基氨基-5-丁酰基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (234mg, 0.706 mmol) 溶于 MeOH (2.4mL) 中。加入水 (500  $\mu\text{L}$ ), 随后滴加浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (254  $\mu\text{L}$ )。将反应混合物加热至  $60^\circ\text{C}$  达 1 小时, 得到淡黄色悬浮液。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 倒入水 / EtOAc 中并且用饱和的  $\text{KHCO}_3$  水溶液将 pH 调至 8。将有机相用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且过滤。将滤液真空浓缩。将得到的残留物通过快速色谱法 (10g 硅胶, 己烷 / EtOAc (1 : 0  $\rightarrow$  7 : 3)) 纯化, 得到标题化合物 (168mg, 82%), 其为无色泡沫状物。ESI-MS :  $m/z$  290  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$  288  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0696] N-(6-丁酰基-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

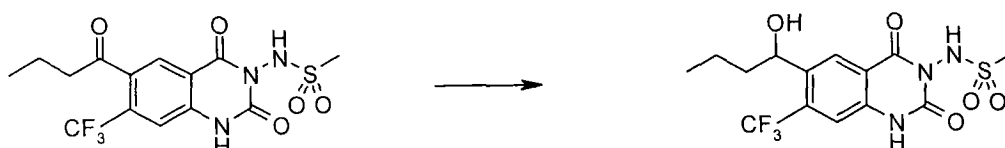
[0697]



[0698] 按照在 N-[6-(1-甲氧基-乙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺中描述的方法将 2-氨基-5-丁酰基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (165mg, 0.570mmol) 转化为 N-(6-丁酰基-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺 (188mg, 84% 产率), 其为无色晶体。m. p. :  $236-239^\circ\text{C}$ , ESI-MS :  $m/z$  394  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$  392  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0699] 实施例 11 : N-[6-(1-羟基-丁基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0700]

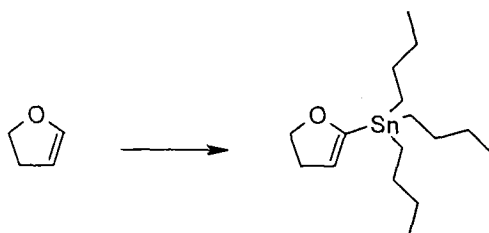


[0701] 将  $\text{NaBH}_4$  (131mg, 3.32mmol) 在室温下历经 10 分钟分批加入至 N-(6-丁酰基-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺 (131mg, 0.333mmol) 的 THF (3mL) 和 MeOH (3mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 倒入水和 EtOAc 的混合物中, 然后通过加入 1N HCl 水溶液将 pH 调至 3-4。将有机相用盐水洗涤两次, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并且将滤液真空浓缩。将残留物通过快速柱色谱法 (10g 硅胶, DCM/MeOH (1 : 0  $\rightarrow$  9 : 1)), 得到标题化合物 (94mg, 71%), 其为无色晶体, m. p. : 223-226°C, ESI-MS : m/z 396  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , m/z 394  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0702] 实施例 12 : N-[2,4-二氧化-6-(四氢-呋喃-2-基)-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0703] 三丁基-(4,5-二氢-呋喃-2-基)-锡烷

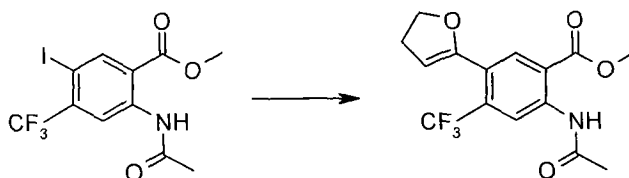
[0704]



[0705] 将 2,3-二氢呋喃 (10.7mL, 141mmol) 的无水 THF (80mL) 溶液冷却至  $-60^\circ\text{C}$ 。滴加 t-BuLi (1.7M 在戊烷中, 100mL, 170mmol) 溶液。将黄色溶液在  $-60^\circ\text{C}$  下搅拌 10 分钟, 然后在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌 50 分钟。将反应混合物冷却至  $-60^\circ\text{C}$  并且滴加  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (52.7mL, 185mmol), 得到无色溶液, 将其在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌 90 分钟。滴加饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液并且将反应混合物用  $\text{Et}_2\text{O}$  萃取。将水相用  $\text{Et}_2\text{O}$  进一步萃取并且将合并的有机相干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并且真空浓缩。将粗残留物在 24mbar 真空和  $150^\circ\text{C}$  下蒸馏并且将残留物在 22mbar 真空和  $154^\circ\text{C}$  下再次蒸馏, 得到标题化合物 (55g, 100%), 其为淡黄色液体。

[0706] 2-乙酰基氨基-5-(4,5-二氢-呋喃-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

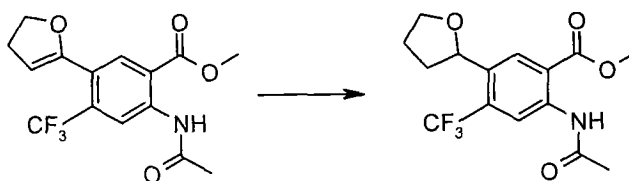
[0707]



[0708] 在 2-乙酰基氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (10g, 25.8mmol) 的二噁烷溶液中加入三丁基-(4,5-二氢-呋喃-2-基)-锡烷 (13.9g, 38.7mmol)、 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ , 然后加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (4.52mL, 32.3mmol)。将反应混合物在回流下加热 18 小时, 得到棕色悬浮液, 将其冷却至室温。将反应混合物通过烧结漏斗过滤并且将滤液真空浓缩。将残留物通过快速柱色谱法 (硅胶, 1 : 4EtOAc/己烷), 得到标题化合物 (7.3g, 86%), 其为米色晶体, m. p. :  $120-125^\circ\text{C}$ , API-ES : m/z 330  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0709] 2-乙酰基氨基-5-(四氢-呋喃-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

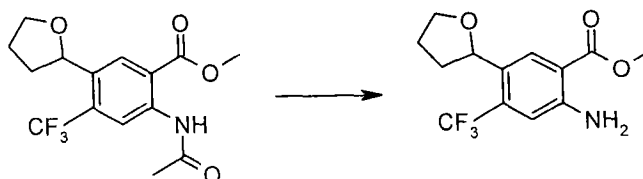
[0710]



[0711] 将 2-乙酰基氨基-5-(4,5-二氢-呋喃-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (13.2g, 40.1mmol) 的干燥 THF (250mL) 溶液在  $H_2$  (5 bar) 和室温下, 在 Raney 镍 (6.0g, B113W, Degussa) 的存在下振摇 46 小时。然后将反应混合物通过烧结漏斗过滤并且将滤液真空浓缩, 得到标题产物 (7.5g, 100%), 其为黄色油状物。API-ES :m/z 332[M+H]<sup>+</sup>。

[0712] 2-氨基-5-(四氢-呋喃-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

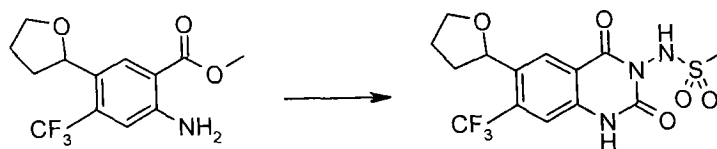
[0713]



[0714] 将 2-乙酰基氨基-5-(四氢-呋喃-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (8.25g, 24.9mmol) 的 MeOH (100mL) 和水 (10mL) 溶液冷却至 0℃。滴加浓  $H_2SO_4$  (6.88mL, 125mmol)。将溶液回流 45 分钟, 冷却至室温, 用冰/水稀释并且用 EtOAc 萃取。将有机相干燥 ( $Na_2SO_4$ ), 过滤并且真空浓缩。将残留物通过快速柱色谱法 (硅胶, 1 : 4 EtOAc/己烷), 得到标题产物 (5.06g, 68%), 其为无色晶体, m. p. :131-136℃, API-ES :m/z 290[M+H]<sup>+</sup>。

[0715] N-[2,4-二氧化-6-(四氢-呋喃-2-基)-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0716]



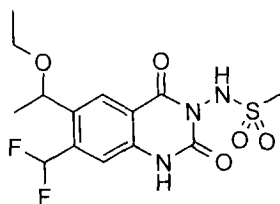
[0717] 将 2-氨基-5-(四氢-呋喃-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (2g, 6.91mmol) 的无水 THF (30mL) 溶液用  $(CCl_3O)_2CO$  (684mg, 2.28mmol) 处理。将产生的黄色溶液在室温下搅拌 15 分钟, 然后加入  $Et_3N$  (967  $\mu$ L, 6.91mmol)。将产生的粘稠溶液用无水 THF (20mL) 稀释。将悬浮液在室温下搅拌 3 小时, 加入  $CH_3SO_2NHNH_2$  (777mg, 6.91mmol) 并且将反应物搅拌 1 小时。然后用 NaOH 水溶液 (1N, 14mL, 14mmol) 处理反应混合物并且将产生的橙-红色溶液在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物用 HCl 水溶液 (4N) 酸化至 pH 3-4 并且用 EtOAc 萃取。将有机相干燥 ( $Na_2SO_4$ ), 过滤并且真空浓缩。将残留物溶于 DCM 中并且研磨。通过真空过滤收集无色悬浮液并且进一步在 60℃ 下真空干燥, 得到标题产物 (2.36g, 87%), 其为无色晶体。m. p. :254-257℃, API-ES :m/z 394[M+H]<sup>+</sup>。

[0718] 通过手性色谱法分离对映异构体。HPLC 分析应用的系统包括 Merck-Histaschi L-6200A 泵, 配备 Merck-Histaschi L-4500 二极管阵列检测器和 Merck-Histaschi Lahrom D-7000 光谱仪, 50  $\mu$ L 环注射阀和 Chiralcel OJ-H 柱 (250×4.6mm), 运行己烷/乙醇/甲醇 80 : 10 : 10 的混合物。溶剂流速是 1.0mL/min。对映异构体 1 :r. t. = 12.13min; 对映异构体 2 :r. t. = 15.84min。

[0719] 通过类似的方法合成以下产物。

[0720] 实施例 13 :N-[7-二氟甲基-6-(1-乙氧基-乙基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

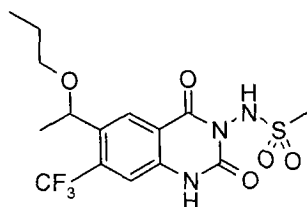
[0721]



[0722] ESI-MS :m/z 378 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 9.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 6.4Hz, 1H), 3.33-3.48 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.23 (t, J = 6.9Hz, 3H)。

[0723] 实施例 14 :N-[2,4-二氧代-6-(1-丙氧基-乙基)-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

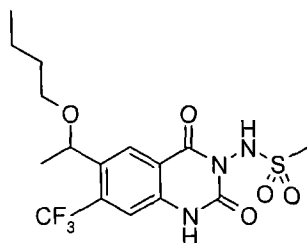
[0724]



[0725] m. p. :95-105°C, API-ES :m/z 410 [M+H]<sup>+</sup>。

[0726] 实施例 15 :N-[6-(1-丁氧基-乙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

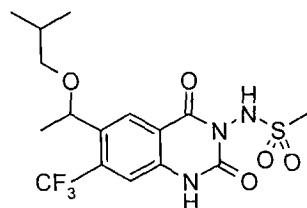
[0727]



[0728] m. p. :84-90°C, API-ES :m/z 424 [M+H]<sup>+</sup>。

[0729] 实施例 16 :N-[6-(1-异丁氧基-乙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

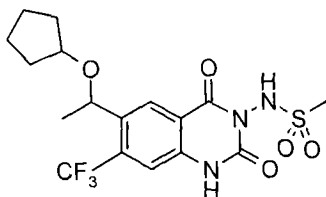
[0730]



[0731] API-ES :m/z 424 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 11.98 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.3Hz, 3H), 0.85 (t, J = 5.9Hz, 6H)。

[0732] 实施例 17 :N-[6-(1-环戊氧基-乙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

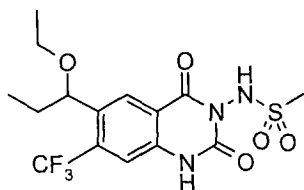
[0733]



[0734] m. p. :188-192°C, API-ES :m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>.

[0735] 实施例 18 :N-[6-(1-乙氧基-丙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

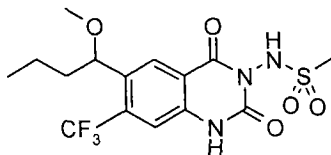
[0736]



[0737] ESI-MS :m/z 410 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 11.98 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.56-1.72 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7Hz, 3H)。

[0738] 实施例 19 :N-[6-(1-甲氧基-丁基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

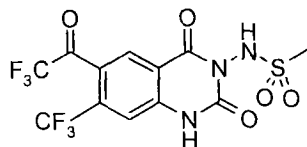
[0739]



[0740] ESI-MS :m/z 410 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 9.48 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.39-1.76 (m, 4H), 0.96 (t, J = 8Hz, 3H)。

[0741] 实施例 20 :N-[2,4-二氧代-6-(2,2,2-三氟-乙酰基)-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

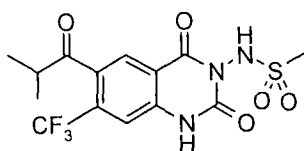
[0742]



[0743] m. p. :262-265°C, ESI-MS :m/z 418 [M-H]<sup>+</sup>。

[0744] 实施例 21 :N-(6-异丁酰基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

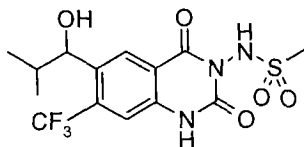
[0745]



[0746] m. p. :228-231℃, ESI-MS :m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>.

[0747] 实施例 22 :N-[6-(1-羟基-2-甲基-丙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

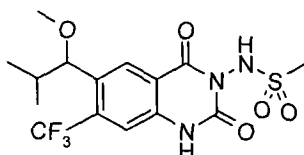
[0748]



[0749] m. p. :232-235℃, ESI-MS :m/z 396 [M+H]<sup>+</sup>.

[0750] 实施例 23 :N-[6-(1-甲氧基-2-甲基-丙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

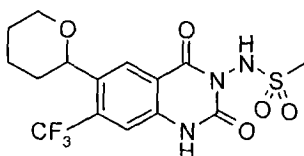
[0751]



[0752] m. p. :227-229℃, ESI-MS :m/z 410 [M+H]<sup>+</sup>.

[0753] 实施例 24 :N-[2,4-二氧代-6-(四氢-吡喃-2-基)-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0754]

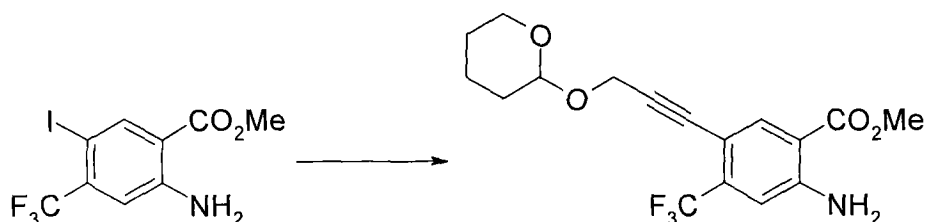


[0755] m. p. :275-280℃, ESI-MS :m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>.

[0756] 实施例 25 :N-[6-(3-羟基-丙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0757] 2-氨基-5-[3-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙-1-炔基]-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0758]

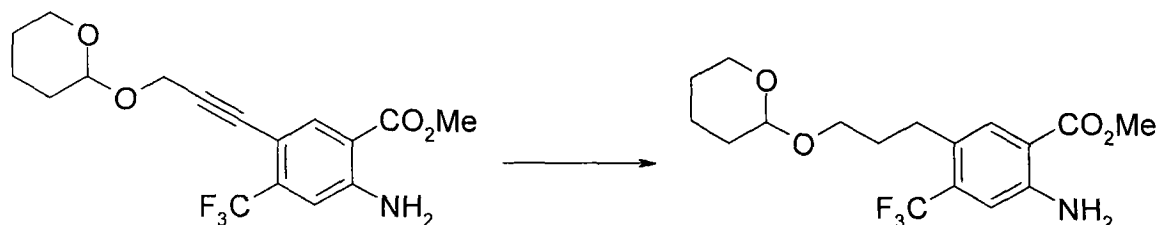


[0759] 将 2-氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (2.0g, 5.80mmol)、四氢-2-(2-丙炔基氧基)-2H-吡喃 (2.44mL, 17.4mmol)、碘化铜 (55.0mg, 0.29mmol) 和二(三苯膦)钯(II) 二氯化物 (407mg, 0.58mmol) 的二噁烷 (15mL) 和 Et<sub>3</sub>N (15mL) 溶液在氮气下加热至回

流达 16 小时。然后将混合物冷却至室温,过滤并且将滤液用 AcOEt 稀释。将该混合物用水洗涤一次。然后将有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。将粗产物通过快速色谱法(硅胶 60,己烷/EtOAc 5 : 1)纯化,得到橙色油状物,将其在己烷中重结晶,得到 2-氨基-5-[3-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙-1-炔基]-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(1.50g, 4.20mmol, 72%),其为淡棕色粉末, m. p. :88℃, ESI-MS :m/z 358 [M+H]<sup>+</sup>。

[0760] 2-氨基-5-[3-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙基]-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

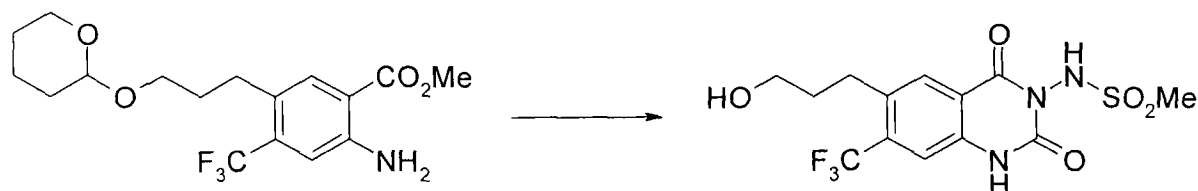
[0761]



[0762] 将 2-氨基-5-[3-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙-1-炔基]-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(2.20g, 6.16mmol) 和钯炭(250mg, 10%) 的 THF(15mL) 悬浮液在氢气(5bar) 和室温下搅拌 30 分钟。然后将混合物过滤并且真空浓缩。将粗产物通过快速色谱法(硅胶 60, 己烷/EtOAc 5 : 1) 纯化, 得到 2-氨基-5-[3-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙基]-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(1.99g, 5.51mmol, 89%), 其为无色油状物, ESI-MS :m/z 384 [M+H]<sup>+</sup>, rt 6.20 分钟。

[0763] N-[6-(3-羟基-丙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0764]

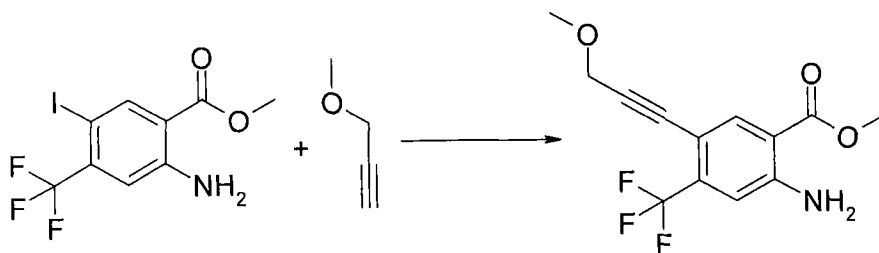


[0765] 将 2-氨基-5-[3-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙基]-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(1.00g, 2.77mmol) 的 THF(10mL) 溶液用 (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO(279mg, 0.94mmol) 处理并且将混合物在氮气和室温下搅拌 15 分钟。向该溶液中滴加 Et<sub>3</sub>N(0.39mL, 2.77mmol) 并且将混合物进一步用 THF(20mL) 稀释并且在室温下再搅拌 3 小时。然后将混合物用 CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub>(305mg, 2.77mmol) 处理并且在室温下搅拌 16 小时。随后加入氢氧化钠水溶液(1M, 10mL, 10mmol) 并且将溶液在室温下搅拌 3 小时。将混合物用盐酸水溶液(4N) 酸化至 DH = 3-4, 然后用 EtOAc 稀释。分层并且将有机相用水洗涤一次, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤并且真空浓缩。将获得的白色固体溶于 EtOAc 中并且在室温下搅拌 1 小时。将悬浮液过滤并且干燥白色固体。然后将该固体溶于 THF 中并且将该溶液用盐酸水溶液(4M) 酸化。将混合物真空浓缩, 得到白色固体, 将该固体在 EtOAc 中重结晶。然后将该固体通过快速色谱法(硅胶 60, 己烷/EtOAc 2 : 1) 纯化, 得到 N-[6-(3-羟基-丙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺(100mg, 0.26mmol, 9%), 其为白色粉末, m. p. : 243-247 °C, ESI-MS :m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.04(s, 1H), 7.53(s, 1H), 4.60(m, 1H), 3.48(m, 2H), 3.18(s, 3H), 2.83, (m, 2H), 1.74(m, 2H)。

[0766] 实施例 26 :N-[6-(1-羟基-3-甲氧基-丙基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0767] 2-氨基-5-(3-甲氧基-丙-1-炔基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

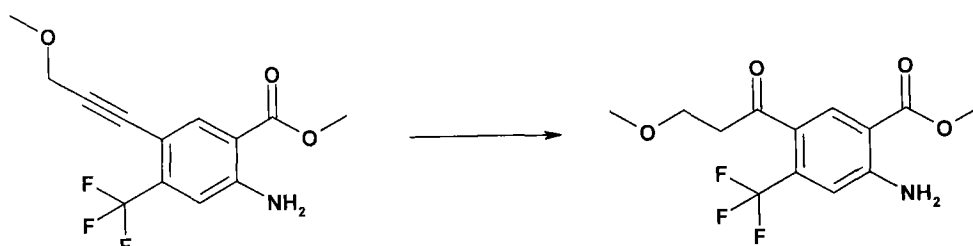
[0768]



[0769] 将 2-氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (3.0g, 8.69mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (22mL) 的干燥二噁烷 (22mL) 溶液用氩气清洗 15 分钟。加入  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (305mg, 0.435mmol)、 $\text{CuI}$  (166mg) 和 3-甲氧基-丙炔 (2.20mL, 26.08mmol) 并且将混合物加热至  $55^\circ\text{C}$  达 100 分钟。冷却后, 将反应混合物过滤并且将滤液用  $\text{EtOAc}$  稀释, 用水和盐水洗涤并且干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。蒸发挥发物得到残留物, 将其通过 MPLC (硅胶, 环己烷/ $\text{EtOAc}$  4 : 1) 纯化, 得到标题化合物 (1.94g, 78%), 其为米色固体, m. p. :  $107-111^\circ\text{C}$ 。

[0770] 2-氨基-5-(3-甲氧基-丙酰基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

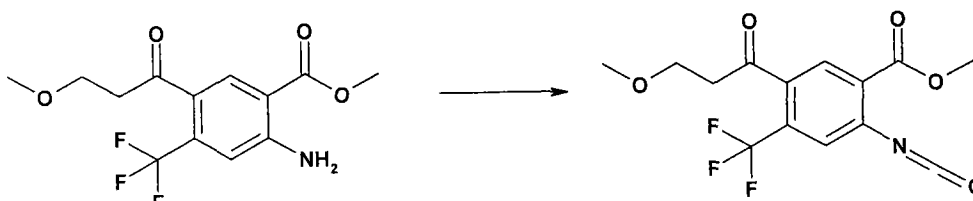
[0771]



[0772] 在 2-氨基-5-(3-甲氧基-丙-1-炔基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (1.19g, 4.15mmol) 的  $\text{MeOH}$  (100mL) 溶液中依次加入硫化钠溶液 (0.1M, 12.4mL, 1.24mmol), 随后加入 10%  $\text{HCl}$  水溶液 (3.70mL, 12.45mmol)。将反应混合物加热至  $75^\circ\text{C}$  达 29 小时, 冷却并且经硅藻土过滤。蒸发滤液得到黄色油状物, 将其通过 MPLC (oRP-C18 柱 (颗粒大小  $5-21\mu\text{M}$ ), 用 1 : 1  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{水}$ ) 纯化。将包含产物的级分合并, 将乙腈蒸馏除去并且将残留的水相用  $\text{EtOAc}$  萃取。将有机相用盐水洗涤并且干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空除去溶剂, 得到标题化合物 (0.167g, 13%), 其为白色粉末, m. p. :  $89-91^\circ\text{C}$ 。IR (FTIR 透射式显微镜 (microscope in transmission)) :  $1696\text{m}, 1674\text{ s cm}^{-1}$ 。

[0773] 2-异氰酰基-5-(3-甲氧基-丙酰基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0774]



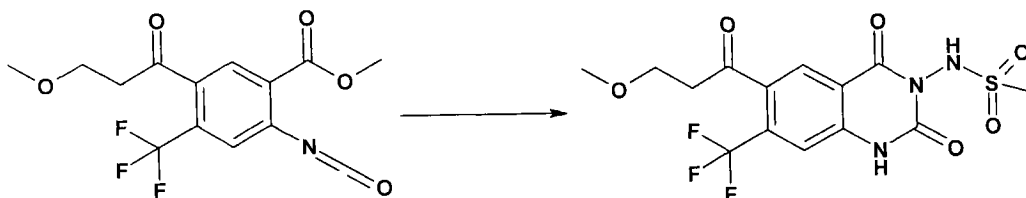
[0775] 在干燥的通有氩气的烧瓶中, 将 2-氨基-5-(3-甲氧基-丙酰基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (154mg, 0.504mmol) 的干燥甲苯 (4.7mL) 溶液冷却至  $0^\circ\text{C}$  并且滴加光气的

甲苯 (20%, 4.9mL) 溶液处理。引入慢流速的光气并且将反应混合物加热至回流达 2 小时。将氩气通过黄色溶液并且蒸馏除去溶剂, 得到标题化合物 (168mg, 100%), 其为油状残留物, 纯度足以用于下一步。

[0776]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360MHz) : 8.20 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.75 (t,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H), 3.35 (s, 3H), 3.10 (t,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H)。

[0777] N-[6-(3-甲氧基-丙酰基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

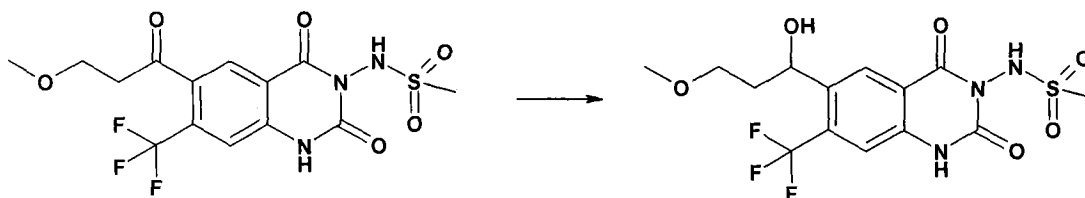
[0778]



[0779] 将  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (61mg, 0.555mmol) 的 THF (1mL) 溶液缓慢滴加至 2-异氰酰基-5-(3-甲氧基-丙酰基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (167mg, 0.505mmol) 的干燥 THF (2.6mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 105 分钟后, 加入 NaOH 水溶液 (1M, 0.53mL) 并且继续搅拌 60 分钟。将反应混合物浓缩并且将残留物溶于 EtOAc 中并且用水洗涤。将水相用 EtOAc (3 $\times$ ) 萃取, 将所有有机相合并, 用盐水洗涤并且干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且蒸发溶剂至干燥, 得到标题化合物 (194mg, 94%), 其为白色粉末, m. p. : 186-191 $^\circ\text{C}$ 。

[0780] N-[6-(1-羟基-3-甲氧基-丙基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0781]



[0782] 将 N-[6-(3-甲氧基-丙酰基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (118mg, 0.288mmol) 的 MeOH (3mL) 溶液在室温下用  $\text{NaBH}_4$  (77mg, 2.03mmol) 处理, 历经 3 小时分批加入。当原料消失后, 将反应混合物用 2M HCl 水溶液酸化并且用水稀释。将水相用 EtOAc (2 $\times$ ) 萃取, 将有机相合并, 用盐水洗涤并且干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且蒸发。将获得的白色粉末通过 MPLC (RP-C18 柱 (颗粒大小 5-21  $\mu\text{m}$ ), 用  $\text{CH}_3\text{CN}$ /水 1 : 2) 纯化。将包含产物的级分合并, 蒸馏除去乙腈并且将残留水相用 EtOAc 萃取。将有机相用盐水洗涤并且干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空除去溶剂, 得到标题化合物 (112mg, 94%), 其为白色粉末, m. p. : 180-184 $^\circ\text{C}$ 。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) : 11.80 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.65 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.86-1.67 (m, 2H)。

[0783] 除非在实施例中另外说明, 下面实施例应用的 HPLC 方法:

[0784] HPLC 分析应用的系统包括 Gilson 331 泵, 配备 Gilson UV/VIS 152 检测器和 Finnigan AQA 光谱仪 (ESI), 50  $\mu\text{L}$  环注射阀和 Waters XTerraMS C18 3.5  $\mu\text{m}$  4.6 $\times$ 50mm 柱, 运行 5% 至 90% 乙腈 (包含 0.05% TFA) 梯度: 0 至 1 分钟: 5% 乙腈; 1 至 6 分钟: 5% 至

90% CH<sub>3</sub>CN; 6 至 8 分钟 : 90% CH<sub>3</sub>CN。溶剂流速是 1.5mL/min。记录所有新化合物的保留时间 (rt)。

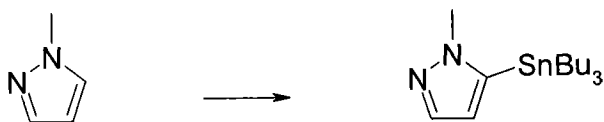
[0785] 对于实施例 51-54, 应用以下系统和方法进行 HPLC 分析:

[0786] LC-MS 系统: Capillary LC Agilent 连接到 Finnigan LTQ 线性离子阱; 柱子: Xterra MS C18 1×50mm 2.5 μm, 保持在 50℃; 流速: 35 μL/min; 流动相: A: 水 + 3mM 乙酸铵 + 0.05% 甲酸; B: 乙腈 + 0.05% 甲酸; 梯度: 在 9 分钟内 0 至 100% B, 1 分钟 100% B, 回到 100% A, 5 分钟用 100% A 重平衡。

[0787] 实施例 27: N-[7-三氟甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0788] 根据以下方法制备下面描述的偶联反应所需的 1-甲基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑:

[0789]

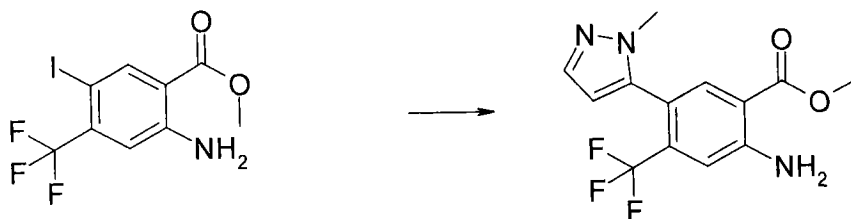


[0790] 在 -78℃ 下, 在二异丙基胺 (4.2mL, 1.2 当量) 的 THF (70mL) 溶液中加入 n-BuLi (18.6mL, 1.6M 在己烷中, 1.2 当量)。将混合物搅拌 15 分钟, 然后加入甲基吡唑 (2mL, 24.36mmol) 的 THF 溶液。30 分钟后加入 Bu<sub>3</sub>SnCl (7.9mL, 1.2 当量), 然后将混合物历经 30 分钟达到室温并且在该温度下搅拌过夜。将混合物倒入水 (250mL) 中, 然后用 EtOAc 萃取两次。将有机相合并, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤并且干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。真空浓缩并且干燥, 得到黄色油状物 (9.1g), 其无需进一步纯化即可应用。

[0791] (Yagi 和 coil. Heterocycles 1997, 45(8), 1643-1646.)

[0792] 2-氨基-4-三氟甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯

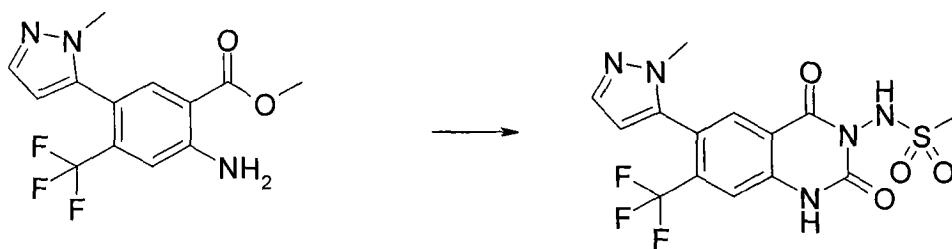
[0793]



[0794] 在空气中称量 2-氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (7g, 20.29mmol) 和 1-甲基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑 (9.03g, 1.2 当量) 并且加入至火焰干燥的烧瓶中。加入二(三苯膦)氯化钯 (II) (2.18g, 0.15 当量) 和二噁烷 (100mL) 并且将混合物在 100℃ 下搅拌 18 小时。将混合物蒸发至干燥。将粗产物通过快速色谱法 (己烷至 EtOAc/己烷 (4:6)) 纯化, 得到 2-氨基-4-三氟甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (4.6g, 76%), 其为橙色固体。(ESI-MS: m/z 300.3 [M+H]<sup>+</sup>, rt 5.15min)。

[0795] N-[7-三氟甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0796]

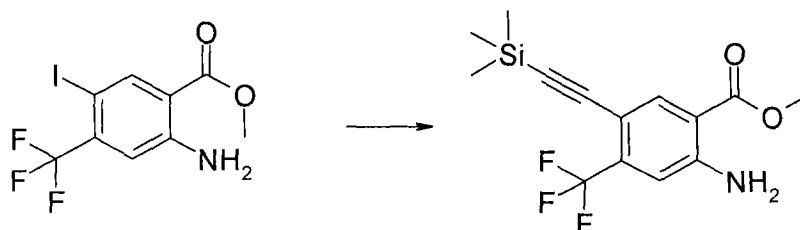


[0797] 将  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$  (3.9g, 0.85 当量) 分批加入至在 DCM (60mL) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (10.7mL, 5 当量) 中的 2-氨基-4-三氟甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (4.6g, 15.4mmol) 中。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后真空浓缩至干燥。将产生的糊状物溶于 THF (60mL) 中并且加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (2.02g, 1.2 当量)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。加入 NaOH 水溶液 (1N, 15.4mL, 1 当量) 并且将混合物在室温下搅拌 1 小时。然后将混合物倒入水中并且将水相用 AcOEt 萃取。通过加入 2 N HCl 水溶液将水层酸化至 pH3, 然后用 AcOEt 萃取。将有机相合并, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩, 得到粗固体 (7g)。将粗产物通过快速色谱法 (EtOAc/己烷 (1 : 9) 至 EtOAc) 纯化。将包含最终化合物的级分真空浓缩, 得到类白色固体。将该固体在 DCM 中超声并且过滤产生的沉淀并且真空干燥, 得到标题化合物 (3.0g, 48%), 其为类白色固体。 (ESI-MS :  $m/z$  404.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $r_t$  4.20min)。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) 11.7 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.20 (s, 3H)。

[0798] 实施例 28 : N-[6-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0799] 2-氨基-4-三氟甲基-5-三甲基硅烷基乙炔基-苯甲酸甲酯

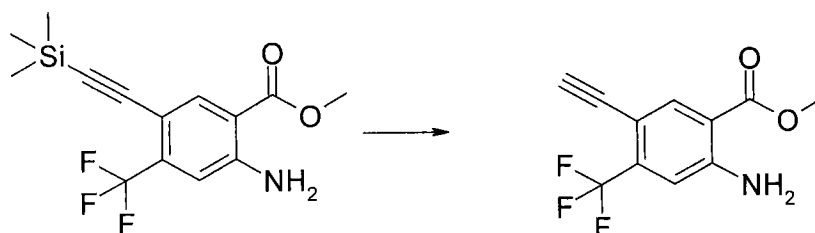
[0800]



[0801] 在 2-氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (2.0g, 5.80mmol) 的 DCM (60mL) 溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (10mL)、三甲基甲硅烷基乙炔基 (1.2mL, 1.5 当量)、 $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$  (391mg, 0.1 当量) 和 CuI (112mg, 0.1 当量)。将产生的混合物在室温下搅拌 2 小时。将溶液真空浓缩, 得到棕色油状物。将粗产物通过快速色谱法 (己烷至 EtOAc/己烷 (25 : 75)) 纯化, 得到 2-氨基-4-三氟甲基-5-三甲基硅烷基乙炔基-苯甲酸甲酯 (1.65g, 90%), 其为橙色固体。 (ESI-MS :  $m/z$  357.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $r_t$  6.77min)。

[0802] 2-氨基-5-乙炔基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

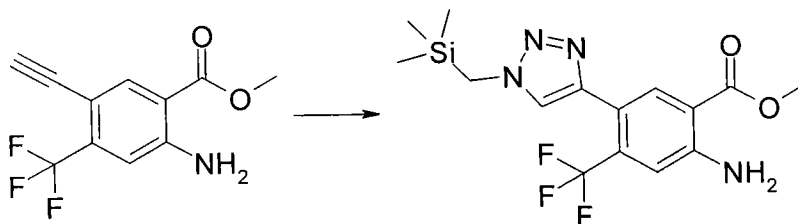
[0803]



[0804] 在2-氨基-4-三氟甲基-5-三甲基硅烷基乙炔基-苯甲酸甲酯(1.65g, 5.23mmol)的THF(20mL)溶液中加入TBAF的THF(1M, 10.5mL, 2当量)溶液并且将产生的溶液在室温下搅拌10分钟。将溶剂真空除去并且将粗油状物溶于AcOEt中。将有机相用饱和的NH<sub>4</sub>Cl和水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并且真空浓缩,得到深红色油状物。将粗产物通过快速色谱法(EtOAc/己烷(1:3))纯化,得到2-氨基-5-乙炔基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(750mg, 55%),其为橙色油状物。(ESI-MS :m/z 285.3[M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>, rt 5.60min)。

[0805] 2-氨基-4-三氟甲基-5-(1-三甲基硅烷基甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苯甲酸甲酯

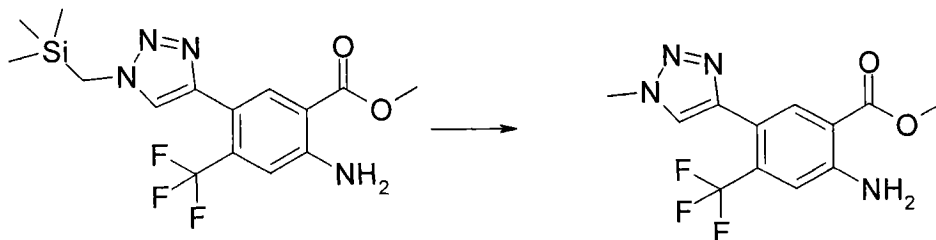
[0806]



[0807] 在2-氨基-5-乙炔基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(300mg, 1.23mmol)的t-BuOH/H<sub>2</sub>O(1/1, 10mL)溶液中分批加入抗坏血酸钠(3×80mg)、CuSO<sub>4</sub>(3×10mg)和三甲基甲硅烷基叠氮化物(3×240mg, 3×1.5当量),间隔0.5天加入。将产生的混合物在室温下搅拌2天。将混合物用水稀释,然后用AcOEt萃取。将有机相干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并且真空浓缩,得到2-氨基-4-三氟甲基-5-(1-三甲基硅烷基甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苯甲酸甲酯(420mg, 91%),其为棕色糊状固体,无需进一步纯化即可用于下一步。(ESI-MS :m/z 415.6[M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>, rt 5.80min)。

[0808] 2-氨基-5-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

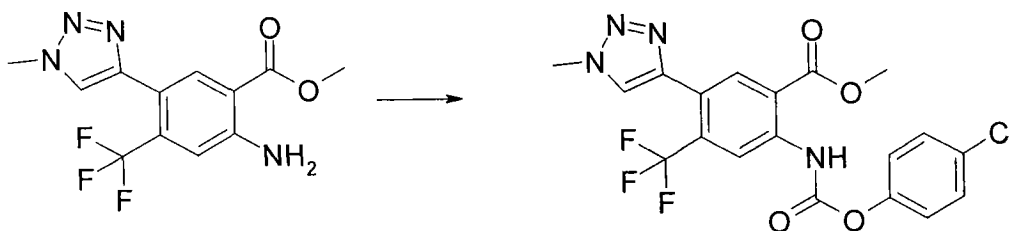
[0809]



[0810] 将2-氨基-4-三氟甲基-5-(1-三甲基硅烷基甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苯甲酸甲酯(420mg, 1.12mmol)溶于THF(10mL)中。在加入TBAF的THF(1M, 2.25mL, 2当量)溶液后,将混合物在温下搅拌30分钟。将溶剂真空除去并且将残留物溶于AcOEt中。将有机相用水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并且真空浓缩,得到棕色油状物。将粗产物通过快速色谱法(EtOAc/己烷(1:9)至EtOAc/己烷(6:4))纯化,得到2-氨基-5-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(240mg, 71%),其为黄色固体。(ESI-MS :m/z 301.3[M+H]<sup>+</sup>, rt 4.62min)。

[0811] 2-(4-氯-苯氧基羰基氨基)-5-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

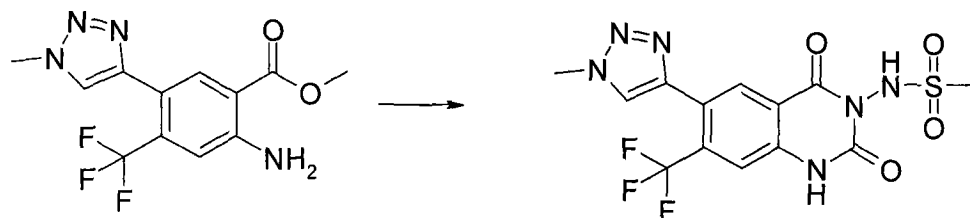
[0812]



[0813] 将 2-氨基-5-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (240mg, 0.8mmol) 溶于二噁烷中并且加入氯苯基氯甲酸酯 (222  $\mu$ L, 2 当量)。将混合物在 100℃ 下搅拌 1 小时。将溶剂真空除去并且加入己烷 (15mL)。超声后, 通过过滤除去沉淀, 用己烷洗涤并且在高真空下干燥, 得到标题化合物 (260mg, 71.5%), 其为类白色固体。(ESI-MS :m/z 455.5[M+H]<sup>+</sup>, rt 6.26min)。

[0814] N-[6-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0815]



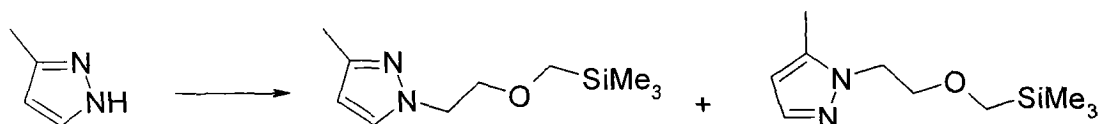
[0816] 将 2-(4-氯-苯氧基羰基氨基)-5-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (260mg, 0.57mmol) 溶于二噁烷 (15mL) 中。加入 i-Pr<sub>2</sub>NEt (294  $\mu$ L, 3 当量) 和 CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub> (126mg, 2 当量) 后, 将溶液在 100℃ 下搅拌 2 小时。将溶剂真空除去并且将粗产物真空干燥 2 小时。然后加入 DCM (5mL), 超声后将溶液放入冰箱 16 小时。将产生的固体过滤, 用 DCM 洗涤并且干燥, 得到 N-[6-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (180mg, 78%), 其为类白色固体。(ESI-MS :m/z 446.5[M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>, rt 3.71min)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)。

[0817] 实施例 29: N-[6-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0818] 合成 3-甲基-5-三丁基锡烷基-1-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-1H-吡唑。

[0819] 3-甲基-1-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-1H-吡唑和 5-甲基-1-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-1H-吡唑

[0820]

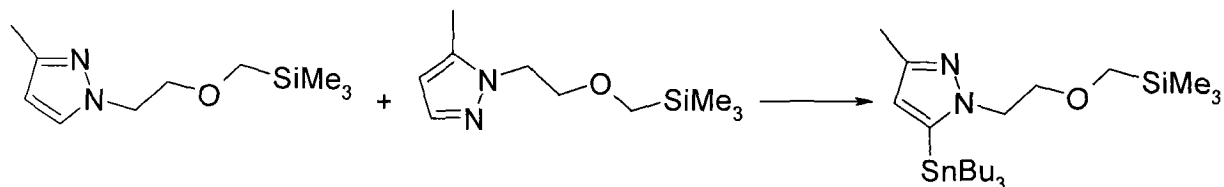


[0821] 在 NaH (60% 在矿物油中, 1.31g, 1 当量) 的 THF (50mL) 悬浮液中滴加 3-甲基吡唑 (2.64mL, 32.8mmol)。1 小时后, 加入 SEM-Cl (5.81mL, 1 当量) 并且将混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟并且在室温下搅拌 2 小时。加入水然后将水相用 AcOEt 萃取 (3 次)。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并且真空浓缩。将粗产物通过快速色谱法 (己烷至 EtOAc/

己烷 (25/75)) 纯化, 得到 3-甲基-1-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-1H-吡唑和 5-甲基-1-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-1H-吡唑的混合物 (1 : 1 NMR 比例) (5.32g, 75%), 其为无色浆状物。(在 EtOAc/己烷 1 : 4 中的 TLC rf 0.55)

[0822] 3-甲基-5-三丁基锡烷基-1-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-1H-吡唑

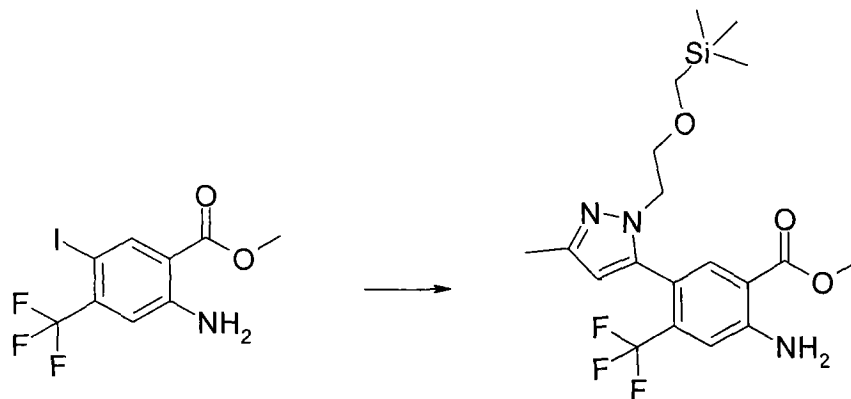
[0823]



[0824] 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下, 在包含 1 : 1 的 3-甲基-1-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-1H-吡唑和 5-甲基-1-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-1H-吡唑混合物 (1.5g, 7.06mmol) 的 THF (20mL) 溶液中滴加 n-BuLi (1.6M 在己烷中, 4.4mL, 1 当量), 同时保持温度低于  $-70^{\circ}\text{C}$ 。然后将混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌 30 分钟, 然后加入氯化三丁基锡 (1.9mL, 1 当量) (保持温度低于  $-70^{\circ}\text{C}$ )。将混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 30 分钟并且在室温下搅拌 2 小时。在混合物中加入己烷并且过滤除去不溶物质。真空浓缩溶液得到无色浆状物。将粗产物通过快速色谱法 (己烷至 EtOAc/己烷 (20/80)) 纯化, 得到 3-甲基-5-三丁基锡烷基-1-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-1H-吡唑 (847mg, 24%), 其为无色浆状物。(在 EtOAc/己烷 5 : 95 中的 TLC rf 0.33)。

[0825] 2-氨基-5-[5-甲基-2-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

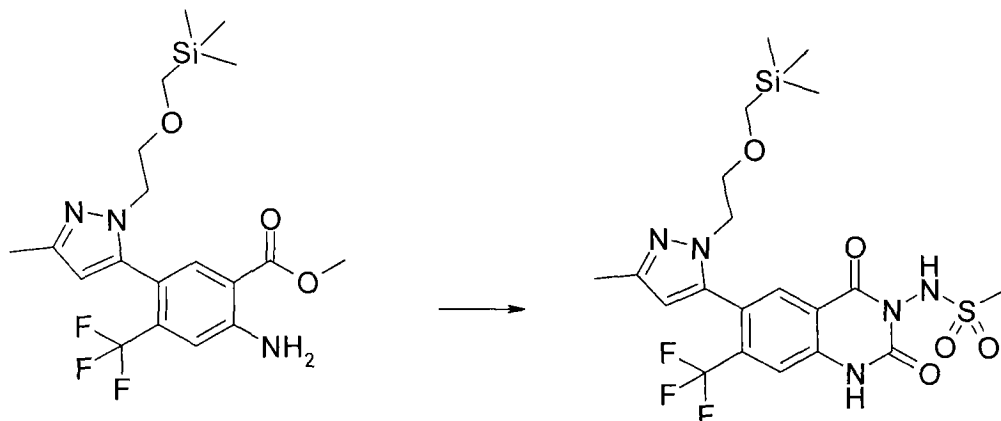
[0826]



[0827] 在空气中称量 2-氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (583mg, 1.69mmol) 和 3-甲基-5-三丁基锡烷基-1-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-1H-吡唑 (847mg, 1 当量) 并且加入至火焰干燥的烧瓶中。加入二(三苯膦)二氯化钯 (119mg, 0.1 当量)。加入二噁烷 (15mL) 并且将混合物在  $90^{\circ}\text{C}$  下搅拌 18 小时。将混合物蒸发至干燥。将粗产物通过快速色谱法 (己烷至 EtOAc/己烷 (1 : 4)) 纯化, 得到 2-氨基-5-[5-甲基-2-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (426mg, 59%), 其为黄色糊状物。(ESI-MS :  $m/z$  430.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 6.54min)。

[0828] N-{6-[5-甲基-2-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基}-甲磺酰胺

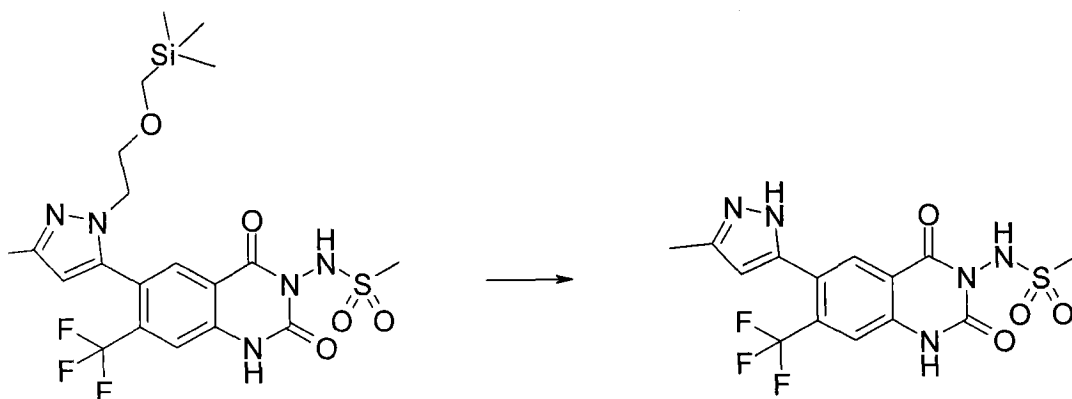
[0829]



[0830] 在 2-氨基-5-[5-甲基-2-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (426mg, 0.99mmol) 的包含  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.55mL, 4 当量) 的 DCM (10mL) 溶液中分批加入  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$  (147mg, 0.5 当量)。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后真空浓缩至干燥。将产生的糊状物溶于 THF (10mL) 中并且加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (109mg, 1 当量)。在室温下将混合物搅拌 1 小时后, 加入 NaOH 水溶液 (1N, 1mL, 1 当量)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。然后, 将混合物倒入水中并且将水相用 AcOEt 萃取 (3 次)。将有机相合并, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩, 得到粗固体。将粗产物通过快速色谱法 (己烷至 EtOAc/己烷 (3:1)) 纯化, 得到 N-[6-[5-甲基-2-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (140mg, 26%), 其为黄色糊状物。 (ESI-MS :m/z 534.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 5.69min)。

[0831] N-[6-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0832]



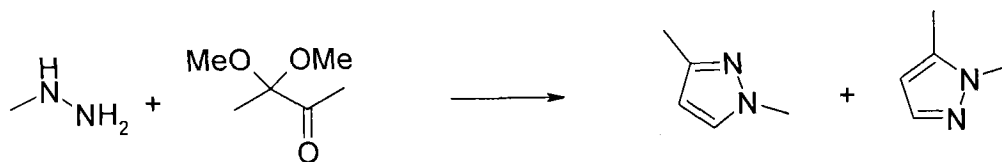
[0833] 在 N-[6-[5-甲基-2-(2-三甲基硅烷基甲氧基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (140mg, 0.26mmol) 的二噁烷 (5mL) 溶液中加入 HCl 的 EtOH 溶液 (1N, 0.6mL, 2 当量)。将溶液在 60°C 下搅拌 4 小时。将溶剂真空除去并且将产生的糊状物在 5mL DCM 中超声。将固体过滤, 用 DCM 洗涤并且真空干燥, 得到 N-[6-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (59mg, 56%), 其为白色固体。 (ESI-MS :m/z 445.4  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ , rt 4.16min)。  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 12.0 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

[0834] 实施例 30 :N-[6-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0835] 合成 1,3-二甲基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑

[0836] 1,3-二甲基-1H-吡唑 + 1,5-二甲基-1H-吡唑 (Butler, D. E. ; Alexander, S. M. J. Org. Chem. 1972, 37 (2), 215-220)

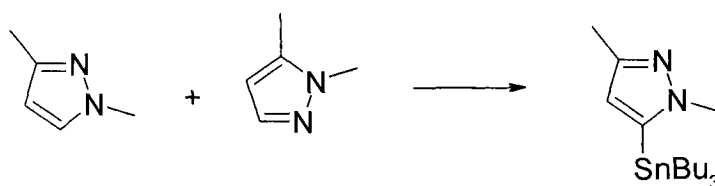
[0837]



[0838] 将甲基肼 (4.25mL, 80mmol) 加入至 4,4-二甲氧基-2-丁酮 (10.63mL, 80mmol) 中并且保持温度低于 25℃ 并且将混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物倒入 HCl 水溶液 (6 N, 16mL, 1.2 当量) 中并且搅拌。真空除去 MeOH, 然后加入 50% NaOH 水溶液直至 pH 呈碱性。将混合物用乙醚萃取 (3 次)。将有机相合并, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并且真空浓缩, 得到 1,3-二甲基-1H-吡唑和 1,5-二甲基-1H-吡唑混合物 (4 : 1 NMR 比例) (7.32g, 95%), 其为黄色浆状物, 无需进一步纯化即可用于下一步。

[0839] 1,3-二甲基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑

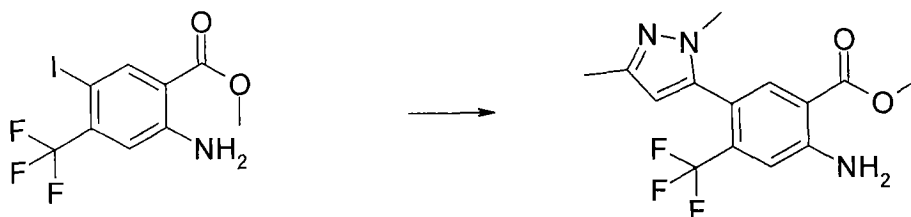
[0840]



[0841] 在 -78℃ 下, 在 LDA (由二异丙基胺 (3.6mL, 1.1 当量) 和 n-BuLi (1.6 M 在己烷中, 14.3mL, 1.1 当量) 制备) 的 THF (80mL) 溶液中滴加包含 1 : 1 的 1,3-二甲基-1H-吡唑和 1,5-二甲基-1H-吡唑混合物 (2g, 1 当量) 的 THF (5mL) 溶液, 同时保持温度低于 -70℃。在加入结束后, 将混合物在 -78℃ 下搅拌 30 分钟, 然后加入氯化三丁基锡 (6.16mL, 1.1 当量) (保持温度低于 -70℃)。然后将混合物在 -78℃ 下搅拌 30 分钟并且在室温下搅拌 2 小时。将混合物倒入水中, 然后用 AcOEt 萃取 (3 次)。将有机相合并, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并且真空浓缩, 得到黄色糊状物。将粗产物通过快速色谱法 (己烷至 EtOAc/己烷 (40/60)) 纯化, 得到 1,3-二甲基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑 (2.88g, 36%), 其为无色浆状物。(在 EtOAc/己烷 20 : 80 中的 TLC R<sub>f</sub> 0.46)。

[0842] 2-氨基-5-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0843]

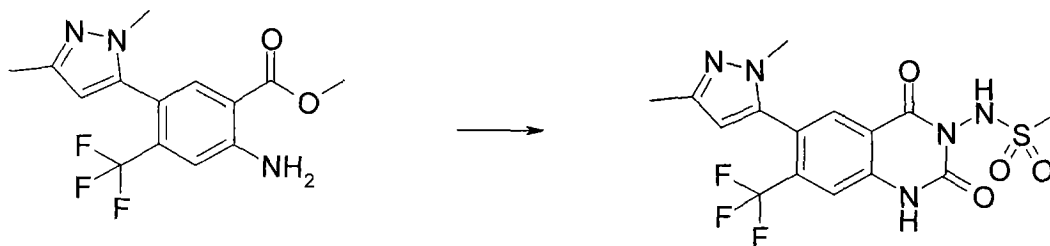


[0844] 将包含 2-氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (1.0g, 2.9mmol)、1,3-二甲基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑 (1.34g, 1.2 当量) 和二(三苯膦)二氯化钯 (207mg, 0.1

当量)的混合物在二噁烷(15mL)中在80℃下搅拌18小时。加入二(三苯膦)二氯化钯(0.1当量)和另一部分锡烷基衍生物(0.4当量)并且将混合物在80℃下搅拌24小时。将混合物蒸发至干燥。将粗产物通过快速色谱法(己烷至EtOAc/己烷(1:1))纯化,得到2-氨基-5-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(651mg,72%),其为黄色糊状物。(ESI-MS:m/z 314.2[M+H]<sup>+</sup>,rt 5.12min)。

[0845] N-[6-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0846]

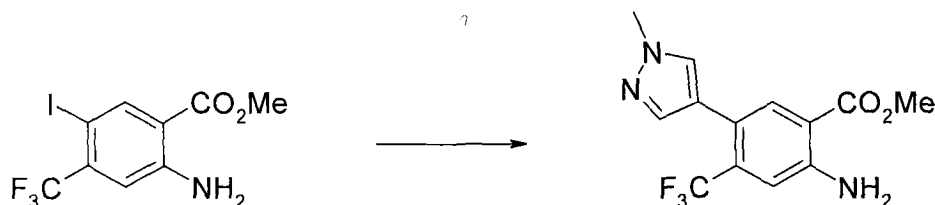


[0847] 在2-氨基-5-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(610mg,1.95mmol)的包含Et<sub>3</sub>N(1.1mL,4当量)的DCM(20mL)溶液中分批加入(CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO(294mg,0.5当量)。将混合物在室温下搅拌2小时并且真空除去溶剂。将产生的糊状物溶于THF(20mL)中并且加入CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub>(214mg,1当量)。将混合物在室温下搅拌1小时并且加入NaOH水溶液(1N,1.95mL,1当量)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后,将混合物倒入水中并且将水相用AcOEt萃取。通过加入2N HCl水溶液将水层酸化至pH3,然后用AcOEt萃取。将有机相合并,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并且真空浓缩,得到棕色浆状物。将粗产物通过快速色谱法(EtOAc/己烷(25:75)至EtOAc)纯化,得到N-[6-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺(213mg,26%),其为白色粉末。(ESI-MS:m/z 418.4[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.30min)。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) 12.1(s,1H),10.38(s,1H),7.91(s,1H),7.64(s,1H),6.08(s,1H),3.47(s,3H),3.16(s,3H),2.17(s,3H)。

[0848] 实施例31:N-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0849] 2-氨基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0850]

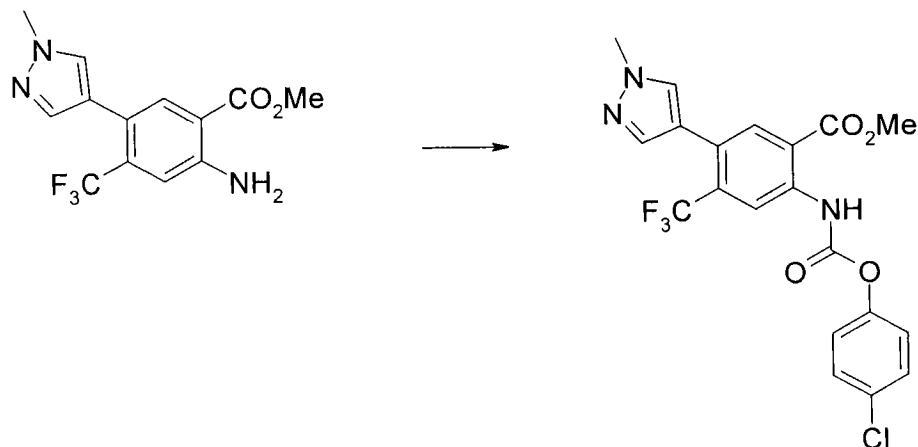


[0851] 在空气中称量2-氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(300mg,0.87mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(181mg,1.0当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(303mg,2.5当量)和三苯膦(45mg,0.2当量)并且加入至火焰干燥的烧瓶中。加入二(二亚苄基丙酮)钯(25mg,0.05当量)并且将烧瓶用膜封闭。加入二噁烷(6mL)并且将混合物在90℃下搅拌18小时(TLC控制)。将催化剂过滤并且用EtOAc洗涤,将滤液

蒸发至干燥。将粗产物通过柱色谱法（硅胶 60，EtOAc/ 己烷 1/3 至 1/2）纯化，得到 2-氨基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (0.57mmol, 66%)，其为白色固体。ESI-MS :m/z300[M+H]<sup>+</sup>, rt 4.97min。

[0852] 2-(4-氯-苯氧基羰基氨基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

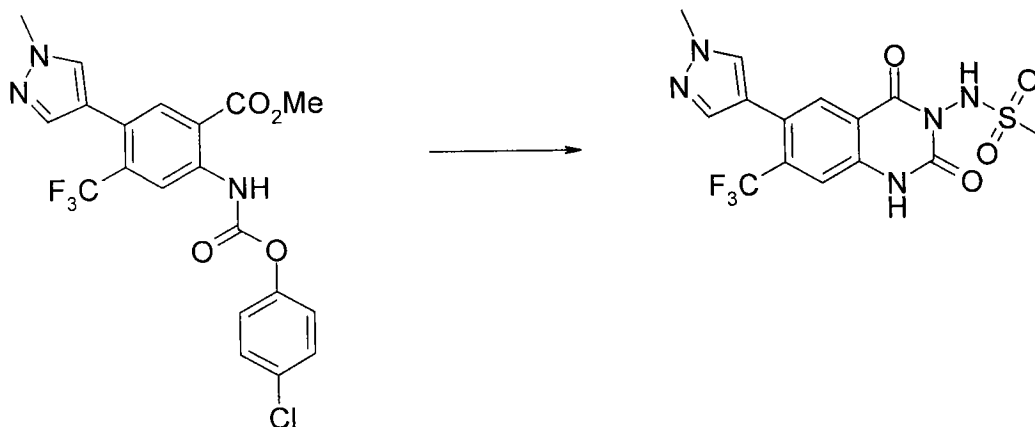
[0853]



[0854] 将 4-氯苯基-氯甲酸酯 (155  $\mu$ L, 2 当量) 加入至 2-氨基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (170mg, 0.57mmol) 的二噁烷 (1.1mL) 溶液中。将混合物在 85℃ 下搅拌 1 小时 (TLC 控制)。将混合物蒸发至干燥。得到的黄色固体无需进一步纯化用于下一步。(rt 6.48min)。

[0855] N-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0856]

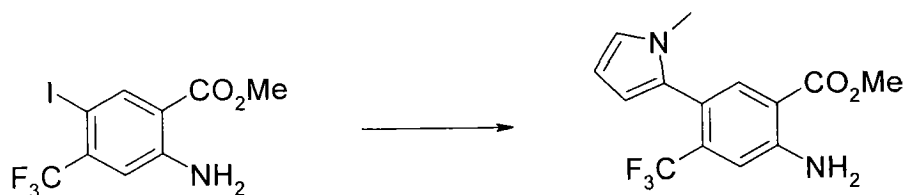


[0857] 将  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (130mg, 2.4 当量) 和  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (169  $\mu$ L, 2 当量) 加入至 2-(4-氯-苯氧基羰基氨基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (224mg, 0.49mmol) 的二噁烷 (11mL) 溶液中。将混合物在 90℃ 下搅拌 19 小时 (TLC 控制)。将混合物蒸发至干燥。将粗产物用己烷和 DCM 研磨。将形成的沉淀过滤并且用己烷洗涤，得到 N-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (83mg, 42%)，其为白色固体。ESI-MS :m/z 404[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.91 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (s, 3H)。

[0858] 实施例 32 :N-[6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0859] 2-氨基-5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

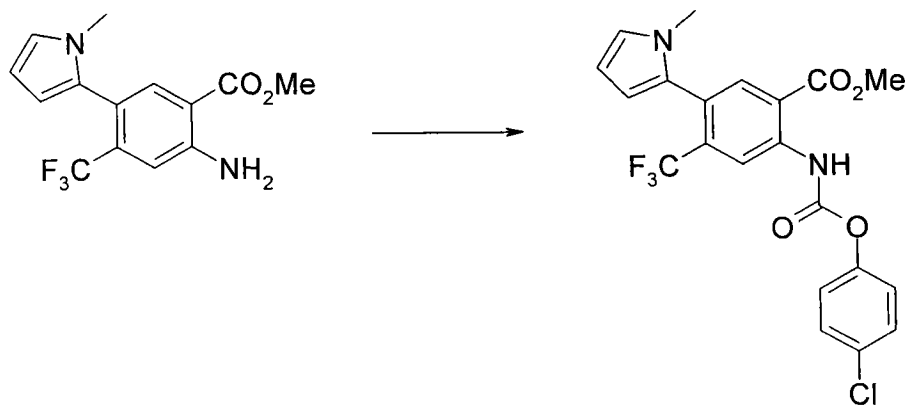
[0860]



[0861] 在空气中称量 2-氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (400g, 1.16mmol) 和 1-甲基-2-三丁基锡烷基-1H-吡咯 (643mg, 1.5 当量) 并且加入至火焰干燥的烧瓶中。加入二(三苯膦)二氯化钯 (124.5mg, 0.15 当量) 并且将烧瓶用膜封闭。加入二噁烷 (16mL) 并且将混合物在 100℃ 下搅拌 1 小时 (TLC 控制)。1 小时后, 加入 1-甲基-2-三丁基锡烷基-1H-吡咯 (429mg, 1 当量) 并且将混合物在 100℃ 下搅拌 35 小时 (TLC 控制)。真空除去溶剂, 将残留物溶于 DCM 中并且用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液、水和盐水洗涤。将有机相经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并且蒸发至干燥。将粗产物通过快速色谱法 (己烷至 EtOAc/己烷 (4 : 6)) 纯化, 得到 2-氨基-5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (50mg, 14.5%), 其为黄色油状物。ESI-MS : m/z 299 [M+H]<sup>+</sup>, rt 5.78min。

[0862] 2-(4-氯-苯氧基羰基氨基)-5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

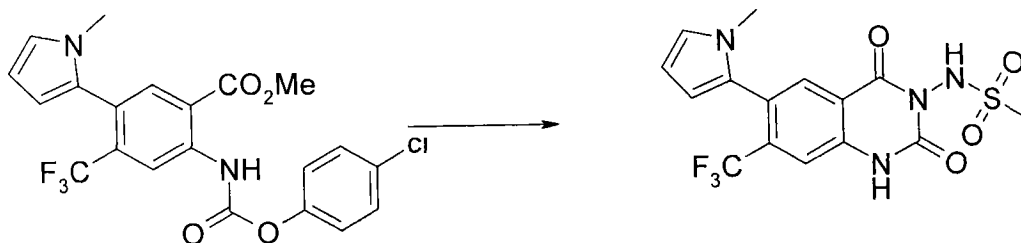
[0863]



[0864] 将 4-氯苯基-氯甲酸酯 (24.7 μL, 2 当量) 加入至 2-氨基-5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (54mg, 0.181mmol) 的二噁烷 (2mL) 溶液中。将混合物在 100℃ 下搅拌 2 小时 (TLC 控制)。将混合物蒸发至干燥, 得到 2-(4-氯-苯氧基羰基氨基)-5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (70mg, 0.154mmol, 85%), 其为黄色油状物, 无需进一步纯化用于下一步。(rt 7.00min)。

[0865] N-[6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0866]

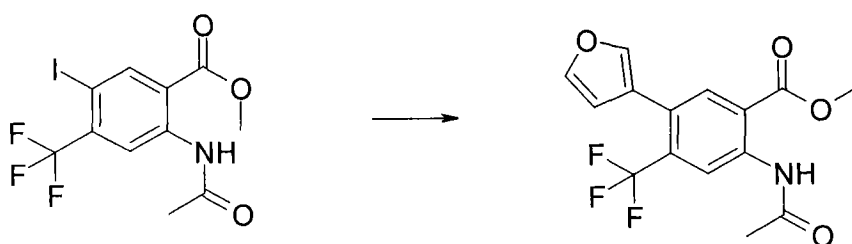


[0867] 将  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (25.5mg, 1.5 当量) 和  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (26.5  $\mu\text{L}$ , 1 当量) 加入至 2-(4-氯-苯氧基羰基氨基)-5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (70mg, 0.155mmol) 的二噁烷 (2mL) 溶液中。将混合物在  $95^\circ\text{C}$  下搅拌 2 小时 (TLC 控制)。然后加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (25.5mg, 1.5 当量) 和  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (26.5  $\mu\text{L}$ , 1 当量)。将混合物在  $95^\circ\text{C}$  下搅拌 48 小时。将混合物蒸发至干燥。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶 60, EtOAc/己烷 7/3) 纯化, 得到 N-[6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (50mg, 80%), 其为黄色固体。ESI-MS:  $m/z$  420  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ,  $rt$  4.83min。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) 7.91 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (s, 3H)。

[0868] 实施例 33: N-[2,4-二氧化-6-(四氢-呋喃-3-基)-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0869] 2-乙酰基氨基-5-呋喃-3-基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

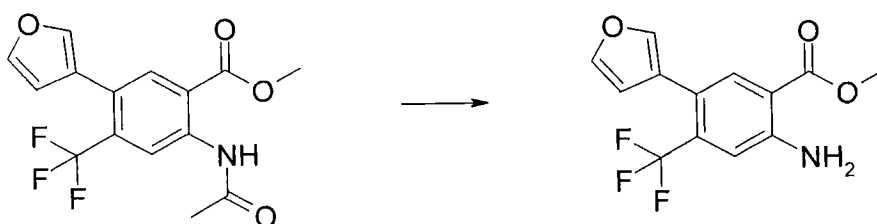
[0870]



[0871] 在空气中称量 3-碘-4-三氟甲基-6-乙酰氨基甲基苯甲酸酯 (500mg, 1.29mmol)、3-呋喃硼酸 (159mg, 1.1 当量) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.1g, 2.5 当量) 并且加入至火焰干燥的烧瓶中。加入二氯 [1,1'-二(二苯膦基)-二茂铁] 钯 (II) 二氯甲烷络合物 (52.7mg, 0.1 当量), 用  $\text{N}_2$  代替空气并且将烧瓶用膜封闭。加入 DME 并且将混合物在  $70^\circ\text{C}$  下搅拌 3 天 (TLC 控制)。将混合物用 EtOAc 稀释, 过滤并且将滤液真空浓缩。将粗产物通过快速色谱法 (EtOAc/己烷 (1:9)) 纯化, 得到 2-乙酰基氨基-5-呋喃-3-基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (176mg, 42%), 其为白色固体 ( $328[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  5.8min)。

[0872] 2-氨基-5-呋喃-3-基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0873]

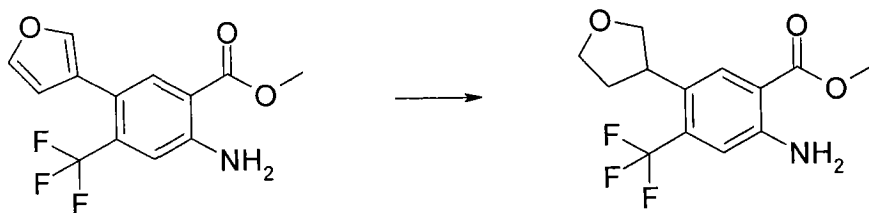


[0874] 将浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.4mL) 加入至 2-乙酰基氨基-5-呋喃-3-基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (156mg, 0.47mmol) 的 MeOH (15mL) 溶液中。将混合物在  $90^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时 (TLC 控制)。将混合物经硅藻土过滤并且在减压下蒸发。得到的黄色固体无需进一步纯化即可用于下一

步 (rt 5.95min)。

[0875] 2-氨基-5-(四氢-呋喃-3-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

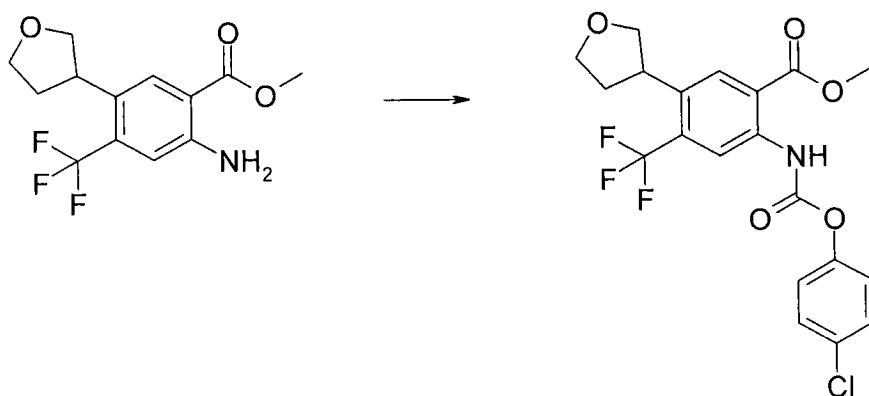
[0876]



[0877] 将 2-氨基-5-(四氢-呋喃-3-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (110mg, 0.38mmol) 溶于 THF (15mL) 中, 在加入在 H<sub>2</sub>O 中的 B113W (Degussa) Ra/Ni (~200mg) 后, 将混合物在 60°C 下搅拌 26 天 (TLC 控制)。将混合物经硅藻土过滤并且在减压下蒸发。将粗产物通过快速色谱法纯化, 用己烷至己烷/EtOAc 80 : 20 作为洗脱液, 得到标题化合物 (51.3mg, 46% 产率) (290 [M+H]<sup>+</sup>, rt 5.52min)。

[0878] 2-(4-氯-苯氧基羰基氨基)-5-(四氢-呋喃-3-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

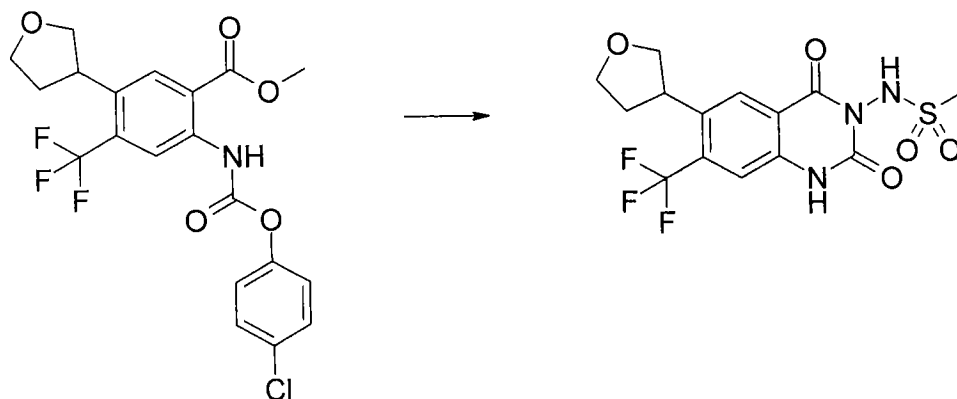
[0879]



[0880] 将 4-氯苯基-氯甲酸酯 (27.3 μL, 1.1 当量) 加入至 2-氨基-5-(四氢-呋喃-3-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (51.3mg, 0.18mmol) 的二噁烷 (500 μL) 溶液中。然后将混合物在 80°C 下搅拌 2 小时 (TLC 控制)。将混合物蒸发至干燥。产物无需进一步纯化用于下一步。(rt 6.87min)。

[0881] N-[2,4-二氧代-6-(四氢-呋喃-3-基)-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0882]



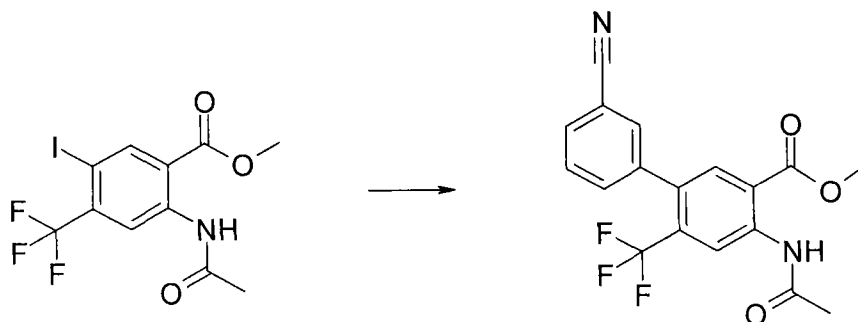
[0883] 将 2-(4-氯-苯氧基羰基氨基)-5-(四氢-呋喃-3-基)-4-三氟甲基-苯甲酸

甲酯 (80mg, 0.18mmol) 溶于二噁烷 (1mL) 中, 在加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (21.8mg, 1.1 当量) 和  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (61.7  $\mu\text{L}$ , 2 当量) 后, 将混合物在  $80^\circ\text{C}$  下搅拌 18 小时 (TLC 控制)。将粗产物通过快速色谱法纯化, 用 DCM 至 DCM/MeOH 85 : 15 作为洗脱液。将得到的产物干燥, 溶于少量 DCM 中并且用己烷沉淀。将白色固体过滤并且干燥, 得到标题化合物 (50mg, 70% 产率) ( $394[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 4.58min)。

[0884] 实施例 34: N-[6-(3-氰基-苯基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0885] 4-乙酰基氨基-3'-氰基-6-三氟甲基-联苯基-3-甲酸甲酯

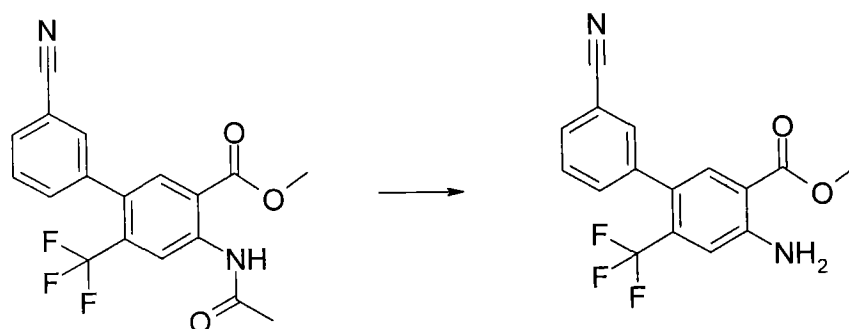
[0886]



[0887] 将 2-乙酰基氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (3g, 7.75mmol)、四(三苯膦)钯 (0.446g, 0.775mmol) 和 3-三丁基锡烷基-苄腈 (3.65g, 9.3mmol) 的二噁烷 (100mL) 溶液在氮气下加热至  $110^\circ\text{C}$  达 96 小时。将混合物冷却至室温, 然后过滤。滤液真空浓缩并且将粗产物通过柱色谱法 (硅胶 60, 己烷/DCM 9 : 1) 纯化, 得到 4-乙酰基氨基-3'-氰基-6-三氟甲基-联苯基-3-甲酸甲酯 (1.2g, 3.3mmol, 43%), 其为黄色油状物, ESI-MS :  $m/z$  363  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0888] 4-氨基-3'-氰基-6-三氟甲基-联苯基-3-甲酸甲酯

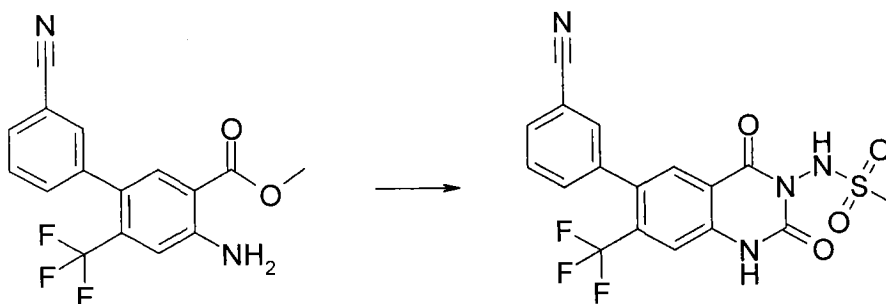
[0889]



[0890] 将 4-乙酰基氨基-3'-氰基-6-三氟甲基-联苯基-3-甲酸甲酯 (1.2g, 3.3mmol) 的 MeOH (10mL) / 水 (2mL) 溶液冷却至  $0^\circ\text{C}$  并且滴加浓硫酸 (0.7mL)。在加入完成后, 将混合物在氮气下加热至回流达 2 小时, 然后冷却至室温。将混合物倒入冰水中并且用 EtOAc 萃取三次, 每次 25mL。将合并的有机相用水洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并且真空浓缩, 得到 4-氨基-3'-氰基-6-三氟甲基-联苯基-3-甲酸甲酯 (700mg, 2.19mmol, 66%), 其为黄色泡沫状物, ESI-MS :  $m/z$  321  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0891] N-[6-(3-氰基-苯基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

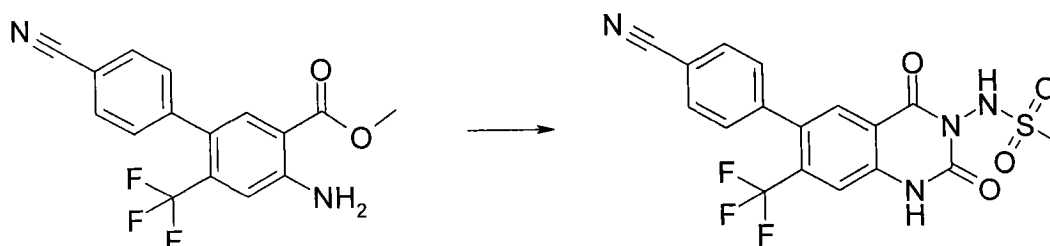
[0892]



[0893] 将 4-氨基-3'-氰基-6-三氟甲基-联苯基-3-甲酸甲酯 (0.7g, 2.19mmol) 的二噁烷 (15mL) 溶液用  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (0.5mL, 2.92mmol) 和  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$  (0.655g, 2.19mmol) 处理并且将混合物在氮气和  $60^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时。向该溶液中加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (0.24g, 2.19mmol) 并且在  $60^\circ\text{C}$  下继续搅拌 1 小时并在室温下搅拌 16 小时。将混合物真空浓缩, 用水稀释并且用  $\text{EtOAc}$  萃取三次, 每次 25mL。将合并的有机层用水洗涤两次并且干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并且蒸发溶剂。将产物从  $\text{MeOH}/\text{DCM}$  3 : 1 中重结晶, 得到 N-[6-(3-氰基-苯基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (0.78g, 1.84mmol, 84%), m. p. :  $291\text{--}292^\circ\text{C}$ , ESI-MS :  $m/z$  425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0894] 实施例 35 : N-[6-(4-氰基-苯基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

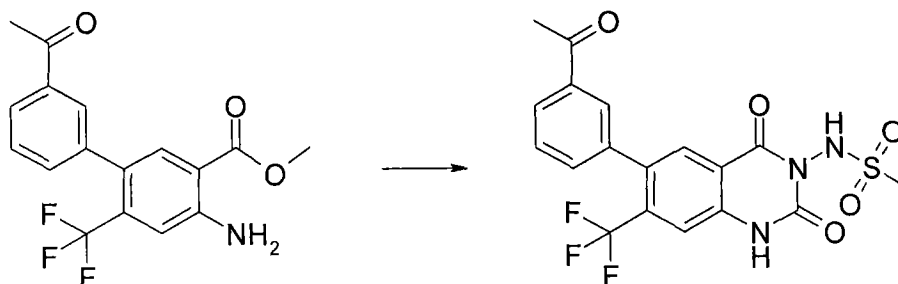
[0895]



[0896] 应用类似的方法, 从 4-三丁基锡烷基-苄腈开始, 制备相应的对位取代的衍生物 N-[6-(4-氰基-苯基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺, m. p. :  $145\text{--}147^\circ\text{C}$ , ESI-MS :  $m/z$  425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0897] 实施例 36 : N-[6-(3-乙酰基-苯基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

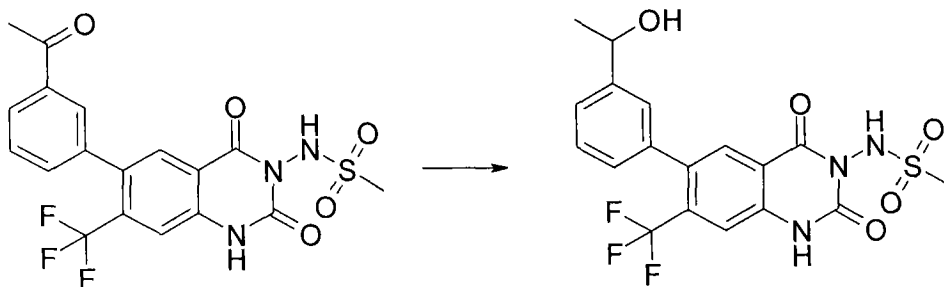
[0898]



[0899] 应用类似的方法, 从 1-(3-三丁基锡烷基-苯基)-乙酮开始, 制备相应的甲基酮衍生物 N-[6-(3-乙酰基-苯基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺, m. p. :  $220\text{--}222^\circ\text{C}$ , ESI-MS :  $m/z$  442  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0900] 实施例 37 :N-[6-[3-(1-羟基-乙基)-苯基]-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

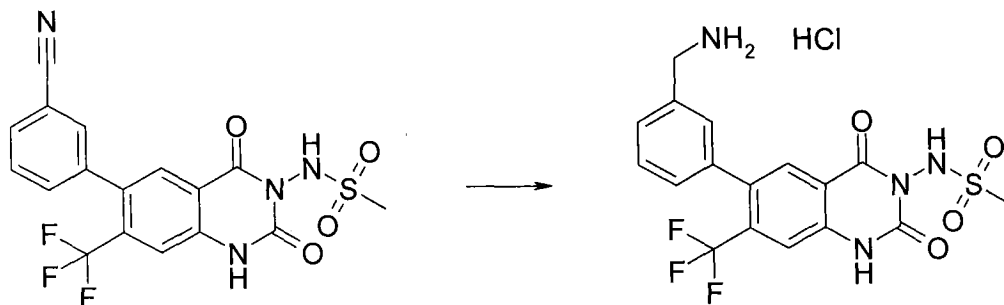
[0901]



[0902] 如实施例 1 中描述的用硼氢化钠进行还原反应,得到产率为 89 % 的 N-[6-[3-(1-羟基-乙基)-苯基]-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺, m. p. :165-169°C, ESI-MS :m/z 444[M+H]<sup>+</sup>。

[0903] 实施例 38 :N-[6-(3-氨基甲基-苯基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

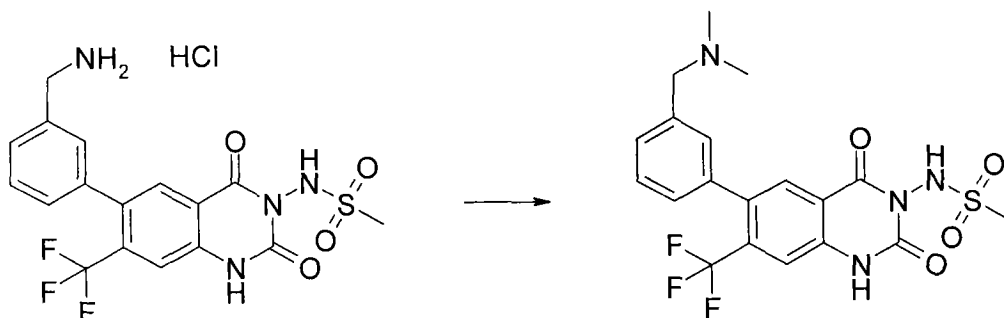
[0904]



[0905] 在 N-[6-(3-氰基-苯基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (0.18g, 0.42mmol) 包含 5% 氨 (20mL) 的 MeOH 溶液中加入 Raney 镍 (60mg) 并且将搅拌的溶液在常压和环境温度下氢化 18 小时。将悬浮液过滤并且真空蒸发溶剂,将粗产物通过柱色谱法 (硅胶 60, MeOH/DCM 9 : 1) 纯化,然后用 5 M HCl 的 MeOH 溶液处理。重结晶得到 N-[6-(3-氨基甲基-苯基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺盐酸盐 (117mg, 0.27mmol, 59 %), m. p. :282-284°C, ESI-MS :m/z 429[M+H]<sup>+</sup>。

[0906] 实施例 39 :N-[6-(3-二甲氨基甲基-苯基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0907]



[0908] 在 N-[6-(3-氨基甲基-苯基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉

啉-3-基]-甲磺酰胺 (15mg, 35  $\mu$ mol) 的二噁烷溶液 (5mL) 中加入甲醛溶液 (36% 在水中, 0.013mL, 175  $\mu$ mol) 和 1N 磷酸二氢钠水溶液 (5mL)。将溶液在 60℃ 下搅拌 20 分钟, 冷却至环境温度并且真空蒸发。将粗产物通过板色谱法 (硅胶 60, MeOH/DCM 9 : 1) 纯化, 得到 N-[6-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (12mg, 26  $\mu$ mol, 75%), m. p. : 346-348℃, ESI-MS : m/z 457 [M+H]<sup>+</sup>。

[0909] 实施例 40 : N-(3-甲磺酰基氨基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基甲基)-乙酰胺

[0910] 2-氨基-5-硝基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

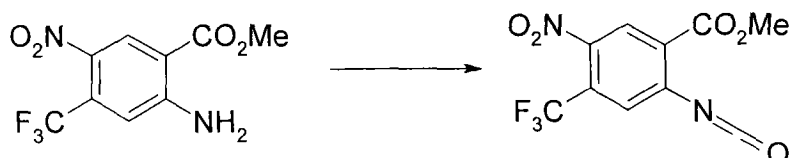
[0911]



[0912] 将浓硝酸 (0.49mL) 和浓硫酸 (3.9mL) 的混合物冷却至 -20℃ 并且分批加入 2-乙酰基氨基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (2.10g, 8.04mmol)。将混合物缓慢温热至室温, 然后加热至 45℃ 达 30 分钟。将混合物倒入冰中并且将白色沉淀过滤。然后将白色固体溶于 MeOH (8mL) 中并且将该溶液用硫酸 (0.8mL) 处理并且加热至回流达 45 分钟。将混合物真空浓缩, 然后溶于 EtOAc 中, 用碳酸氢钾水溶液洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶 60, 甲苯/EtOAc 96 : 4) 纯化, 得到淡黄色晶体, 将其在 EtOAc 中重结晶, 得到 2-氨基-5-硝基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (116mg, 0.44mmol, 5%), 其为白色固体, m. p. : 175-177℃, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.59 (s, 1H), 8.04 (br s, 2H), 7.40 (s, 1H), 3.88 (s, 3H)。

[0913] 2-异氰酰基-5-硝基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

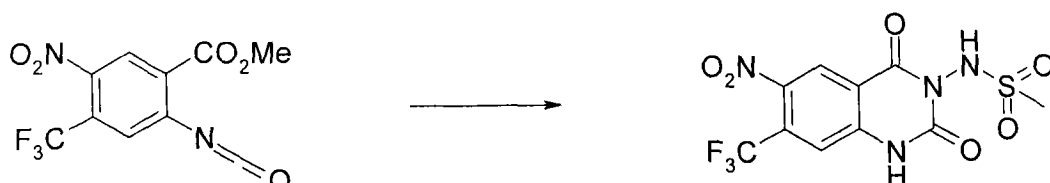
[0914]



[0915] 在 -15℃ 下, 在 2-氨基-5-硝基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (100mg, 0.379mmol) 的干燥甲苯 (1.5mL) 悬浮液中加入光气的甲苯 (20%, 1.5mL) 溶液。温至室温后, 在悬浮液中引入光气流并且同时开始加热。在回流时, 将光气流保持 1 小时, 然后用氩气流代替再保持 1 小时。将甲苯蒸馏, 得到 2-异氰酰基-5-硝基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (110mg, 100%), 其为米色固体。IR (CHCl<sub>3</sub>) : 2260 cm<sup>-1</sup> (s)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360MHz) : 4.05 (s, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H)。

[0916] N-(6-硝基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

[0917]



[0918] 在室温下,在2-异氰酰基-5-硝基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯(110mg,0.379mmol)的干燥 THF (1.7mL) 溶液中加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (41.7mg,0.379mmol) 的干燥 THF (0.6mL) 溶液。产生的混合物变成白色悬浮液,将其搅拌 1 小时。加入 1M NaOH 水溶液 (0.379mL) 并且将澄清的溶液继续搅拌 4 小时。在加入 2M HCl 溶液 (0.472mL) 并且蒸发 THF 后,将沉淀过滤并且在 50℃ /0.1mm 干燥,得到 N-(6-硝基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺 (114mg,81%),其为淡黄色粉末, m. p. : 220-232℃ (分解)。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) : 3.15 (s, 3H), 7.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 12.41 (s, 1H)。

[0919] N-(6-氨基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

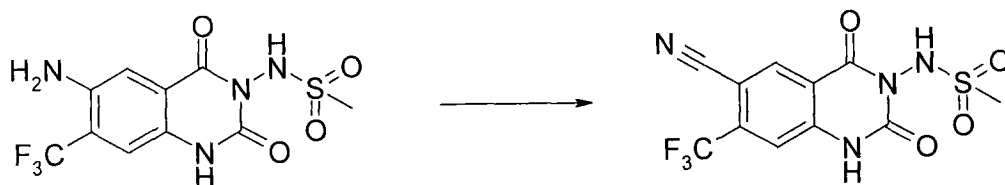
[0920]



[0921] 将 N-(6-硝基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺 (109mg) 的 1 : 1 EtOH :  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  (6mL) 溶液在 10% 钯炭 (30mg) 的存在下氢化。在原料消失 (TLC 控制) 后,将反应混合物用 EtOH 和  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  稀释并且轻微温热。将催化剂过滤并且将滤液浓缩至干燥。将残留物用 EtOAc 研磨,得到 N-(6-氨基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺 (61mg,61%),其为黄色粉末, m. p. : 240℃ (分解)。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) : 3.12 (s, 3H), 5.66 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 10.3 (br s, 1H), 11.4 (br s, 1H)。

[0922] N-(6-氨基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

[0923]



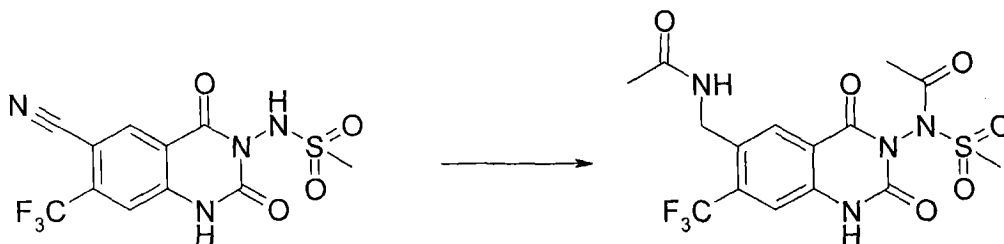
[0924] 在 N-(6-氨基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺 (3g, 8.87 mmol) 的  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  (6mL) 悬浮液中加入水 (8mL) 和浓硫酸 (980  $\mu\text{L}$ , 17.7mmol)。将混合物冷却至 0℃。然后历经 5 分钟缓慢加入亚硝酸钠 (680mg, 9.76mmol) 的水 (4mL) 溶液并且在 0℃ 下继续搅拌 30 分钟。

[0925] 在另一个烧瓶中,将硫酸铜 (II) (2.65g, 10.64mmol) 的水 (4mL) 溶液在 0℃ 下历经 5 分钟缓慢加入至氰化钾 (2.88g, 44.34mmol) 的水 (4mL) 溶液中。在硫酸铜-氰化钾溶液中加入碳酸氢钠 (7.47g, 88.69mmol) 和甲苯并且将混合物在 0℃ 下搅拌 10 分钟。历经 1 小时在该混合物中缓慢加入包含重氮中间体的悬浮液并且将反应物在 0℃ 下再搅拌 1 小时。随后加入 EtOAc (200mL),将混合物搅拌 0.5 小时并且分层。将有机相用水萃取三次。将有机层干燥并且蒸发溶剂。得到黄-橙色固体,将其重溶于 EtOAc 中并且用 2M HCl 水溶

液洗涤。将有机层再次干燥并且真空除去溶剂,得到 N-(6-氰基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺 (2.8g, 8.04mmol, 91%)。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 3.22ppm(s, 3H, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); LC-MS rt = 3.07min; MS :m/z 370.9[M+Na]<sup>+</sup>, 柱子: SunFireC18, 4.6×50mm, 3.5 μm; 正 MS 水/乙腈在 5 分钟内由 95 : 5 至 5 : 95, 流速: 1.5mL/分钟。

[0926] N-[3-(乙酰基-甲磺酰基-氨基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基甲基]-乙酰胺

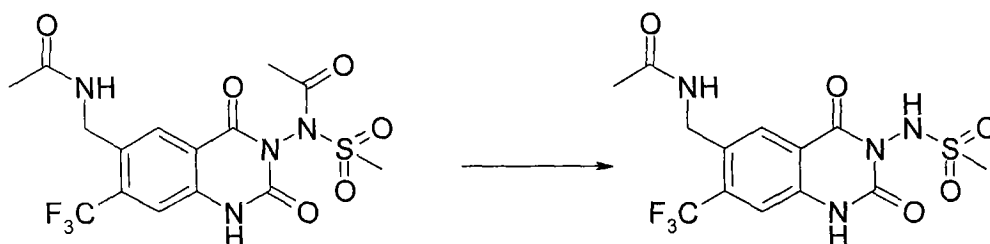
[0927]



[0928] 在 N-(6-氰基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺 (2.8g, 8.04mmol) 的乙酸酐 (160mL) 溶液中加入在水 (5.24g, 88.4mmol) 中的 Raney 镍并且将混合物在室温和氢气压 (5bar) 下搅拌 9 小时。将反应混合物通过 hyflo ® 过滤并且用 MeOH 洗涤两次。将滤液的溶剂蒸发,得到 N-[3-(乙酰基-甲磺酰基-氨基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基甲基]-乙酰胺 (4.05g, 7.52mmol, 94%), 其为淡橙色固体。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 3.57ppm(s, 3H, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); LC-MS rt = 2.82min; MS :m/z 458.9[M+Na]<sup>+</sup>, 柱子: SunFireC18, 4.6×50mm, 3.5 μm; 正 MS 水/乙腈在 5 分钟内由 95 : 5 至 5 : 95, 流速: 1.5mL/分钟。

[0929] N-(3-甲磺酰基氨基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基甲基)-乙酰胺

[0930]



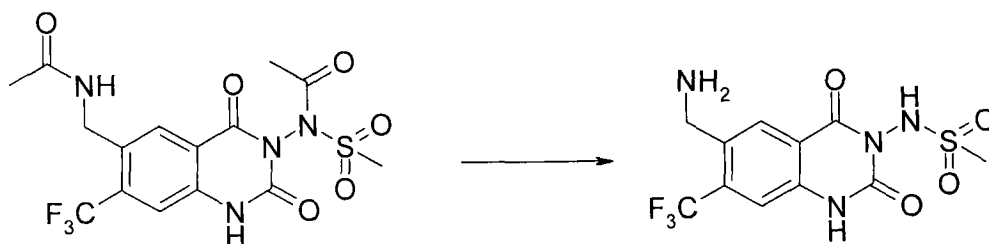
[0931] 将 N-[3-(乙酰基-甲磺酰基-氨基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基甲基]-乙酰胺 (305mg, 0.70mmol) 的 2 M HCl 水溶液 (5mL) 在 80℃ 下搅拌 1 小时。随后,将溶剂蒸发并且将粗产物通过制备薄层色谱法 (DCM/MeOH 8/2) 纯化,得到 N-(3-甲磺酰基氨基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基甲基)-乙酰胺 (22mg, 0.056mmol, 8%), 其为淡米色固体。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 3.13ppm(s, 3H, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); LC-MS rt = 2.35min; MS :m/z 394.9[M+H]<sup>+</sup>, 柱子: SunFireC18, 4.6×50mm, 3.5 μm; 正 MS 水/乙腈在 5 分钟内由 95 : 5 至 5 : 95, 流速: 1.5mL/分钟。

[0932] 实施例 41 :N-(6-甲酰基氨基甲基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

[0933] N-(6-氨基甲基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲

## 磺酰胺

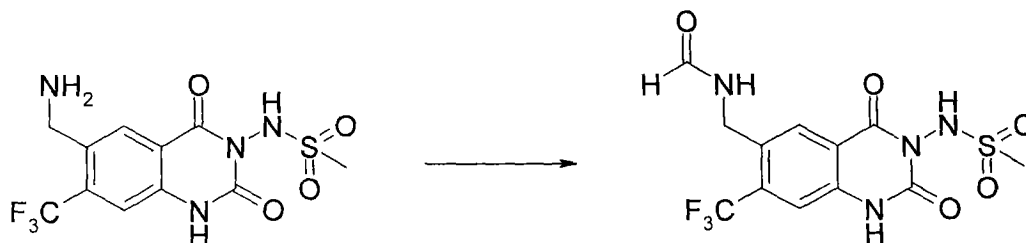
[0934]



[0935] 将N-[3-(乙酰基-甲磺酰基-氨基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基甲基]-乙酰胺(1.8g, 4.13mmol)的2 M HCl水溶液(5.2mL)在80℃下搅拌2天。每隔半天加入2 M 盐酸(1mL)。随后将溶剂蒸发并且将淡黄色残留物通过离子交换树脂(DOWEX 50\*2-100, MeOH)纯化:将粗产物溶于MeOH中并且与DOWEX的MeOH悬浮液混合并且将混合物在室温下搅拌2小时。然后将树脂过滤并且用MeOH洗涤(弃去该MeOH级分)。将树脂悬浮于氨的MeOH(7M, 300mL)溶液中,搅拌2小时,过滤并且收集滤液。将树脂用上述氨的MeOH溶液再处理2次并且收集滤液。将合并的溶剂级分蒸发,得到N-(6-氨基甲基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺(1.12g, 3.18mmol, 77%),其为黄色固体。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 3.14ppm (s, 3H, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); LC-MS rt = 0.523min; MS :m/z 352.9[M+H]<sup>+</sup>, 柱子:SunFireC18, 4.6×50mm, 3.5 μm; 正MS水/乙腈在5分钟内由95:5至5:95;流速:1.5mL/分钟。

[0936] N-(6-甲酰基氨基甲基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

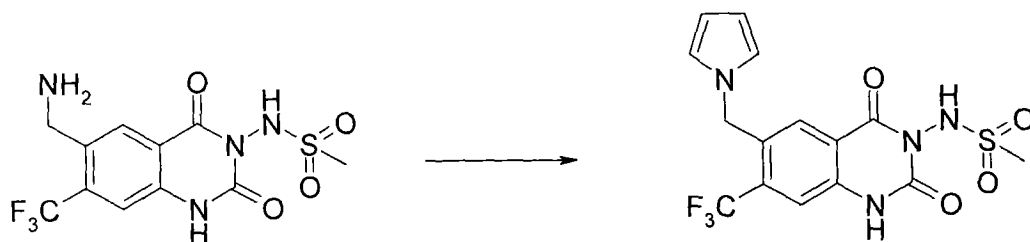
[0937]



[0938] 将N-(6-氨基甲基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺(400mg, 1.14mmol)的甲酸乙酯(27.4mL, 340.7mmol)和THF(25mL)悬浮液在60℃下搅拌16小时。随后将溶剂蒸发并且将残留物真空干燥2小时。将粗产物通过快速色谱法(DCM100-90/MeOH0-10%梯度)纯化,得到N-(6-甲酰基氨基甲基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺(316mg, 0.831mmol, 73%),其为淡黄色固体。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 3.17ppm (s, 3H, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); LC-MS rt = 2.32min; MS :m/z 380.9[M+H]<sup>+</sup>, 柱子:SunFireC18, 4.6×50mm, 3.5 μm; 正MS水/乙腈在5分钟内由95:5至5:95,流速:1.5mL/分钟。

[0939] 实施例42:N-(2,4-二氧代-6-吡咯-1-基甲基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

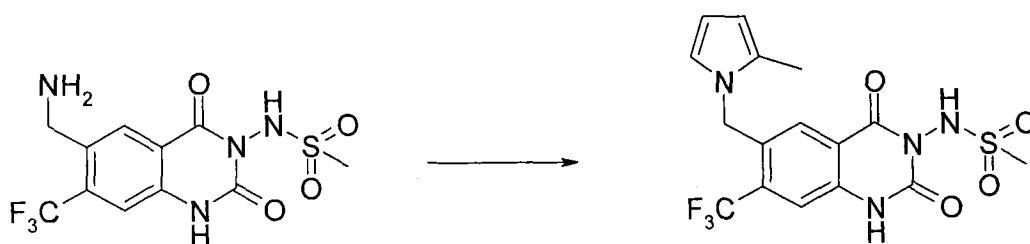
[0940]



[0941] 在N-(6-氨基甲基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺 (100mg, 0.28mmol) 的浓  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  (8mL) 溶液中加入 2,5-二甲氧基四氢吡喃 (41.3  $\mu\text{L}$ , 0.31mmol) 并且将反应混合物在回流温度下搅拌 20 分钟。随后, 将溶剂蒸发并且将粗棕色残留物从 EtOAc/ 环己烷中重结晶, 得到 N-(2,4-二氧代-6-吡咯-1-基甲基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺 (108mg, 0.27mmol, 95%), 其为淡棕色固体。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz) 3.12ppm (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ ); LC-MS  $r_t = 3.757\text{min}$ ; MS:  $m/z$  402.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 柱子: SunFireC18, 4.6  $\times$  50mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ; 正 MS 水/乙腈在 5 分钟内由 95 : 5 至 5 : 95, 流速: 1.5mL/分钟。

[0942] 实施例 43: N-[6-(2-甲基-吡咯-1-基甲基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0943]



[0944] 在N-(6-氨基甲基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺 (150mg, 0.43mmol) 的浓  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  (10mL) 溶液中加入 2-甲基-2,5-二甲氧基四氢吡喃 (62.2mg, 0.43mmol) 并且将反应混合物在回流温度下搅拌 2 小时。随后, 将溶剂蒸发并且将粗淡黄色残留物从 EtOAc/ 环己烷中重结晶, 得到 N-[6-(2-甲基-吡咯-1-基甲基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (130mg, 0.312mmol, 73%), 其为淡橙色固体。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz) 3.11ppm (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ ); LC-MS  $r_t = 3.994\text{min}$ ; MS:  $m/z$  416.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 柱子: SunFireC18, 4.6  $\times$  50mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ; 正 MS 水/乙腈在 5 分钟内由 95 : 5 至 5 : 95, 流速: 1.5mL/分钟。

[0945] 实施例 44: N-[7-异丙基-6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0946] 2-氨基-4-异丙基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯

[0947]



[0948] 根据 WO 2004/033435 A1 中描述的方法制备以下描述的偶联反应所需的 2-氨

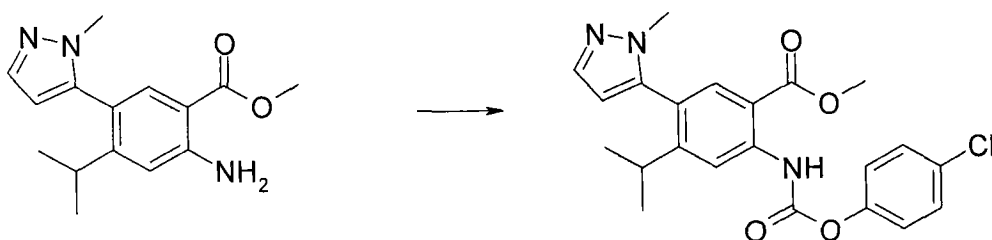
基-5-碘-4-异丙基-苯甲酸甲酯。

[0949] 根据上述方法制备偶联反应所需的1-甲基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑。

[0950] 在空气中称量2-氨基-5-碘-4-异丙基-苯甲酸甲酯(300mg, 0.94mmol)和1-甲基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑(523mg, 1.5当量)并且加入至火焰干燥的烧瓶中。加入二(三苯膦)氯化钯(67.3mg, 0.1当量)并且将烧瓶用膜封闭。加入二噁烷(1mL)并且将混合物在100℃下搅拌18小时(TLC控制)。将混合物溶于EtOAc中, 过滤并且蒸发至干燥。将粗产物通过快速色谱法(己烷至EtOAc/己烷(4:6))纯化, 得到2-氨基-4-异丙基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯(169mg, 66%), 其为黄色固体。(ESI-MS:  $m/z$  274[M+H]<sup>+</sup>,  $rt$  5.20min)。

[0951] 2-(4-氯-苯氧基羰基氨基)-4-异丙基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯

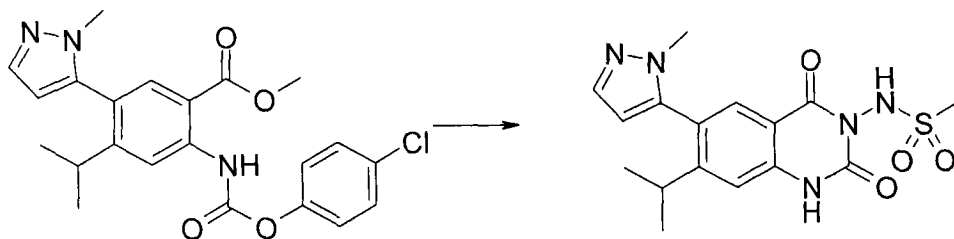
[0952]



[0953] 将4-氯苯基-氯甲酸酯(88  $\mu$ L, 1.1当量)加入至2-氨基-4-异丙基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯(156mg, 0.57mmol)的二噁烷(1.5mL)溶液中。将混合物在80℃下搅拌2小时(TLC控制)。将混合物蒸发至干燥。获得的黄色固体无需进一步纯化即可用于下一步。(rt 6.77min)

[0954] N-[7-异丙基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0955]

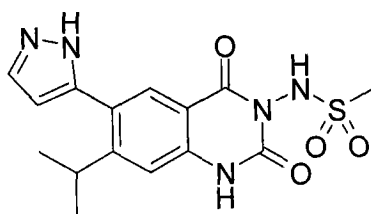


[0956] 将CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub>(79.5mg, 1.1当量)和i-Pr<sub>2</sub>NEt(225  $\mu$ L, 2当量)加入至2-(4-氯-苯氧基羰基氨基)-4-异丙基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯(281mg, 0.65mmol)的二噁烷(8mL)溶液中。将混合物在80℃下搅拌16小时(TLC控制)。将混合物蒸发至干燥。将粗产物通过快速色谱法(MeOH/DCM(1:9))纯化, 得到N-[7-异丙基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺(120mg, 48%), 其为白色固体。(ESI-MS:  $m/z$  378[M+H]<sup>+</sup>,  $rt$  4.20min)。

[0957] 通过类似的方法合成以下产物。

[0958] 实施例45: N-[7-异丙基-2,4-二氧化-6-(2H-吡唑-3-基)-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

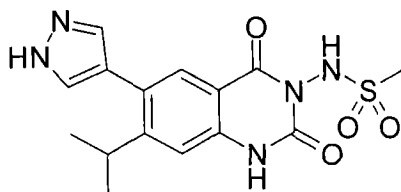
[0959]



[0960] ESI-MS :m/z 364[M+H]<sup>+</sup>, rt 4.00min。

[0961] 实施例 46 :N-[7- 异丙基 -2,4- 二氧代 -6-(1H- 吡唑 -4- 基 )-1,4- 二氢 -2H- 喹唑啉 -3- 基 ]- 甲磺酰胺

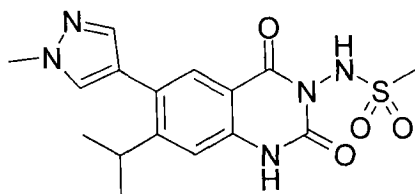
[0962]



[0963] ESI-MS :m/z 364[M+H]<sup>+</sup>, rt 3.76min。

[0964] 实施例 47 :N-[7- 异丙基 -6-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 )-2,4- 二氧代 -1,4- 二氢 -2H- 喹唑啉 -3- 基 ]- 甲磺酰胺

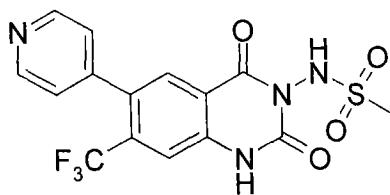
[0965]



[0966] ESI-MS :m/z 378[M+H]<sup>+</sup>, rt 3.99min。

[0967] 实施例 48 :N-(2,4- 二氧代 -6- 吡啶 -4- 基 -7- 三氟甲基 -1,4- 二氢 -2H- 喹唑啉 -3- 基 )- 甲磺酰胺

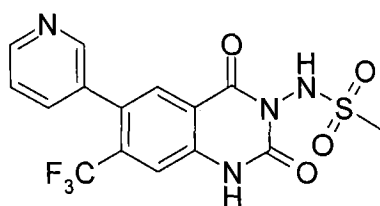
[0968]



[0969] ESI-MS :m/z 401[M+H]<sup>+</sup>, rt 0.91min。

[0970] 实施例 49 :N-(2,4- 二氧代 -6- 吡啶 -3- 基 -7- 三氟甲基 -1,4- 二氢 -2H- 喹唑啉 -3- 基 )- 甲磺酰胺

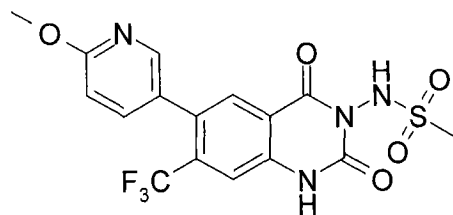
[0971]



[0972] ESI-MS :m/z 401[M+H]<sup>+</sup>, rt 0.97min。

[0973] 实施例 50 :N-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

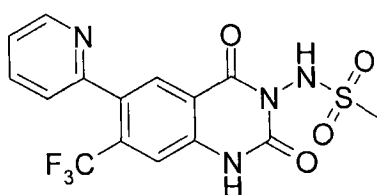
[0974]



[0975] ESI-MS :m/z 431[M+H]<sup>+</sup>, rt 4.68min。

[0976] 实施例 51 :N-(2,4-二氧代-6-吡啶-2-基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

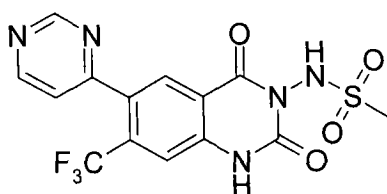
[0977]



[0978] ESI-MS :m/z 401[M+H]<sup>+</sup>, rt 8.54min。

[0979] 实施例 52 :N-(2,4-二氧代-6-嘧啶-4-基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

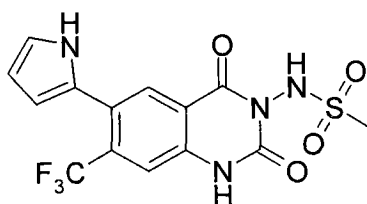
[0980]



[0981] ESI-MS :m/z 402[M+H]<sup>+</sup>, rt 7.90min。

[0982] 实施例 53 :N-[2,4-二氧代-6-(1H-吡咯-2-基)-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

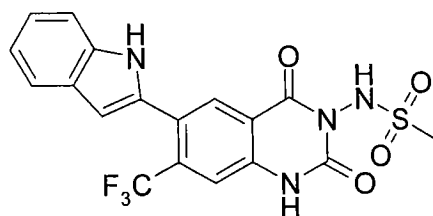
[0983]



[0984] ESI-MS :m/z 420[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, rt 4.67min。

[0985] 实施例 54 :N-[6-(1H-咪唑-2-基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0986]

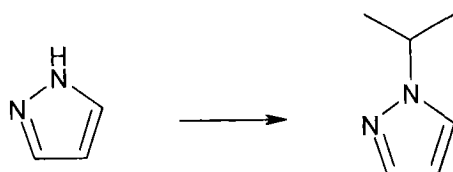


[0987] ESI-MS :m/z 437[M-H]<sup>+</sup>, rt 9.29min.

[0988] 实施例 55 :N-[6-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0989] 1-异丙基-1H-吡唑

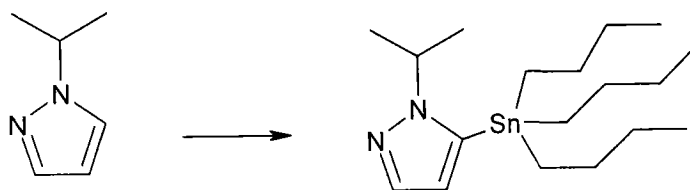
[0990]



[0991] 将吡唑 (5g, 73.44mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (12.2g, 2 当量) 和 2-溴丙烷 (15mL, 2 当量) 在 120℃ 下搅拌 90 小时。在此期间,当需要保持足够体积时可以加入 2-溴丙烷。将固体通过过滤除去并且将产生的溶液蒸馏。从蒸馏中收集无色浆状物 (4.6g, b. p. :148℃, 57%)。

[0992] 1-异丙基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑

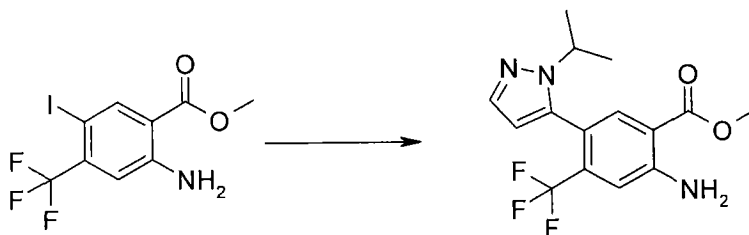
[0993]



[0994] 在冷却的 (-78℃) LDA (从 n-BuLi (7.99mL, 1.6M, 1.1 当量) 和二异丙基胺 (1.82mL, 1.1 当量) 制备) 的 THF 溶液中滴加 1-异丙基-1H-吡唑 (1.28g, 11.6mmol) 的 THF 溶液,同时保持温度低于 -70℃。在加入完成后,将混合物在 -78℃ 下搅拌 30 分钟。然后滴加氯化三丁基锡 (3.44mL, 1.1 当量) 同时保持温度低于 -70℃。在加入完成后,将混合物在 -78℃ 下搅拌 1 小时并且在室温下搅拌 2 小时。将溶剂真空除去并且将粗油状物溶于 AcOEt 中。将有机相用水洗涤并且经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。将溶液真空浓缩,得到黄色油状物 (3.82g, 82%)。

[0995] 2-氨基-4-三氟甲基-5-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯

[0996]

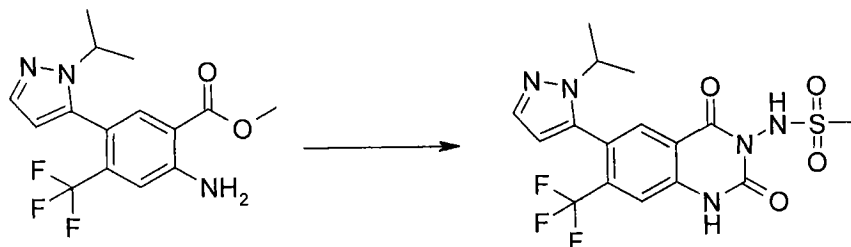


[0997] 在 2-氨基-4-三氟甲基-5-碘-苯甲酸甲酯 (1.56g, 4.52mmol) 的二噁烷 (40mL) 溶液中加入 1-异丙基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑 (2.34g, 1.3 当量) 和 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (369mg, 0.1 当量) 并且将产生的混合物在 100℃ 下搅拌 18 小时。加入第二

份催化剂 (0.1 当量) 并且将混合物在 100℃ 下搅拌 24 小时。加入最后一份催化剂 (0.1 当量) 并且将混合物在 100℃ 下保持 72 小时。将溶剂真空除去, 得到黑色油状物, 将其通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/ 己烷 (0 : 100 至 50 : 50)) 纯化, 得到标题化合物 (666mg, 45%), 其为类白色固体 (ESI-MS :  $m/z$  328.3  $[M+H]^+$ ,  $rt$  5.60min)。

[0998] N-[7-三氟甲基-6-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[0999]



[1000] 在 2-氨基-4-三氟甲基-5-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (510mg, 1.56mmol) 的 DCM (20mL) 溶液中加入 Et3N (0.88mL, 4 当量), 然后加入  $(CCl_3O)_2CO$  (377mg, 0.8 当量)。将产生的混合物在室温下搅拌 3 小时。将溶剂真空除去并且将粗中间体溶于 THF 中。加入  $CH_3SO_2NHNH_2$  (116 mg, 1.0 当量) 并且将混合物在室温下搅拌 1 小时。然后加入 NaOH 水溶液 (1N, 1.56mL) 并且将混合物搅拌 30 分钟。将溶剂真空除去并且加入水。通过加入 1N HCl 水溶液将 pH 调至 pH 3-4。将水相用 AcOEt 萃取两次。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 并且真空浓缩, 得到粗油状物。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/ 己烷 (25 : 75 至 100 : 0)) 纯化, 得到白色固体 (285mg, 42%)。 (ESI-MS :  $m/z$  432.4  $[M+H]^+$ ,  $rt$  4.61min)。  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 12.05 (bs, 1H) ; 10.4 (bs, 1H) ; 7.88 (s, 1H) ; 7.66 (s, 1H) ; 7.55 (s, 1H) ; 6.27 (s, 1H) ; 4.08 (m, 1H) ; 3.16 (s, 1H) ; 1.31 (bd, 6H)。

[1001] 实施例 56 : N-[6-(2-羟基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1002] 吡唑-1-醇

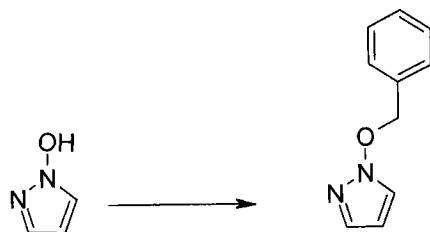
[1003]



[1004] 将吡唑 (10g, 147mmol) 和 mCPBA (36.2g, 147mmol) 在 AcOEt (500mL) 中的混合物在室温下搅拌 10 天。将溶液真空浓缩, 得到黄色糊状物, 将其用水 (6×100mL) 和浓 HCl (100mL) 萃取。将水相用 DCM (2×100mL) 洗涤。将有机层合并, 真空浓缩并且用浓 HCl (50mL) 萃取。将水相合并并且加入 115g 磷酸三钠十二水合物, 随后加入 NaOH 至 pH10。将水相真空浓缩至 400mL 体积, 然后继续用 DCM/Et<sub>2</sub>O (2/3) 萃取 40 小时。将有机相真空浓缩并且将残留物溶于  $CHCl_3$  中。过滤除去不溶物并且用氯仿洗涤。将水相用 200mL 浓 HCl 酸化, 然后继续用 DCM/Et<sub>2</sub>O (2/3) 萃取 70 小时。将有机相合并并且真空浓缩, 得到吡唑-1-醇 (4.7g, 38%), 其为黄色浆状物。

[1005] 1-苄氧基-1H-吡唑

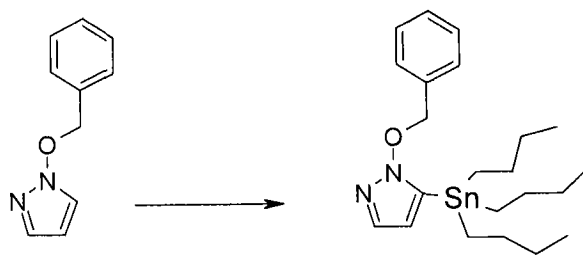
[1006]



[1007] 在吡唑-1-醇 (1g, 11.9mmol) 和  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (2.02mL, 11.9mmol) 在 DCM (15mL) 中的混合物中加入 BnBr (4.09mL, 23.8mmol)。将混合物温至室温并且在该温度下搅拌 22 小时。将混合物真空浓缩, 得到黄色糊状物。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, 己烷 /DCM/ $\text{Et}_2\text{O}$  (100 : 0 : 0 至 80 : 10 : 10), 在己烷 /DCM/ $\text{Et}_2\text{O}$  (34 : 3 : 3) 中  $R_f$  0.23) 纯化, 得到标题产物, 其为黄色油状物 (1.17g, 56%)。

[1008] 1-苄氧基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑

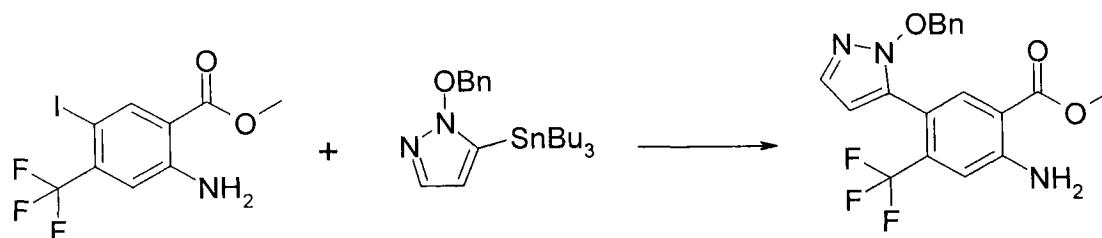
[1009]



[1010] 在  $-78^\circ\text{C}$  在, 在 1-苄氧基-1H-吡唑 (1.17g, 6.72mmol) 的 THF (15mL) 溶液中滴加  $n\text{-BuLi}$  (4.6mL, 1.6M, 7.4mmol)。将混合物在  $-78^\circ\text{C}$  下搅拌 2 小时, 然后加入  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (1.99mL, 7.38mmol)。将混合物在该温度下保持 1 小时, 然后温至室温并且搅拌 1 小时。将混合物真空浓缩并且加入己烷。过滤除去不溶物并且将滤液真空浓缩, 得到 1-苄氧基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑 (3.3g, 100%), 其为黄色浆状物。

[1011] 2-氨基-5-(2-苄氧基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

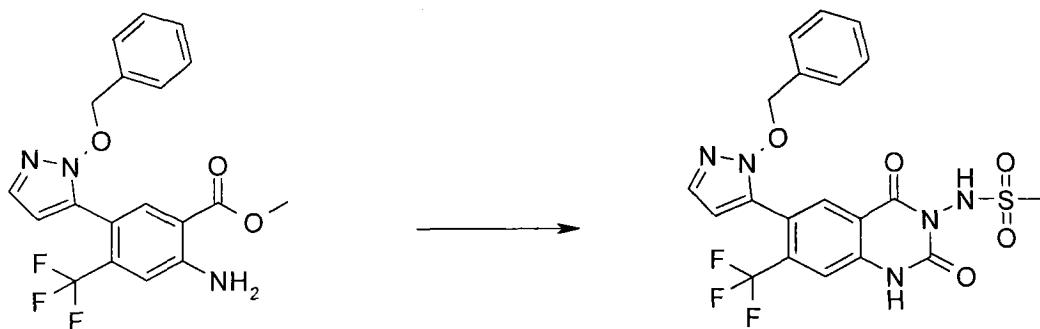
[1012]



[1013] 在 2-氨基-4-三氟甲基-5-碘-苯甲酸甲酯 (750mg, 2.17mmol) 的二噁烷 (15mL) 溶液中加入 1-苄氧基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑 (1.24g, 2.60mmol) 和  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (177mg, 0.217mmol) 并且将产生的混合物在  $100^\circ\text{C}$  下搅拌 16 小时。加入另一份催化剂 (0.1 当量) 并且将混合物在  $100^\circ\text{C}$  下再搅拌 24 小时。将溶剂真空除去, 得到黑色油状物。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶,  $\text{EtOAc}$  / 己烷 (0 : 100 至 50 : 50)) 纯化, 得到标题化合物, 其为类白色固体 (263mg, 31%)。ES-MS:  $m/z$  392.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $r_t$  6.48min。

[1014] N-[6-(2-苄氧基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

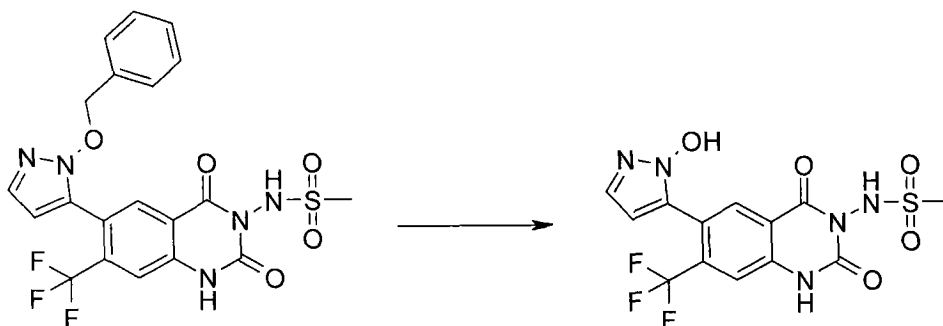
[1015]



[1016] 在 2-氨基-5-(2-苄氧基-2H-吡啶-3-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (263mg, 0.672mmol) 的 DCM (15mL) 溶液中依次加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.37mL, 2.69mmol), 然后加入  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$  (163mg, 0.53mmol)。将产生的混合物在室温下搅拌 2.5 小时。将溶剂真空除去并且将残留物溶于 THF 中。加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (98mg, 0.87mmol)。将混合物在室温下搅拌 2.5 小时后, 将其用 NaOH 水溶液 (1N, 0.87mL) 处理 30 分钟。将溶剂真空除去并且加入水。通过加入 1N HCl 水溶液将 pH 调至 3-4。将水相用 AcOEt (2 $\times$ ) 萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩, 得到黄色浆状物。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, DCM/MeOH (100 : 0 至 90 : 10)) 纯化, 得到标题化合物, 其为类白色固体 (100mg, 30%)。ES-MS :  $m/z$  496.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 5.81min。

[1017] N-[6-(2-羟基-2H-吡啶-3-基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1018]

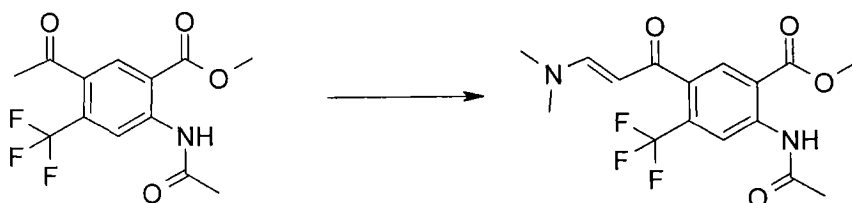


[1019] 将 N-[6-(2-苄氧基-2H-吡啶-3-基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (100mg, 0.202mmol) 在 MeOH (5mL) 中在室温下经 10% Pd/C 氢化 16 小时。将催化剂通过经硅藻土过滤除去。将溶液真空浓缩并且将产生的树脂溶于 DCM (1mL) 中。加入己烷 (4mL) 并且将沉淀过滤, 用己烷洗涤并且干燥得到标题化合物, 其为灰色粉末 (66mg, 81% 产率)。ES-MS :  $m/z$  447.3  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ , rt 4.90min。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) 8.00 (s, H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 2.34\text{Hz}$ , 1H), 6.30 (d,  $J = 1.89\text{Hz}$ , 1H), 3.17 (s, 3H)。

[1020] 实施例 57 : N-{6-[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-吡啶-3-基]-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基}-甲磺酰胺

[1021] 2-乙酰基氨基-5-((E)-3-二甲基氨基-丙烯酰基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

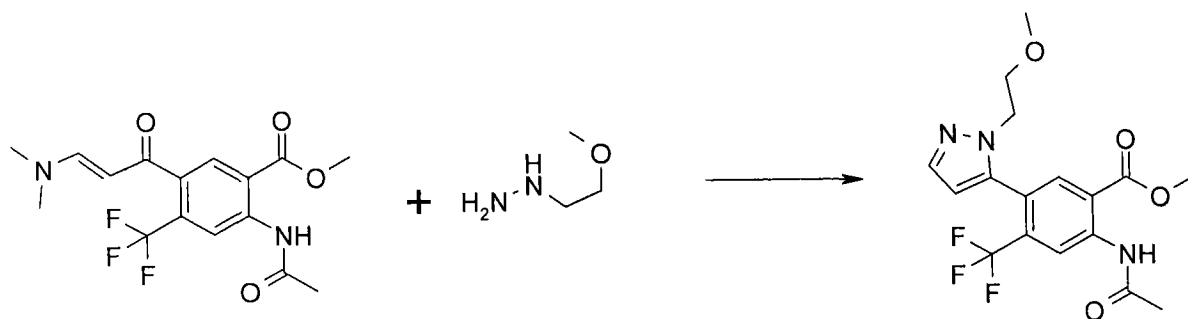
[1022]



[1023] 将 5-乙酰基-2-乙酰氨基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (2.46g, 8.1mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (1.1mL, 8.1mmol) 的混合物在 90℃ 下搅拌 4 小时。将混合物用 AcOEt 稀释。将有机相用水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩, 得到黄色糊状物。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/己烷 (50 : 50 至 100 : 0)) 纯化, 得到标题化合物, 其为米色糊状物 (1.12g, 39%)。ES-MS :  $m/z$  359.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 4.77min。

[1024] 2-乙酰氨基-5-[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

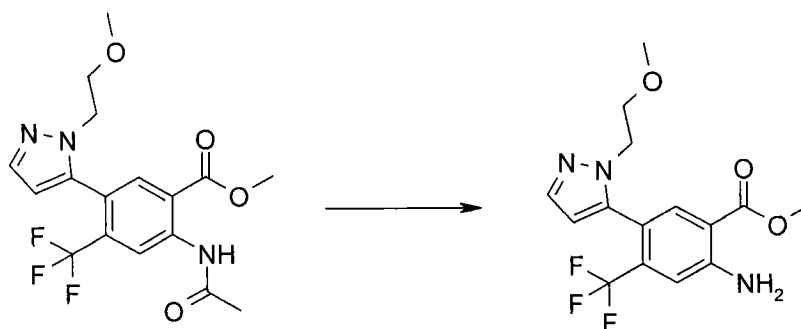
[1025]



[1026] 将 2-乙酰氨基-5-((E)-3-二甲基氨基-丙烯酰基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (600mg, 1.67mmol) 和 (2-甲氧基-乙基)-肼 (151mg, 1.68mmol) 在甲苯 (10mL) 中的混合物在 90℃ 下搅拌 40 小时。历经 4 天加入 4 份 (2-甲氧基-乙基)-肼 (每天一当量) 并且将混合物保持在 90℃。将混合物真空浓缩至干燥。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, DCM/MeOH (100 : 0 至 60 : 40)) 纯化, 得到标题化合物, 其为黄色浆状物 (352mg, 55%)。ES-MS :  $m/z$  386.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 5.50min。

[1027] 2-氨基-5-[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

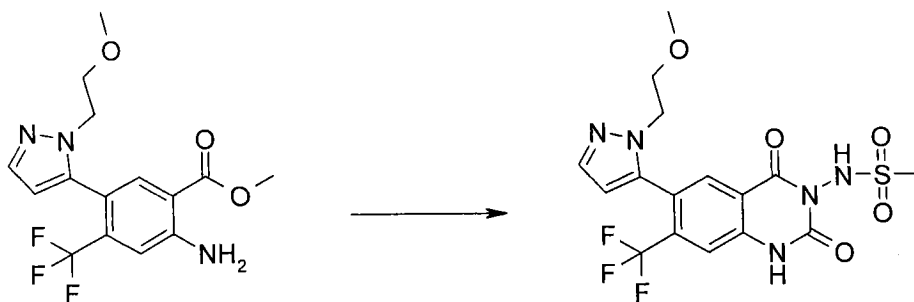
[1028]



[1029] 将 2-乙酰氨基-5-[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (352mg, 0.913mmol) 用包含 10% 浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10mL) 的 MeOH 处理并且将产生的溶液在 70℃ 下搅拌 2 小时。将溶剂真空除去并且将残留物溶于水中。通过加入 2N NaOH 水溶液将 pH 调至 10-11。将水相用 AcOEt (2×) 萃取。将有机相合并, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩, 得到标题化合物 (238mg, 76%)。ES-MS :  $m/z$  344.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 5.52min。

[1030] N-{6-[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基}-甲磺酰胺

[1031]

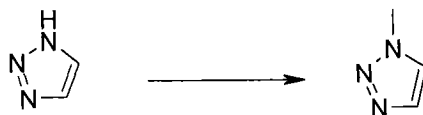


[1032] 在 2-氨基-5-[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (238mg, 0.69mmol) 的 DCM (15mL) 溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.39mL, 2.77mmol), 然后加入  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$  (168mg, 0.55mmol)。将得到混合物在室温下搅拌 3 小时。将溶剂真空除去并且将残留物溶于 THF 中。加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (94mg, 0.84mmol) 并且将混合物在室温下搅拌 2 小时。将溶剂真空除去并且加入水。通过加入 1N HCl 水溶液将 pH 调至 2-3。将水相用 AcOEt (2×) 萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩, 得到黄色浆状物。将粗产物首先通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/己烷 (50 : 50 至 100 : 0)) 纯化。将包含预期产物的级分浓缩。在 DCM/己烷中沉淀后, 将产物再通过快速色谱法 (硅胶, DCM/MeOH (100 : 0 至 70 : 30)) 纯化, 得到标题化合物, 其为白色粉末 (35mg, 12%)。ES-MS:  $m/z$  448.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $r_t$  5.01min。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz) 12.06 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.94 (bs, 2H), 3.59 (bs, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。

[1033] 实施例 58: N-[6-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-2,4-二氧化-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1034] 1-甲基-1H-[1,2,3]三唑

[1035]



[1036] 在 NaOMe (3.91g, 72.4mmol) 的 MeOH (50mL) 溶液中加入 1,2,3-1H-三唑 (5g, 72.4mmol)。然后将混合物冷却至 0°C 并且滴加 MeI (4.53mL, 72.4mmol)。将混合物搅拌温热至室温并且在该温度下搅拌 2 小时。将溶剂真空除去, 将残留物用热的甲苯 (40mL) 处理, 然后过滤, 得到黄色糊状物。将该糊状物在热的  $\text{CHCl}_3$  中制成浆液并且将固体过滤。将固体用热的  $\text{CHCl}_3$  (2×) 洗涤。将滤液合并, 真空浓缩并且将残留物蒸馏 (112-116°C, 水泵), 得到原料和终产物的混合物。将蒸馏物溶于 THF 中并且分批加入 NaH。将不溶物过滤, 用  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤并且真空浓缩, 得到 1-甲基-1H-[1,2,3]三唑 (1.33g, 22%), 其为黄色浆状物。

[1037] 1-甲基-5-三丁基锡烷基-1H-[1,2,3]三唑

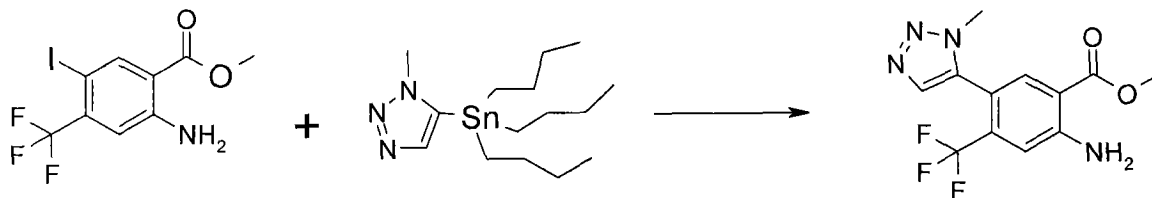
[1038]



[1039] 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下, 在 1-甲基-1H-[1,2,3]三唑 (1.33g, 16mmol) 的 THF (20mL) 溶液中滴加 n-BuLi (11mL, 1.6M, 18mmol)。将混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 2 小时, 然后加入  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (4.75mL, 17.6mmol)。将混合物在该温度下搅拌 1 小时并且在室温下搅拌 1 小时。将混合物真空浓缩并且加入己烷。将不溶物通过过滤除去并且将滤液真空浓缩, 得到 1-甲基-5-三丁基锡烷基-1H-[1,2,3]三唑 (6.12g, 82% 产率), 其为黄色浆状物。

[1040] 2-氨基-5-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

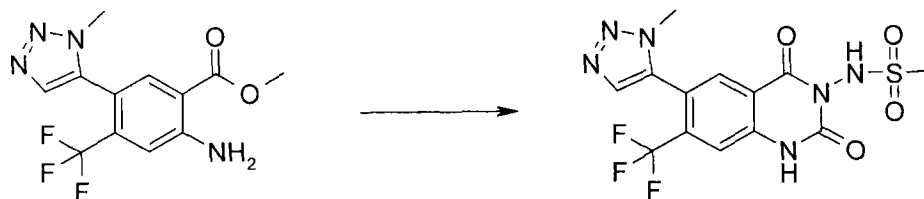
[1041]



[1042] 在 2-氨基-4-三氟甲基-5-碘-苯甲酸甲酯 (1g, 2.90mmol) 的二噁烷 (20mL) 溶液中加入 1-甲基-5-三丁基锡烷基-1H-[1,2,3]三唑 (2.02g, 4.34mmol) 和  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (237mg, 0.29mmol) 并且将产生的混合物在  $100^{\circ}\text{C}$  下搅拌 24 小时。加入部分催化剂 (0.1 当量) 并且将混合物在  $100^{\circ}\text{C}$  下再搅拌 7 小时。将溶剂真空除去, 得到黑色油状物。将残留物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/己烷 (0 : 1000 至 40 : 60)) 纯化, 得到标题化合物, 其为类白色固体 (357mg, 41% 产率)。ES-MS :  $m/z$  301.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 4.49min。

[1043] N-[6-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1044]

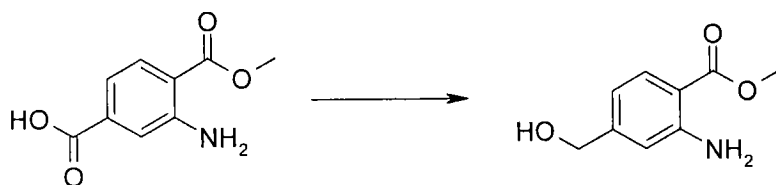


[1045] 在 2-氨基-5-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (357mg, 1.19mmol) 的 DCM (20mL) 溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.67mL, 4.76mmol), 然后加入  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$  (288mg, 0.95mmol)。将产生的混合物在室温下搅拌 3 小时。将溶剂真空除去并且将残留物溶于 THF 中。加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (170mg, 1.54mmol) 并且将混合物在室温下搅拌 2.5 小时。然后, 加入 NaOH 水溶液 (1N, 1.6mL) 并且将混合物搅拌 30 分钟。将溶剂真空除去并且加入水。通过加入 1N HCl 水溶液将 pH 调至 2-3。将水相用 AcOEt (2 $\times$ ) 萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩, 得到黄色浆状物。将黄色浆状物溶于 DCM (2mL) 中。加入己烷 (8mL) 并且将产生的沉淀过滤, 用己烷洗涤并且干燥得到标题化合物, 其为灰色粉末 (213mg, 44%)。ES-MS :  $m/z$  405.3  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ , rt 4.1min。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) 12.16 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)。

[1046] 实施例 59 : N-[7-氟甲基-6-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1047] 2-氨基-4-羟基甲基-苯甲酸甲酯

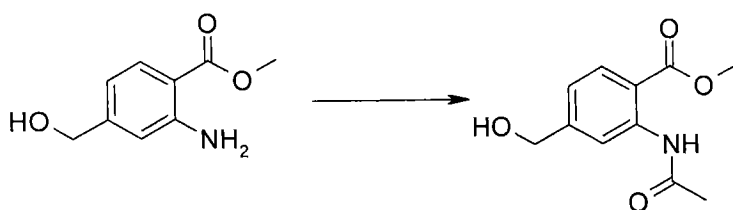
[1048]



[1049] 在  $-15^{\circ}\text{C}$  下, 在 1- 甲基 -2- 氨基对苯二酸酯 (10.0g, 51.2mmol) 和 NMM (5.75mL, 1 当量) 的 DME (90mL) 溶液中滴加 IBCl (6.7mL, 1 当量)。将混合物在该温度下搅拌 15 分钟。将盐过滤除去并且将溶液冷却至  $-15^{\circ}\text{C}$ 。小心滴加  $\text{NaBH}_4$  (3.06g, 1.5 当量) 的水 (30mL) 溶液。在加入结束时加入水 (100mL) 并且将混合物在室温下搅拌 15 分钟。加入 NaOH 水溶液 (2N, 50mL) 并且将水相用 AcOEt 萃取两次。将有机相合并并且干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。将溶液真空浓缩, 得到白色固体 (8.0g, 86%)。 (ES-MS :m/z 182.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 3.50min)。

[1050] 2- 乙酰基氨基 -4- 羟基甲基 - 苯甲酸甲酯

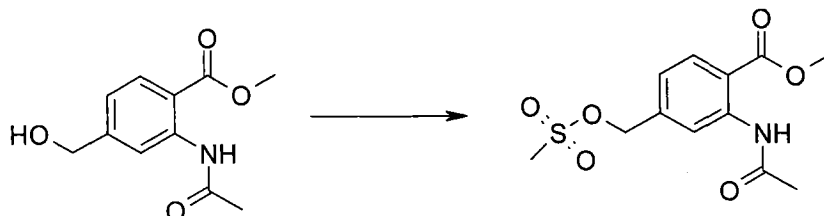
[1051]



[1052] 在 2- 氨基 -4- 羟基甲基 - 苯甲酸甲酯 (7.8g, 43mmol) 的二噁烷 (150mL) 溶液中加入乙酰氯 (3.04mL, 1 当量) 并且将产生的混合物在  $90^{\circ}\text{C}$  下搅拌 18 小时。将溶液真空浓缩并且将产生的油状物在 DCM/ 己烷 (2/8) 中超声。将固体过滤, 用己烷洗涤并且干燥, 得到白色固体 (7.03g, 73.2%)。 (ES-MS :m/z 224.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 3.75min)。

[1053] 2- 乙酰基氨基 -4- 甲磺酰基氧基甲基 - 苯甲酸甲酯

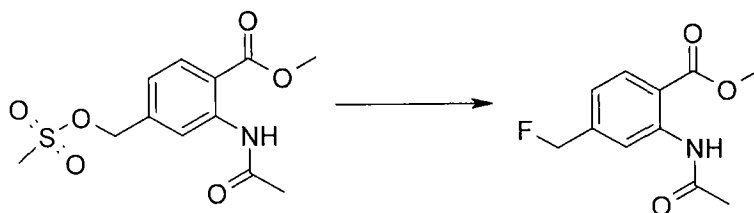
[1054]



[1055] 在  $0^{\circ}\text{C}$  下, 在 2- 乙酰基氨基 -4- 羟基甲基 - 苯甲酸甲酯 (4g, 17.9mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (7.5mL, 3.0 当量) 的 DCM (100mL) 溶液中滴加 MsCl (2.1mL, 1.5 当量)。在加入结束时将混合物在  $0^{\circ}\text{C}$  下搅拌 1 小时。将有机相用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  溶液洗涤, 然后干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。将溶液真空浓缩, 得到标题化合物, 其为棕色糊状物 (5.4g, 100%)。 (ES-MS :m/z 302.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 4.58min)。

[1056] 2- 乙酰基氨基 -4- 氟甲基 - 苯甲酸甲酯

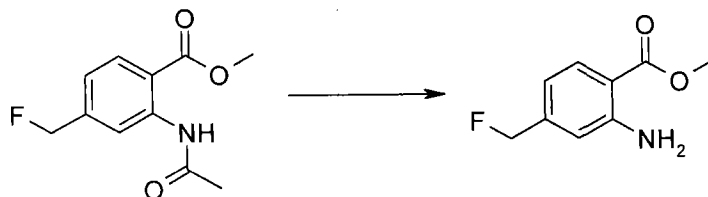
[1057]



[1058] 历经 10 分钟, 将 2-乙酰基氨基-4-甲磺酰基氧基甲基-苯甲酸甲酯 (5.2g, 17.3mmol) 的  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10mL) 溶液加入至预搅拌的氟化钾 (2.01g, 2 当量) 和 18-冠-6 (461mg, 0.1 当量) 在乙腈 (40mL) 中的混合物中。然后将混合物在 80℃ 下搅拌 48 小时。将混合物冷却并且用  $\text{AcOEt}$  稀释。将有机相用 1N HCl 水溶液、饱和的  $\text{NaHCO}_3$  溶液和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩, 得到棕色残留物 (2.6g)。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶,  $\text{EtOAc}$ /己烷 (0 : 100 至 40 : 60)) 纯化, 得到白色固体 (1.5g, 39%)。 (ES-MS :  $m/z$  267.2  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  4.86min)。

[1059] 2-氨基-4-氟甲基-苯甲酸甲酯

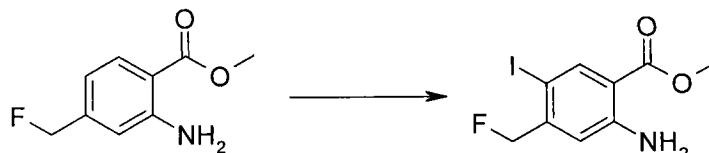
[1060]



[1061] 在 2-乙酰基氨基-4-氟甲基-苯甲酸甲酯 (1.5g, 6.66 当量) 的  $\text{MeOH}$  (50mL) 中加入浓硫酸 (4mL) 并且将混合物回流 1 小时。将混合物冷却并且真空浓缩。加入水并且通过加入 2N  $\text{NaOH}$  将 pH 调至 9-10。将水相用  $\text{AcOEt}$  萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤并且干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。将溶液真空浓缩, 得到标题化合物, 其为黄色-橙色油状物 (1.24g, 100%)。 (ES-MS :  $m/z$  184.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  4.91min)。

[1062] 2-氨基-4-氟甲基-5-碘-苯甲酸甲酯

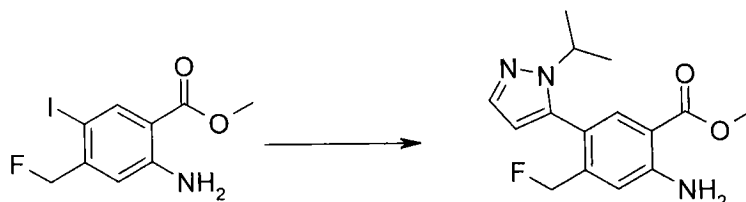
[1063]



[1064] 在 2-氨基-4-氟甲基-苯甲酸甲酯 (1.24g, 6.77mmol) 的  $\text{EtOH}$  (50mL) 溶液中加入硫酸银 (2.12g, 1 当量) 和碘 (1.72g, 1 当量) 并且将产生的混合物在室温下搅拌 1 小时。将混合物通过硅藻土填料过滤并且用  $\text{EtOH}$  洗涤。将溶液真空浓缩, 然后用  $\text{AcOEt}$  稀释。将有机相用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  溶液、1M 硫代硫酸钠溶液和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩, 得到浅色固体 (2.4g)。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶,  $\text{EtOAc}$ /己烷 (0 : 100 至 20 : 80)) 纯化, 得到类白色固体 (1.55g, 74%)。 (ES-MS :  $m/z$  351.2  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  5.81min)。

[1065] 2-氨基-4-氟甲基-5-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯

[1066]

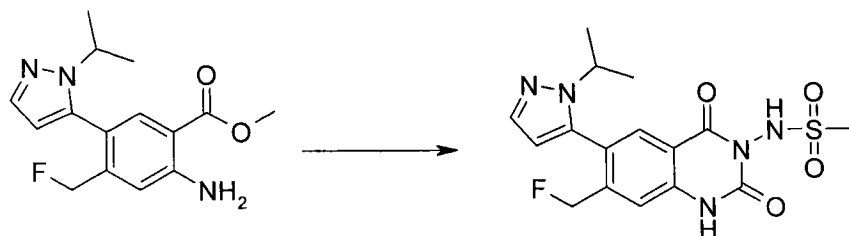


[1067] 在 2-氨基-4-氟甲基-5-碘-苯甲酸甲酯 (650mg, 2.10mmol) 的二噁烷 (30mL) 溶液中加入 1-异丙基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑 (1.01g, 1.2 当量) 和  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (172mg, 0.1 当量) 并且将产生的混合物在 90℃ 下搅拌 18 小时。加入 0.1 当量催化剂并且将混合物

在 90℃ 下搅拌 24 小时。将溶剂真空除去,得到黑色油状物。将粗产物通过快速色谱法(硅胶, EtOAc/ 己烷 (0 : 100 至 35 : 75)) 纯化,得到淡黄色固体 (243mg, 40%)。(ES-MS :m/z 292.3 [M+H]<sup>+</sup> rt 5.31min)。

[1068] N-[7- 氟甲基 -6-(2- 异丙基 -2H- 吡唑 -3- 基) -2,4- 二氧代 -1,4- 二氢 -2H- 喹唑啉 -3- 基] - 甲磺酰胺

[1069]

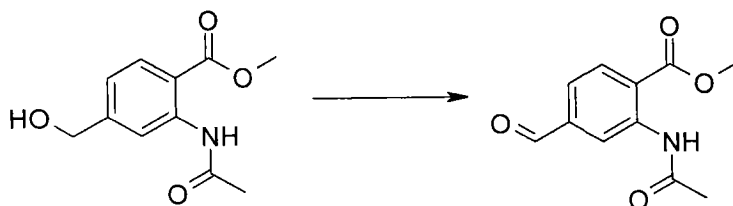


[1070] 在 2- 氨基 -4- 氟甲基 -5-(2- 异丙基 -2H- 吡唑 -3- 基) - 苯甲酸甲酯 (243mg, 0.834mmol) 的 DCM (15mL) 溶液中加入 Et<sub>3</sub>N (0.35mL, 3 当量), 然后加入 (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO (177mg, 0.7 当量)。将产生的混合物在室温下搅拌 1 小时。将溶剂真空除去并且将粗品溶于 THF 中。加入 CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub> (101mg, 1.1 当量) 并且将混合物在室温下搅拌 1 小时。然后, 加入 NaOH 水溶液 (1 N, 0.92mL) 并且将混合物搅拌 30 分钟。将溶剂真空除去并且加入水。通过加入 1N HCl 水溶液将 pH 调至 3-4。将水相用 AcOEt 萃取两次。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并且真空浓缩, 得到粗固体。将该固体溶于 10mL DCM 中, 然后加入 10mL 己烷。将混合物超声 1 分钟。将产生的固体滤出, 用己烷洗涤并且高真空干燥, 得到标题化合物 (227mg, 69%), 其为类白色固体。(ES-MS :m/z 396.4 [M+H]<sup>+</sup>, rt 4.39min)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 11.07 (bs, 1H); 7.76 (d, 1H, J = 1.07Hz); 7.55 (d, 1H, J = 1.58Hz); 7.40 (s, 1H); 6.30 (d, 1H, J = 1.77Hz); 5.30 (d, 2H, J = 46.5Hz); 4.14 (m, 1H); 3.16 (s, 1H); 1.31 (d, 6H, J = 6.51Hz)。

[1071] 实施例 60 :N-[7- 二氟甲基 -6-(2- 甲基 -2H- 吡唑 -3- 基) -2,4- 二氧代 -1,4- 二氢 -2H- 喹唑啉 -3- 基] - 甲磺酰胺

[1072] 2- 乙酰基氨基 -4- 甲酰基 - 苯甲酸甲酯

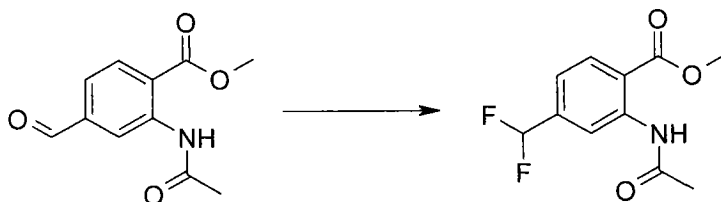
[1073]



[1074] 在 2- 乙酰基氨基 -4- 羟基甲基 - 苯甲酸甲酯 (1.7g, 7.62mmol) 的 DCM (40mL) 悬浮液中加入 MnO<sub>2</sub> (1.32g, 2 当量) 并且将产生的混合物在 50℃ 下搅拌 18 小时。加入 MnO<sub>2</sub> (0.66g, 1 当量) 并且将混合物在 50℃ 下搅拌 2 小时。将混合物冷却, 通过硅藻土填料过滤并且用 DCM 洗涤。将溶剂真空除去, 得到粗黄色固体。将残留物通过快速色谱法(硅胶, EtOAc/ 己烷 (0 : 100 至 50 : 50)) 纯化, 得到标题混合物, 其为淡黄色固体 (1.15g, 68%)。(ES-MS :m/z 263.2 [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>, rt 4.29min)。

[1075] 2- 乙酰基氨基 -4- 二氟甲基 - 苯甲酸甲酯

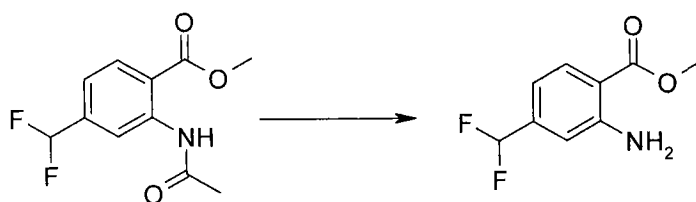
[1076]



[1077] 在 2-乙酰基氨基-4-甲酰基-苯甲酸甲酯 (1.1g, 4.97mmol) 的 DCM(50mL) 溶液中加入脱氧代-氟 (deoxo-fluor) (3.56mL, 1.7 当量) 并且将产生的混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物倒入饱和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (100mL) 中, 然后搅拌 15 分钟。将有机相从水相中分离, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩, 得到粗橙色油状物 (1.5g)。将残留物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/ 己烷 (0 : 100 至 40 : 60)) 纯化, 得到标题混合物, 其为黄色固体 (670mg, 55%)。ES-MS :m/z 285.3  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ , rt 5.03min。

[1078] 2-氨基-4-二氟甲基-苯甲酸甲酯

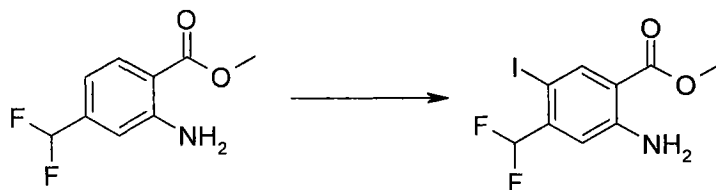
[1079]



[1080] 将 2-乙酰基氨基-4-二氟甲基-苯甲酸甲酯 (3.3g, 13.6mmol) 溶于 MeOH(100mL) 中并且加入浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (8mL)。将产生的溶液回流 1 小时。将混合物冷却并且真空浓缩。加入水并且通过加入 2N NaOH 将 pH 调至 9-10。将水相用 AcOEt (2×) 萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤并且干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。将溶液真空浓缩, 得到黄色油状物 (2.6g)。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/ 己烷 (0 : 100 至 40 : 60)) 纯化, 得到标题混合物, 其为淡黄色固体 (1.98g, 72.5% 产率)。ES-MS :m/z 243.2  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ , rt 5.20min。

[1081] 2-氨基-4-二氟甲基-5-碘-苯甲酸甲酯

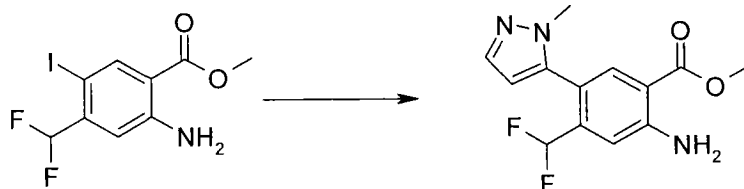
[1082]



[1083] 在 2-氨基-4-二氟甲基-苯甲酸甲酯 (1.98g, 9.84mmol) 的 EtOH(75mL) 溶液中加入  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$  (3.08g, 1 当量) 和  $\text{I}_2$  (2.50g, 1 当量) 并且将产生的混合物在室温下搅拌 1 小时。将混合物通过硅藻土填料过滤并且用 EtOH 洗涤。将溶液真空浓缩, 然后用 AcOEt 稀释。将有机相用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、1 M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液和盐水洗涤并且干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。将溶液真空浓缩, 得到标题化合物, 其为类白色固体 (2.9g, 90% 产率)。ES-MS :m/z 369.2  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ , rt 5.87min。

[1084] 2-氨基-4-二氟甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯

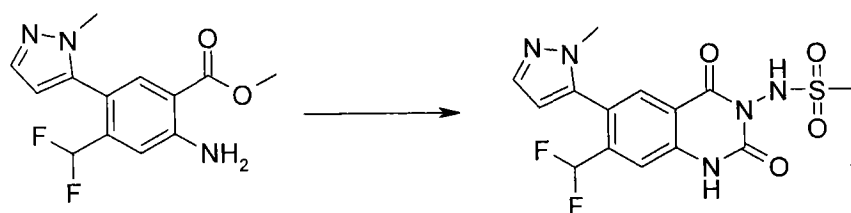
[1085]



[1086] 在 2-氨基-4-二氟甲基-5-碘-苯甲酸甲酯 (750mg, 2.29mmol) 的二噁烷 (30mL) 溶液中加入 1-甲基-5-三丁基锡烷基-1H-吡啶 (1.28g, 1.5 当量) 和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (246mg, 0.15 当量) 并且将产生的混合物在 90℃ 下搅拌 18 小时。将溶剂真空除去, 得到黑色油状物。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/ 己烷 (0 : 100 至 50 : 50)) 纯化, 得到标题化合物, 其为黄色油状物 (200mg, 31%)。ES-MS:  $m/z$  282.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  4.97min。

[1087] N-[7-二氟甲基-6-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1088]

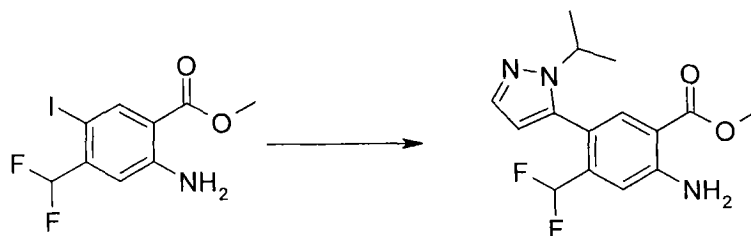


[1089] 在 2-氨基-4-二氟甲基-5-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯甲酸甲酯 (200mg, 0.71mmol) 的 DCM (15mL) 溶液中加入  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$  (151mg, 0.7 当量)。将产生的混合物在室温下搅拌 1 小时。将溶剂真空除去并且将残留物溶于 THF 中。加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (86mg, 1.1 当量), 在室温下搅拌 1 小时后将混合物用 NaOH 水溶液 (1N, 0.78mL) 处理 30 分钟。将溶剂真空除去并且加入水。通过加入 1 N HCl 水溶液将 pH 调至 3-4。将水相用 AcOEt (2×) 萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩, 得到粗固体。将该固体在 15mL DCM/ 己烷 (1/1) 中研磨。将产生的固体过滤, 用己烷洗涤并且干燥得到标题化合物, 其为类白色固体 (150mg, 55%)。ES-MS:  $m/z$  386.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  4.16min。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz) 12.04 (s, 1H), 10.34 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.52 (s, 1H); 6.83 (t, 1H,  $J = 54\text{Hz}$ ), 6.34 (s, 1H), 3.62 (s, 3H); 3.17 (s, 1H)。

[1090] 实施例 61: N-[7-二氟甲基-6-(2-异丙基-2H-吡啶-3-基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1091] 2-氨基-4-二氟甲基-5-(2-异丙基-2H-吡啶-3-基)-苯甲酸甲酯

[1092]

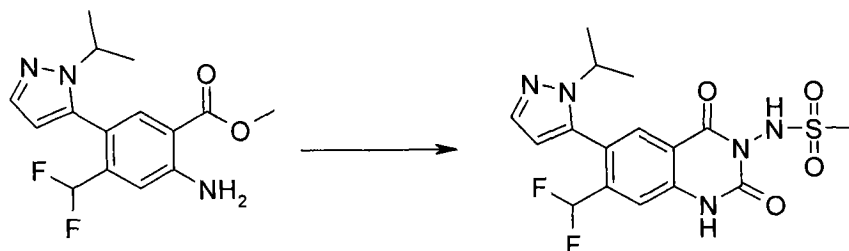


[1093] 在 2-氨基-4-二氟甲基-5-碘-苯甲酸甲酯 (750mg, 2.29mmol) 的二噁烷 (30mL) 溶液中加入 1-异丙基-5-三丁基锡烷基-1H-吡啶 (1.1g, 1.2 当量) 和  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (187mg, 0.1 当量) 并且将产生的混合物在 90℃ 下搅拌 18 小时。加入另一份

催化剂 (0.1 当量) 并且将混合物在 90℃ 下再搅拌 6 小时。将溶剂真空除去, 得到黑色油状物。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/ 己烷 (0 : 100 至 30 : 70)) 纯化, 得到标题化合物, 其为类白色固体 (380mg, 54%)。ES-MS :  $m/z$  310.3  $[M+H]^+$ ,  $rt$  5.54min。

[1094] N-[7-二氟甲基-6-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1095]

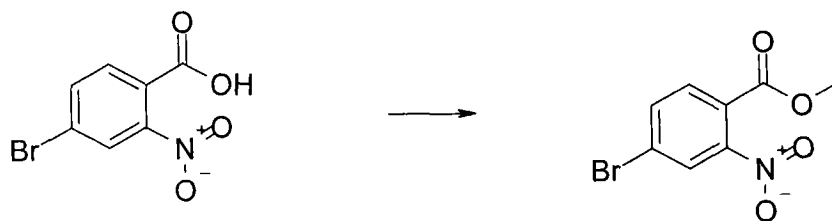


[1096] 在 2-氨基-4-二氟甲基-5-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (380mg, 1.23mmol) 的 DCM (15mL) 溶液中加入  $Et_3N$  (0.52mL, 3 当量), 然后加入  $(CCl_3O)_2CO$  (261mg, 0.7 当量)。将产生的混合物在室温下搅拌 1 小时。将溶剂真空除去并且将残留物溶于 THF 中。加入  $CH_3SO_2NHNH_2$  (149mg, 1.1 当量) 并且将混合物在室温下搅拌 1 小时。然后, 加入 NaOH 水溶液 (1N, 1.4mL) 并且将混合物在室温下搅拌 30 分钟。将溶剂真空除去并且加入水。通过加入 1N HCl 水溶液将 pH 调至 3-4。将水相用 AcOEt (2×) 萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 并且真空浓缩, 得到粗固体。将该固体溶于 DCM (10mL) 中并且加入己烷 (10mL)。将混合物超声 1 分钟。将产生的固体过滤, 用己烷洗涤并且干燥得到标题化合物, 其为类白色固体 (305mg, 60%)。ES-MS :  $m/z$  414.4  $[M+H]^+$ ,  $rt$  4.52min。 $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ , 400MHz) 11.23 (bs, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.57 (d, 1H,  $J = 1.64Hz$ ); 7.55 (s, 1H); 6.80 (t, 1H,  $J = 54.1Hz$ ); 6.32 (d, 1H,  $J = 1.71Hz$ ); 4.12 (m, 1H); 3.16 (s, 1H); 1.31 (d, 6H,  $J = 6.38Hz$ )。

[1097] 实施例 62 : N-[7-乙基-6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1098] 4-溴-2-硝基-苯甲酸甲酯

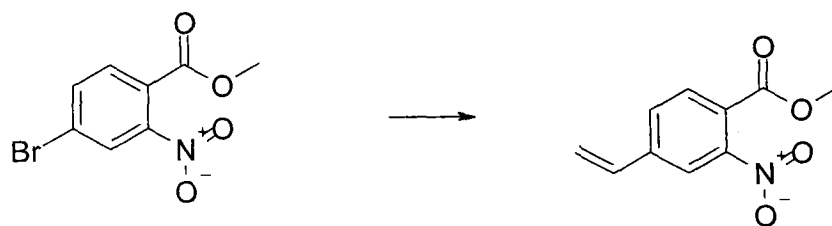
[1099]



[1100] 在 0℃ 下, 在 4-溴-2-硝基苯甲酸 (25.3g, 103mmol) 的 DMF (200mL) 溶液中加入 DBU (79.1mL, 514.8mmol) 和 MeI (32.2mL, 515mmol)。将反应混合物在该温度下搅拌 15 分钟并且在室温下搅拌 72 小时。将混合物倒入水中并且用 EtOAc (2×) 萃取。将合并的有机层用水 (2×) 洗涤, 干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 并且将溶剂真空除去。将残留物通过快速色谱法 (硅胶, 7 : 3 己烷 : EtOAc) 纯化, 得到标题化合物 (26.24g, 98%), 其为黄色油状物。

[1101] 2-硝基-4-乙烯基-苯甲酸甲酯

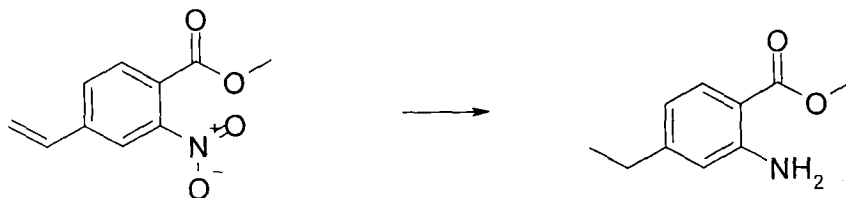
[1102]



[1103] 在 4-溴-2-硝基-苯甲酸甲酯 (1g, 3.85mmol) 的二噁烷 (5mL) 溶液中加入三丁基乙烯基锡 (1.7mL, 5.76mmol) 和  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$  (275.4mg, 0.385mmol)。将反应混合物在 80℃ 下搅拌 18 小时, 然后冷却至室温并且用 EtOAc 稀释。过滤除去沉淀后将溶液真空浓缩。将残留物通过快速色谱法 (硅胶, 己烷 → 1 : 1 己烷 : EtOAc) 纯化, 得到标题化合物 (820mg, 100%, HPLC 测定纯度为 97%), 其为黄色油状物。ESI-MS :  $m/z$  208.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 5.14min。

[1104] 2-氨基-4-乙基-苯甲酸甲酯

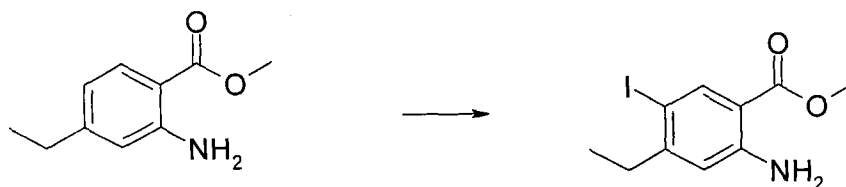
[1105]



[1106] 将 2-硝基-4-乙基-苯甲酸甲酯 (820mg, 3.96mmol) 的 MeOH (15mL) 溶液在  $\text{H}_2$  (0.1bar) 下在 Pd/C (10%, 0.2g) 的存在下, 在 50℃ 下振摇 5 小时。冷却至室温后将反应混合物过滤并且将溶剂真空除去, 得到标题产物 (680mg, 96%), 其无需进一步纯化即可用于下一步。ESI-MS :  $m/z$  180.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 5.13min。

[1107] 2-氨基-4-乙基-5-碘-苯甲酸甲酯

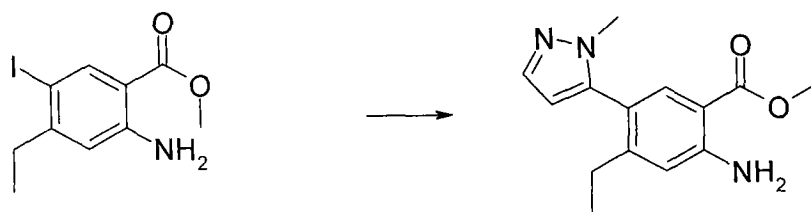
[1108]



[1109] 在 2-氨基-4-乙基-苯甲酸甲酯 (500mg, 2.79mmol) 的 EtOH (2mL) 溶液 中加入  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$  (868.15mg, 2.79mmol) 和  $\text{I}_2$  (708.1mg, 2.79mmol) 并且将产生的混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物过滤并且将溶液真空浓缩。将残留物溶于 EtOAc 中并且将有机相用 1M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  和饱和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤。将溶剂真空除去并且将橙色油状物通过快速色谱法 (硅胶, 己烷 → 4 : 1 己烷 : EtOAc) 纯化, 得到标题化合物 (620mg, 73%), 其为橙色固体。ESI-MS :  $m/z$  306.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 6.03min。

[1110] 2-氨基-4-乙基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯

[1111]

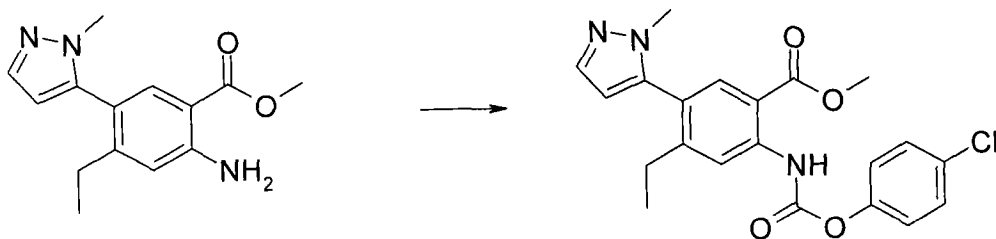


[1112] 根据上述方法制备偶联反应所需的 1-甲基-5-(三丁基锡烷基)-1H-吡唑。

[1113] 在空气中称量 2-氨基-5-碘-4-乙基-苯甲酸甲酯 (280mg, 0.92mmol) 和 1-甲基-5-(三丁基锡烷基)-1H-吡唑 (409mg, 1.2 当量) 并且加入至火焰干燥的烧瓶中。加入 [1,1'-二(二苯膦基)-二茂铁] 氯化钯 (75mg, 0.1 当量) 并且将烧瓶用膜封闭。加入 二噁烷 (1mL) 并且将混合物在 100℃ 下搅拌 18 小时 (TLC 控制)。将混合物溶于 EtOAc, 过滤并且蒸发至干燥。将粗产物通过快速色谱法 (己烷至 EtOAc/己烷 (4 : 6)) 纯化, 得到 2-氨基-4-乙基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (163mg, 68% 产率) 其为黄色固体。ESI-MS :  $m/z$  260.3  $[M+H]^+$ ,  $rt$  6.37min。

[1114] 2-(4-氯-苯氧基羰基氨基)-4-乙基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯

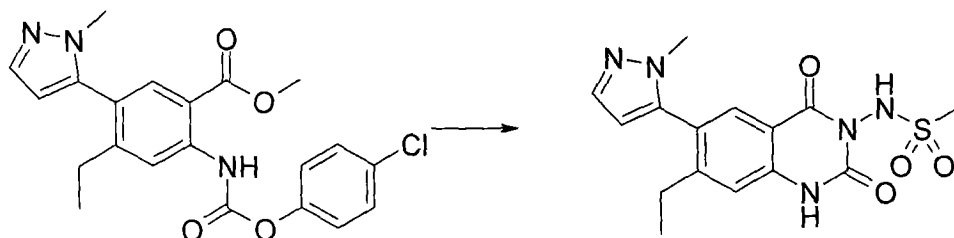
[1115]



[1116] 将 4-氯苯基-氯甲酸酯 (86  $\mu$ L, 1.1 当量) 加入至 2-氨基-4-乙基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (145mg, 0.56mmol) 的二噁烷 (1.5mL) 溶液中。将混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时 (TLC 控制)。将混合物蒸发至干燥。获得的黄色固体无需进一步纯化即用于下一步。( $rt$  6.81min)。

[1117] N-[7-乙基-6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1118]

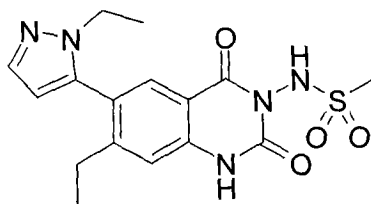


[1119] 将甲磺酰肼 (77mg, 1.1 当量) 和  $i$ -Pr<sub>2</sub>NEt (217  $\mu$ L, 2 当量) 加入至 2-(4-氯-苯氧基羰基氨基)-4-异丙基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (262mg, 0.63mmol) 的二噁烷 (1mL) 溶液中。将混合物在 80℃ 下搅拌 16 小时 (TLC 控制)。将混合物蒸发至干燥。将粗产物通过快速色谱法 (MeOH/ DCM (1 : 9)) 纯化, 得到 N-[7-乙基-6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (172mg, 74% 产率), 其为白色固体。ESI-MS :  $m/z$  364.4  $[M+H]^+$ ,  $rt$  4.54min。

[1120] 通过类似的方法合成以下产物。

[1121] 实施例 63 :N-[7-乙基-6-(2-乙基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

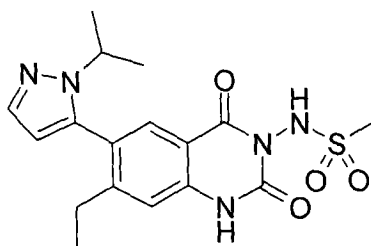
[1122]



[1123] ESI-MS :m/z 378.4[M+H]<sup>+</sup>, rt 4.06min。

[1124] 实施例 64 :N-[7-乙基-6-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

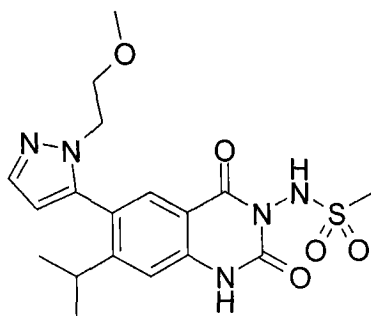
[1125]



[1126] (ESI-MS :m/z 392.4[M+H]<sup>+</sup>, rt 4.19min)。

[1127] 实施例 65 :N-{7-异丙基-6-[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-吡唑-3-基]-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基}-甲磺酰胺

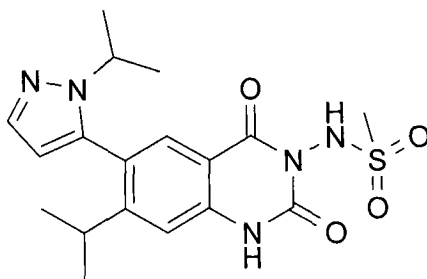
[1128]



[1129] ESI-MS :m/z 422.4[M+H]<sup>+</sup>, rt 4.83min。

[1130] 实施例 66 :N-[7-异丙基-6-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

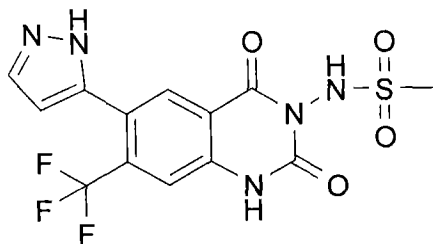
[1131]



[1132] ESI-MS :m/z 406.4[M+H]<sup>+</sup>, rt 4.68min。

[1133] 实施例 67 :N-[2,4-二氧代-6-(2H-吡唑-3-基)-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

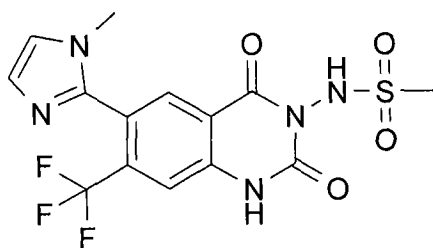
[1134]



[1135] ESI-MS :m/z 431.3[M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>, rt 4.01min.

[1136] 实施例 68 :N-[6-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

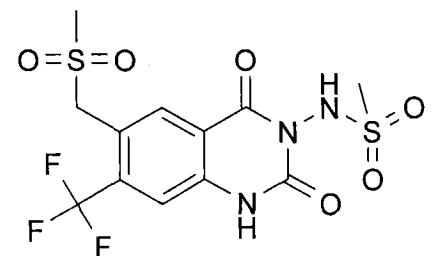
[1137]



[1138] ESI-MS :m/z 404.3[M+H]<sup>+</sup>, rt 2.85min.

[1139] 实施例 69 :N-(6-甲磺酰基甲基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

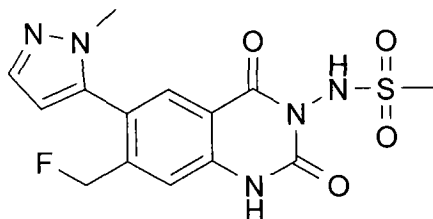
[1140]



[1141] ESI-MS :m/z 416.2[M+H]<sup>+</sup>, rt 3.63min.

[1142] 实施例 70 :N-[7-氟甲基-6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1143]

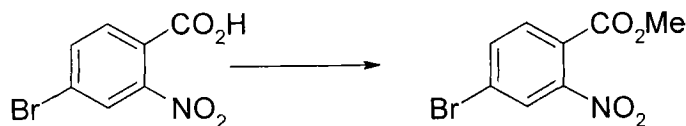


[1144] ESI-MS :m/z 368.3[M+H]<sup>+</sup>, rt 3.73min.

[1145] 实施例 71 :N-[7-(1,1-二氟-乙基)-6-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1146] 4-溴-2-硝基-苯甲酸甲酯

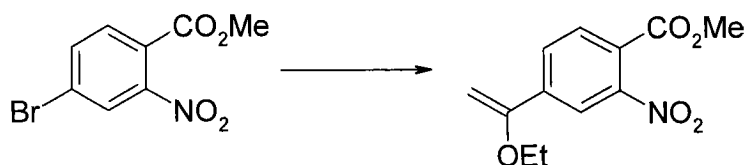
[1147]



[1148] 在冷却至 0℃ 的 4-溴-2-硝基-苯甲酸 (9g, 36.58mmol) 的二甲基甲酰胺 (36mL) 溶液中加入 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一-7-烯 (28.09mL, 182.9mmol) 和 MeI (11.4mL, 182.5mmol)。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 15 分钟并且在室温下搅拌 48 小时。将混合物倒入水中并且用 EtOAc (2×) 萃取。将合并的有机相用水 (2×) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并且浓缩至干燥。将粗产物通过快速色谱法 (己烷至 EtOAc/己烷 (4 : 6)) 纯化, 得到 4-溴-2-硝基-苯甲酸甲酯 (8.62g, 33.147mmol, 90%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 8.02 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 2.3, 10.5Hz 1H), 7.66 (d, J = 8.2Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。

[1149] 4-(1-乙氧基-乙烯基)-苯甲酸甲酯

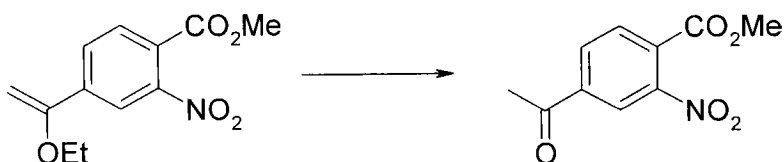
[1150]



[1151] 将 4-溴-2-硝基-苯甲酸甲酯 (10g, 38.5mmol)、四(三苯膦)-钯 (4.44g, 3.84mmol) 和三丁基-(乙氧基乙烯基)-锡 (21.5g, 57.8mmol) 的二噁烷 (125mL) 溶液加热至 140℃ 达 19 小时。将混合物冷却至室温, 然后加入水和 EtOAc。将水相用 EtOAc (3×) 萃取。将合并的有机相干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并且浓缩至干燥。将粗产物通过快速色谱法 (己烷至 EtOAc/己烷 (4 : 6)) 纯化, 得到 4-(1-乙氧基-乙烯基)-苯甲酸甲酯 (7.63g, 30.4mmol, 79%), 其为棕色固体。ES-MS :m/z 252 [M+H]<sup>+</sup>, rt 6.04min。

[1152] 4-乙酰基-2-硝基-苯甲酸甲酯

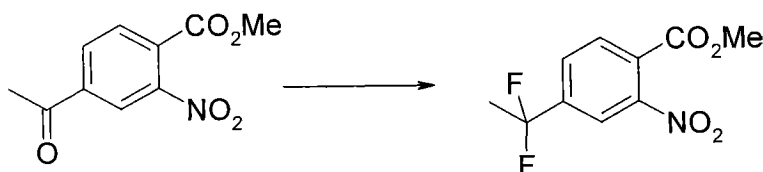
[1153]



[1154] 将 4-(1-乙氧基-乙烯基)-苯甲酸甲酯 (7.63g, 30.4mmol) 的 THF (100mL) 溶液用 HCl 水溶液 (1N, 43mL) 处理并且将混合物在室温下搅拌 1 小时。然后将混合物倒入 EtOAc 中并且用水 (2×) 洗涤。将有机相干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且真空浓缩。将粗产物通过快速色谱法 (EtOAc/己烷 (1 : 9 至 1 : 1)) 纯化, 得到 4-乙酰基-2-硝基-苯甲酸甲酯 (6.37g, 28.5mmol, 94%), rt 4.79min。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 8.50 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 1.6, 9.8Hz 1H), 7.87 (d, J = 8.2Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。

[1155] 4-(1,1-二氟-乙基)-2-硝基-苯甲酸甲酯

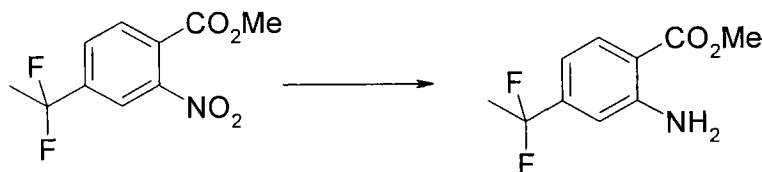
[1156]



[1157] 在 4-乙酰基-2-硝基-苯甲酸甲酯 (1.0g, 4.48mmol) 的 DCM(100mL) 溶液中加入脱氧代-氟 (2.83mL, 6.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 48 小时并且加入另一份脱氧代-氟 (0.95mL, 2.23mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 48 小时。加入饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液并且将溶液在室温下搅拌 15 分钟。将水相用 DCM(3×) 萃取并且将合并的有机相干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且真空浓缩。将粗产物通过快速色谱法 (己烷至 EtOAc/己烷 (1:1)) 纯化, 得到 4-(1,1-二氟-乙基)-2-硝基-苯甲酸甲酯 (0.627g, 2.56mmol, 57%)。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.95 (t, J = 18.5Hz, 3H)。

[1158] 2-氨基-4-(1,1-二氟-乙基)-苯甲酸甲酯

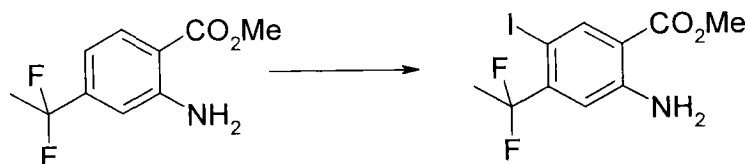
[1159]



[1160] 将 4-(1,1-二氟-乙基)-2-硝基-苯甲酸甲酯 (1.61g, 6.57mmol) 的 MeOH(40mL) 溶液用在 EtOH(400mL) 中的 Raney 镍处理并且将混合物在室温和 H<sub>2</sub>(0.1bar) 下搅拌 5 小时。然后将混合物过滤并且真空浓缩, 得到 2-氨基-4-(1,1-二氟-乙基)-苯甲酸甲酯 (1.30g, 6.05mmol, 92%), 其为黄色油状物。ESI-MS :m/z 216 [M+H]<sup>+</sup>, rt 6.30min。

[1161] 2-氨基-4-(1,1-二氟-乙基)-5-碘-苯甲酸甲酯

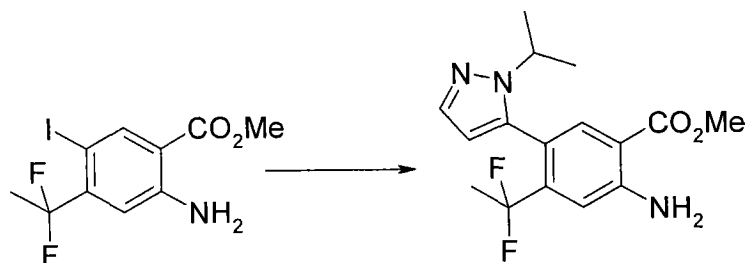
[1162]



[1163] 将 2-氨基-4-(1,1-二氟-乙基)-苯甲酸甲酯 (1.3g, 6.04 mmol)、I<sub>2</sub>(1.53g, 6.03mmol) 和 Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1.89g, 6.03mmol) 在 EtOH(40mL) 中的混合物在室温下搅拌 1 小时。然后将悬浮液过滤并且将滤液用 EtOAc 稀释并且用 10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液洗涤一次。将有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并且真空浓缩, 得到 2-氨基-4-(1,1-二氟-乙基)-5-碘-苯甲酸甲酯 (1.98g, 5.8mmol, 96%), 其为棕色固体。ESI-MS :m/z 383 [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>, rt 6.71min。

[1164] 2-氨基-4-(1,1-二氟-乙基)-5-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯

[1165]

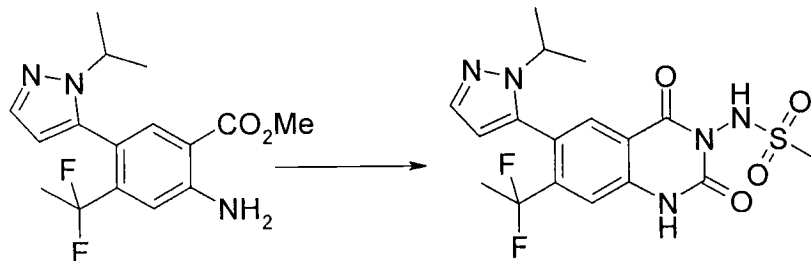


[1166] 在 2-氨基-4-(1,1-二氟-乙基)-5-碘-苯甲酸甲酯 (0.809g, 2.37mmol) 的二噁烷 (10mL) 溶液中加入 1-异丙基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑-(1.14g, 2.84mmol) 和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(170mg, 0.237mmol) 并且将产生的混合物在 90℃ 下搅拌 72 小时。将溶剂真空除去, 得到黑色油状物。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/己烷 (0:10 至 3:7))

纯化,得到 2-氨基-4-(1,1-二氟-乙基)-5-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (141mg, 0.436mmol, 18%), ES-MS :m/z 324[M+H]<sup>+</sup>, rt 6.39min。

[1167] N-[7-(1,1-二氟-乙基)-6-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1168]

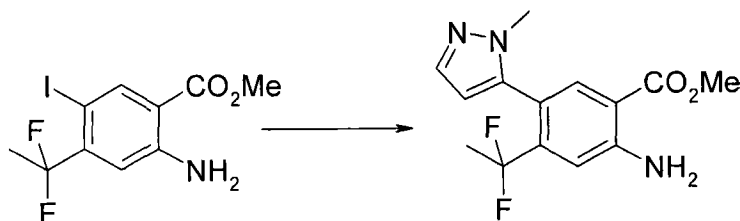


[1169] 在 2-氨基-4-(1,1-二氟-乙基)-5-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (141mg, 0.436mmol) 的 DCM(10mL) 溶液中加入 Et<sub>3</sub>N(0.244mL, 1.74mmol), 然后加入 (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO(106mg, 0.349mmol)。将产生的混合物在室温下搅拌 3 小时。将溶剂真空除去并且将粗品溶于 THF(5mL) 中。加入 CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub>(44.8mg, 0.399mmol) 并且将混合物在室温下搅拌 2 小时。然后加入 NaOH 水溶液 (1N, 0.4mL, 0.4mmol)。在室温下将混合物搅拌 1 小时后, 加入另一份 NaOH 水溶液 (1N, 0.4mL, 0.4mmol) 并且继续搅拌 12 小时。将溶剂真空除去并且加入水。通过加入 2N HCl 将 pH 调至 3-4。将水相用 EtOAc(2×) 萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并且真空浓缩, 得到粗固体。将残留物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/ 己烷 (1 : 1 至 10 : 0)) 纯化, 得到 N-[7-(1,1-二氟-乙基)-6-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺, 其为黄色固体 (52mg, 0.122mmol, 39%)。ES-MS :m/z 428.4[M+H]<sup>+</sup>, rt 5.94min。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 10.15(s, 1H); 7.99(s, 1H); 7.90(br s, 1H); 7.58(d, J = 1.7Hz, 1H); 7.54(s, 2H); 6.17(d, J = 1.8Hz, 1H); 4.02(m, 1H); 3.33(s, 1H); 1.71(t, J = 18.7Hz, 3H), 1.41(br d, 6H)。

[1170] 实施例 72 :N-[7-(1,1-二氟-乙基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1171] 2-氨基-4-(1,1-二氟-乙基)-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯

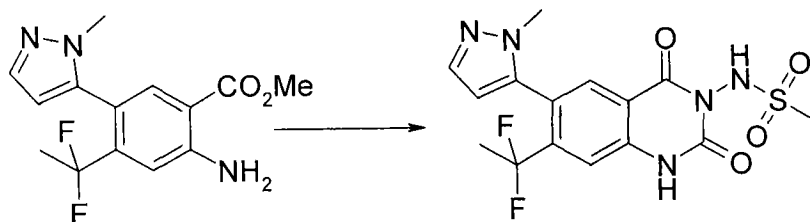
[1172]



[1173] 在 2-氨基-4-(1,1-二氟-乙基)-5-碘-苯甲酸甲酯 (0.80g, 2.35mmol) 的二噁烷 (10mL) 溶液中加入 1-甲基-5-(三丁基锡烷基)-1H-吡唑 (1.05g, 2.81mmol) 和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(168mg, 0.235mmol) 并且将产生的混合物在 90℃ 下搅拌 72 小时。将溶剂真空除去, 得到黑色油状物。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/ 己烷 (0 : 10 至 3 : 7)) 纯化, 得到 2-氨基-4-(1,1-二氟-乙基)-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (430mg, 1.46mmol, 62%), ES-MS :m/z 296[M+H]<sup>+</sup>, rt 6.05min。

[1174] N-[7-(1,1-二氟-乙基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1175]

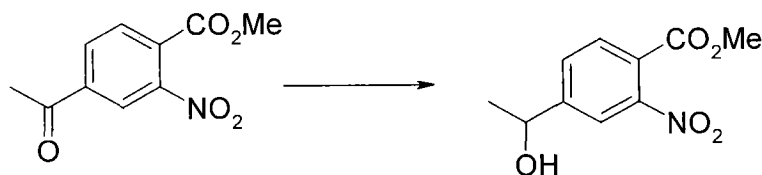


[1176] 在 2-氨基-4-(1,1-二氟-乙基)-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (430mg, 1.43mmol) 的 DCM (33mL) 溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.820mL, 5.82mmol), 然后加入  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$  (353mg, 1.16mmol)。将产生的混合物在室温下搅拌 3 小时。将溶剂真空除去并且将残留物溶于 THF (33mL) 中。加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (213mg, 1.90mmol) 并且将混合物在室温下搅拌 2 小时。然后加入 NaOH 水溶液 (1N, 1.9mL, 1.9mmol) 并且将混合物在室温下搅拌 1 小时。将溶剂真空除去并且加入水。通过加入 2N HCl 水溶液将 pH 调至 3-4。将水相用 EtOAc (2×) 萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩, 得到粗固体。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/己烷至 EtOAc/MeOH (1:1 至 8:2)) 纯化, 得到 N-[7-(1,1-二氟-乙基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺, 其为黄色固体 (470mg, 1.18mmol, 80%)。ES-MS:  $m/z$  400.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 5.52min。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 9.23 (br s, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.90 (br s, 1H); 7.55 (d,  $J = 2.05$  Hz, 1H); 7.48 (s, 2H); 7.45 (s, 1H); 6.26 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H); 3.64 (s, 3H); 3.36 (s, 1H); 1.70 (t,  $J = 18.7$  Hz, 3H)。

[1177] 实施例 73: N-[7-(1-氟-乙基)-6-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1178] 4-(1-羟基-乙基)-2-硝基-苯甲酸甲酯

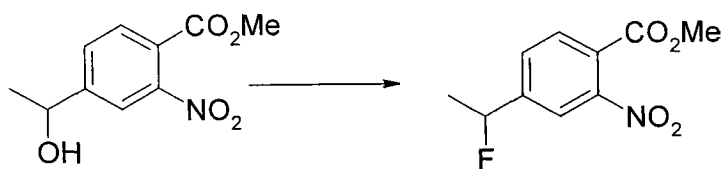
[1179]



[1180] 在 4-乙酰基-2-硝基-苯甲酸甲酯 (1g, 4.48mmol) 的 MeOH (5mL) 溶液中加入  $\text{NaBH}_4$ 。将反应混合物在室温下搅拌 24 小时 (TLC 控制)。在反应混合物中加入水直至出现白色混浊溶液并且将反应物在室温下搅拌 15 分钟。将 MeOH 在减压下除去。将水相用 EtOAc 萃取三次。将合并的有机相干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩, 得到 4-(1-羟基-乙基)-2-硝基-苯甲酸甲酯 (0.742g, 73%), 其为棕色油状物, 无需进一步纯化即可用于下一步。rt 4.74min。

[1181] 4-(1-氟-乙基)-2-硝基-苯甲酸甲酯

[1182]

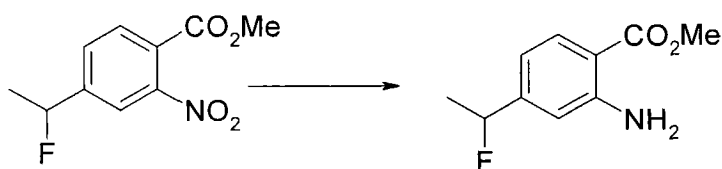


[1183] 在4-(1-羟基-乙基)-2-硝基-苯甲酸甲酯 (1.09g, 4.84mmol) 的DCM(15mL) 溶液 (在  $-50^\circ\text{C}$  下冷却) 中滴加 DAST (0.734mL, 5.32mmol) 的 DCM(2mL) 溶液。将反应物在  $-50^\circ\text{C}$  下搅拌 2 小时。在反应混合物中加入饱和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液并且将溶液在室温下搅拌 1 小时。将水相用 DCM(3 $\times$ ) 萃取并且将合并的有机相干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩。将粗残留物通过快速色谱法 (硅胶, 己烷至 EtOAc/ 己烷 (4 : 6)) 纯化, 得到 4-(1-氟-乙基)-2-硝基-苯甲酸甲酯 (0.60g, 2.64mmol, 56%)。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) 7.85(s, 1H) ; 7.75(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H) ; 7.7.61(d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H) ; 5.60-5.82(qd,  $J = 6.45, 47.2\text{Hz}$ , 1H) ; 3.92(s, 3H) ; 1.70(dd,  $J = 6.4, 23.7\text{Hz}$ , 3H)。

[1184] N-[7-(1-氟-乙基)-6-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1185] 2-氨基-4-(1-氟-乙基)-苯甲酸甲酯

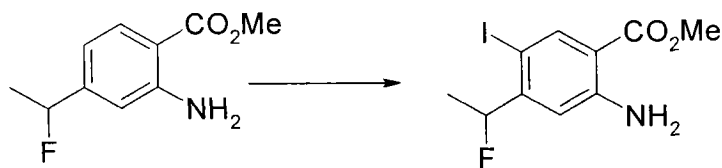
[1186]



[1187] 将4-(1-氟-乙基)-2-硝基-苯甲酸甲酯 (0.6g, 2.64mmol) 的 MeOH(15mL) 溶液用在 EtOH(254mL) 中的 Raney 镍处理并且将混合物在室温和  $\text{H}_2$  (0.1bar) 下搅拌 3 小时。然后将混合物过滤并且真空浓缩, 得到 2-氨基-4-(1-氟-乙基)-苯甲酸甲酯 (334g, 1.69mmol, 93%), 其为黄色油状物。ESI-MS :  $m/z$  198  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 4.86min。

[1188] 2-氨基-4-(1-氟-乙基)-5-碘-苯甲酸甲酯

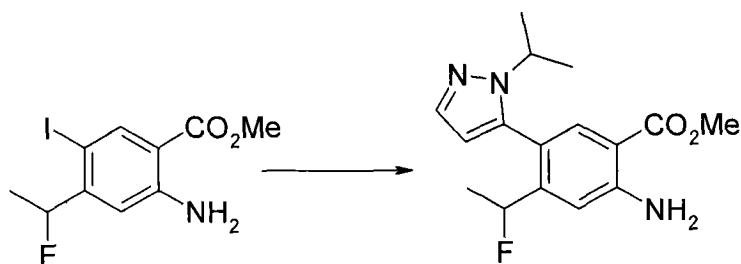
[1189]



[1190] 将 2-氨基-4-(1-氟-乙基)-苯甲酸甲酯 (0.334g, 1.69mmol)、 $\text{I}_2$  (0.430g, 1.69mmol) 和  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$  (0.533g, 1.69mmol) 在 EtOH(15mL) 中的混合物在室温下搅拌 2 小时。然后将悬浮液过滤并且将滤液用 EtOAc 稀释并且用 10%  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  水溶液洗涤一次。将有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并且真空浓缩, 得到 2-氨基-4-(1,1-二氟-乙基)-5-碘-苯甲酸甲酯 (0.561g, 1.69mmol, 100%), 其无需进一步纯化即可用于下一步。ESI-MS :  $m/z$  365  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ , rt 6.57min。

[1191] 2-氨基-4-(1-氟-乙基)-5-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯

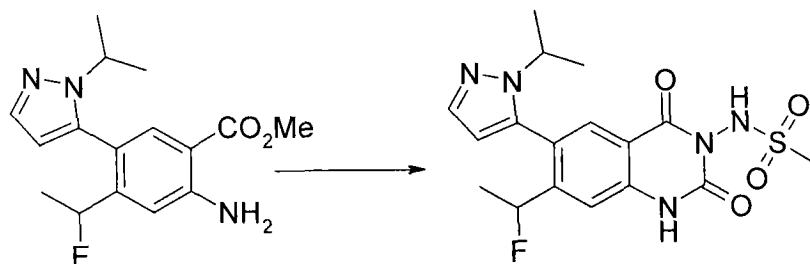
[1192]



[1193] 在 2-氨基-4-(1-氟-乙基)-5-碘-苯甲酸甲酯 (0.561g, 1.74mmol) 的二噁烷 (5mL) 溶液中加入 1-异丙基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑 (0.84g, 2.08mmol) 和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (142mg, 0.174mmol) 并且将产生的混合物在 90℃ 下搅拌 24 小时。将溶剂真空除去, 得到黑色油状物。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/ 己烷 (0 : 10 至 3 : 7)) 纯化, 得到 2-氨基-4-(1-氟-乙基)-5-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (90mg, 0.287mmol, 16%), ES-MS :  $m/z$  306  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 6.47min。

[1194] N-[7-(1-氟-乙基)-6-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1195]

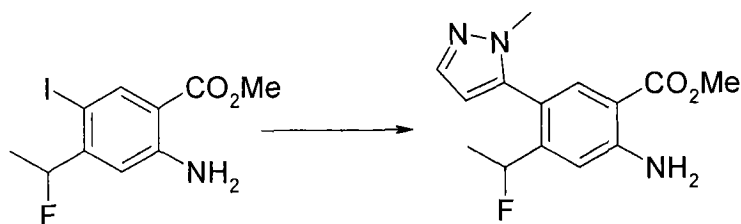


[1196] 在 2-氨基-4-(1-氟-乙基)-5-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (90mg, 0.295mmol) 的 DCM (7mL) 溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.165mL, 1.18mmol), 然后加入  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$  (71.4mg, 0.236mmol)。将产生的混合物在室温下搅拌 3 小时。将溶剂真空除去并且将残留物溶于 THF (5mL) 中。加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (44.1mg, 0.392mmol), 将混合物在室温下搅拌 2 小时。然后加入 NaOH 水溶液 (1N, 0.39mL, 0.4mmol) 并且继续搅拌 1 小时, 然后加入另一份 NaOH 水溶液 (1N, 0.4mL, 0.4mmol)。搅拌 48 小时后将溶剂真空除去并且加入水。通过加入 2N HCl 将 pH 调至 3-4。将水相用 EtOAc (2×) 萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩, 得到粗固体。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/ 己烷 (3 : 7 至 7 : 3)) 纯化, 用 DCM/ 己烷 (2/8) 研磨并且过滤后得到 N-[7-(1-氟-乙基)-6-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺, 其为白色固体 (19mg, 0.047mmol, 15%)。ES-MS :  $m/z$  410  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 6.05min。  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) 10.6 (bs, 2H) ; 7.73 (s, 1H) ; 7.54 (s, 1H) ; 7.44 (s, 1H) ; 6.27 (s, 1H) ; 5.45 (qd,  $J = 6.6, 47.5\text{Hz}$ , 1H) ; 4.12 (m, 1H) ; 3.15 (s, 1H) ; 1.44 (dd,  $J = 5.6, 24.6\text{Hz}$ , 3H) , 1.41 (dd,  $J = 6.6, 12.9\text{Hz}$ , 6H)。

[1197] 实施例 74 : N-[7-(1-氟-乙基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1198] 2-氨基-4-(1-氟-乙基)-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯

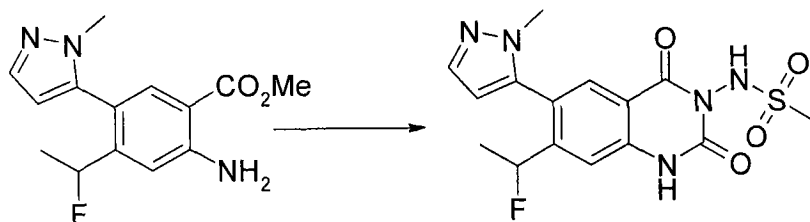
[1199]



[1200] 在 2-氨基-4-(1-氟-乙基)-5-碘-苯甲酸甲酯 (0.339g, 1.05mmol) 的二噁烷 (5mL) 溶液中加入 1-甲基-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑 (0.842g, 2.14mmol) 和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (75.1mg, 0.105mmol) 并且将产生的混合物在 90℃ 下搅拌 24 小时。将溶剂真空除去, 得到黑色油状物。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/己烷 (0 : 10 至 4 : 6)) 纯化, 得到 2-氨基-4-(1-氟-乙基)-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (280mg, 0.982mmol, 93%), ES-MS :  $m/z$  278  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 4.66min。

[1201] N-[7-(1-氟-乙基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺

[1202]



[1203] 在 2-氨基-4-(1-氟-乙基)-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (280mg, 1.01mmol) 的 DCM (20mL) 溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.565mL, 4.04mmol), 然后加入  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$  (245mg, 0.808mmol)。将产生的混合物在室温下搅拌 3 小时。将溶剂真空除去并且将残留物溶于 THF (20mL) 中。加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (152mg, 1.35mmol), 在室温下搅拌 3 小时后加入第二份  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (117mg) 并且将反应物继续搅拌 1 小时。然后加入 NaOH 水溶液 (1N, 1.4mL, 1.4mmol) 并且将混合物搅拌 19 小时。将溶剂真空除去并且加入水。通过加入 2N HCl 水溶液将 pH 调至 3-4。将水相用 EtOAc (2×) 萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩, 得到粗固体。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/己烷 (3 : 7 至 10 :)) 纯化, 得到 N-[7-(1-氟-乙基)-6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]-甲磺酰胺 (150mg, 0.383mmol, 36%), 其为淡黄色固体。ES-MS :  $m/z$  382  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 10.5 (s, 1H) ; 8.02 (s, 1H) ; 7.61 (d,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 1H) ; 7.53 (s, 1H) ; 6.27 (d,  $J = 1.95\text{Hz}$ , 1H) ; 5.44-5.45 (qd,  $J = 6.3, 46.9\text{Hz}$ , 1H) ; 3.72 (s, 3H) ; 3.33 (s, 1H) ; 1.40-1.48 (dd,  $J = 6.3, 24.2\text{Hz}$ , 3H)。

[1204] 除非另有注明, 下面实施例应用的 HPLC 方法:

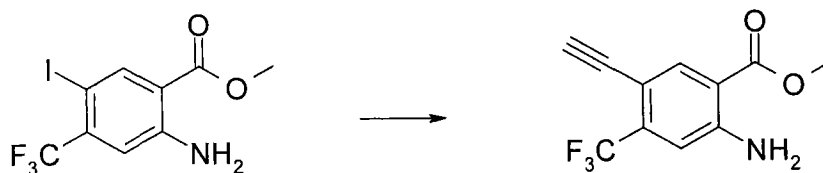
[1205] 在 Agilent 1100 系列 (四元泵, DAD, 自动进样器, 柱恒温箱) 上进行 HPLC 分析, 配备 UV/可见二极管阵列: 190nm 至 400nm, 增幅 2nm。柱子: Nucleosil C18HD4×70mm 3  $\mu\text{m}$ ; 流速: 1.0mL/min; 温度: 35.0℃; 进样体积: 5.0  $\mu\text{L}$ 。溶剂 A: 0.05% 在水中的 TFA; 溶剂 B: 0.05% 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  中的 TFA。方法 N\_20\_100: 20% → 100% (6 分钟), 100% (1.5 分钟), 100% → 20% (0.5 分钟)。

[1206] 实施例 75: N-(2,4-二氧代-6-哒嗪-4-基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉

啉-3-基)-甲磺酰胺

[1207] 2-氨基-5-乙炔基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

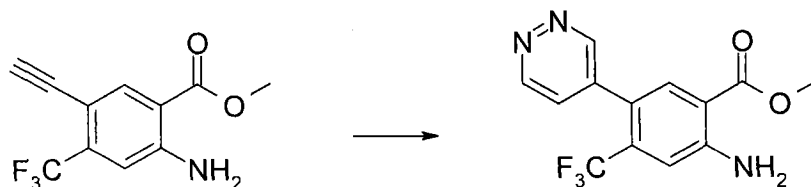
[1208]



[1209] 在2-氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (1.5g, 4.35mmol) 的二噁烷 (80mL) 溶液中加入三丁基(乙炔基)锡 (1.4mL, 4.78mmol) 和  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (251.2mg, 0.217mmol) 并且将混合物加热至 120℃ 达 1.5 小时。冷却至室温后, 将溶剂真空除去并且将残留物通过两个连续的快速色谱法 (150g 硅胶, 己烷  $\rightarrow$  DCM : 己烷 (3 : 7 至 1 : 1), 然后 (50g 硅胶, 己烷  $\rightarrow$  EtOAc : 己烷 (1 : 9)) 纯化, 得到标题化合物 (730mg, 69%), 其为米色-橙色固体。API-ES :  $m/z$  244  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  5.14min。

[1210] 2-氨基-5-吡嗪-4-基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[1211]

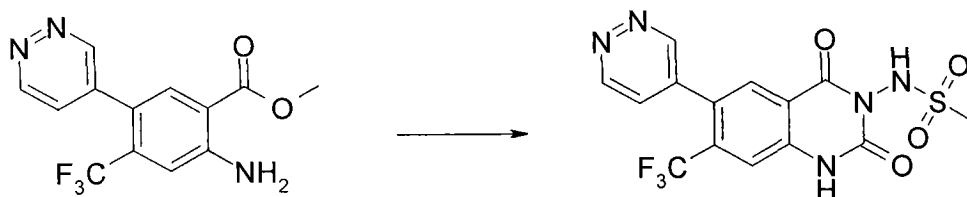


[1212] 在微波中, 将 2-氨基-5-乙炔基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (150mg, 0.62mmol) 和四嗪 (55.7mg, 0.68mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (3mL) 溶液在密封管中在 130℃ 下加热 40 分钟并且在 120℃ 下加热 40 分钟。冷却至室温后, 将溶剂真空除去。将残留物通过快速色谱法 (10g 硅胶, 己烷  $\rightarrow$  EtOAc : 己烷 (2 : 3)) 纯化, 得到 2-氨基-5-吡嗪-4-基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (74mg, 40%), 其为固体。API-ES :  $m/z$  298  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  3.54min。

[1213] 根据 J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 545-548 中描述的方法合成四嗪。

[1214] N-(2,4-二氧化-6-吡嗪-4-基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

[1215]



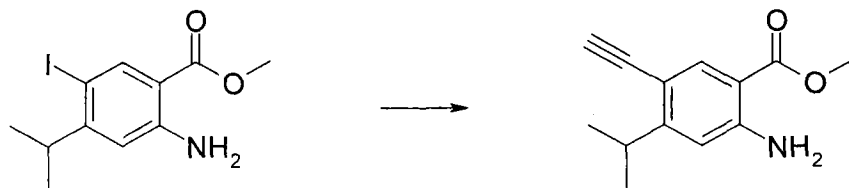
[1216] 将包含 2-氨基-5-吡嗪-4-基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (65.5mg, 0.22mmol) 和 4-氯苯基氯甲酸酯 (34  $\mu\text{L}$ , 0.24mmol) 的二噁烷 (3mL) 溶液在 80℃ 下加热 1.5 小时。将反应混合物冷却至室温后, 加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (48.5mg, 0.44mmol) 和  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (38.5  $\mu\text{L}$ , 0.22mmol)。将混合物加热至 80℃ 达 1 小时, 然后冷却至室温, 将溶剂真空除去。将残留物溶于 DCM 中并且通过加入  $\text{Et}_2\text{O}$  将产物沉淀。过滤并且干燥, 得到标题产物 (34.4mg, 39%), 其为白色固体。API-ES :  $m/z$  402  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  2.02min。

[1217] 实施例 76 : N-(7-异丙基-2,4-二氧化-6-吡嗪-4-基-1,4-二氢-2H-喹唑啉

啉-3-基)-甲磺酰胺

[1218] 2-氨基-5-乙炔基-4-异丙基-苯甲酸甲酯

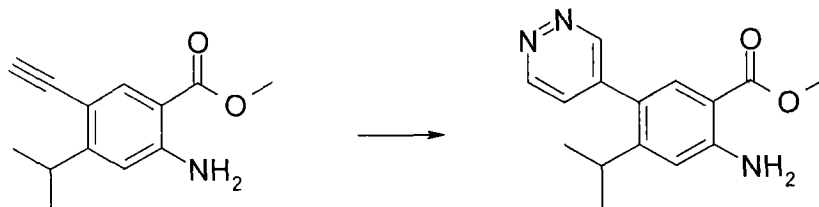
[1219]



[1220] 将 2-氨基-5-碘-4-异丙基-苯甲酸甲酯 (1.5g, 4.7mmol)、 $\text{Bu}_3\text{SnCCH}$  (1.5mL, 5.17mmol) 和  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (271.6mg, 0.235mmol) 的二噁烷 (80mL) 溶液在  $120^\circ\text{C}$  下加热 1.5 小时。将溶剂真空除去。将残留物通过两个连续的快速色谱法 (160g 硅胶, 己烷  $\rightarrow$  EtOAc : 己烷 (3 : 7 至 1 : 1), 然后 (50g 硅胶, 己烷  $\rightarrow$  EtOAc : 己烷 (1 : 9)) 纯化, 得到 2-氨基-5-乙炔基-4-异丙基-苯甲酸甲酯 (738mg, 72%), 其为淡黄色油状物。API-ES :  $m/z$  218  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  5.45min。

[1221] 2-氨基-4-异丙基-5-吡嗪-4-基-苯甲酸甲酯

[1222]



[1223] 在微波中, 将 2-氨基-5-乙炔基-4-异丙基-苯甲酸甲酯 (718mg, 3.3mmol) 和四嗪 (406.8mg, 5.0mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (15mL) 溶液在密封管中在  $130^\circ\text{C}$  下加热 45 分钟。然后将反应混合物真空浓缩并且将残留物通过快速色谱法 (50g 硅胶, 己烷  $\rightarrow$  EtOAc : 己烷 (1 : 1)) 纯化, 得到标题化合物 (236mg, 26%)。API-ES :  $m/z$  272  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  3.38min。

[1224] N-(7-异丙基-2,4-二氧代-6-吡嗪-4-基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

[1225]



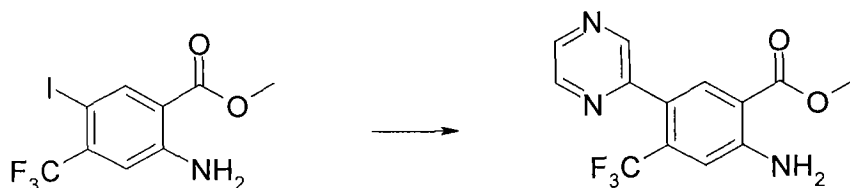
[1226] 将 2-氨基-4-异丙基-5-吡嗪-4-基-苯甲酸甲酯 (220mg, 0.81mmol) 和 4-氯苯基氯甲酸酯 (170  $\mu\text{L}$ , 1.22mmol) 的二噁烷 (10mL) 溶液在室温下搅拌 10 分钟并且在  $80^\circ\text{C}$  下搅拌 30 分钟。冷却至室温后, 加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (178.6mg, 1.6mmol) 和  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (425  $\mu\text{L}$ , 2.43mmol)。将混合物在  $80^\circ\text{C}$  下加热 1.5 小时, 冷却至室温并且将溶剂真空除去。将残留物通过快速色谱法 (100g 硅胶, DCM  $\rightarrow$  在 DCM 中的 MeOH (2.5% 至 5%)) 纯化。将包含产物的级分合并并且真空浓缩并且将残留物进一步通过在 MeOH-Et<sub>2</sub>O 中研磨纯化。过滤并且干燥后, 分离标题化合物 (156mg, 51%), 其为白色粉末。API-ES :  $m/z$  376  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  2.12min。

[1227] 实施例 77 : N-(2,4-二氧代-6-吡嗪-2-基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉

啉-3-基)-甲磺酰胺

[1228] 2-氨基-5-吡嗪-2-基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

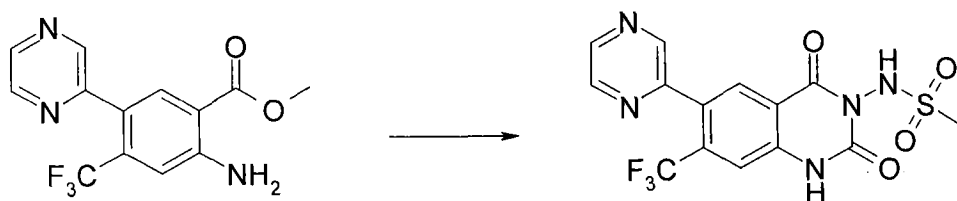
[1229]



[1230] 将包含 2-氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (750mg, 2.17mmol)、2-三丁基锡烷基吡嗪 (1.0g, 2.7mmol) 和  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (125.6mg, 0.109mmol) 的二噁烷 (40mL) 溶液在 120℃ 下加热 17 小时。加入 LiCl (276.4mg, 6.5mmol) 并且将反应混合物回流 1.5 小时, 然后加入二-叔丁基-对-甲酚 (188mg, 0.85mmol) 和另一份  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (251.2mg, 0.22mmol)。继续加热 16 小时, 总反应时间为 36 小时。冷却至室温后, 将溶剂真空除去并且将残留物通过快速色谱法 (200g 硅胶, 己烷  $\rightarrow$  EtOAc : 己烷 (3 : 7 至 1 : 1)) 纯化。将包含产物的级分合并并且真空浓缩。将产生的油状物通过在  $\text{CH}_3\text{CN}$  和己烷中分配进一步纯化。将乙腈层真空浓缩, 得到标题化合物 (248mg, 38%), 其为固体。API-ES :  $m/z$  298  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $r_t$  4.18min。

[1231] N-(2,4-二氧化-6-吡嗪-2-基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

[1232]

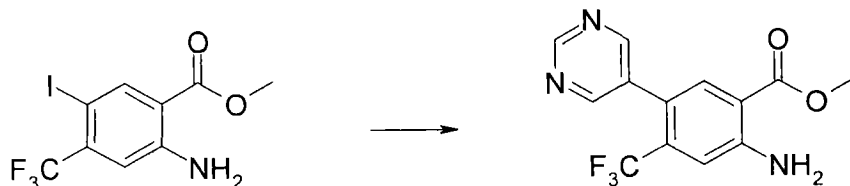


[1233] 将 2-氨基-5-吡嗪-2-基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (235mg, 0.79mmol) 和 4-氯苯基氯甲酸酯 (133  $\mu\text{L}$ , 0.95mmol) 的二噁烷 (8mL) 溶液在 80℃ 下搅拌 105 分钟。冷却至室温后, 加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (130.6mg, 1.19mmol) 和  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (276  $\mu\text{L}$ , 1.58mmol)。将混合物在 80℃ 下加热 45 分钟, 冷却至室温并且将溶剂真空除去。将残留物通过快速色谱法 (50g 硅胶, DCM  $\rightarrow$  在 DCM 中的 MeOH (2% 至 5%)) 纯化, 得到标题化合物 (241.5mg, 76%), 其为白色粉末。API-ES :  $m/z$  402  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $r_t$  2.69min。

[1234] 实施例 78 : N-(2,4-二氧化-6-嘧啶-5-基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

[1235] 2-氨基-5-嘧啶-5-基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[1236]

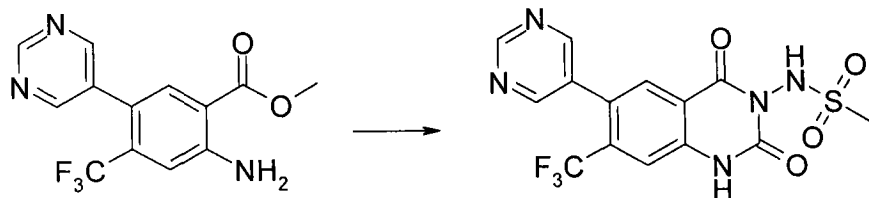


[1237] 在 2-氨基-5-碘-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (1.5g, 4.35mmol) 的 DME (50mL) 溶液中加入嘧啶-5-硼酸 (538.7mg, 4.35mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (355mg, 0.43mmol)、

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.8mg, 8.7mmol) 并且将产生的混合物在回流温度下搅拌 36 小时。将溶剂真空除去并且将残留物通过快速色谱法 (120g 硅胶, 己烷  $\rightarrow$  EtOAc : 己烷 (3 : 7 至 1 : 1)) 纯化, 得到标题产物 (528mg, 41%), 其为米色固体。API-ES :  $m/z$  298  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $r_t$  4.06min。

[1238] N-(2,4-二氧化-6-嘧啶-5-基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

[1239]

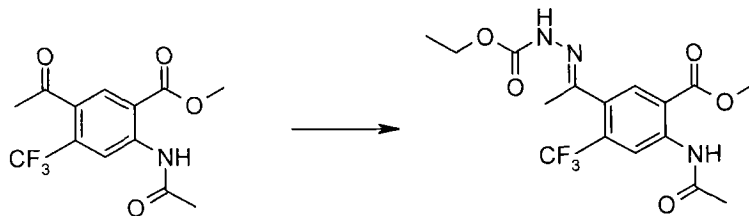


[1240] 将 2-氨基-5-嘧啶-5-基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (518mg, 1.74mmol) 和 4-氯苯基氯甲酸酯 (244  $\mu\text{L}$ , 1.74mmol) 的二噁烷 (8mL) 溶液在  $80^\circ\text{C}$  下搅拌 2 小时。冷却至室温后, 加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (230.4mg, 2.1mmol) 和  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (609  $\mu\text{L}$ , 3.49mmol)。将混合物在  $80^\circ\text{C}$  下加热 4 小时并且冷却至室温并且将溶剂真空除去。将残留物通过快速色谱法 (120g 硅胶, DCM  $\rightarrow$  在 DCM 中的 MeOH (2% 至 5%)) 纯化。将产物在 MeOH/Et<sub>2</sub>O 中超声, 得到标题化合物 (252mg, 36%), 其为米色粉末。API-ES :  $m/z$  402  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $r_t$  2.52min。

[1241] 实施例 79 : N-(2,4-二氧化-6-哒嗪-3-基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

[1242] 2-乙酰基氨基-5-[1-(乙氧基羰基-亚肼基)-乙基]-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

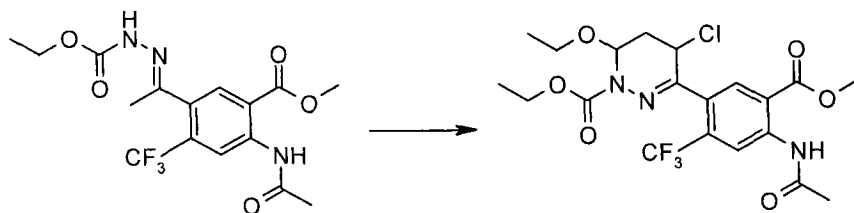
[1243]



[1244] 在装有 Dean-Stark 的圆底烧瓶中, 将 5-乙酰基-2-乙酰基氨基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (2.384g, 7.86mmol) 的甲苯 (16mL) 溶液用肼甲酸乙酯 (ethylcarbazate) (2.61g, 25mmol) 处理, 随后用对-甲苯磺酰胺 (103mg, 0.60mmol) 处理。将反应物在  $150^\circ\text{C}$  下搅拌 40 小时。将溶剂通过蒸馏除去并且将残留物通过快速柱色谱法 (硅胶, 1 : 1 EtOAc/己烷) 纯化, 得到标题化合物 (1.24g, 40%)。API-ES :  $m/z$  390.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $r_t$  4.14min、4.20min : 顺式和反式的混合物。

[1245] 3-(4-乙酰基氨基-5-甲氧基羰基-2-三氟甲基-苯基)-4-氯-6-乙氧基-5,6-二氢-4H-哒嗪-1-甲酸乙酯

[1246]



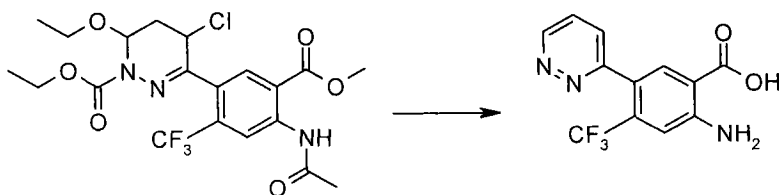
[1247] 在 2-乙酰基氨基-5-[1-(乙氧基羰基-亚肼基)-乙基]-4-三氟甲基-苯甲酸

甲酯 (1.1g, 2.83mmol) 的  $\text{CCl}_4$  (18mL) 溶液中加入 N-氯琥珀酰亚胺 (770mg, 5.65mmol)。将反应器用氩气冲洗并且将反应混合物加热至  $110^\circ\text{C}$  达 38 小时。冷却至室温后, 将混合物过滤并且将滤液真空浓缩, 得到中间体 2-乙酰基氨基-5-[2,2-二氯-1-(乙氧基羰基-亚肼基)-乙基]-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯, 其可直接用于下一步。(API-ES :m/z 455.9[M-H]<sup>-</sup>, rt 5.04min)。

[1248] 在氩气下将粗残留物的 DCM (10mL) 溶液滴加至乙基乙烯醚 (1.35mL, 14.1mmol) 和 i-Pr<sub>2</sub>NEt (1.2mL, 7.0mmol) 的 DCM (10mL) 溶液中。将反应混合物加热至  $65^\circ\text{C}$  达 4 小时。冷却至室温后, 将混合物用 EtOAc 稀释并且用 H<sub>2</sub>O 洗涤。将有机相干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并且将溶剂真空除去。将残留物通过快速色谱法 (硅胶, 1 : 4 EtOAc : 己烷) 纯化, 得到标题产物 (401mg, 29%)。API-ES :m/z 494.1[M+H]<sup>+</sup>, rt 5.39min。

[1249] 2-氨基-5-吡嗪-3-基-4-三氟甲基-苯甲酸

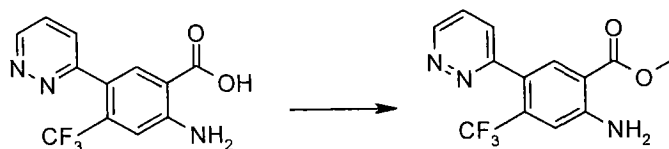
[1250]



[1251] 将 3-(4-乙酰基氨基-5-甲氧基羰基-2-三氟甲基-苯基)-4-氯-6-乙氧基-5,6-二氢-4H-吡嗪-1-甲酸乙酯 (400mg, 0.81mmol) 的 EtOH (20mL) (包含 KOH (227mg, 4.05mmol)) 溶液加热至  $110^\circ\text{C}$  达 18 小时。加入水 (2mL) 并且将反应物加热至  $110^\circ\text{C}$  达 8 小时。将溶液倒入冰/水/2N HCl 水溶液 (2.5mL) 中, 然后用 EtOAc 萃取。将有机相用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并且将溶剂真空除去, 得到标题化合物 (170mg, 74%)。API-ES :m/z 284.0[M+H]<sup>+</sup>, rt 2.78min。

[1252] 2-氨基-5-吡嗪-3-基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

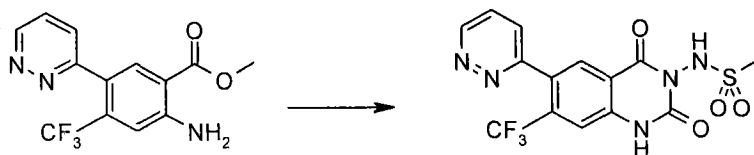
[1253]



[1254] 将 2-氨基-5-吡嗪-3-基-4-三氟甲基-苯甲酸 (165mg, 0.583mmol) 溶于 MeOH (15mL) 中。加入浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (360 μL) 并且将溶液加热至  $110^\circ\text{C}$  达 11.5 小时。将溶液真空浓缩并且将残留物溶于水 (2mL) 中。将水层用 NaOH 水溶液 (2N) 中和并且用 DCM 萃取。将有机相用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且真空浓缩。将残留物通过快速色谱法 (硅胶, EtOAc/己烷 (1 : 4 至 1 : 1)) 纯化, 得到标题化合物 (79mg, 46%)。API-ES :m/z 298.1[M+H]<sup>+</sup> rt 3.48min。

[1255] N-(2,4-二氧代-6-吡嗪-3-基-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

[1256]

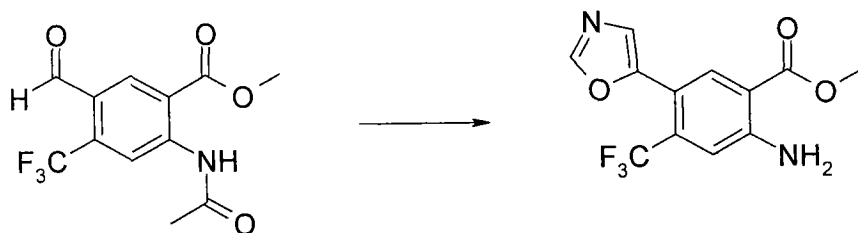


[1257] 在氩气下,在 2-氨基-5-吡啶-3-基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (79mg, 0.266mmol) 的二噁烷 (4mL) 溶液中加入 4-氯苯基氯甲酸酯 (44.6  $\mu$ L, 0.319mmol)。将溶液在 85℃ 下搅拌 30 分钟并且冷却至室温。加入  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (58.5mg, 0.531mmol) 和  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (46.4  $\mu$ L, 0.266mmol) 并且将反应混合物加热回至 85℃ 达 3 小时。将混合物真空浓缩并且将残留物通过两个连续的快速色谱法 (硅胶, DCM  $\rightarrow$  5% 在 DCM 中的 MeOH), 然后 (硅胶, 7 : 3 EtOAc/ 己烷) 纯化。将产物悬浮于最少量的 EtOAc 中, 超声, 然后溶于己烷。将固体通过真空过滤收集, 得到标题化合物 (13mg, 12%), 其为白色固体。API-ES :  $m/z$  402.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 3.36min, 方法 N\_05\_100 : 5%  $\rightarrow$  100 (6min), 100% (1.5min), 100%  $\rightarrow$  5% (0.5min)。

[1258] 实施例 80 : N-(6-噁唑-5-基-2,4-二-氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

[1259] 2-氨基-5-噁唑-5-基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯

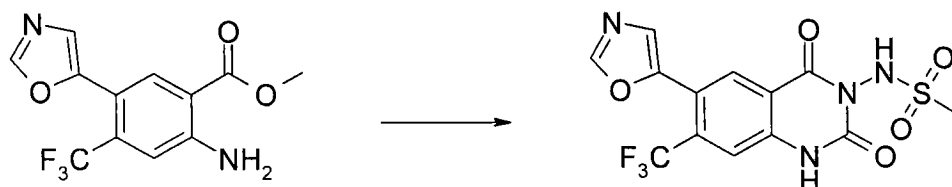
[1260]



[1261] 将在 MeOH (10mL) 中的 2-乙酰基氨基-5-甲酰基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (880mg, 3.043mmol) 用碳酸钾 (463mg, 3.35mmol) 和甲苯-4-磺酰基甲基异氰化物 (594mg, 3.04mmol) 处理并且将混合物回流 5 小时。将反应混合物冷却至室温, 真空浓缩并且将残留物通过快速色谱法 (100g 硅胶, DCM) 纯化, 得到标题产物 (248mg, 28%), 其为黄色粉末。API-ES :  $m/z$  287.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 4.40min。

[1262] N-(6-噁唑-5-基-2,4-二氧代-7-三氟甲基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

[1263]



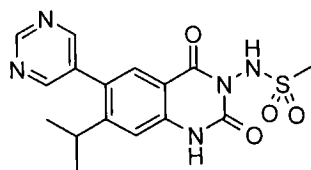
[1264] 将 2-氨基-5-噁唑-5-基-4-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (248mg, 0.866mmol) 和 4-氯苯基氯甲酸酯 (121  $\mu$ L, 0.886mmol) 在二噁烷 (4mL) 中的混合物加热至 80℃ 达 1 小时。将反应混合物真空浓缩。将粗残留物溶于二噁烷 (4mL) 中并且用  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$  (191mg,

1.732mmol) 和  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (454  $\mu\text{L}$ , 2.60mmol) 处理。在  $80^\circ\text{C}$  下加热 1 小时后, 将反应混合物真空浓缩。将残留物通过两个连续的快速色谱法 (70g 硅胶, 2% 在 DCM 中的 MeOH, 然后 (20g 硅胶, DCM  $\rightarrow$  在 DCM 中的 MeOH (1%  $\rightarrow$  3%)) 纯化, 得到标题化合物 (65mg), 其为类白色粉末。将该固体通过在 DCM 中超声进一步纯化, 得到 24mg 纯产物。将滤液真空浓缩并且在  $\text{Et}_2\text{O}$  中超声, 进一步得到 27.8mg 标题产物, 总计 51.8mg (15%) 标题化合物, 其为类白色粉末。API-ES:  $m/z$  408.0  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ,  $rt$  2.89min。

[1265] 实施例 81: N-(7-异丙基-2,4-二氧化-6-嘧啶-5-基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-甲磺酰胺

[1266] 通过类似方法合成该化合物。

[1267]



[1268] API-ES:  $m/z$  393.1  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ,  $m/z$  374.0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ,  $rt$  2.51min。

[1269] 生物学试验

[1270] AMPA-受体结合

[1271] 可以在标准试验, 例如  $[^3\text{H}]\text{CNQX}$  结合试验 (Honore 等人, Biochem. Pharmacol. 1989, 38:3207-3212) 中证明。该试验按照如下描述进行:

[1272] 脑膜: 将动物断头, 取出脑并且用玻璃/聚四氟乙烯匀浆器将其在 10 体积冰冷的 10% 蔗糖中在位置 5 上匀化 30 秒。将膜在  $1000\times g$  下离心 10 分钟并且将上清液在  $20,000\times g$  下离心 15 分钟。将产生的沉淀重新悬浮于 10 体积冷水中并且用组织匀浆器 (Brinkman Polytron) 在位置 5 上匀化 15 秒并且将悬浮液在  $8000\times g$  下离心 10 分钟。将包括暗黄覆盖层 (buffy layer) 的上清液在  $40,000\times g$  下离心 20 分钟, 将沉淀重新悬浮于 5 体积水中并且将悬浮液冷冻 (在干冰/MeOH 中 20-30 分钟) 并且融化 (在  $37^\circ\text{C}$  下, 水浴) 两次。将混悬液在  $40,000\times g$  下离心 20 分钟, 将沉淀重新悬浮于 50mM HEPES/KOH, pH 7.5 中并且在  $40,000\times g$  下离心 10 分钟。将最终的沉淀用玻璃/聚四氟乙烯匀浆器重新悬浮于 5 体积 HEPES/KOH 缓冲液中; 将其以 2mL 的等分量冷冻并且贮存于液氮中。

[1273] 膜的预处理: 将膜在  $35^\circ\text{C}$  下融化并且通过在  $39,000\times g$  下离心 10 分钟将其用 50mM HEPES/KOH 洗涤一次。将最终的沉淀用玻璃/聚四氟乙烯匀浆器重新悬浮于相同的缓冲液中。

[1274] 放射性配体结合试验: 该试验应用 96-孔微量滴定板在 0.3mL 体积的 50mM HEPES/KOH, pH 7.2、100  $\mu\text{g}$  膜蛋白、5 nM  $[^3\text{H}]\text{-CNQX}$  (NEN) 和试验化合物中进行。在  $4^\circ\text{C}$  下培养 40 分钟并且通过在  $3700\times g$  下离心 (Sigma 4K10) 30 分钟来终止反应。将沉淀用冷的缓冲液洗涤一次, 然后溶解于 0.02mL 组织增溶剂 Soluene 中达 20 分钟。加入 200  $\mu\text{L}$  闪烁液 Microscint 20 (Packard) 并且在 Packard Topcount 闪烁计数器上在 40-45% 的功率下对其放射活性进行计数。通过 10  $\mu\text{M}$  MCNQX 来确定非特异性结合。一式三份地进行试验。

[1275] 例如, 在本试验中, 实施例 4 的化合物的  $\text{IC}_{50}$  好于 1  $\mu\text{M}$ 。

[1276] AMPA-受体活性的功能试验

[1277] 为了测定对 AMPA- 受体的功能性激动或拮抗,可以如前面的文献中详细描述的那样 (Urwyler 等人, Mol. Pharmacol. 2001, 60, 963-971) 用爪蟾 (*Xenopus*) 卵母细胞来进行试验。简而言之,由表达 GluR3 AMPA 受体的非洲爪蟾 (*Xenopus laevis*) 卵母细胞进行双电极电压钳记录。使大鼠 GluR3-(flop) 的质粒 (Hollmann 等人, Science 1991, 252, 851-853) 线性化并且应用体外 RNA 合成试剂盒 (Ambion, Texas) 用 T7 聚合酶将其转录至加帽的 cRNA 中。将储备液保存在 70% EtOH 中。在应用前,将 cRNA 沉淀 并且重新悬浮于 DEPC- 处理的水中。用编码大鼠 GluR3-(flop) AMPA 受体的 RNA 对卵母细胞进行注射。为了记录,将卵母细胞置于具有连续重力流动的蛙 Ringer 溶液的灌注室中。为了从表达 rGluR3-(flop) 受体的卵母细胞记录,应用包含  $Mg^{2+}$  的蛙 Ringer 溶液 (81mM NaCl、2.5mM KCl、1mM  $CaCl_2$ 、1mM  $MgCl_2$ 、2.5mM  $NaHCO_3$ 、5mM HEPES, pH 7.4)。用重力对试验化合物进行洗涤。

[1278] 例如,在该试验中,实施例 4 的化合物是 rGluR3 AMPA 受体的拮抗剂,其  $IC_{50}$  值好于  $3 \mu M$ 。

[1279] 听源性癫痫发作模型

[1280] 例如,由于对声音、电击或环戊并四唑触发的惊厥具有显著的保护作用,本发明化合物具有显著的抗惊厥性质,该性质在体内、例如小鼠中确定。

[1281] 在 DBA/2 小鼠中引起声音诱导的癫痫发作 (Collins RL: Experimental models of epilepsy (癫痫的实验模型), Pupura, Penry Tower, eds Woodbury Walter; Raven Press, New York, 1972)。为了进行试验,将 20 天大的动物置于声音衰减室中。在 60 秒的适应期后,应用持续最多 60 秒的波段受限噪音 (14-20kHz, 118dB SPL) 对动物进行刺激。DBA/2 小鼠对听觉刺激顺序产生疯狂跑动、阵挛性发作、强直性发作和呼吸抑制的响应。对于数据分析而言,测量不同行为期的发生和持续时间。计算不同行为期的 ED50 值。在全身施用 (腹膜内、皮下、口服) 药物后,ED50 值的范围为 0.5mg/kg 至 100mg/kg。

[1282] 另外,本发明化合物还在公认的电休克小鼠模型或环戊并四唑诱导的惊厥小鼠模型中表现出显著的作用 (根据 Schmutz 等人, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1990, 342, 61-66)。ED50 值的范围为 1mg/kg 至 200mg/kg。

[1283] 本发明化合物的抗精神分裂症活性可以例如在苯丙胺诱导的高运动性试验中证明。阻断苯丙胺诱导的高运动性是公知的筛选抗精神分裂症活性的范例。