



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101952272 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 27

(21) 申请号 200880117819. 9

(22) 申请日 2008. 09. 25

(30) 优先权数据

60/995, 676 2007. 09. 26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 05. 26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/011124 2008. 09. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/042177 EN 2009. 04. 02

(73) 专利权人 细胞基因公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 乔治·W·穆勒 汉华·曼

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 武晶晶 郑霞

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006. 01)

A61K 31/45 (2006. 01)

A61K 31/517 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 5635517 A, 1997. 06. 03, 说明书第 1-10 栏.

B ABD EL-FATTAH et. al.. Synthesis

and screening of some quinazolinone

derivatives. 《Bulletin of the faculty of pharmacy(Cairo University)》. 1976, 第 15 卷 (第 2 期), 第 274 页 Scheme.

N. A. Jonsson et. al.. Chemical

structure and teratogenic properties II.

Synthesis and teratogenic activity in

rabbits of some derivatives of phthalimide,

isoindoline-1-one, 1,2-benzisothiazoline

-3-one-1,1-dioxide and 4(3H)-quinazoline.

《Acta Pharmaceutica Suecica》. 1972, (第 9 期), 第 435 页 Fig. 1.

审查员 郝小燕

(54) 发明名称

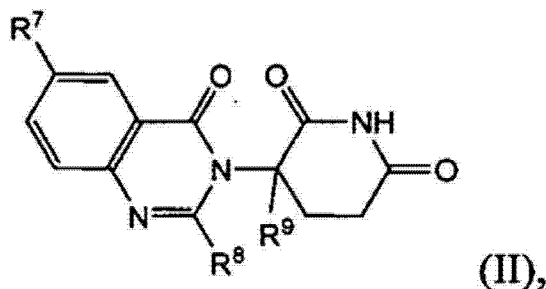
6-、7- 或 8- 取代的喹唑啉酮衍生物、含有它的组合物及其使用方法

(57) 摘要

本发明提供了喹唑啉酮化合物和其可药用盐、溶剂化物、包合物、立体异构体和前药。还公开了这些化合物的使用方法和药物组合物。

权利要求书6页 说明书67页

1. 式 (II) 的化合物：



或其可药用盐或立体异构体, 其中：

R^7 是：卤素； $-(CH_2)_nOH$ ； (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代；或

$-(CH_2)_nNHR^d$, 其中 R^d 是：

氢；

$-C(O)-(CH_2)_n-(6 \sim 10 \text{ 元芳基})$, 其中所述芳基任选用以下取代基中的一个或多个取代：卤素； $-SCF_3$ ； (C_1-C_6) 烷基, 其本身任选用一个或多个卤素取代；或 (C_1-C_6) 烷氧基, 其本身任选用一个或多个卤素取代；

$-C(O)-(C_1-C_8)$ 烷基, 其中所述烷基任选用一个或多个卤素取代；

$-C(O)-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}-\text{环烷基})$ ；

$-C(O)-(CH_2)_n-NR^eR^f$, 其中 R^e 和 R^f 每一个独立地是：

氢；

(C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代；或

6 至 10 元芳基, 任选用以下取代基中的一个或多个取代：卤素； (C_1-C_6) 烷基, 其本身任选用一个或多个卤素取代；或 (C_1-C_6) 烷氧基, 其本身任选用一个或多个卤素取代；

$-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ 烷基；或

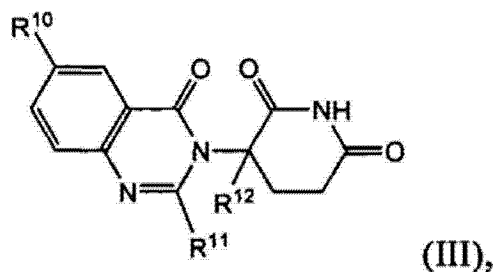
$-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(6 \sim 10 \text{ 元芳基})$ ；

R^8 是：氢；或 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代；

R^9 是：氢；和

n 是 0 或 1。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其具有式 (III) 的结构：



或其可药用盐或立体异构体, 其中：

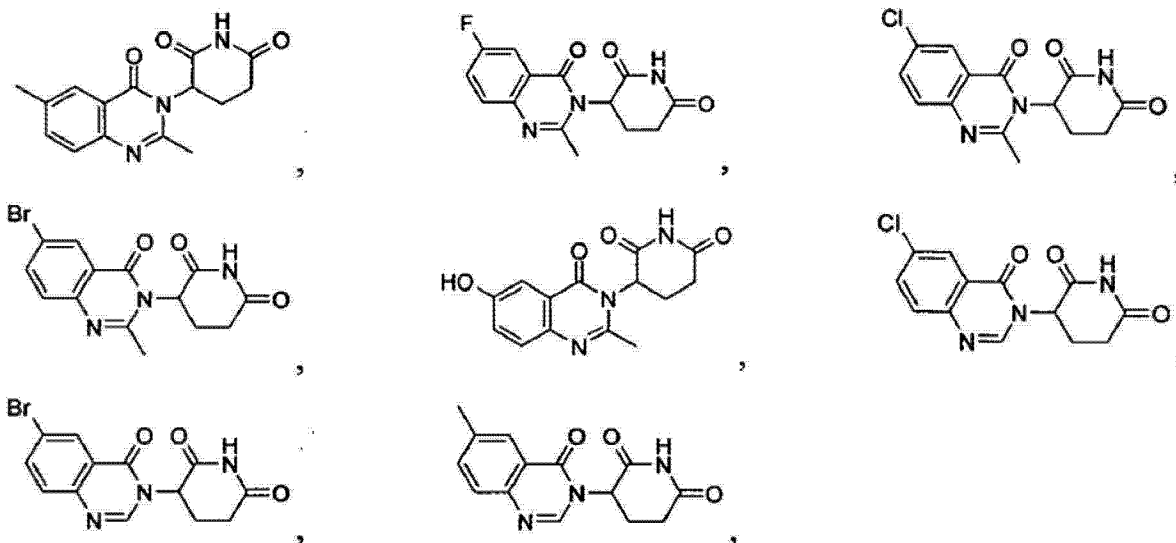
R^{10} 是：卤素； $-(CH_2)_nOH$ ；或 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代；

R^{11} 是：氢；或 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代；

R^{12} 是：氢；和

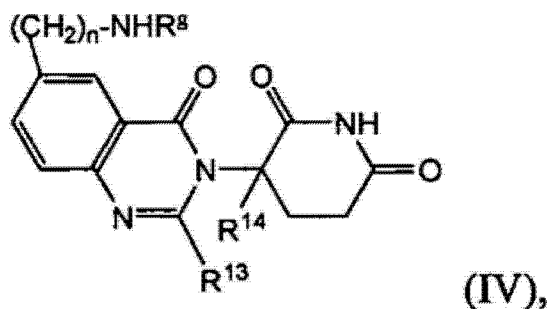
n 是 0 或 1。

3. 如权利要求 2 所述的化合物,其中 R^{10} 是卤素、甲基或羟基。
4. 如权利要求 2 所述的化合物,其中 R^{11} 是氢或甲基。
5. 如权利要求 2 所述的化合物,其是:



或其可药用盐或立体异构体。

6. 如权利要求 1 所述的化合物,其具有式 (IV) 的结构:



或其可药用盐或立体异构体,其中:

R^g 是:

氢;

$-C(=O)-(CH_2)_n-$ (6 至 10 元芳基), 其中所述芳基任选用以下取代基中的一个或多个取代: 卤素; $-SCF_3$; (C_1-C_6) 烷基, 其本身任选用一个或多个卤素取代; 或 (C_1-C_6) 烷氧基, 其本身任选用一个或多个卤素取代;

$-C(=O)-(C_1-C_8)$ 烷基, 其中所述烷基任选用一个或多个卤素取代;

$-C(=O)-(CH_2)_n-$ (C_3-C_{10} -环烷基);

$-C(=O)-(CH_2)_n-NR^hR^i$, 其中 R^h 和 R^i 每一个独立地是:

氢;

(C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代; 或

6 至 10 元芳基, 任选用以下取代基中的一个或多个取代: 卤素; (C_1-C_6) 烷基, 其本身任选用一个或多个卤素取代; 或 (C_1-C_6) 烷氧基, 其本身任选用一个或多个卤素取代;

$-C(=O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ 烷基; 或

$-C(=O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$ (6 ~ 10 元芳基);

R^{13} 是 : 氢 ; 或 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代 ;

R^{14} 是 : 氢 ; 和

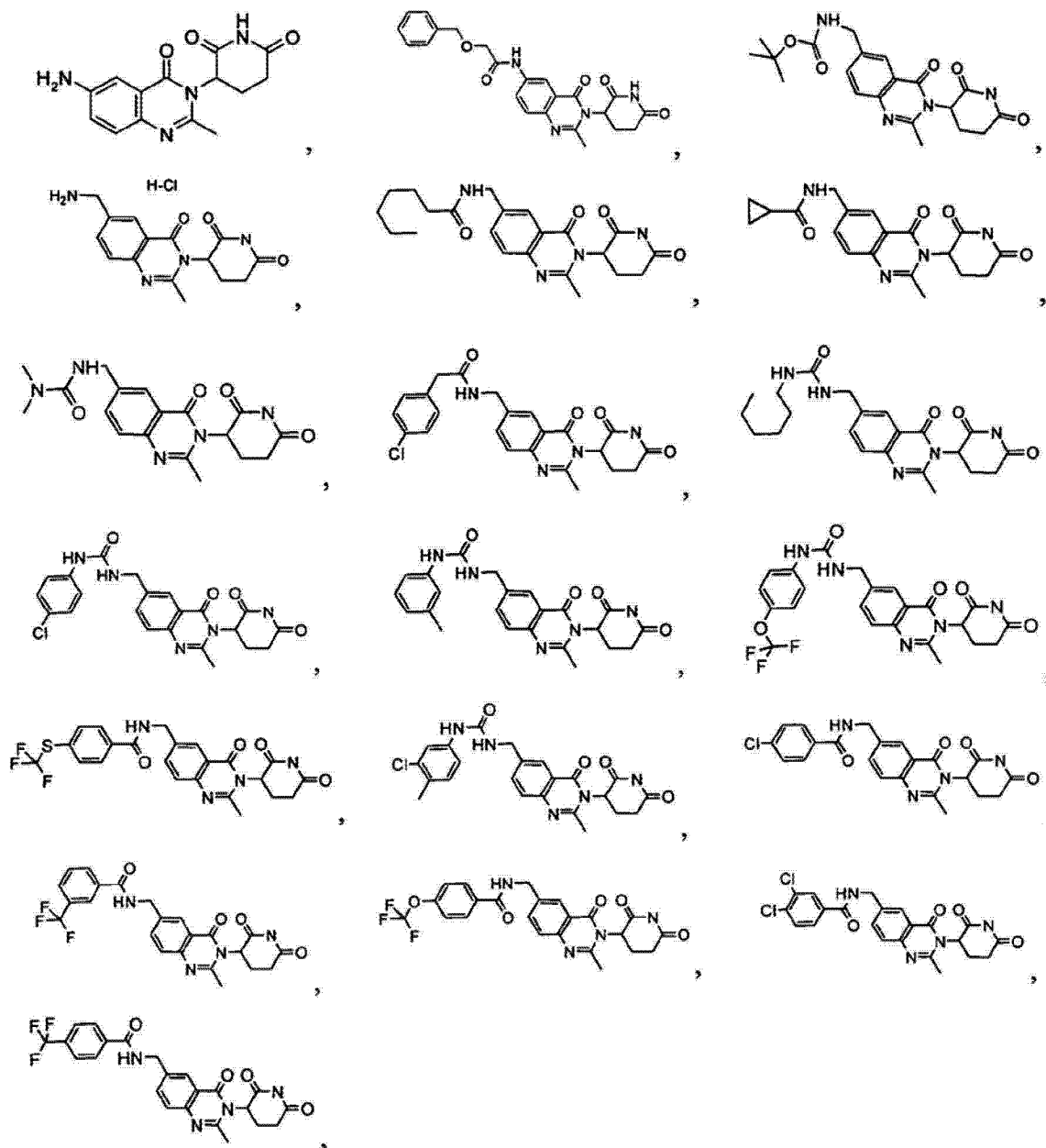
n 是 0 或 1。

7. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中 R^8 是氢。

8. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基。

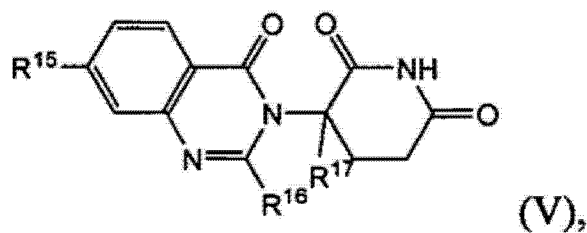
9. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)-$ 苯基, 任选用卤素和 (C_1-C_6) 烷基中的一个或多个取代。

10. 如权利要求 6 所述的化合物, 其是 :



或其可药用盐或立体异构体。

11. 式 (V) 的的化合物 :



或其可药用盐或立体异构体,其中:

R^{15} 是:卤素;(C₁-C₆) 烷基,任选用一个或多个卤素取代;或

$-(CH_2)_nNHR^j$, 其中 R^j 是:

氢;或 $-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ 烷基;

R^{16} 是:氢;或 (C₁-C₆) 烷基,任选用一个或多个卤素取代;

R^{17} 是:氢;和

n 是 0 或 1。

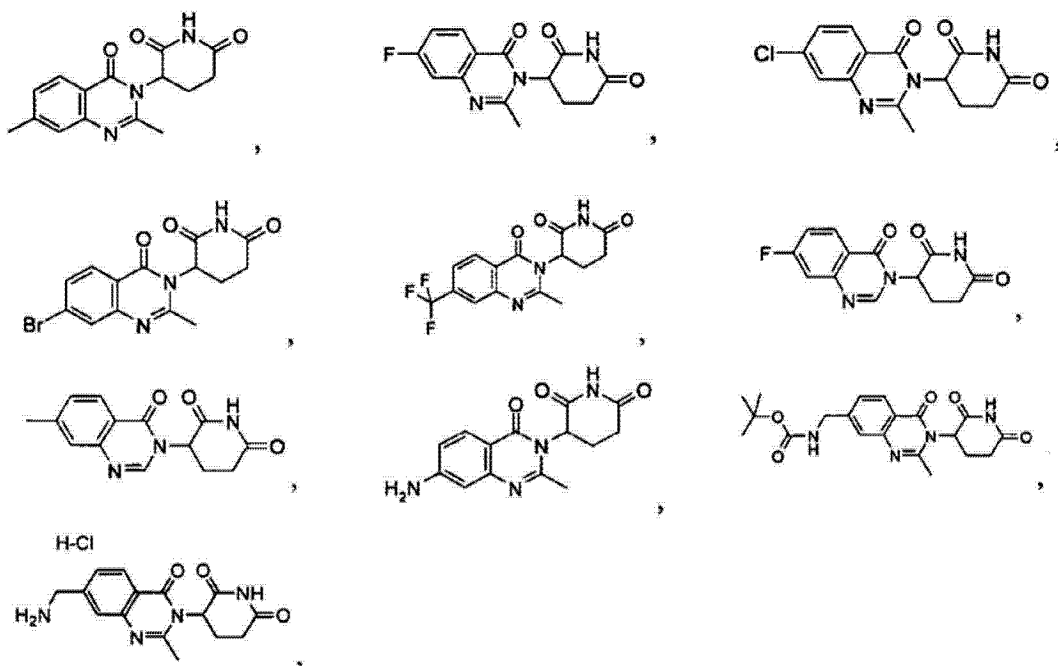
12. 如权利要求 11 所述的化合物,其中 R^{15} 是卤素或甲基。

13. 如权利要求 11 所述的化合物,其中 R^{15} 是 $-(CH_2)_nNHR^j$ 。

14. 如权利要求 13 所述的化合物,其中 R^j 是氢或 $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ 烷基。

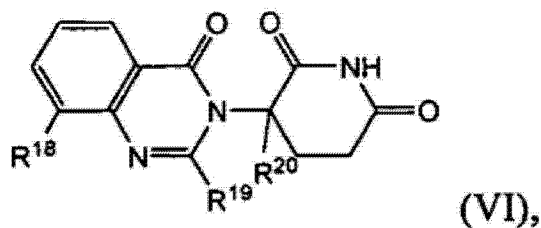
15. 如权利要求 11 所述的化合物,其中 R^{16} 是氢或甲基。

16. 如权利要求 11 所述的化合物,其是:



或其可药用盐或立体异构体。

17. 式 (VI) 的化合物:



或其可药用盐或立体异构体,其中:

R^{18} 是:卤素; $-(CH_2)_nOH$;或 (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代;

R^{19} 是:氢;或 (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代;

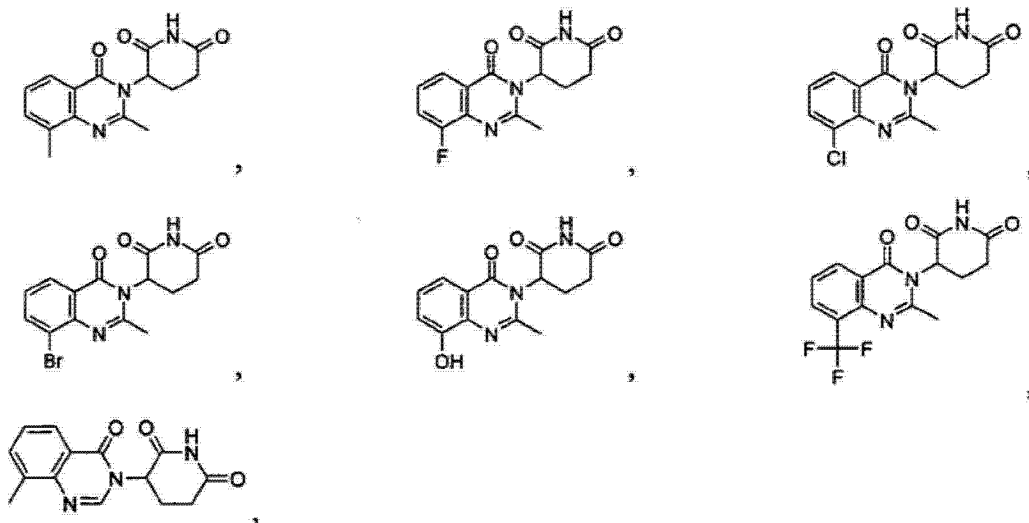
R^{20} 是:氢;和

n 是 0、1 或 2。

18. 如权利要求 17 所述的化合物,其中 R^{18} 是卤素、甲基、羟基或 $-CF_3$ 。

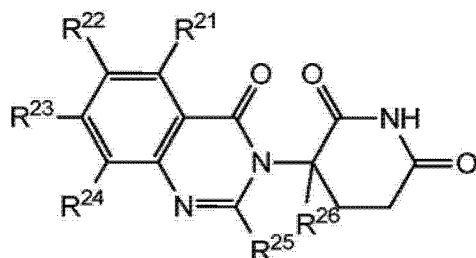
19. 如权利要求 17 所述的化合物,其中 R^{19} 是氢或甲基。

20. 如权利要求 17 所述的化合物,其是:



或其可药用盐或立体异构体。

21. 式 (VII) 的化合物:



或其可药用盐或立体异构体,其中:

R^{21} 是氢;

R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 每一个独立地是:卤素; $-(CH_2)_nOH$; (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代; (C_1-C_6) 烷氧基,任选用一个或多个卤素取代;或

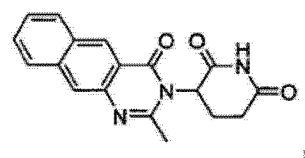
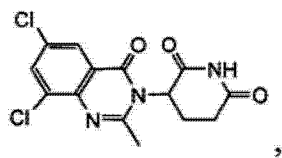
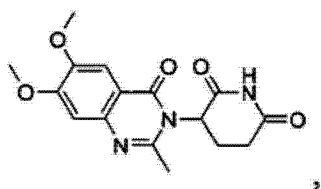
$R^{21}-R^{24}$ 中的两个一起形成 5 至 6 元环,其任选用以下取代基中的一个或多个取代:卤素; (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代;和 (C_1-C_6) 烷氧基,任选用一个或多个卤素取代;

R^{25} 是:氢;或 (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代;

R^{26} 是:氢;和

n 是 0。

22. 如权利要求 21 所述的化合物,其是:



或其可药用盐或立体异构体。

23. 药物组合物,其包含如权利要求 1、2、6、11、17 或 21 所述的化合物或其可药用盐或立体异构体。

6-、7- 或 8- 取代的喹唑啉酮衍生物、含有它的组合物及其 使用方法

1. 发明领域

[0001] 本发明涉及喹唑啉酮衍生物。本发明还公开了含有所述化合物的药物组合物和用于治疗、预防和控制各种紊乱的方法。

[0002] 2. 发明背景

[0003] 2.1 癌症和其他疾病的病理学

[0004] 癌症的主要特点在于来源于给定正常组织的异常细胞数量上的增加、这些异常细胞对临近组织的侵入、或恶性细胞向局部淋巴结和远处部位的淋巴源性或血液源性扩散（转移）。临床数据和分子生物学研究指出癌症是多阶段过程，这个过程开始于微小的肿瘤发生前的变化，这些变化在某些情况下可能发展为肿瘤。肿瘤损伤可能克隆性形成并形成增加的侵入、生长、转移和异质能力，尤其是在肿瘤细胞脱离宿主免疫监视的情况下。Roitt, I., Brostoff, J and Kale, D., Immunology, 17. 1-17. 12 (第三版, Mosby, St. Louis, Mo., 1993)。

[0005] 在医学文献中详细描述了很多种类的癌症。实例包括肺癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、乳癌、脑癌和肠癌。随着总体人口的老齡化，随着新癌症的出现、以及随着易感人群（例如感染 AIDS 的人或过度暴露于日照的人）的增长，癌症发病率持续攀升。然而，治疗癌症的选则受到限制。例如，对于血癌（例如多发性骨髓瘤），能够使用的治疗选择很少，特别是当常规化疗失效并且不能使用骨髓移植时。因此极为需要能够用于治疗癌症患者的新方法和组合物。

[0006] 许多类型的癌症与新血管形成（被称作血管生成的过程）有关。已经阐明了在肿瘤诱导的血管生成中涉及的几种机制。这些机制中最直接的机制是肿瘤细胞分泌具有血管生成特性的细胞因子。这些细胞因子的实例包括酸性和碱性成纤维细胞生长因子（a, b-FGF）、血管生成素、血管内皮生长因子（VEGF）和 TNF- α 。或者，肿瘤细胞通过生成蛋白酶并随后裂解储存某些细胞因子（如 b-FGF）的细胞外基质而释放血管生成肽。血管生成也可以通过募集炎症性细胞（特别是巨噬细胞）并随后释放血管生成细胞因子（例如 TNF- α 、b-FGF）而间接地诱导。

[0007] 各种其他疾病和紊乱也和不希望有的血管生成有关或其特点是不希望有的血管生成。例如，增强或不受调控的血管生成意味着很多疾病和医学病症，其包括但不限于眼部新生血管疾病、脉络膜新生血管疾病、视网膜新生血管疾病、虹膜发红（角新生血管）、病毒性疾病、遗传疾病、炎性疾病、过敏性疾病和自身免疫性疾病。这样的疾病和紊乱的实例包括但不限于糖尿病视网膜病、早熟性视网膜病、角膜移植排斥、新生血管性青光眼、晶体后纤维增生症、关节炎和增生性玻璃体视网膜病变。

[0008] 因此，能够控制血管生成或抑制某些细胞因子包括 TNF- α 产生的化合物可用于治疗和预防各种疾病和紊乱。

[0009] 2.2 治疗癌症的方法

[0010] 当前的癌症治疗包括根除患者体内的肿瘤细胞的手术、化疗、激素治疗和 / 或放

疗（例如参见，Stockdale, 1998, Medicine, 第 3 卷, Rubenstein 和 Federman, 编辑, 第 12 章, 第 IV 部分）。最近, 癌症治疗还包括生物治疗或免疫治疗。所有这些方法对于患者而言均具有重大缺陷。例如手术可能由于患者健康的原因而是不适当的或不被患者所接受。另外, 手术可能无法彻底去除肿瘤组织。放疗只有在肿瘤组织相对于正常组织对放射表现出更高的敏感性时才有效。放疗还经常可能引起严重的副作用。激素治疗很少作为单一治疗剂给予。虽然激素治疗可能有效, 但是经常在其他治疗去除大部分癌细胞后将其用于防止或延迟癌症的复发。生物治疗和免疫治疗数量有限而且可能产生副作用例如皮疹或肿胀、流行性感冒样症状（包括发烧、寒战和疲劳）, 消化道问题或过敏反应。

[0011] 关于化疗, 有许多种化疗剂可用于治疗癌症。大部分癌症化疗直接或间接通过抑制三磷酸脱氧核糖核苷酸前体的生物合成来抑制 DNA 合成, 从而防止 DNA 复制和并发的细胞分裂。Gilman 等人, Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 10 版. (McGrawHill, New York)。

[0012] 尽管可得到许多种化疗剂, 但是化疗有很多缺点。Stockdale, Medicine, 第 3 卷, Rubenstein 和 Federman 编辑, 第 12 章第 10 节, 1998。几乎所有化疗剂都是有毒的, 而且化疗会引起显著的、通常是危险的副作用, 包括严重的恶心、骨髓抑制和免疫抑制。另外, 即使使用化疗剂的联合, 许多肿瘤对化疗剂是耐受的或会发展出耐受性。实际上, 那些对治疗方案中使用的特定化疗剂耐受的细胞经常证明对其他药物也是耐受的, 即使那些治疗剂以与在所述特定治疗中使用的那些治疗剂不同的机制起作用。这个现象被称为多效耐药性或多药耐受性。由于药物的耐受性, 对于标准的化疗方案而言证明许多癌症是难于治愈的。

[0013] 与不希望有的血管生成有关的或其特点是不希望有的血管生成的其他疾病或病症也是难于治疗的。但是已提出某些化合物例如鱼精蛋白、肝素 (heparin) 和甾族化合物对于某些特定疾病的治疗是有益的。Taylor 等人, Nature 297 :307 (1982) ; Folkman 等人, Science 221 :719 (1983) ; 以及美国专利 5,001,116 和 4,994,443。

[0014] 仍极为需要治疗、预防和控制癌症以及其他疾病和病症, 包括用标准治疗例如手术、放疗、化疗和激素治疗难于治愈的疾病, 同时减少或避免与常规治疗有关的毒性和 / 或副作用的有效方法。

[0015] 3. 发明概述

[0016] 本发明提供了噻唑啉酮化合物和其可药用盐、溶剂化物（例如, 水合物）、前药、包合物或立体异构体。

[0017] 本发明还提供了治疗和控制各种疾病或紊乱的方法。所述方法包括给予需要这种治疗或控制或具有这种疾病或紊乱的患者治疗有效量的本发明所提供的化合物或其可药用盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体。

[0018] 本发明还提供了预防各种疾病和紊乱的方法, 所述方法包括给予需要这种预防或具有这种疾病或紊乱风险的患者预防有效量的本发明所提供的化合物或其可药用盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体。

[0019] 本发明还提供了包括本发明所提供的化合物或其可药用盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体的药物组合物、单一单位剂型、给药剂量方案和药盒。

[0020] 4. 发明详述

[0021] 在一个实施方案中, 本发明提供了噻唑啉酮化合物和其可药用盐、溶剂化物、前

药、包合物和立体异构体。

[0022] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗、控制和预防各种疾病和紊乱的方法,所述方法包括给予患者治疗或预防有效量的本发明所提供的化合物或其可药用盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体。疾病和紊乱的例子如本文所述。

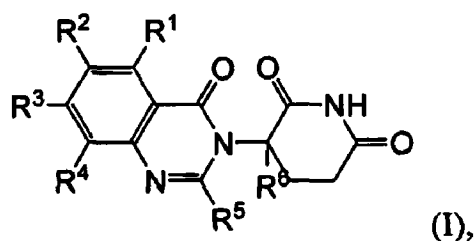
[0023] 在其他实施方案中,本发明所提供的化合物或其可药用盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体与另一种药物(“第二活性试剂”)或治疗联合施用。第二活性试剂包括小分子和大分子(例如,蛋白和抗体),本文中提供了它们的例子,以及干细胞。可以与本发明所提供的化合物联合施用的方法或治疗包括但不限于手术、输血、免疫治疗、生物治疗、放疗以及其他目前用于治疗、预防或控制本文所述的各种紊乱的非药物基治疗。

[0024] 本发明还提供了可在本文公开的方法中使用的药物组合物(例如,单一单位剂型)。在一个实施方案中,药物组合物包含本发明所提供的化合物或其可药用盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体以及任选的第二活性试剂。

[0025] 4.1 化合物

[0026] 在一个实施方案中,药物组合物和方法中使用的本发明所提供的化合物具有式(I):

[0027]



[0028] 和其可药用盐、溶剂化物和立体异构体,其中:

[0029] R^1 是氢;

[0030] 每个 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地是氢;卤素; $-(CH_2)_nOH$; (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代; (C_1-C_6) 烷氧基,任选用一个或多个卤素取代;或

[0031] $-(CH_2)_nNHR^a$, 其中 R^a 是:

[0032] 氢;

[0033] (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代;

[0034] $-(CH_2)_n-(6 \text{ 至 } 10 \text{ 元芳基})$;

[0035] $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 至 } 10 \text{ 元芳基})$ 或 $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂芳基})$, 其中所述芳基或杂芳基任选用以下取代基中的一个或多个取代:卤素; $-SCF_3$; (C_1-C_6) 烷基,所述烷基本身任选用一个或多个卤素取代;或 (C_1-C_6) 烷氧基,所述烷氧基本身任选用一个或多个卤素取代;

[0036] $-C(O)-(C_1-C_8)$ 烷基,其中所述烷基任选用一个或多个卤素取代;

[0037] $-C(O)-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}-\text{环烷基})$;

[0038] $-C(O)-(CH_2)_n-NR^bR^c$, 其中 R^b 和 R^c 每一个独立地是:

[0039] 氢;

[0040] (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代;

[0041] (C_1-C_6) 烷氧基,任选用一个或多个卤素取代;或

[0042] 6至10元芳基,任选用以下取代基中的一个或多个取代:卤素;(C₁-C₆)烷基,其本身任选用一个或多个卤素取代;或(C₁-C₆)烷氧基,其本身任选用一个或多个卤素取代;

[0043] -C(O)-(CH₂)_n-O-(C₁-C₆)烷基;或

[0044] -C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(6至10元芳基);或

[0045] R¹-R⁴中的两个一起可以形成5或6元环,任选用以下取代基中的一个或多个取代:卤素;(C₁-C₆)烷基,任选用一个或多个卤素取代;和(C₁-C₆)烷氧基,任选用一个或多个卤素取代;

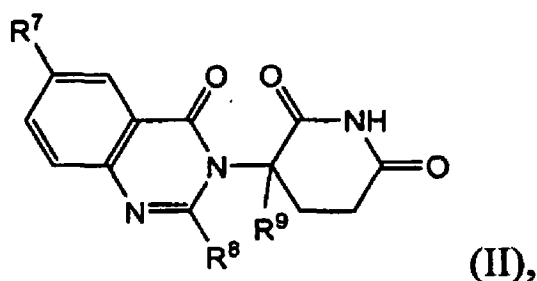
[0046] R⁵是氢;-(CH₂)_nOH;苯基;-O-(C₁-C₆)烷基;或(C₁-C₆)烷基,任选用一个或多个卤素取代;

[0047] R⁶是氢;或(C₁-C₆)烷基,任选用一个或多个卤素取代;和

[0048] n是0、1或2。

[0049] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(II)的化合物:

[0050]



[0051] 和其可药用盐、溶剂化物和立体异构体,其中:

[0052] R⁷是氢;卤素;-(CH₂)_nOH;(C₁-C₆)烷基,任选用一个或多个卤素取代;(C₁-C₆)烷氧基,任选用一个或多个卤素取代;或

[0053] -(CH₂)_nNHR^d,其中R^d是:

[0054] 氢;

[0055] (C₁-C₆)烷基,任选用一个或多个卤素取代;

[0056] -(CH₂)_n-(6至10元芳基);

[0057] -C(O)-(CH₂)_n-(6至10元芳基)或-C(O)-(CH₂)_n-(6至10元杂芳基),其中所述芳基或杂芳基任选用以下取代基中的一个或多个取代:卤素;-SCF₃;(C₁-C₆)烷基,其本身任选用一个或多个卤素取代;或(C₁-C₆)烷氧基,其本身任选用一个或多个卤素取代;

[0058] -C(O)-(C₁-C₈)烷基,其中所述烷基任选用一个或多个卤素取代;

[0059] -C(O)-(CH₂)_n-(C₃-C₁₀-环烷基);

[0060] -C(O)-(CH₂)_n-NR^eR^f,其中R^e和R^f每一个独立地是:

[0061] 氢;

[0062] (C₁-C₆)烷基,任选用一个或多个卤素取代;

[0063] (C₁-C₆)烷氧基,任选用一个或多个卤素取代;或

[0064] 6至10元芳基,任选用以下取代基中的一个或多个取代:卤素;(C₁-C₆)烷基,其本身任选用一个或多个卤素取代;或(C₁-C₆)烷氧基,其本身任选用一个或多个卤素取代;

[0065] -C(O)-(CH₂)_n-O-(C₁-C₆)烷基;或

[0066] -C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(6至10元芳基);

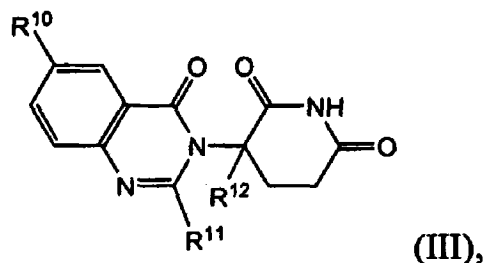
[0067] R^8 是氢 ; $-(CH_2)_nOH$; 苯基 ; $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 ; 或 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代 ;

[0068] R^9 是氢 ; 或 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代 ; 和

[0069] n 是 0、1 或 2。

[0070] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (III) 的化合物 :

[0071]



[0072] 和其可药用盐、溶剂化物和立体异构体, 其中 :

[0073] R^{10} 是氢 ; 卤素 ; $-(CH_2)_nOH$; (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代 ; 或 (C_1-C_6) 烷氧基, 任选用一个或多个卤素取代 ;

[0074] R^{11} 是氢 ; $-(CH_2)_nOH$; 苯基 ; $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 ; 或 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代 ;

[0075] R^{12} 是氢 ; 或 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代 ; 和

[0076] n 是 0、1 或 2。

[0077] 在一个实施方案中, R^{10} 是氢。在另一个实施方案中, R^{10} 是卤素。在另一个实施方案中, R^{10} 是 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中, R^{10} 是 $-(CH_2)_nOH$ 或羟基。在另一个实施方案中, R^{10} 是 (C_1-C_6) 烷氧基, 任选用一个或多个卤素取代。

[0078] 在一个实施方案中, R^{11} 是氢。在另一个实施方案中, R^{11} 是 $-(CH_2)_nOH$ 或羟基。在另一个实施方案中, R^{11} 是苯基。在另一个实施方案中, R^{11} 是 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基, 任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中, R^{11} 是 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代。

[0079] 在一个实施方案中, R^{12} 是氢。在另一个实施方案中, R^{12} 是 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代。

[0080] 在一个实施方案中, n 是 0。在另一个实施方案中, n 是 1。在另一个实施方案中, n 是 2。

[0081] 本发明所提供的化合物包括上述 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 n 的任何组合。

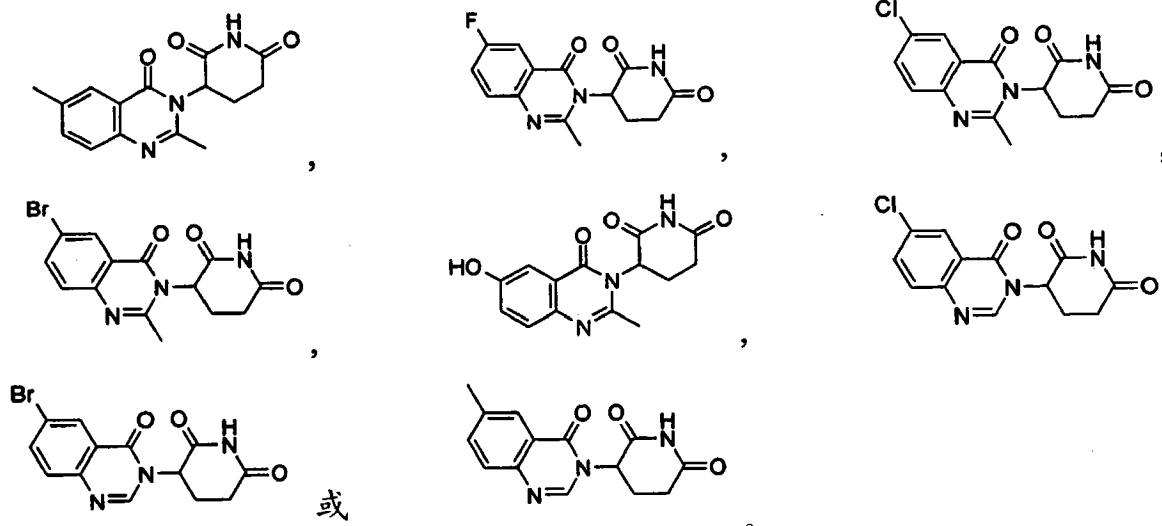
[0082] 在一个具体实施方案中, R^{10} 是卤素。在另一个实施方案中, R^{10} 是羟基。在另一个实施方案中, R^{10} 是甲基。

[0083] 在另一个具体实施方案中, R^{11} 是氢。在另一个实施方案中, R^{11} 是甲基。

[0084] 在另一个具体实施方案中, R^{12} 是氢。在另一个实施方案中, R^{12} 是甲基。

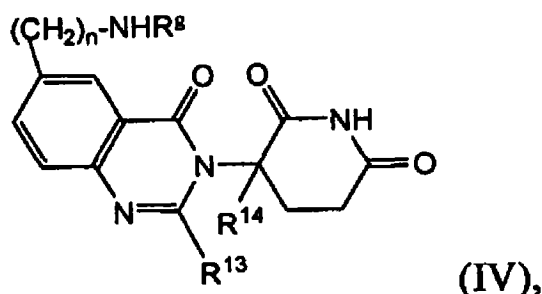
[0085] 具体化合物包括但不限于 :

[0086]



[0087] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 (IV) 的化合物：

[0088]



[0089] 和其可药用盐、溶剂化物和立体异构体，其中：

[0090] R^g 是：

[0091] 氢；

[0092] (C_1-C_6) 烷基，任选用一个或多个卤素取代；

[0093] $-(CH_2)_n-$ (6 至 10 元芳基)；

[0094] $-C(O)-(CH_2)_n-$ (6 至 10 元芳基) 或 $-C(O)-(CH_2)_n-$ (6 至 10 元杂芳基)，其中所述芳基或杂芳基任选用以下取代基中的一个或多个取代：卤素； $-SCF_3$ ； (C_1-C_6) 烷基，其本身任选用一个或多个卤素取代；或 (C_1-C_6) 烷氧基，其本身任选用一个或多个卤素取代；

[0095] $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基，其中所述烷基任选用一个或多个卤素取代；

[0096] $-C(O)-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}-\text{环烷基})$ ；

[0097] $-C(O)-(CH_2)_n-NR^hR^i$ ，其中 R^h 和 R^i 每一个独立地是：

[0098] 氢；

[0099] (C_1-C_6) 烷基，任选用一个或多个卤素取代；

[0100] (C_1-C_6) 烷氧基，任选用一个或多个卤素取代；或

[0101] 6 至 10 元芳基，任选用以下取代基中的一个或多个取代：卤素； (C_1-C_6) 烷基，其本身任选用一个或多个卤素取代；或 (C_1-C_6) 烷氧基，其本身任选用一个或多个卤素取代；

[0102] $-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ 烷基；或

[0103] $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$ (6 至 10 元芳基)；

[0104] R^{13} 是氢； $-(CH_2)_nOH$ ；苯基； $-O-(C_1-C_6)$ 烷基；或 (C_1-C_6) 烷基，任选用一个或多个卤

素取代；

[0105] R^{14} 是氢；或 (C_1-C_6) 烷基，任选用一个或多个卤素取代；和

[0106] n 是 0、1 或 2。

[0107] 在一个实施方案中， R^8 是氢。在另一个实施方案中， R^8 是 (C_1-C_6) 烷基，任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中， R^8 是 $-(CH_2)_n-$ (6 至 10 元芳基)。在另一个实施方案中， R^8 是 $-C(O)-(CH_2)_n-$ (6 至 10 元芳基) 或 $-C(O)-(CH_2)_n-$ (6 至 10 元杂芳基)，其中所述芳基或杂芳基如上所述任选被取代。在另一个实施方案中， R^8 是 $-C(O)-(C_1-C_8)$ 烷基，其中所述烷基任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中， R^8 是 $-C(O)-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}-$ 环烷基)。在另一个实施方案中， R^8 是 $-C(O)-(CH_2)_n-NR^bR^i$ ，其中 R^b 和 R^i 如上所述。在另一个实施方案中， R^8 是 $-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ 烷基。在另一个实施方案中， R^8 是 $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$ (6 至 10 元芳基)。

[0108] 在一个实施方案中， R^{13} 是氢。在另一个实施方案中， R^{13} 是 $-(CH_2)_nOH$ 或羟基。在另一个实施方案中， R^{13} 是苯基。在另一个实施方案中， R^{13} 是 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基，任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中， R^{13} 是 (C_1-C_6) 烷基，任选用一个或多个卤素取代。

[0109] 在一个实施方案中， R^{14} 是氢。在另一个实施方案中， R^{14} 是 (C_1-C_6) 烷基，任选用一个或多个卤素取代。

[0110] 在一个实施方案中， n 是 0。在另一个实施方案中， n 是 1。在另一个实施方案中， n 是 2。

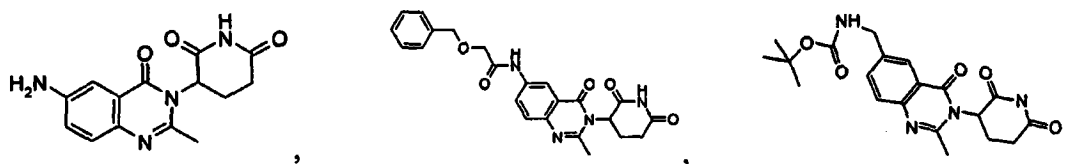
[0111] 本发明所提供的化合物包括上述 R^8 、 R^{13} 、 R^{14} 和 n 的任何组合。

[0112] 在一个具体实施方案中， R^8 是氢， n 是 0 或 1。在另一个实施方案中， R^8 是 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基。在另一个实施方案中， R^8 是 $-C(O)-$ 苯基，任选用甲基、卤素和 / 或 (C_1-C_6) 烷氧基中的一个或多个取代。

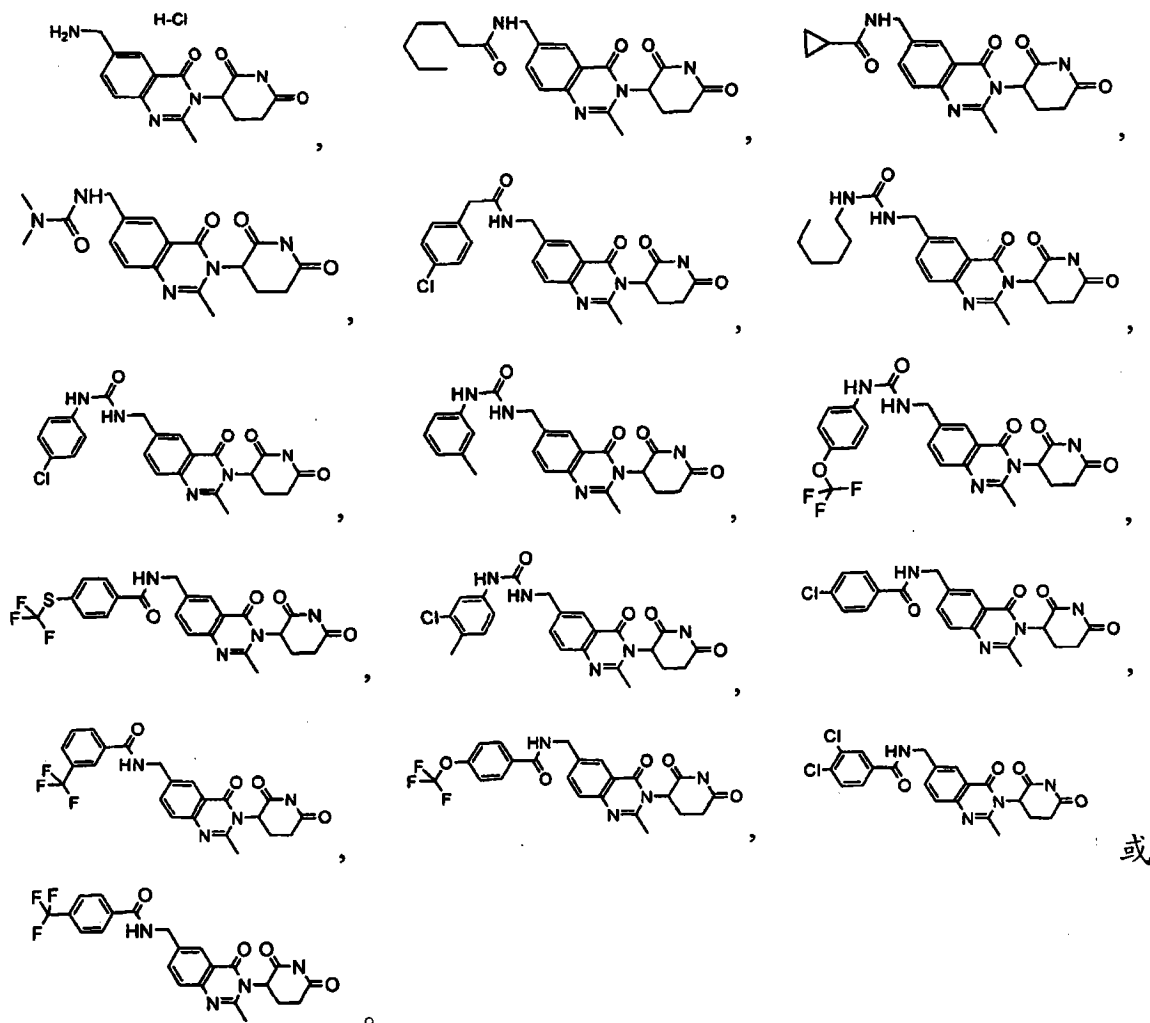
[0113] 在另一个具体实施方案中， R^{13} 是甲基。在另一个实施方案中， R^{14} 是氢。

[0114] 具体化合物包括但不限于：

[0115]

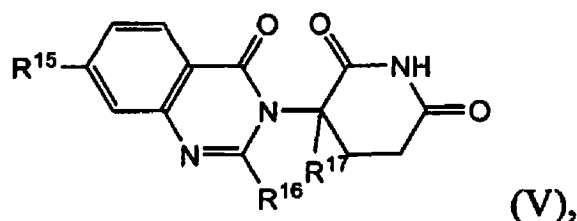


[0116]



[0117] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (V) 的化合物:

[0118]



[0119] 和其可药用盐、溶剂化物和立体异构体,其中:

[0120] R^{15} 是氢;卤素; $-(CH_2)_nOH$; (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代; (C_1-C_6) 烷氧基,任选用一个或多个卤素取代;或

[0121] $-(CH_2)_nNHR^j$, 其中 R^j 是:

[0122] 氢;

[0123] (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代;

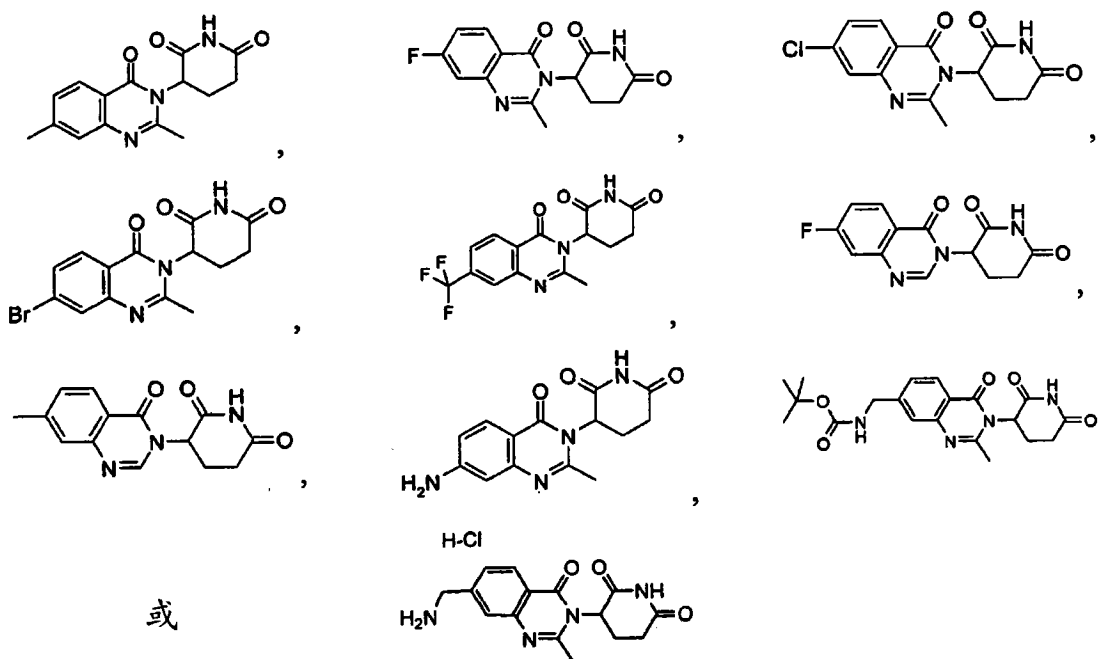
[0124] $-(CH_2)_n-(6 \text{ 至 } 10 \text{ 元芳基})$;

[0125] $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 至 } 10 \text{ 元芳基})$ 或 $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂芳基})$, 其中所述芳基或杂芳基任选用以下取代基中的一个或多个取代: 卤素; $-SCF_3$; (C_1-C_6) 烷基,其本身任选用一个或多个卤素取代;或 (C_1-C_6) 烷氧基,其本身任选用一个或多个卤素取代;

- [0126] $-C(O)-(C_1-C_8)$ 烷基, 其中所述烷基任选用一个或多个卤素取代;
- [0127] $-C(O)-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}$ 环烷基);
- [0128] $-C(O)-(CH_2)_n-NR^kR^l$, 其中 R^k 和 R^l 每一个独立地是:
- [0129] 氢;
- [0130] (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代;
- [0131] (C_1-C_6) 烷氧基, 任选用一个或多个卤素取代; 或
- [0132] 6 至 10 元芳基, 任选用以下取代基中的一个或多个取代: 卤素; (C_1-C_6) 烷基, 其本身任选用一个或多个卤素取代; 或 (C_1-C_6) 烷氧基, 其本身任选用一个或多个卤素取代;
- [0133] $-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ 烷基; 或
- [0134] $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(6 \text{ 至 } 10 \text{ 元芳基})$;
- [0135] R^{16} 是氢; $-(CH_2)_nOH$; 苯基; $-O-(C_1-C_6)$ 烷基; 或 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代;
- [0136] R^{17} 是氢; 或 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代; 和
- [0137] n 是 0、1 或 2。
- [0138] 在一个实施方案中, R^{15} 是氢。在另一个实施方案中, R^{15} 是卤素。在另一个实施方案中, R^{15} 是 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中, R^{15} 是 $-(CH_2)_nOH$ 或羟基。在另一个实施方案中, R^{15} 是 (C_1-C_6) 烷氧基, 任选用一个或多个卤素取代。
- [0139] 在一个实施方案中, R^{15} 是 $-(CH_2)_nNHR^j$ 。在一个实施方案中, 其中 R^{15} 是 $-(CH_2)_nNHR^j$, R^j 是氢。在另一个实施方案中, R^j 是 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中, R^j 是 $-(CH_2)_n-(6 \text{ 至 } 10 \text{ 元芳基})$ 。在另一个实施方案中, R^j 是 $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 至 } 10 \text{ 元芳基})$ 或 $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂芳基})$, 其中所述芳基或杂芳基如上所述任选被取代。在另一个实施方案中, R^j 是 $-C(O)-(C_1-C_8)$ 烷基, 其中所述烷基任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中, R^j 是 $-C(O)-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}$ 环烷基)。在另一个实施方案中, R^j 是 $-C(O)-(CH_2)_n-NR^kR^l$, 其中 R^k 和 R^l 如上所述。在另一个实施方案中, R^j 是 $-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ 烷基。在另一个实施方案中, R^j 是 $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(6 \text{ 至 } 10 \text{ 元芳基})$ 。
- [0140] 在一个实施方案中, R^{16} 是氢。在另一个实施方案中, R^{16} 是 $-(CH_2)_nOH$ 或羟基。在另一个实施方案中, R^{16} 是苯基。在另一个实施方案中, R^{16} 是 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基, 任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中, R^{16} 是 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代。
- [0141] 在一个实施方案中, R^{17} 是氢。在另一个实施方案中, R^{17} 是 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代。
- [0142] 在一个实施方案中, n 是 0。在另一个实施方案中, n 是 1。在另一个实施方案中, n 是 2。
- [0143] 本发明所提供的化合物包括上述 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 n 的任何组合。
- [0144] 在一个具体实施方案中, R^{15} 是甲基。在另一个实施方案中, R^{15} 是卤素。在另一个实施方案中, R^{15} 是 $-CF_3$ 。在另一个实施方案中, R^{15} 是 $-(CH_2)_nNHR^j$ 。
- [0145] 在一个具体实施方案中, 其中 R^{15} 是 $-(CH_2)_nNHR^j$, R^j 是氢, n 是 0 或 1。在另一个实施方案中, R^{15} 是 $-(CH_2)_nNHR^j$, R^j 是 $-C(O)-(O)-(C_1-C_6)$ 烷基。
- [0146] 在一个具体实施方案中, R^{16} 是氢。在另一个实施方案中, R^{16} 是甲基。在另一个具体实施方案中, R^{17} 是氢或甲基。

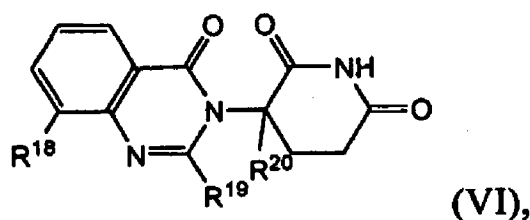
[0147] 具体化合物包括但不限于：

[0148]



[0149] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (VI) 的化合物：

[0150]



[0151] 和其可药用盐、溶剂化物和立体异构体,其中：

[0152] R^{18} 是氢；卤素； $-(CH_2)_nOH$ ； (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代； (C_1-C_6) 烷氧基,任选用一个或多个卤素取代；或

[0153] $-(CH_2)_nNHR^m$, 其中 R^m 是：

[0154] 氢；

[0155] (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代；

[0156] $-(CH_2)_n-(6 \text{ 至 } 10 \text{ 元芳基})$ ；

[0157] $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 至 } 10 \text{ 元芳基})$ 或 $-C(O)-(CH_2)_n-(6 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂芳基})$, 其中所述芳基或杂芳基任选用以下取代基中的一个或多个取代：卤素； $-SCF_3$ ； (C_1-C_6) 烷基,其本身任选用一个或多个卤素取代；或 (C_1-C_6) 烷氧基,其本身任选用一个或多个卤素取代；

[0158] $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基,其中所述烷基任选用一个或多个卤素取代；

[0159] $-C(O)-(CH_2)_n-(C_3-C_{10}-\text{环烷基})$ ；

[0160] $-C(O)-(CH_2)_n-NR^nR^o$, 其中 R^n 和 R^o 每一个独立地是：

[0161] 氢；

[0162] (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代；

[0163] (C_1-C_6) 烷氧基,任选用一个或多个卤素取代；或

[0164] 6 至 10 元芳基,任选用以下取代基中的一个或多个取代:卤素;(C₁-C₆) 烷基,其本身任选用一个或多个卤素取代;或(C₁-C₆) 烷氧基,其本身任选用一个或多个卤素取代;

[0165] -C(O)-(CH₂)_n-O-(C₁-C₆) 烷基;或

[0166] -C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(6 至 10 元芳基);

[0167] R¹⁹ 是氢;-(CH₂)_nOH;苯基;-O-(C₁-C₆) 烷基;或(C₁-C₆) 烷基,任选用一个或多个卤素取代;

[0168] R²⁰ 是氢;或(C₁-C₆) 烷基,任选用一个或多个卤素取代;和

[0169] n 是 0、1 或 2。

[0170] 在一个实施方案中,R¹⁸ 是氢。在另一个实施方案中,R¹⁸ 是卤素。在另一个实施方案中,R¹⁸ 是(C₁-C₆) 烷基,任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中,R¹⁸ 是-(CH₂)_nOH 或羟基。在另一个实施方案中,R¹⁸ 是(C₁-C₆) 烷氧基,任选用一个或多个卤素取代。

[0171] 在一个实施方案中,R¹⁸ 是-(CH₂)_nNHR^m。在一个实施方案中,其中 R¹⁸ 是-(CH₂)_nNHR^s, R^s 是氢。在另一个实施方案中,R^m 是(C₁-C₆) 烷基,任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中,R^m 是-(CH₂)_n-(6 至 10 元芳基)。在另一个实施方案中,R^m 是-C(O)-(CH₂)_n-(6 至 10 元芳基) 或-C(O)-(CH₂)_n-(6 至 10 元杂芳基),其中所述芳基或杂芳基如上所述任选被取代。在另一个实施方案中,R^s 是-C(O)-(C₁-C₆) 烷基,其中所述烷基任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中,R^m 是-C(O)-(CH₂)_n-(C₃-C₁₀-环烷基)。在另一个实施方案中,R^m 是-C(O)-(CH₂)_n-NRⁿR^o,其中 Rⁿ 和 R^o 如上所述。在另一个实施方案中,R^m 是-C(O)-(CH₂)_n-O-(C₁-C₆) 烷基。在另一个实施方案中,R^m 是-C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(6 至 10 元芳基)。

[0172] 在一个实施方案中,R¹⁹ 是氢。在另一个实施方案中,R¹⁹ 是-(CH₂)_nOH 或羟基。在另一个实施方案中,R¹⁹ 是苯基。在另一个实施方案中,R¹⁹ 是-O-(C₁-C₆) 烷基,任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中,R¹⁹ 是(C₁-C₆) 烷基,任选用一个或多个卤素取代。

[0173] 在一个实施方案中,R²⁰ 是氢。在另一个实施方案中,R²⁰ 是(C₁-C₆) 烷基,任选用一个或多个卤素取代。

[0174] 在一个实施方案中,n 是 0。在另一个实施方案中,n 是 1。在另一个实施方案中,n 是 2。

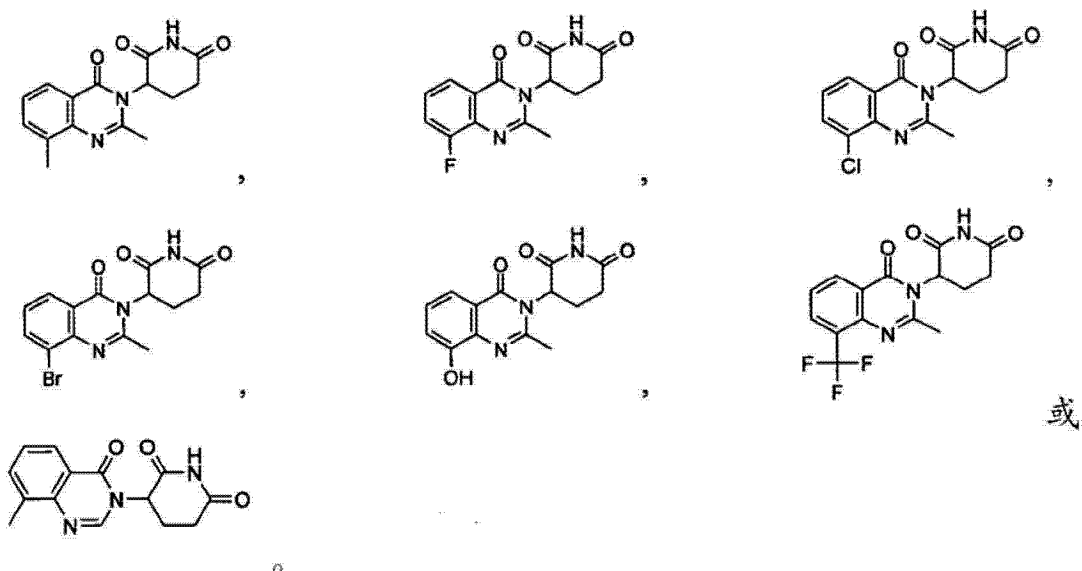
[0175] 本发明所提供的化合物包括上述 R¹⁸、R¹⁹、R²⁰ 和 n 的任何组合。

[0176] 在一个具体实施方案中,R¹⁸ 是甲基。在另一个实施方案中,R¹⁸ 是卤素。在另一个实施方案中,R¹⁸ 是羟基。在另一个实施方案中,R¹⁸ 是-CF₃。

[0177] 在一个具体实施方案中,R¹⁹ 是氢。在另一个实施方案中,R¹⁹ 是甲基。在另一个具体实施方案中,R²⁰ 是氢。

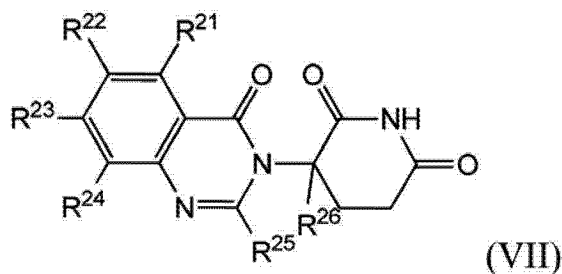
[0178] 具体化合物包括但不限于:

[0179]



[0180] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (VII) 的化合物:

[0181]



[0182] 和其可药用盐、溶剂化物和立体异构体,其中:

[0183] R^{21} 是氢;

[0184] R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 每一个独立地是卤素; $-(CH_2)_nOH$; (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代; (C_1-C_6) 烷氧基,任选用一个或多个卤素取代;或

[0185] $R^{21}-R^{24}$ 中的两个一起形成 5 至 6 元环,该环任选用以下取代基中的一个或多个取代:卤素; (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代;和 (C_1-C_6) 烷氧基,任选用一个或多个卤素取代;

[0186] R^{25} 是氢; $-(CH_2)_nOH$; 苯基; $-O-(C_1-C_6)$ 烷基;或 (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代;

[0187] R^{26} 是氢;或 (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代;和

[0188] n 是 0、1 或 2。

[0189] 在一个实施方案中, $R^{22}-R^{24}$ 中的两个是卤素。在另一个实施方案中, $R^{22}-R^{24}$ 中的两个是 (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中, $R^{22}-R^{24}$ 中的两个是 (C_1-C_6) 烷氧基,任选用一个或多个卤素取代。

[0190] 在另一个实施方案中, $R^{22}-R^{24}$ 中的一个为卤素, $R^{22}-R^{24}$ 中的另一个是 (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中, $R^{22}-R^{24}$ 中的一个为卤素, $R^{22}-R^{24}$ 中的另一个是 (C_1-C_6) 烷氧基,任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中, $R^{22}-R^{24}$ 中的一个为 (C_1-C_6) 烷氧基,任选用一个或多个卤素取代, $R^{22}-R^{24}$ 中的另一个是 (C_1-C_6) 烷基,任选用一个或多个卤素取代。

[0191] 在另一个实施方案中, R^{22} - R^{24} 中的两个一起形成 5 至 6 元环。在一个具体实施方案中, R^{22} 和 R^{23} 一起形成 5 至 6 元环。在一个具体实施方案中, R^{22} 和 R^{23} 一起形成苯基环。在另一个实施方案中, R^{22} 和 R^{23} 形成的环任选用以下取代基中的一个或多个取代: 卤素; (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代; 和 (C_1-C_6) 烷氧基, 任选用一个或多个卤素取代。

[0192] 在一个实施方案中, R^{25} 是氢。在另一个实施方案中, R^{25} 是 $-(CH_2)_nOH$ 或羟基。在另一个实施方案中, R^{25} 是苯基。在另一个实施方案中, R^{25} 是 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基, 任选用一个或多个卤素取代。在另一个实施方案中, R^{25} 是 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代。

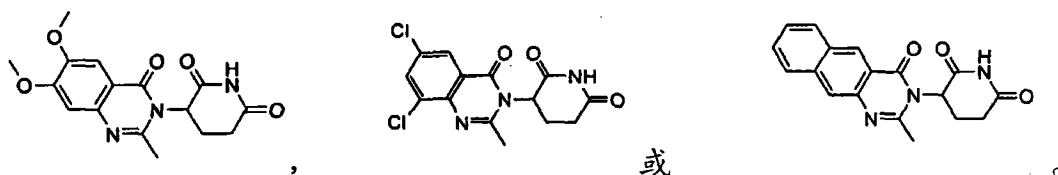
[0193] 在一个实施方案中, R^{26} 是氢。在另一个实施方案中, R^{26} 是 (C_1-C_6) 烷基, 任选用一个或多个卤素取代。

[0194] 在一个实施方案中, n 是 0。在另一个实施方案中, n 是 1。在另一个实施方案中, n 是 2。

[0195] 本发明所提供的化合物包括上述 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 和 n 的任何组合。

[0196] 具体化合物包括但不限于:

[0197]



[0198] 当在本文使用时, 除非另外指明, 术语“可药用盐”指从药物可接受的无毒酸包括无机酸和有机酸制备的盐。适合的无毒酸包括无机酸和有机酸, 例如但不限于乙酸、褐藻酸、氨基酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、葡糖酸、谷氨酸、glucorenic、半乳糖醛酸、缩水甘油酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、棕榈酸、泛酸、苯基乙酸、丙酸、磷酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。在一个实施方案中, 适合的是盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸。

[0199] 当在本文中使用时, 除非另有说明, 术语“溶剂化物”指还包含化学计量或非化学计量量的通过非共价分子间力结合的溶剂的化合物。当溶剂是水时, 溶剂化物是水合物。

[0200] 当在本文中使用时, 除非另有说明, 术语“前药”指的是可以在生物学条件(体外或体内)下水解、氧化或进行其他反应从而提供所述化合物的该化合物的衍生物。前药的实例包括但不限于包含可生物水解部分如可生物水解酰胺、可生物水解酯、可生物水解氨基甲酸酯、可生物水解碳酸酯、可生物水解酰胺和可生物水解磷酸酯类似物的化合物。前药的其他实例包括包含 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO$ 或 $-ONO_2$ 部分的化合物。前药一般可以用众所周知的方法来进行制备, 例如用 Burger's Medicinal Chemistry and DrugDiscovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff 编, 第 5 版, 1995) 和 Design of Prodrugs (H. Bundgaard 编, Elsevier, New York 1985) 中描述的方法。

[0201] 当在本文中使用时, 除非另有说明, 术语“可生物水解氨基甲酸酯”、“可生物水解碳酸酯”、“可生物水解酰胺”和“可生物水解磷酸酯”是指具有以下性质的化合物的氨基甲酸酯、碳酸酯、酰胺或磷酸酯: 1) 不干扰化合物的生物活性, 但是在体内可赋予化合物有利的性质, 例如摄取、作用持续时间或作用开始; 或 2) 没有生物活性, 但是在体内转化成生物

活性化合物。可生物水解氨基甲酸酯的实例包括但不限于包括低级烷基胺、取代的乙二胺、氨基酸、羟烷基胺、杂环和杂芳族胺以及聚醚胺的氨基甲酸酯。

[0202] 当在本文中使用时,除非另有说明,术语“立体异构体”包括所有对映异构体 / 立体异构体纯的和/或对映异构体 / 立体异构体富集的本发明所提供的化合物。

[0203] 当在本文中使用时,除非另外指明,术语“立体异构体纯的”指含有化合物的一种立体异构体并且基本上不含有该化合物的其他立体异构体的组合物。例如,具有一个手性中心的化合物立体异构体纯的组合物基本上不含有该化合物的相对的对映异构体。具有两个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物基本上不含该化合物的其他非对映体。典型的立体异构体纯的化合物包含大于约 80 重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约 20 重量%的该化合物的其他立体异构体,大于约 90 重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约 10 重量%的该化合物的其他立体异构体,大于约 95 重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约 5 重量%的该化合物的其他立体异构体,或者大于约 97 重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约 3 重量%的该化合物的其他立体异构体。

[0204] 当在本文中使用时,除非另外指明,术语“立体异构体富集的”指含有大于约 55 重量%的化合物的一种立体异构体、大于约 60 重量%的化合物的一种立体异构体,大于约 70 重量%、或者大于约 80 重量%的化合物的一种立体异构体的组合物。

[0205] 当在本文中使用时,除非另外指明,术语“对映体纯的”指具有一个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物。相似地,术语“对映体富集的”指具有一个手性中心的化合物立体异构体富集的组合物。

[0206] 当在本文中使用时,除非另外指明,术语“烷基”指具有规定碳原子数的饱和直链或支链烃。代表性的饱和直链烷基包括 - 甲基、- 乙基、- 正丙基、- 正丁基、- 正戊基和 - 正己基;饱和支链烷基包括 - 异丙基、- 仲丁基、- 异丁基、- 叔丁基、- 异戊基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、2- 甲基戊基、3- 甲基戊基、4- 甲基戊基、2- 甲基己基、3- 甲基己基、4- 甲基己基、5- 甲基己基、2,3- 二甲基丁基等。术语“烷基”还包括环烷基。

[0207] 当在本文使用时,除非另外指明,术语“环烷基”指含有 3 至 15 个碳原子并且在碳原子之间没有交替或共振双键的烷基。其可以含有 1 至 4 个环。未取代的环烷基的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和金刚烷基。环烷基可以被一个或多个取代基取代。

[0208] 当在本文使用时,术语“芳基”指含有 5 至 14 个环原子的碳环芳香环。碳环芳基的环原子都是碳原子。芳基环结构包括具有一个或多个环结构(如单 -、二 - 或三环化合物)和苯并稠环碳环部分(如 5,6,7,8- 四氢萘基)等的化合物。具体而言,芳基是单环或双环环。代表性芳基包括苯基、萘基、茚基、茚基、萘基、菲基和蒽基。

[0209] 应当注意,如果在所述结构与所给出的该结构的名称之间有差异,则所述的结构应该具有更高的权重。此外,如果没有用例如粗线或虚线指出结构或结构一部分的立体化学,则应当理解为该结构或结构的一部分包括其所有立体异构体。

[0210] 4.2 治疗、预防和控制方法

[0211] 本发明提供了使用本发明所提供的化合物或其可药用盐、溶剂化物(例如,水合物)、前药、包合物或立体异构体治疗、预防和 / 或控制各种疾病或紊乱的方法。尽管不限于特定理论,但是本发明所提供的化合物可以控制血管生成或抑制某些细胞因子的产生,

包括但不限于 TNF- α 、IL-1 β 、IL-12、IL-18、GM-CSF 和 / 或 IL-6 的产生。尽管不限于特定理论,但是本发明所提供的化合物可以刺激某些其他细胞因子包括 IL-10 的产生,并还可用作 T 细胞活化的共同刺激信号,从而提高细胞因子例如但不限于 IL-12 和 / 或 IFN- γ 的产生。此外,本发明所提供的化合物可以增强 NK 细胞的效果和抗体介导的细胞细胞毒性 (ADCC)。此外,本发明所提供的化合物可以是免疫调节性的和 / 或细胞毒性的,因此,可以用作化疗剂。因此,尽管不限于特定理论,但是本发明所提供的化合物所具有的一些或全部特性使得它们可以用于治疗、控制和 / 或预防各种疾病或紊乱。

[0212] 疾病或紊乱的例子包括但不限于癌症、与血管生成相关的疾病、疼痛 (包括但不限于复合性区域疼痛综合征 ("CRPS"))、黄斑变性 ("MD") 和相关综合征、皮肤病、肺病、石棉相关疾病、寄生性疾病、免疫缺陷疾病、CNS 紊乱、CNS 损伤、动脉硬化症和相关紊乱、不良睡眠和相关紊乱、血红蛋白病和相关紊乱 (例如,贫血病)、TNF α 相关紊乱以及其他各种疾病和紊乱。

[0213] 当在本文中使用时,除非另有说明,术语 "治疗" 指根除或改善疾病或紊乱,或与疾病或紊乱相关的一种或多种症状。在某些实施方案中,该术语指使因为给予患有这种疾病或紊乱的受试者一种或多种预防剂或治疗剂而使得疾病或紊乱的扩散或恶化最小。在一些实施方案中,该术语指在特定疾病的症状发作之后给予本发明所提供的化合物,同时给予或不给予其他额外的活性成分。

[0214] 当在本文中使用时,除非另有说明,术语 "预防" 指预防疾病或紊乱或其一种或多种症状的发作、复发或扩散。在某些实施方案中,该术语指在症状发作之前使用或给予本发明所提供的化合物来治疗,同时给予或不给予其他额外的活性化合物,特别是给予具有本发明所提供的疾病或紊乱风险的患者。该术语包括抑制或减少特定疾病的症状。尤其是,具有家族病史的患者是某些实施方案中的预防方案的候选者。此外,具有复发病史的患者也是预防的潜在候选者。在这方面,术语 "预防" 可以与术语 "预防性治疗" 交换使用。

[0215] 当在本文中使用时,除非另外指明,术语 "控制" 指预防或减慢疾病或紊乱或其一种或多种症状的发展、扩散或恶化。通常,受试者从预防剂和 / 或治疗剂获得的有益效果不能导致疾病或紊乱的治愈。在这方面,术语 "控制" 包括治疗已患有特定疾病的患者,以试图预防或使疾病的复发减少到最低。

[0216] 当在本文中使用时,除非另有说明,化合物的 "治疗有效量" 是在疾病或紊乱的治疗或控制中足以提供治疗益处,或足以延迟或最小化与疾病或紊乱相关的一种或多种症状的量。治疗有效量的化合物是指在疾病或紊乱的治疗或控制中提供治疗益处的单独或与其他治疗联合施用的治疗剂的量。术语 "治疗有效量" 可以包括改进整个治疗、降低或避免疾病或紊乱的症状或病因的量,或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0217] 当在本文中使用时,除非另有说明,化合物的 "预防有效量" 是足以防止疾病或紊乱或防止其复发的量。预防有效量的化合物是指在疾病的预防中提供预防益处的单独或与其他试剂联合施用的治疗剂的量。术语 "预防有效量" 可以包括改进整个预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0218] 癌症和癌症前期病症的例子包括但不限于 Muller 等人的美国专利 6,281,230 和 5,635,517;Zeldis 的各美国申请公开,包括 2004 年 11 月 4 公开的

2004/0220144A1(Treatment of Myelodysplastic Syndrome), 2004 年 2 月 12 日公开的 2004/0029832A1(Treatment of Various Types of Cancer), 和 2004 年 5 月 6 日公开的 2004/0087546(Treatment of Myeloproliferative Diseases) 中所述的那些。其例子还包括 2004 年 12 月 2 日公开的 W02004/103274 中所述的那些。在此引入所有这些文献的全部内容作为参考。

[0219] 癌症的具体例子包括但不限于皮肤癌症, 如黑素瘤; 淋巴结癌; 胸癌; 宫颈癌; 子宫癌; 食道癌; 肺癌; 卵巢癌; 前列腺癌; 结肠癌; 直肠癌; 口腔癌; 脑癌; 头颈癌; 咽喉癌; 睾丸癌; 肾癌; 胰癌; 骨癌; 脾癌; 肝癌; 膀胱癌; 喉癌; 鼻道癌; 和 AIDS- 相关癌症。化合物也适用于治疗血液和骨髓的癌症, 如多发性骨髓瘤、急性和慢性白血病, 例如, 成淋巴细胞性、骨髓性、淋巴细胞性和髓细胞性白血病。本发明所提供的化合物可用于治疗、预防或控制原发性或转移性肿瘤。

[0220] 其他具体癌症包括但不限于晚期恶性肿瘤、淀粉样病变、成神经细胞瘤、脑膜瘤、血管外皮细胞瘤、多发性脑转移、多形性成胶质细胞瘤、成胶质细胞瘤、脑干神经胶质瘤、不良预后恶性脑瘤、恶性神经胶质瘤、再发性恶性神经胶质瘤、退行性星形细胞瘤、退行性少突神经胶质瘤、神经内分泌肿瘤、直肠腺癌、Dukes C&D 结肠直肠癌、不可切除结肠直肠癌、转移性肝细胞癌、卡波济氏肉瘤、karo 型急性成髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、皮肤 B 细胞淋巴瘤、弥漫性巨大 B 细胞淋巴瘤、低级滤泡性淋巴瘤、转移性黑素瘤 (局部黑素瘤、包括但不限于眼部黑素瘤)、恶性间皮瘤、恶性胸膜渗出间皮瘤综合征、腹膜癌、乳头状血清癌、妇科内瘤、软组织肉瘤、硬皮病、皮肤脉管炎、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、平滑肌肉瘤、进行性骨化性纤维发育不良、激素顽固性前列腺癌、可切除的高风险软组织肉瘤、不可切除的肝细胞癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、郁积型骨髓瘤、惰性骨髓瘤、输卵管癌、非雄激素依赖型前列腺癌、雄激素依赖型 IV 期非转移性前列腺癌、非激素敏感性前列腺癌、非化疗敏感性前列腺癌、乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌、甲状腺髓样癌以及平滑肌瘤。在具体的实施方案中, 癌症是转移性的。在另一个实施方案中, 癌症是难以治愈的或对化疗或辐射抵抗性的。

[0221] 在一个实施方案中, 本发明提供了治疗、预防或控制各种形式的白血病的方法, 如慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病和急性成髓细胞白血病, 包括复发性、难治性或抵抗性白血病, 如 2006 年 2 月 9 日公开的美国公开号 2006/0030594 中所述的, 在此引入其全部内容作为参考。

[0222] 术语“白血病”指造血组织的恶性肿瘤。白血病包括但不限于慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病和急性成髓细胞白血病。白血病可以是复发性、难治性或对常规治疗抵抗性的。术语“复发”指白血病已经缓解的患者在治疗后骨髓中再次出现白血病细胞并且正常血细胞减少的情况。术语“难治性或抵抗性”指即使患者即使在密集治疗后在其骨髓中仍残留白血病细胞的情况。

[0223] 在另一个实施方案中, 本发明提供了治疗、预防或控制各种类型的淋巴瘤包括非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 的方法。术语“淋巴瘤”指在网状内皮和淋巴系统中产生的肿瘤的异质组。“NHL”指淋巴细胞在免疫系统的部位, 包括淋巴结、骨髓、脾脏、肝脏和胃肠道中恶性单克隆增殖。NHL 的例子包括但不限于套细胞淋巴瘤 (MCL)、中间分化的淋巴细胞淋巴瘤、中间淋巴细胞淋巴瘤 (ILL)、弥漫性低分化的淋巴细胞淋巴瘤 (PDL)、中心细胞性淋巴

瘤,弥漫性小裂细胞淋巴瘤(DSCCL)、滤泡性淋巴瘤和可以在显微镜下看到的任何类型的套细胞淋巴瘤(结节性、弥漫性、原始和结套区淋巴瘤)。

[0224] 与不希望有的血管生成相关或其特点是不希望有的血管生成的疾病和紊乱的例子包括但不限于炎性疾病、自身免疫性疾病、病毒性疾病、遗传疾病、过敏性疾病、细菌性疾病、眼部新生血管疾病、脉络膜新生血管疾病、视网膜新生血管疾病以及虹膜发红(角新生血管)。与不希望有的血管生成相关或其特点是不希望有的血管生成的疾病和紊乱的具体例子包括但不限于关节炎、子宫内膜异位、克罗恩氏病、心力衰竭、晚期心力衰竭、肾损伤、内毒素血症、中毒性休克综合征、骨关节炎、逆转录病毒复制、消瘦、髓膜炎、硅石诱导纤维化、石棉诱导纤维化、兽医学疾病、恶性肿瘤相关的高钙血症、中风、循环休克、牙周炎、牙龈炎、大红细胞性贫血、顽固性贫血和 5q 缺失综合征。

[0225] 疼痛的例子包括但不限于 2005 年 9 月 15 日公开的美国申请公开号 2005/0203142 中所述的那些,在此引入作为参考。疼痛的具体类型包括但不限于伤害性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛和神经性疼痛的混合疼痛、内脏痛、偏头痛、头痛和术后痛。

[0226] 伤害性疼痛的例子包括但不限于与化学或热灼伤、皮肤切伤、皮肤挫伤、骨关节炎、类风湿性关节炎、腱炎或肌盘膜痛相关的疼痛。

[0227] 神经性疼痛的例子包括但不限于 CRPS I 型、CRPS II 型、反射性交感神经营养不良(RSD)、反射性神经血管营养不良、反射性营养不良、交感维持性疼痛综合征、灼性神经痛、骨苏德克氏萎缩症、痛觉神经营养不良、肩手综合征、外伤后营养不良、三叉神经痛、疱疹后神经痛、癌相关性疼痛、幻肢痛、纤维肌痛、慢性疲乏综合征、脊髓损伤性疼痛、中枢中风后疼痛、神经根病、糖尿病性神经病、中风后疼痛、梅毒性神经病以及其他疼痛性神经病症如由于长春新碱和万珂(Velcade)诱导的疼痛。

[0228] 当在本文中使用时,术语“复合性区域疼痛综合征”、“CRPS”和“CRPS 及相关综合征”指具有以下所述的一个或多个特征的慢性疼痛疾病:疼痛,无论是自发的还是诱发的,包括异常性疼痛(对通常不痛的刺激产生疼痛应答)和痛觉过敏(对通常仅造成轻微疼痛的刺激产生夸大的应答);与刺激事件不成比例的疼痛(例如,足踩扭伤后剧痛数年);不局限于单一外周神经分布的区域性疼痛;以及与营养性皮肤变化(头发和指甲生长异常和皮肤溃疡)有关的自主失调(例如,水肿、血流改变和多汗)。

[0229] MD 和相关综合征的例子包括但不限于在 2004 年 5 月 13 日公开的美国申请公开号 2004/0091455 中所述的那些,在此引入作为参考。具体例子包括但不限于萎缩型(“干性”)MD、渗出型(“湿性”)MD、与年龄有关的黄斑病变(ARM)、脉络膜新生血管(CNVM)、视网膜色素上皮细胞脱离(PED)和视网膜色素上皮细胞(RPE)萎缩。

[0230] 皮肤病的例子包括但不限于在 2005 年 9 月 29 日公开的美国申请公开号 2005/0214328A1 中所述的那些,在此引入作为参考。具体例子包括但不限于角化病和相关症状、以表皮过度增生为特征的皮肤病或紊乱、痤疮和皱纹。

[0231] 当在本文中使用时,术语“角化病”指以存在角质层局限性过度增生为特征的任何表皮损伤,包括但不限于光化性角化病、脂溢性角化病、角化棘皮瘤、毛囊角化病(Darier 病)、内翻性毛囊角化病、掌跖角化病(PPK,掌跖肌角化病)、毛发角化病和灰泥样角化病。术语“光化性角化病”也指老年性角化病、老年角化病、老年疣、老年性扁平疣、日光性角化病、角皮病或角质瘤。术语“脂溢性角化病”也指皮脂溢性疣、老年疣或基底细胞乳头状瘤。

角化病以下列一个或多个症状为特征：暴露的表面（像脸部、手部、耳朵、颈部、腿和胸）表皮粗糙、鳞片状、红斑丘疹、小半鞘翅、小穗或小瘤，皮角样角蛋白小瘤，过度角化症，毛细血管扩张，弹性组织变性，含色素小痣，棘皮症，角化不全，角化不良症，乳头状瘤病，基底细胞色素过度沉积，细胞异型度，有丝分裂像，异常胞间粘连，密集炎症渗透和扁平细胞癌轻微传播。

[0232] 以表皮过度增生为特征的皮肤病或紊乱的例子包括但不限于任何存在表皮过度增生的病症、疾病或紊乱，包括但不限于与乳头状瘤病毒相关的感染、砷角化病、累-特二氏征、疣角化不良瘤 (WD)、毛囊多毳角栓病 (TS)、变异性红角皮病 (EKV)、胎儿鱼鳞病 (丑角样鱼鳞病)、指拐垫、表皮黑棘皮瘤、汗孔角化病、牛皮癣、鳞状表皮细胞癌、融合性网状乳头瘤 (CRP)、软垂疣、皮角、考登病 (多发性错构瘤综合征)、黑色丘疹性皮肤病 (DPN)、表皮痣综合征 (ENS)、普通鳞癣、传染性软疣、结节性痒疹和黑棘皮症 (AN)。

[0233] 肺病的例子包括但不限于在 2005 年 10 月 27 日公开的美国申请公开号 2005/0239842A1 中所述的那些，在此引入作为参考。具体例子包括肺高血压和相关紊乱。肺高血压和相关紊乱的例子包括但不限于：原发性肺高血压 (PPH)；继发性肺高血压 (SPH)；家族性 PPH；散发性 PPH；前毛细血管肺高血压；肺动脉性高血压 (PAH)；肺动脉高血压；自发性肺高血压；血栓性肺动脉病 (TPA)；致丛性肺动脉病；功能性类 I 至 IV 肺高血压；和涉及到、与其相关或继发于以下疾病的肺高血压：左心室功能障碍、二尖瓣疾病、缩窄性心包炎、主动脉瓣狭窄、心肌症、纵隔囊纤维化、肺静脉畸形引流、肺静脉闭塞病、胶原血管疾病、先天性心脏病、HIV 病毒感染、药物和毒素如氟苯丙胺、先天性心脏病、肺静脉高血压、慢性阻塞性肺病、间质性肺病、睡眠紊乱性呼吸、肺泡换气不足、慢性高原病、新生儿肺病、肺泡-毛细血管发育不良、镰状细胞病、其他凝聚病、慢性血栓性栓塞、结缔组织疾病、狼疮 (包括全身和皮肤狼疮)、血吸虫病、肉状瘤病或肺毛细血管瘤。

[0234] 石棉相关疾病的例子包括但不限于在 2005 年 5 月 12 日公开的美国申请公开号 2005/0100529 中所述的那些，在此引入作为参考。具体例子包括但不限于间皮瘤、石棉沉滞症、恶性渗出性胸膜炎、良性渗出性渗出物、胸膜斑、胸膜钙化、扩散性胸膜增厚、圆形肺不张、纤维化块和肺癌。

[0235] 寄生性疾病的例子包括但不限于在 2006 年 7 月 13 日公开的美国申请公开号 2006/0154880 中所述的那些，在此引入作为参考。寄生性疾病包括由人细胞内寄生虫例如但不限于恶性虐原虫 (*P. falciparum*)、卵形疟原虫 (*P. ovale*)、间日疟原虫 (*P. vivax*)、三日疟原虫 (*P. malariae*)、*L. donovani*、婴儿利什曼原虫 (*L. infantum*)、埃塞俄比亚利什曼原虫 (*L. aethiopica*)、硕大利什曼原虫 (*L. major*)、热带利什曼原虫 (*L. tropica*)、墨西哥利什曼原虫 (*L. mexicana*)、巴西利什曼原虫 (*L. braziliensis*)、人刚地弓形虫 (*T. Gondii*)、仓鼠巴贝斯虫 (*B. microti*)、分歧巴贝斯虫 (*B. divergens*)、*B. coli*、小隐孢子虫 (*C. parvum*)、环孢子虫 (*C. cayetanensis*)、痢疾阿米巴 (*E. histolytica*)、*I. belli*、曼氏血吸虫 (*S. mansoni*)、埃及血吸虫 (*S. haematobium*)、锥虫 (*Trypanosoma* sp.)、弓形虫 (*Toxoplasma* sp.) 和蟠尾丝虫 (*O. volvulus*) 引起的疾病和紊乱。也包括由非人细胞内寄生虫例如但不限于牛巴贝斯虫 (*Babesia bovis*)、犬巴贝斯虫 (*Babesia canis*)、*Babesia gibsoni*、*Besnoitia darlingi*、猫胞簇虫 (*Cytosporidium felis*)、艾美耳球虫 (*Eimeria* sp.)、*Hammondia* sp. 和泰勒原虫 (*Theileria* sp.) 引起的其他疾病和紊乱。具体例

子包括但不限于疟疾、巴贝西虫病、锥虫病、利什曼病、弓形体病、脑膜脑炎、角膜炎、变形虫病、贾第鞭毛虫病、隐孢子虫病、等孢球虫病、圆孢球虫病、微孢子虫病、蛔虫病、鞭虫病、钩虫病、粪类圆线虫病、弓蛔线虫病、旋毛虫病、淋巴丝虫病、盘尾丝虫病、丝虫病、血吸虫病和动物血吸虫引起的皮炎。

[0236] 免疫缺陷疾病的例子包括但不限于 2006 年 8 月 24 日提交的美国申请公开号 2006/0188475 中所述的那些。具体例子包括但不限于腺苷脱氨酶缺乏、正常或上升的 Ig 的抗体缺乏、共济失调毛细血管扩张症 (ataxia-telangiectasia)、裸淋巴细胞综合征、普通易变免疫缺陷、高 γ -IgM 的 Ig 缺失、Ig 重链缺失、IgA 缺乏、胸腺瘤的免疫缺陷、网状组织发育不全、Nezelof 综合征、选择性 IgG 亚类缺乏、婴儿暂时性低丙种球蛋白血症、Wiscott-Aldrich 综合征、X-连锁无丙种球蛋白血症、X-连锁严重性联合免疫缺陷。

[0237] CNS 紊乱的例子包括但不限于在 2005 年 6 月 30 日公开的美国申请公开号 2005/0143344 中所述的那些,在此引入它们作为参考。具体例子包括但不限于肌萎缩性侧索硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、多发性硬化症、其他神经免疫疾病如妥瑞氏症、谵妄、或在短时间内发生的意识紊乱、健忘症或在无其他中枢神经系统损害下发生的离散性记忆损伤。

[0238] CNS 损伤和相关综合征的例子包括但不限于在 2006 年 6 月 8 日公开的美国申请公开号 2006/0122228 中所述的那些,在此引入作为参考。具体例子包括但不限于 CNS 损伤/损害和相关综合征,包括但不限于原发性脑损伤、继发性脑损伤、创伤性脑损伤、局部脑损伤、弥漫性轴索损伤、头部损伤、震荡、震荡后综合征、大脑挫伤和破口、硬脑膜下血肿、表皮血肿、创伤后癫痫症、慢性植物状态、完全 SCI、不完全 SCI、急性 SCI、亚急性 SCI、慢性 SCI、中央脊髓综合征、Brown-Sequard 综合征、前脊髓综合征、脊髓圆锥综合征、马尾综合征、神经性休克、脊髓性休克、认识水平变化、头痛、恶心、呕吐、记忆损失、头昏眼花、复视、视力模糊、情绪不稳定、睡眠障碍、易怒、不能集中、神经过敏、行为损伤、认知缺失和癫痫。

[0239] 其他疾病或紊乱包括但不限于病毒性、遗传性、过敏性和自身免疫性疾病。具体例子包括但不限于 HIV、肝炎、成人呼吸性窘迫综合征、骨吸收疾病、慢性肺部炎性疾病、皮炎、囊性纤维化病、感染性休克、脓毒症、内毒素性休克、血液动力学休克、脓毒症综合征、预后缺血再灌注损伤、脑膜炎、牛皮癣、纤维变性疾病、恶病质、移植物抗宿主疾病、移植排斥、自体免疫疾病、类风湿性脊椎炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、炎性肠病、多发性硬化症、全身性红斑狼疮、麻疯病中的 ENL、辐射损伤、癌症、哮喘或高含氧肺泡损伤。

[0240] 动脉硬化症和相关病症的例子包括但不限于在 2002 年 5 月 9 日公开的美国申请公开号 2002/0054899 中所述的那些,在此引入作为参考。具体例子包括但不限于涉及到动脉硬化症的所有病症形式,包括血管干预如血管成形术、血管内支架、动脉粥样物质切除和移植后的再狭窄。本发明包括血管干预的所有形式,包括心血管和肾系统的疾病,例如但不限于肾血管成形术、经皮冠状动脉介入 (PCI)、经皮腔内冠状动脉血管成形术 (PTCA)、颈内动脉经皮血管成形术 (PTA)、冠脉旁路移植、支架干预的血管成形术、髂骨的外周血管经皮介入、股骨或腿弯部动脉和使用浸渍人造移植物的手术干预。下表提供可能需要治疗的主要全身动脉,本发明包括所有这些:

[0241]

动脉	供应的体区
腋窝动脉	肩和腋窝
臂动脉	上臂
头臂动脉	头、颈和臂
腹腔动脉	分成左胃、脾和肝动脉
颈总动脉	颈
髂总动脉	分成外髂动脉和内髂动脉
冠状动脉	心
深股骨动脉	大腿
手指动脉	指
足背动脉	足
外颈动脉	颈和外头区
外髂动脉	髂骨动脉
股骨动脉	大腿
胃动脉	胃
肝动脉	肝、胆囊、胰腺和十二指肠
肠系膜下动脉	降结肠、直肠和盆壁
内颈动脉	颈和内头区
内髂动脉	直肠、膀胱、外生殖器、臀部肌肉、子宫和阴道
左胃动脉	食道和胃
中骶骨动脉	骶骨
卵巢动脉	卵巢
掌弓动脉	手
腓骨动脉	小腿
腿弯部动脉	膝
后胫骨动脉	小腿
肺动脉	肺
桡动脉	前臂
肾动脉	肾
脾动脉	胃、胰腺和脾
锁骨下动脉	肩
肠系膜上动脉	胰腺、小肠、升结肠和横结肠
睾丸动脉	睾丸
尺骨动脉	前臂

[0242] 不良睡眠和相关综合征的例子包括但不限于在 2005 年 10 月 6 日公开的美国申请公开号 2005/0222209A1 中所述的那些,在此引入作为参考。具体例子包括但不限于打鼾、睡眠呼吸暂停、失眠症、嗜眠发作、不宁腿综合征、夜惊、梦游和睡眠进食以及与慢性神经性或炎症病症相关的不良睡眠。慢性神经性或炎症病症包括但不限于复杂性区域疼痛综合征、慢性下背痛、肌肉骨骼疼痛、关节炎、神经线病变、与癌症相关的疼痛、纤维肌痛、慢性疲

劳综合症、内脏痛、膀胱痛、慢性胰腺炎、神经病（糖尿病性、疱疹后、创伤性或炎性）和神经退行性疾病，如帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、亨廷顿舞蹈病、运动徐缓；肌肉强直；帕金森震颤；帕金森步态；运动冻结；抑郁症；长期记忆缺失，Rubinstein-Taybi 综合症 (RTS)；痴呆症；姿势不稳定；运动机能减退性障碍；synuclein 障碍；多系统萎缩；纹状体黑质变性；橄榄体脑桥小脑萎缩；Shy-Drager 综合征；具有帕金森病特征的运动神经元病；Lewy 小体痴呆症； τ (Tau) 病理学障碍；进行性核上麻痹；皮质基底变性；额颞性痴呆症；淀粉样蛋白病变性疾病；中等认识缺失；伴有帕金森综合症的阿尔茨海默病；威尔逊 (Wilson) 病；Hallervorden-Spatz 病；Chediak-Hagashi 病；SCA-3 脊髓小脑性共济失调；X- 遗传性 (linked) 张力障碍性帕金森病；朊病毒疾病；运动过度性障碍；舞蹈症；颤搐；张力障碍性震颤；肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)；CNS 创伤及肌阵挛。

[0243] 血红蛋白病和相关紊乱的例子包括但不限于在 2005 年 6 月 30 日公开的美国申请公开号 2005/0143420A1 中所述的那些，在此引入作为参考。具体例子包括但不限于血红蛋白病、镰刀型细胞贫血病和与 CD34⁺ 细胞分化相关的任何其他紊乱。

[0244] TNF α 相关紊乱的例子包括但不限于在 WO 98/03502 和 WO 98/54170 中所述的那些，在此引入它们的全部内容作为参考。具体例子包括但不限于：内毒素休克或中毒性休克综合征；恶病质；成人呼吸性窘迫综合征；骨吸收疾病如关节炎；血钙过多；移植物抗宿主反应；脑疟疾；炎症；肿瘤生长；慢性肺部炎性疾病；再灌注损伤；心肌梗塞；中风；循环性休克；类风湿性关节炎；克罗恩氏病；HIV 感染和 AIDS；其他相关紊乱，如类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、银屑病关节炎和其他关节炎病症、脓毒性休克、脓毒症、内毒素休克、移植物抗宿主疾病、萎缩病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、多发性硬化症、全身性红斑狼疮、麻疯病中的 ENL、HIV、AIDS 和 AIDS 中的机会感染；紊乱，如脓毒性休克、脓毒症、内毒素休克、血液动力学休克和脓毒症综合征、预后缺血再灌注损伤、疟疾、分枝杆菌感染、脑膜炎、牛皮癣、充血性心力衰竭、纤维变性疾病、恶病质、移植排斥、致瘤或癌症性病症、哮喘、自身免疫性疾病、辐射损伤和高含氧损伤；病毒性感染，如疱疹病毒引起的感染；病毒性结膜炎；或遗传性过敏性皮炎。

[0245] 在其他实施方案中，还包括本发明所提供的化合物在各种免疫应用中的用途，尤其是作为疫苗助剂，特别是抗癌疫苗助剂，如在 2007 年 3 月 1 日公开的美国申请公开号 2007/0048327 中所述的，在此引入其全部内容作为参考。这些实施方案还涉及本发明所提供的化合物与疫苗联用以治疗或预防癌症或传染性疾病的用途，以及免疫调节性化合物的其他各种用途，如使过敏性反应减少或脱敏。

[0246] 本发明所提供的化合物或其可药用盐、溶剂化物、包合物、立体异构体或前药的剂量随各种因素变化，如待治疗、预防或控制的特定指征；患者的年龄和病情；和使用的第二活性试剂的量。通常，本发明所提供的化合物或其可药用盐、溶剂化物、包合物、立体异构体或前药的用量可以为约 0.1mg 至约 500mg/天，并可以常规方式调节（例如，在治疗、预防或控制周期的每天给予相同量）、循环调节（例如，一周给予，一周停止）、或随着治疗、预防或控制的过程增加或降低。在其他实施方案中，剂量可以为约 1mg 至约 300mg，约 0.1mg 至约 150mg，约 1mg 至约 200mg，约 10mg 至约 100mg，约 0.1mg 至约 50mg，约 1mg 至约 50mg，约 10mg 至约 50mg，约 20mg 至约 30mg，或约 1mg 至约 20mg。

[0247] 4.3 第二活性试剂

[0248] 在本发明所提供的方法和组合物中可将本发明所提供的化合物或其可药用盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体和其他药理学上的活性化合物（“第二活性试剂”）联合使用。在特定类型的疾病或紊乱以及与疾病或紊乱相关的病症和症状的治疗中某些联合可发挥协同作用。本发明所提供的化合物或其可药用盐、溶剂化物、包合物、立体异构体或前药还可以减轻与某些第二活性试剂有关的副作用，反之亦然。

[0249] 在本发明所提供的方法和组合物中可将一种或多种第二活性成分或活性试剂和本发明的化合物一起使用。第二活性试剂可以是高分子（例如蛋白质）或小分子（例如合成的无机、有机金属或有机分子）。

[0250] 高分子活性成分的实例包括但不限于：造血生长因子、细胞因子、和单克隆和多克隆抗体。活性成分的具体例子是抗-CD40 单克隆抗体（例如，SGN-40）；组蛋白去乙酰基酶抑制剂（例如，SAHA 和 LAQ 824）；热休克蛋白-90 抑制剂（例如，17-AAG）；类胰岛素生长因子-1 受体激酶抑制剂；血管下皮生长因子受体激酶抑制剂（例如，PTK787）；类胰岛素生长因子受体抑制剂；溶血磷脂酸酰基转移酶抑制剂；I κ B 激酶抑制剂；p38MAPK 抑制剂；EGFR 抑制剂（例如，吉非替尼和埃洛替尼 HCl）；HER-2 抗体（例如，曲妥珠单抗（**Herceptin[®]**）和帕妥珠单抗（**Omnitarg[™]**））；VEGFR 抗体（例如，贝伐单抗（**Avastin[™]**））；VEGFR 抑制剂（例如，f1k-1 特异性激酶抑制剂，SU5416 和 ptk787/zk222584）；P13K 抑制剂（例如，渥曼青霉素）；C-Met 抑制剂（例如，PHA-665752）；单克隆抗体（例如，利妥昔单抗（**Rituxan[®]**），托西莫单抗（**Bexxar[®]**），依决洛单抗（**Panorex[®]**）和 G250）；和抗-TNF- α 抗体。小分子活性成分的例子包括但不限于抗癌剂和抗生素（例如，克拉霉素）。

[0251] 可与本发明所提供的化合物组合的具体第二种活性化合物随待治疗、预防或控制的具体症状变化。

[0252] 例如，为治疗、预防或控制癌症，第二活性试剂包括但不限于：司马沙尼、环胞霉素、依那西普、强力霉素、硼替佐米、阿西维辛、阿柔比星、盐酸阿考达唑、阿克罗宁、阿多来新、阿地白介素、六甲蜜胺、安波霉素、醋酸阿美萸醌、安吡啶、阿那曲唑、安曲霉素、天门冬酰胺酶、曲林菌素、阿扎胞苷、阿扎替派、阿佐霉素、巴马司他、苯佐替派、比卡鲁胺、盐酸比生群、二甲磺酸双奈法德、比折来新、硫酸博来霉素、布喹那钠、溴匹立明、白消安、放线菌素 C、卡普唑酮、卡醋胺、卡贝替姆、卡铂、卡莫斯汀、盐酸卡柔比星、卡折来新、西地芬戈、塞来昔布、苯丁酸氮芥、西罗霉素、顺铂、克拉屈滨、甲磺酸克雷斯托、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素 D、盐酸柔红霉素、地西他滨、右奥马铂、地扎胍宁、甲磺酸地扎胍宁、地吡醌、多西他赛、多柔比星、盐酸多柔比星、屈洛昔芬、柠檬酸屈洛昔芬、丙酸屈他雄酮、偶氮霉素、依达曲沙、盐酸依氟鸟氨酸、依沙芦星、恩洛铂、恩普氨酯、依匹哌啶、盐酸表柔比星、厄布洛唑、盐酸依索比星、雌莫司汀、磷酸钠雌莫司汀、依他硝唑、依托泊苷、磷酸依托泊苷、氯苯乙噻胺、盐酸法屈唑、法扎拉滨、芬维 A 胺、氟尿苷、磷酸 氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟西他滨、磷喹酮、福司曲星钠、吉西他滨、盐酸吉西他滨、羟基脲、盐酸伊达比星、异环磷酰胺、伊莫福新、异丙铂、依立替康、盐酸依立替康、醋酸兰瑞肽、来曲唑、醋酸亮丙瑞林、盐酸利阿唑、洛美曲索钠、洛莫司汀、盐酸洛索萸醌、马索罗酚、美登素、盐酸氮芥、醋酸甲地孕酮、醋酸甲烯雌醇、美法仑、美诺立尔、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤钠、美替拉酮、美妥替哌、米丁度胺、米托卡星、丝裂红素、米托洁林、丝裂马菌素、丝裂霉素、米托司培、米托坦、盐酸米托萸醌、

麦考酚酸、诺考达唑、诺加霉素、奥沙利铂、奥昔舒仑、紫杉醇、培门冬酶、佩里霉素、奈莫司汀、硫酸派来霉素、培磷酰胺、哌泊溴烷、哌泊舒凡、盐酸吡罗蒽醌、普卡霉素、普洛美坦、吡非姆钠、紫菜霉素、泼尼莫司汀、盐酸丙卡巴肼、嘌呤霉素、盐酸嘌呤霉素、吡唑呋喃菌素、利波腺苷、沙芬戈、盐酸沙芬戈、司莫司汀、辛曲秦、磷乙酰天冬氨酸钠 (Sparfosatesodium)、司帕霉素、盐酸锗螺胺、螺莫司汀、螺铂、链黑菌素、链佐星、磺氯苯脲、他利霉素、替可加兰钠 (tecogalan Sodium)、多西他赛、替加氟、盐酸替洛蒽醌、替莫泊芬、替尼泊苷、替罗昔隆、鞣内酯、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤、塞替派、噻唑呋啉、替拉扎明、柠檬酸托瑞米芬、醋酸曲托龙、磷酸曲西立滨、三甲曲沙、葡糖醛酸三甲曲沙、曲普瑞林、盐酸妥布氯唑、乌拉莫司汀、乌瑞替派、伐普肽、维替泊芬、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、长春地辛、硫酸长春地辛、硫酸长春匹定、硫酸长春甘酯、硫酸环氧长春碱、酒石酸长春瑞滨、硫酸长春罗定、硫酸长春利定、伏氯唑、折尼铂、净司他丁、盐酸佐柔比星。

[0253] 其他第二活性试剂包括但不限于:20-epi-1,25 二羟基维生素 D₃、5- 乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯;adecypenol;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK 拮抗剂;六甲蜜胺;阿雌莫司汀;2,4 二氯苯氧乙酸 (amidox);阿米福汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂 D;拮抗剂 G;安雷利克斯;抗背部化形态发生蛋白 -1;抗雄激素,前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮类;反义寡核苷酸;阿非迪霉素甘氨酸盐;细胞凋亡基因调节剂;细胞凋亡调整剂;无嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨基酶;asulacrine;阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin 1;axinastatin 2;axinastatin 3;阿扎司琼;阿扎霉素;氮胸腺嘧啶;浆果赤霉素 III 衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL 拮抗剂;苯并二氢扑酚;苯甲酰基星型包菌素; β 内酰胺衍生物; β -alethine; β -克拉霉素 (β -clamycin)B;桦木酸;bFGF 抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双氮丙啶基精胺;双奈法德;bistratene A;比折来新;breflate;溴匹立明;布度钛;丁基亚砷胺;卡泊三醇;钙磷酸蛋白 C;喜树碱衍生物;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧酰胺三唑;CaRest M3;CARN 700;源自软骨的抑制剂;卡折来新;干酪素激酶抑制剂 (ICOS);栗树精胺;天蚕抗菌肽 B;西曲瑞克;chlorIns;氯喹啉磺胺药物;西卡前列素;顺式吡啶;克拉屈滨;克罗米芬类似物;克霉唑;collismycin A;collismycin B;康布瑞塔卡汀 A4;康布瑞塔卡汀类似物;conagenin;crambescidin 816;克立那托;自念珠藻环肽 8;自念珠藻环肽 A 衍生物;curacin A;环戊蒽醌;cycloplatam;cypemycin;阿糖胞苷烷磷酸酯 (ocfosfate);细胞溶解因子;cytostatin;达昔单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素 B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吡啶;代代宁 B;didox;二乙基去甲精胺;二氢-5- 氮杂胞啶;二氢紫杉醇,9-;dioxamycin;二苯基螺莫司汀;多西他赛;二十二烷醇;多拉司琼;去氧氟尿苷;多柔比星;屈洛昔芬;屈大麻酚;倍癌霉素 SA;依布硒啉;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯;乙噻替氟;表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;依托泊苷磷酸盐;依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;芬维 A 胺;非格司亭;非那雄胺;夫拉平度 (flavopiridol);氟卓斯汀;fluasterone;氟达拉滨;盐酸氟代柔红霉素;福酚美克;福美斯坦;福司曲星;福莫司汀;德吡啶钆;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;白明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;heregulin;六甲撑二乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;伊马替尼 (Gleevec[®]);咪喹莫

特;免疫刺激肽;类胰岛素生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白介素;碘苄胍;碘代多柔比星;药薯,4-;伊罗普拉;伊索拉定;isobengazole;isohomohalicondrin B;伊他司琼;j asplakinolide;kahalalide F;层状素-N三醋酸盐;兰瑞肽;leinamycin;来格司亭;硫酸蘑菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因素;白细胞 α 干扰素;亮丙瑞林+雌激素+黄体酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性多胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索蒽醌;洛索立宾;勒托替康;德卞淋膦;lysofylline;溶解肽;美坦辛;制甘糖酶素A;马立马司他;马索罗酚;maspin;基因溶解因子抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;麦尔巴隆;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;米托胍脞;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托蒽胺;mitotoxin 纤维原细胞生长因子-皂草素(saporin);米托蒽醌;莫法罗汀;莫拉司亭;Erbitux,人绒毛促性腺激素;单磷酸基油脂A+乳酸分支杆菌细胞壁sk;莫哐达醇;氮芥抗癌剂;印度洋海绵B;分枝杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰基地那林;N-替代苯甲脒;那法瑞林;nagrestip;纳洛酮+戊唑辛;napavin;naphterpin;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;里奴内酰胺;nisamycin;氮氧化物调节剂;硝基氧抗氧化物nitrullyn;oblimersen (**Genasense[®]**);O⁶-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥纳司酮;恩丹西酮;恩丹西酮;oracin;口服细胞因子诱导剂;奥沙利铂;奥沙特隆;奥沙利铂;oxaunomycin;紫杉醇;紫杉醇类似物;紫杉醇衍生物;palauamine;棕榈酰根霉素;帕米膦酸;人参三醇;帕诺米芬;副细菌素(parabactin);帕折普汀;培门冬酶;培得星(peldesine);戊聚糖聚硫酸钠;喷司他丁;pentrozole;全氟溴烷;培磷酰胺;芥子醇;phenazinomycin;乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;溶链菌素;盐酸匹鲁卡品;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetin B;血浆酶原活化抑制剂;铂络合物;铂化合物;铂-三胺络合物;卟非姆钠;泊非霉素;强的松;丙基二-吡啶酮;前列腺素J2;蛋白解体抑制剂;蛋白A基免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C抑制剂;微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素;吡唑并吡啶;吡醇羟乙酯血色素聚氧化乙烯共轭物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法尼基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基瑞替普汀;依替膦酸钠铈 Re 186;根霉素;核酶;RII视黄酰胺;罗谷亚胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;肌肉叶绿醇A;沙格司亭;Sdi1模拟药;司莫司汀;老化衍生的抑制剂1;正义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯基乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明;斯帕福斯酸;spicamycin D;螺莫司汀;脾脏五肽;天然物质海绵素1;角鲨胺;stipiamide;基质溶解酶抑制剂;sulfinosine;超活性血管活性的肠肽拮抗剂;suradista;苏拉明;入氢吡啶三醇;他莫司汀;它莫西芬甲碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替尼泊苷;四氯癸烷氧化物;tetrazomine;thaliblastine;噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;促胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;甲状腺刺激性激素;初乙基卞啉锡;替拉扎明;二茂钛二氧化物;topsentin;托瑞米芬;转换抑制剂;维A酸;三乙酰基尿苷;曲西立宾;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;tyrphostins;UBC抑制剂;乌苯美司;尿生殖窦性的生长抑制性因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;variolinB;维拉雷琐;藜芦胺;

verdins; 维替泊芬; 长春瑞宾; vinxaltine; vitaxin; 伏氯唑; 扎诺特隆; 折尼铂; 亚苄维 C; 及净司他丁斯酯。

[0254] 具体的第二活性试剂包括但不限于 2- 甲氧基雌二醇、telomestatin、多骨髓瘤细胞中的细胞凋亡诱导剂 (例如 TRAIL)、史塔汀、司马沙尼、环胞霉素、依那西普、强力霉素、硼替佐米、oblimersen (**Genasense**[®])、英利昔单抗、多西他奇、塞来昔布、美法仑、地塞米松 (**Decadron**[®])、甾族化合物、吉西他滨、顺铂、替莫唑胺、依托泊苷、环磷酰胺、替莫唑胺、卡铂、丙卡巴肼、卡莫斯汀、他莫昔芬、拓普替康、氨甲喋呤、**Arisa**[®]、紫杉酚、多西他赛、氟尿嘧啶、亚叶酸、依立替康、希罗达、CPT-11、干扰素 α 、聚乙二醇化干扰素 α (例如、PEG INTRON-A)、卡培他滨、顺铂、噻替派、氟达拉滨、卡铂、脂质体柔红霉素、阿糖胞苷、多西紫杉酚、紫杉醇、长春碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞宾、唑来磷酸、palmitronate、biaxin、白消安、强的松、双磷酸酯、三氧化砷、长春新碱、多柔比星 (**Doxil**[®])、紫杉醇、更昔洛韦、阿霉素、雌莫司汀磷酸钠 (**Emcyt**[®])、舒林酸和依托泊苷。

[0255] 在另一个实施方案中, 根据待治疗、预防或控制的症状, 具体第二活性试剂的例子可以在以下文献中找到, 在此引入所有这些文献的全部内容作为参考: 美国专利 6, 281, 230 和 5, 635, 517; 美国申请公开号 2004/0220144、2004/0190609、2004/0087546、2005/0203142、2004/0091455、2005/0100529、2005/0214328、2005/0239842、2006/0154880、2006/0188475、2006/0122228 和 2005/0143344。

[0256] 可用于治疗、预防和 / 或控制疼痛的第二活性试剂的例子包括但不限于用于治疗或预防疼痛的常规治疗剂, 如抗抑郁药、抗惊厥药、抗高血压药、抗焦虑药、钙通道阻断剂、肌肉松弛剂、非麻醉性镇痛药、阿片样镇痛药、抗炎性试剂、cox-2 抑制剂、免疫调节剂、 α -肾上腺素能受体激动剂、 α -肾上腺素能受体拮抗剂、免疫抑制剂、皮质类固醇、高压氧、氯胺酮、其他麻醉药、NMDA 拮抗剂和例如在 Physician's Desk Reference 2003 中的其他治疗剂。具体例子包括但不限于乙酰水杨酸 (**Aspirin**[®])、塞来昔布 (**Celebrex**[®])、**Enbrel**[®]、氯胺酮、加巴喷丁 (**Neurontin**[®])、苯妥英 (**Dilantin**[®])、卡马西平 (**Tegretol**[®])、奥卡西平 (**Trileptal**[®])、丙戊酸 (**Depakene**[®])、硫酸吗啡、氢吗啡酮、强的松、灰黄霉素、pentothium、阿伦膦酸盐、dyphenhydramide、胍乙啶、酮咯酸 (**Acular**[®])、甲状腺降钙素、二甲亚砷 (DMSO)、氯压定 (**Catapress**[®])、溴苄胺、凯耳纳、利血平、氟哌利多、阿托品、酚妥拉明、布比卡因、利多卡因、醋氨酚、去甲替林 (**Pamelor**[®])、阿米替林 (**Elavil**[®])、丙咪嗪 (**Tofranil**[®])、多虑平 (**Sinequan**[®])、氯米帕明 (**Anafranil**[®])、氟西汀 (**Prozac**[®])、舍曲林 (**Zoloft**[®])、萘普生、萘法唑酮 (**Serzone**[®])、文拉法辛 (**Effexor**[®])、曲唑酮 (**Desyrel**[®])、安非他酮 (**Wellbutrin**[®])、美西律、硝苯地平、心得安、曲马多、拉莫三嗪、万络、齐考诺肽、氯胺酮、美沙芬、苯二氮卓类、巴氯芬、替扎尼定和苯氧苄胺。

[0257] 可用于治疗、预防和 / 或控制黄斑变性和相关综合征的第二活性试剂的例子包括但不限于甾族化合物、光敏剂、整联蛋白、抗氧化剂、干扰素、黄嘌呤衍生物、生长激素、神经营养因子、新血管形成调节剂、抗-VEGF 抗体、前列腺素、抗生素、植物雌激素、抗炎化合物和血管生成抑制化合物或其组合。具体例子包括但不限于维替泊芬、purlytin、血管生长

抑制性甾族化合物、rhuFab、干扰素-2 α 、己酮可可碱、初卞啉锡、莫特沙芬、lucentis、镨、9-氟-11,21-二羟基-16,17-1-甲基次乙基二(氧基)孕-1,4-二烯-3,20-二酮、拉坦前列素(参见美国专利 6,225,348)、四环素和其衍生物、利福霉素和其衍生物、大环内酯类药物、甲硝唑(美国专利 6,218,369 和 6,015,803)、染料木素、染料木甙、6'-O-Mal 染料木甙、6'-O-Ac 染料木甙、黄豆甙元、黄豆苷、6'-O-Mal 黄豆苷、6'-O-Ac 黄豆苷、黄豆黄素、大豆异黄酮、6'-O-Mal 大豆异黄酮、鹰嘴豆素 A、芒柄花黄素(美国专利 6,001,368)、曲安奈德(triamcinolone acetomide)、地塞米松(美国专利 5,770,589)、沙利度胺、谷胱甘肽(美国专利 5,632,984)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、转化生长因子 b(TGF-b)、源自脑的神经营养因子(BDNF)、2 型纤溶酶原活化因子(PAI-2)、EYE101(Eyetech Pharmaceuticals)、LY333531(Eli Lilly)、Miravant 和 RETISERT 植入物(Bausch & Lomb)。在此引入上述文献的全部内容作为参考。

[0258] 可用于治疗、预防和/或控制皮肤病的第二活性试剂的例子包括但不限于角质分离剂、类维生素 A、 α -羟基酸、抗生素、胶原、肉毒杆菌毒素、干扰素、类固醇或免疫调节剂。具体例子包括但不限于 5-氟尿嘧啶、马丙考、三氯醋酸、水杨酸、乳酸、乳酸铵、尿素、维甲酸、异维甲酸、抗生素、胶原、肉毒杆菌毒素、干扰素、皮质类固醇、反式维甲酸和胶原如人胎盘胶原、动物胎盘胶原、Dermalogen、AlloDerm、Fascia、Cymetra、Autologen、Zyderm、Zyplast、Resoplast 和 Isolagen。

[0259] 可用于治疗、预防和/或控制肺高血压和相关紊乱的第二活性试剂的例子包括但不限于抗凝血剂、利尿剂、强心苷、钙通道阻滞药、血管扩张剂、环前列腺素类似物、内皮素拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂(例如 PDE V 抑制剂)、肽链内切酶抑制剂、脂质降低剂、血栓素抑制剂和其他已知的降低肺动脉压力的治疗剂。具体例子包括但不限于杀鼠灵(Coumadin[®])、利尿剂、强心苷、地高辛-氧、地尔硫卓、硝苯地平、血管扩张剂如环前列腺素(例如前列腺素 I₂(PGI₂)、依前列醇(EPO、Floran[®])、曲前列尼尔(Remodulin[®])、一氧化氮(NO)、波生坦(Tracleer[®])、氨氯地平、依前列醇(Floran[®])、曲前列尼尔(Remodulin[®])、环前列腺素、他达那非(Cialis[®])、辛伐他汀(Zocor[®])、奥马曲拉(Vanlev[®])、依贝沙坦(Avapro[®])、普伐他汀(Pravachol[®])、地高辛、L-精氨酸、伊洛前列素、betaprost 和西地那非(Viagra[®])。

[0260] 可用于治疗、预防和/或控制石棉相关疾病的第二活性试剂的例子包括但不限于蒽环霉素、铂、烷化剂、oblimersen(Genasense[®])、顺铂、环磷酰胺、替莫唑胺、卡铂、丙卡巴肼、卡莫斯汀、他莫昔芬、拓普替康、氮甲喋呤、泰索帝、依立替康、卡培他滨、顺铂、塞替派、氟达拉滨、卡铂、脂质体柔红霉素、阿糖胞苷、doxorubicin、紫杉醇、长春碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来磷酸、palmitronate、biaxin、白消安、强的松、双磷酸酯、三氧化砷、长春新碱、多柔比星(Doxil[®])、紫杉醇、更昔洛韦、阿霉素、博来霉素、透明质酸酶、丝裂霉素 C、麦帕克林、噻替派、四环素和吉西他滨。

[0261] 可用于治疗、预防和/或控制寄生性疾病的第二活性试剂的例子包括但不限于氯喹、奎宁、奎纳定、息疟定、磺胺嘧啶、强力霉素、氯林可霉素、甲氟喹、卤泛曲林、伯氨喹、羟基氯喹、氯胍、阿托伐醌、阿奇霉素、苏拉明、戊烷脒、硫肿密胺、硝呋替莫、苄硝唑、两性霉素

B、五价锑化合物（例如，sodium stiboglucuronate）、干扰素 γ 、伊曲康唑、死前鞭毛体和 BCG 的组合、亚叶酸、皮质类固醇、磺胺、螺旋霉素、IgG（血清）、甲氧苄氨嘧啶和磺胺甲基异噁唑。

[0262] 可用于治疗、预防和 / 或控制免疫缺陷疾病的第二活性试剂的例子包括但不限于：抗生素（治疗型或预防型），例如但不限于氨比西林、四环素、盘尼西林、头孢菌素、链霉素、卡那霉素和红霉素；抗病毒素，例如但不限于金刚烷胺、金刚乙胺、阿昔洛韦和利巴韦林；免疫球蛋白；血浆；免疫增强药物，例如但不限于左旋咪唑和异丙肌苷；生物药，例如但不限于丙种球蛋白、转移因子、白介素和干扰素；激素，例如但不限于胸腺药；和其他免疫试剂，例如但不限于 B 细胞刺激因子（例如，BAFF/BlyS）、细胞因子（例如，IL-2、IL-4 和 IL-5）、生长因子（例如，TGF- α ）、抗体（例如，抗-CD40 和 IgM）、含有未甲基化的 CpG 部分的寡核苷酸和疫苗（例如，病毒和肿瘤肽疫苗）。

[0263] 可用于治疗、预防和 / 或控制 CNS 紊乱的第二活性试剂的例子包括但不限于：阿片类药；多巴胺激动剂或拮抗剂，例如但不限于左旋多巴、L-DOPA、可卡因、 α -甲基-酪氨酸、利血平、丁苯那嗪、benztropine、帕吉林、甲磺酸非诺多潘（fenoldopam）、卡麦角林、二盐酸普拉克索、罗匹尼罗（ropinorole）、盐酸金刚烷胺、盐酸司来吉兰、卡比多巴、甲磺酸培高利特、息宁控释片（Sinemet CR）或盐酸金刚烷胺糖浆（Symmetrel）；MAO 抑制剂，例如但不限于异烟酰异丙肼、氯吉兰、苯乙肼及异卡波肼；COMT 抑制剂，例如但不限于托卡朋及恩他卡朋；乙酰胆碱酯酶抑制剂，例如但不限于水杨酸毒扁豆碱、硫酸毒扁豆碱、溴化毒扁豆碱、溴化新斯的明、甲基硫酸新斯的明、安贝氯铵、氯化腾喜龙、他克林、氯解磷定、双复磷、溴三甲胍双解磷、丁酮肟、endrophonium、吡斯的明及地美溴铵；抗炎药，包括但不限于萘普生钠、双氯芬酸钠、双氯芬酸钾、塞来考昔、舒林酸、噁丙嗪、二氟尼柳、依托度酸、美洛昔康、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、罗非考昔、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、金盐、RH₀-D 免疫球蛋白、麦考酚酸吗乙酯、环孢菌素、硫唑嘌呤、他克莫司、巴利昔单抗、达克珠单抗、水杨酸、乙酰水杨酸、水杨酸甲酯、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉秦、柳氮磺吡啶、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、舒林酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸钠、托美丁、酮咯酸、双氯酚酸、氟比洛芬、噁丙嗪、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈噁昔康、pivoxicam、替诺昔康、苯基丁氮酮、羟基保泰松、安替比林、氨基比林、阿扎丙宗、齐留通、金硫葡萄糖、金硫丁二钠、金诺芬、甲氨蝶呤、秋水仙碱、别嘌醇、丙磺舒、磺吡酮及苯溴马隆或倍他米松及其他糖皮质激素；和止吐药，例如但不限于甲氧氯普胺、多潘立酮、普鲁氯嗪、普鲁米近、氯丙嗪、曲美苄胺、昂丹司琼、格拉司琼、羟嗪、乙酰亮氨酸单乙醇胺、阿立比利、阿扎司琼、苯喹胺、氨醇醋茶碱、溴必利、布克力嗪、氯波必利、苯甲嗪、茶苯拉明、地芬尼多、多拉司琼、美克洛嗪、美沙拉妥、美托哌丙嗪、大麻隆、奥昔喷地、匹哌马嗪、东莨菪碱、舒必利、四氢大麻醇、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司琼及其混合物。

[0264] 可用于治疗、预防和 / 或控制 CNS 损伤和相关综合征的第二活性试剂的例子包括但不限于免疫调节剂、免疫抑制剂、抗高血压药、抗惊厥药、血栓溶解药、抗血小板剂、安定药、抗抑郁剂、苯二氮平、丁螺环酮、金刚烷胺、和 CNS 损伤 / 损害和相关综合症患者中所用的其他公知或常规药剂。具体例子包括但不限于：甾族化合物（例如，糖皮质激素例如但不限于甲基强的松龙、地塞米松和倍他米松）；抗炎药，包括但不限于萘普生钠、双氯芬酸钠、双氯芬酸钾、塞来考昔、舒林酸、噁丙嗪、二氟尼柳、依托度酸、美洛昔康、布洛芬、酮洛芬、萘

丁美酮、罗非考昔、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、金盐、RH₀-D 免疫球蛋白、麦考酚酸吗乙酯、环孢菌素、硫唑嘌呤、他克莫司、巴利昔单抗、达克珠单抗、水杨酸、乙酰水杨酸、水杨酸甲酯、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉秦、柳氮磺吡啶、对乙酰氨基酚、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈噁昔康、pivoxicam、替诺昔康、苯基丁氮酮、羟基保泰松、安替比林、氨基比林、阿扎丙宗、齐留通、金硫葡萄糖、金硫丁二钠、金诺芬、甲氨蝶呤、秋水仙碱、别嘌醇、丙磺舒、磺吡酮及苯溴马隆；cAMP 类似物，包括但不限于 db-cAMP；包括哌醋甲酯药物的试剂，哌醋甲酯药物包括 1- 苏式哌醋甲酯、d- 苏式哌醋甲酯、dl- 苏式哌醋甲酯、1- 赤式哌醋甲酯、d- 赤式哌醋甲酯、dl- 赤式哌醋甲酯和其混合物；和利尿剂，例如但不限于甘露醇、利尿磺胺、甘油和脲。

[0265] 可用于治疗、预防和 / 或控制不良睡眠和相关综合征的第二活性试剂的例子包括但不限于三环抗抑郁药、选择性 5- 羟色胺再摄取抑制药、抗癫痫药（加巴喷丁、普瑞巴林、卡马西平、奥卡西平、levitiracetam、托吡酯）、抗心律失常药、钠通道阻断剂、选择性炎症介导抑制剂、阿片类药物、第二面调节剂或组合药及其他用于睡眠治疗的已知或常规药物。具体例子包括但不限于加巴喷丁、氧可酮、吗啡、托吡酯、阿米替林、去甲替林、卡马西平、左旋多巴、L-DOPA、可卡因、 α - 甲基 - 酪氨酸、利血平、丁苯那嗪、benzotropine、帕吉林、甲磺酸非诺多潘（fenodolpam）、卡麦角林、二盐酸普拉克索、罗匹尼罗（ropinorole）、盐酸金刚烷胺、盐酸司来吉兰、卡比多巴、甲磺酸培高利特、息宁控释片（Sinemet CR）、盐酸金刚烷胺糖浆（Symmetrel）、异烟酰异丙肼、氯吉兰、苯乙肼、异卡波肼、托卡朋、恩他卡朋、水杨酸毒扁豆碱、硫酸毒扁豆碱、溴化毒扁豆碱、溴化新斯的明、甲基硫酸新斯的明、安贝氯铵、氯化腾喜龙、他克林、氯解磷定、双复磷、溴三甲胍双解磷、丁酮胍、endrophonium、吡斯的明、地美溴铵、萘普生钠、双氯芬酸钠、双氯芬酸钾、塞来考昔、舒林酸、噁丙嗪、二氟尼柳、依托度酸、美洛昔康、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、罗非考昔、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、金盐、RH₀-D 免疫球蛋白、麦考酚酸吗乙酯、环孢菌素、硫唑嘌呤、他克莫司、巴利昔单抗、达克珠单抗、水杨酸、乙酰水杨酸、水杨酸甲酯、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉秦、柳氮磺吡啶、对乙酰氨基酚、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈噁昔康、pivoxicam、替诺昔康、苯基丁氮酮、羟基保泰松、安替比林、氨基比林、阿扎丙宗、齐留通、金硫葡萄糖、金硫丁二钠、金诺芬、甲氨蝶呤、秋水仙碱、别嘌醇、丙磺舒、磺吡酮、苯溴马隆、倍他米松及其他糖皮质激素、甲氧氯普胺、多潘立酮、普鲁氯嗪、普鲁米近、氯丙嗪、曲美苄胺、昂丹司琼、格拉司琼、羟嗪、乙酰亮氨酸单乙醇胺、阿立比利、阿扎司琼、苯喹胺、氨醇醋茶碱、溴必利、布克力嗪、氯波必利、苯甲嗪、茶苯拉明、地芬尼多、多拉司琼、美克洛嗪、美沙拉妥、美托丙嗪、大麻隆、奥昔喷地、匹哌马嗪、东莨菪碱、舒必利、四氢大麻醇、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司琼及其混合物。

[0266] 可用于治疗、预防和 / 或控制血红蛋白病和相关紊乱的第二活性试剂的例子包括但不限于：白介素，诸如 IL-2（包括重组 IL-2（“rIL2”）和金丝雀痘（canarypox）IL-2）、IL-10、IL-12 和 IL-18；干扰素，诸如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -1a 和干扰素 γ -1b；和 G-CSF；羟基脲；丁酸酯或丁酸酯衍生物；一氧化二氮；羟基脲；HEMOXINTM（NIPRISANTM；参见美国专利 5, 800, 819）；Gardos 通道拮抗剂，如克

霉唑和三芳基甲烷衍生物；甲磺酸去铁胺；蛋白 C；和输血，或血液替代品，如 Hemospan™ 或 Hemospan™ PS (Sangart)。

[0267] 可以通过相同或不同的给药途径同时或顺序将本发明所提供的化合物或其可药用盐、溶剂化物、包合物、立体异构体或前药和第二活性试剂给予患者。对于具体的活性成分来说，所使用的特定给药途径是否适宜取决于活性成分自身（例如是否能口服给药而在进入血液之前没有分解）和所治疗的疾病。本发明的化合物的优选给药途径是口服。第二活性试剂或活性成分的给药途径对本领域技术人员来说是已知的，例如参见 Physicians' Desk Reference (第 60 版, 2006)。

[0268] 在一个方案中，以约 1 至约 1000mg、约 5 至约 500mg、约 10 至约 350mg，或约 50 至约 200mg 的量一天一次或一天两次将第二活性试剂由静脉内或皮下给药。第二活性试剂的具体量取决于所使用的具体活性成分，所治疗或控制的疾病类型，疾病的严重程度和阶段，以及本发明所提供的化合物和任何任选的同时给予患者的另外的活性成分的量。

[0269] 正如在本文其他地方所讨论的，本发明包括减少、治疗和 / 或预防与常规治疗相关的副作用或不希望有的作用的方法，所述常规治疗包括但不限于手术、化疗、放疗、激素治疗、生物治疗以及免疫治疗。本发明所提供的化合物和其他活性成分可在与常规治疗相关的副作用发生前、期间或以后给予患者。

[0270] 4.4 循环治疗

[0271] 在某些方案中，将本发明所提供的预防剂或治疗剂循环给予患者。循环治疗包括给予活性试剂一段时间，然后停止一段时间（即中断给予），然后重复这个顺序给药。循环治疗可以减少对一种或多种治疗的抗性的产生，避免或减少治疗之一的副作用，和 / 或提高治疗效率。

[0272] 因此，在一个实施方案中，每天以单一剂量或分开剂量给予本发明所提供的化合物，四至六周为一周期，包括一至两周的停止期。循环治疗还允许提高给药周期的频率、数量以及时间长度。因此，另一个实施方案包括与单独给予本发明所提供的化合物时的通常周期相比，给予本发明的化合物更多周期。在另一个实施方案中，本发明所提供的化合物被给予比在没有给予第二活性成分的患者中通常引起剂量-限制性毒性的周期更多的周期。

[0273] 在一个实施方案中，本发明所提供的化合物以约 0.1mg 至约 500mg/ 天的量每日连续给药 3 或 4 周，然后停止用药一周或二周。在其他实施方案中，剂量可以为约 1mg 至约 300mg，约 0.1mg 至约 150mg，约 1mg 至约 200mg，约 10mg 至约 100mg，约 0.1mg 至约 50mg，约 1mg 至约 50mg，约 10mg 至约 50mg，约 20mg 至约 30mg，或约 1mg 至约 20mg，然后停止。

[0274] 在一个实施方案中，在 4-6 周的循环中，口服给予本发明所提供的化合物和第二活性成分，其中在给予第二活性成分之前 30-60 分钟给予本发明所提供的化合物。在另一个实施方案中，本发明所提供的化合物和第二活性成分的联合在每个循环中通过静脉输注给药超过约 90 分钟。

[0275] 通常，给予患者联合疗法的循环数量为约 1 至约 24 个周期，为约 2 至约 16 个周期，或为约 4 至约 3 个周期。

[0276] 4.5 药物组合物和剂型

[0277] 药物组合物可以以单个的单一单位剂型形式使用。本发明所提供的药物组合物和剂型包含本发明所提供的化合物或其可药用盐、溶剂化物、立体异构体、包合物或前药。本

发明所提供的药物组合物和剂型还可以包含一种或多种赋形剂。

[0278] 本发明所提供的药物组合物和剂型还可以包含一种或多种另外的活性成分。任选的第二或另外的活性成分的例子在上文部分 4.3 中有公开。

[0279] 本发明所提供的单一单位剂型适于对患者口服、粘膜（例如鼻、舌下、阴道、颊或直肠）、或胃肠外（例如皮下、静脉内、弹丸注射、肌内或动脉内）、局部（例如滴眼剂或其他眼用制剂）、透皮或经皮给药。剂型的实例包括但不限于：片剂；囊片；胶囊，例如软的弹性明胶胶囊；扁囊剂；药片；锭剂；分散剂；栓剂；粉剂；气雾剂（例如鼻喷雾剂或吸入剂）；凝胶剂；适于对患者口服或经粘膜给药的液体剂型，包括悬浮液（例如水性或非水性液体悬浮液、水包油乳剂或油包水液体乳剂）、溶液和酏剂；适于对患者胃肠外给药的液体剂型；适于局部给药的滴眼剂或其他眼用制剂；和可以重新配制以提供适于对患者胃肠外给药的液体剂型的无菌固体（例如晶形或非晶固体）。

[0280] 剂型的组成、形状和类型一般取决于其应用。例如，与用于相同疾病的长期治疗的剂型相比，用于疾病急性治疗的剂型可含有更大量的一种或多种活性成分。类似地，与用于治疗相同疾病的口服剂型相比，胃肠外剂型可含有更小量的一种或多种活性成分。使用的特定剂型从一种改变为另一种的这些和其他途径对于本领域技术人员来说是显而易见的。参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Publishing, Easton PA (1990)。

[0281] 在一个实施方案中，药物组合物和剂型包含一种或多种赋形剂。合适的赋形剂是药物领域众所周知的，本文提供了合适的赋形剂的非限制性实例。具体的赋形剂是否适于掺入药物组合物或剂型，这取决于本领域众所周知的多种因素，包括但不限于将剂型对患者给药的途径。例如，口服剂型如片剂可含有不适于胃肠外剂型的赋形剂。具体赋形剂的适合性还可以取决于剂型中的特定活性成分。例如，某些活性成分的降解可能由于某些赋形剂例如乳糖或当暴露于水时加速。包含伯胺或仲胺的活性成分特别容易发生这种加速降解。因此，本发明提供含有很少（如果有的话）乳糖和其他单糖或二糖的药物组合物和剂型。本文所用术语“不含乳糖”是指所存在的乳糖（如果有的话）的量不足以显著增加活性成分的降解速度。

[0282] 不含乳糖的组合物可包含本领域众所周知并且列在例如 U. S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002) 中的赋形剂。不含乳糖的组合物一般包含活性成分、粘合剂 / 填充剂以及药物相容并且可药用量的润滑剂。在一个实施方案中，不含乳糖的剂型包含活性成分、微晶纤维素、预凝胶化淀粉和硬脂酸镁。

[0283] 本发明还提供了饱含活性成分的无水药物组合物和剂型，因为水可能会促进某些化合物的降解。例如，加入水（例如 5%）在制药领域是模拟长期储存以确定制剂性质例如保存期或稳定性随时间变化的广为接受的方式。参见例如 Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 第 2 版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80。实际上，水和热会加速某些化合物的降解。因此，水对制剂的影响可能很严重，因为水分和 / 或湿度在制剂的生产、处理、包装、储存、运输和使用期间会经常遇到。

[0284] 无水药物组合物和剂型可以使用无水或低水分含量的组分以及低水分或低湿度条件下制得。如果预计在生产、包装和 / 或储存期间会与水分和 / 或湿度发生实质性接触，在包含乳糖和至少一种含有伯胺或仲胺的活性成分的药物组合物和剂型优选是无水的。

[0285] 无水药物组合物应当在保持其无水性质的情况下制备和储存。因此,在一个实施方案中,使用已知能防止它们暴露于水分的材料来包装无水组合物,从而使它们包含在合适的规定药盒中。合适的包装的实例包括但不限于气密箔、塑料、单位剂量容器(例如小瓶)、压泡包装和条带包装。

[0286] 本发明还提供了含有能降低活性成分降解速度的一种或多种化合物的药物组合物和剂型。在本文中称为“稳定剂”的这样的化合物包括但不限于抗氧化剂如抗坏血酸、pH 缓冲剂或盐缓冲剂。

[0287] 就象赋形剂的量和类型一样,剂型中活性成分的量 and 具体类型可随各种因素例如但不限于其向患者给药的途径而改变。在一个实施方案中,剂型包含约 0.10 至约 500mg 的本发明所提供的化合物。在其他实施方案中,剂型包含约 0.1、1、2、5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、25、50、100、150、200、250、300、350、400、450 或 500mg 的本发明所提供的化合物。

[0288] 在其他实施方案中,剂型包含约 1-约 1000mg、约 5mg-约 500mg、约 10mg-约 350mg、约 50mg-约 200mg 第二活性成分。当然,第二活性试剂的具体量将取决于所用的具体活性试剂、所治疗或控制的疾病或紊乱以及对患者联合施用的本发明所提供的化合物的量,和任何任选的另外的活性试剂。

[0289] 4.5.1 口服剂型

[0290] 适于口服给药的药物组合物可以作为分散剂型提供,例如但不限于片剂(例如咀嚼片)、囊片、胶囊和液体(例如风味糖浆)。这样的剂型包含预定量的活性成分,并且可以通过本领域技术人员众所周知的制药方法制得。参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Publishing, EastonPA(1990)。

[0291] 本发明所提供的口服剂型是通过依据常规药物混合技术将活性成分与至少一种赋形剂充分混合来制得的。根据给药所需的制剂形式,赋形剂可呈多种不同形式。例如,适用于口服液体或气雾剂剂型的赋形剂包括但不限于水、二醇、油、醇、风味剂、防腐剂和着色剂。适用于固体口服剂型(例如粉剂、片剂、胶囊和囊片)的赋形剂的实例包括但不限于淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

[0292] 在一个实施方案中,口服剂型是片剂或胶囊,其中使用固体赋形剂。在另一个实施方案中,可通过标准水性或非水性技术将片剂包衣。这样的剂型可通过任何制药方法制得。通常,药物组合物和剂型如下制得:将活性成分与液体载体、精细分散的固体载体或二者均匀充分混合,然后如果需要把产物制成所需形状。

[0293] 例如,片剂可通过压片或模制来制得。压缩片可通过将自由流动形式例如粉末或颗粒形式的活性成分,任选与赋形剂混合,在合适的机器中压缩来制得。模制片可通过将用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物在合适的机器中模制来制得。

[0294] 可用于口服剂型的赋形剂的实例包括但不限于粘合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂。适用于药物组合物和剂型的粘合剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉,明胶,天然与合成树胶例如阿拉伯胶、藻酸钠、藻酸、其他藻酸盐,黄蓍胶粉末、瓜尔胶,纤维素及其衍生物(例如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预凝胶化淀粉、羟基丙基甲基纤维素(例如 No. 2208、2906、2910)、微晶纤维素及其混合物。

[0295] 微晶纤维素的适当形式包括但不限于以 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL

RC-581、AVICEL-PH-105 销售的材料（得自 FMCCorporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA）及其混合物。一种具体的粘合剂是以 AVICELRC-581 销售的微晶纤维素与羧甲基纤维素钠的混合物。合适的无水或低水分含量的赋形剂或添加剂包括 AVICEL-PH-103TM 和 Starch 1500LM。

[0296] 适用于本发明所提供的药物组合物和剂型的填充剂的实例包括但不限于滑石粉、碳酸钙（例如颗粒或粉末）、微晶纤维素、纤维素粉末、dextrate、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预凝胶化淀粉及其混合物。在一个实施方案中，药物组合物中粘合剂或填充剂以占药物组合物或剂型重量的约 50- 约 99% 的量存在。

[0297] 在组合物中可以使用崩解剂以提供在暴露于水环境时发生崩解的片剂。含有太多崩解剂的片剂在储存时可能会崩解，而含有太少崩解剂的片剂可能不会以所需速度崩解或者在所需条件下不崩解。因此，应当使用决定性地改变活性成分的释放的既不太多也不太少的足量崩解剂来形成固体口服剂型。所用崩解剂的量随着制剂的类型而改变，并且易于由本领域技术人员来决定。在一个实施方案中，药物组合物包含约 0.5- 约 15 重量% 的崩解剂，或约 1- 约 5 重量% 的崩解剂。

[0298] 可用于药物组合物和剂型的崩解剂包括但不限于琼脂、藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、聚克立林钾、羟乙酸淀粉钠、马铃薯或甘薯淀粉、其他淀粉、预凝胶化淀粉、其他淀粉、粘土、其他藻酸盐、其他纤维素、树胶及其混合物。

[0299] 可用于药物组合物和剂型的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、滑石粉、氢化植物油（例如花生油、棉籽油、向日葵油、蓖麻油、橄榄油、棉籽油和豆油）、硬脂酸锌、油酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂及其混合物。另外的润滑剂包括例如 syloid 硅胶（AEROSIL200，由 W. R. Grace Co. of Baltimore, MD 生产）、合成二氧化硅的凝固气雾胶（由 Degussa Co. of Plano, TX 销售）、CAB-O-SIL（Cabot Co. of Boston, MA 销售的烧结二氧化硅产品）及其混合物。如果完全使用，润滑剂可以以小于其所掺入的药物组合物或剂型的重量的约 1% 的量使用。

[0300] 在一个实施方案中，固体口服剂型包含本发明所提供的化合物、无水乳糖、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸、胶态无水二氧化硅和明胶。

[0301] 4.5.2 控释剂型

[0302] 本发明所提供的活性成分可以通过控释装置或本领域技术人员众所周知的递送装置给药。实例包括但不限于在以下专利中描述的那些：美国专利 3,845,770 ; 3,916,899 ; 3,536,809 ; 3,598,123 ; 和 4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556 和 5,733,566，其分别引入本文以供参考。这样的剂型使用例如羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、凝胶、可渗透的膜、等渗系统、多层包衣、微颗粒、脂质体、微球或其组合以提供具有不同性质的所需释放特性，从而可用于提供一种或多种活性成分的缓释或控释。可以容易地选择本领域技术人员已知的合适的控释制剂，包括本文所述的那些，以用于本发明所提供的活性成分。在一个实施方案中，提供了适于控释的适于口服给药的单一单位剂型，包括但不限于片剂、胶囊、凝胶剂型和囊片。

[0303] 在一个实施方案中，控释药物产品相对于通过其非控释产品改善药物治疗。在另一个实施方案中，在医疗中使用的控释制剂的特征在于，采用最少药物，在最少的时间内来

治愈或控制病症。控释制剂的优点包括延长药物活性、降低给药频率和提高患者顺应性。此外,控释制剂可用于影响作用开始的时间或其他特征,例如药物的血液水平,以及由此影响副作用(例如不利副作用)的发生率。

[0304] 在另一个实施方案中,控释制剂被设计成在开始时释放能迅速产生所需治疗或预防效果的药物(活性成分)量,并且逐渐和连续释放其他量的药物以在延长的时间内维持该水平的治疗或预防效果。在一个实施方案中,为了在体内保持恒定的药物水平,药物以能够代替被代谢的和从体内排泄的药物的量的速度从剂型中释放。活性成分的控释可通过各种条件刺激,包括但不限于 pH、温度、酶、水或其他生理条件或化合物。

[0305] 4.5.3 胃肠外剂型

[0306] 胃肠外剂型可通过多种途径,包括但不限于皮下、静脉内(包括弹丸注射)、肌肉内和动脉内途径对患者给药。在一些实施方案中,胃肠外剂型的给药绕过了患者对抗污染物的自然防御,因此在这些实施方案中,胃肠外剂型优选是无菌的,或者能够在对患者给药之前灭菌。胃肠外剂型的实例包括但不限于注射用溶液、易于溶解或悬浮在可药用载体中用于注射的干燥产品、注射用悬浮液、和乳剂。

[0307] 可用于提供胃肠外剂型的合适的载体是本领域技术人员众所周知的。实例包括但不限于:USP 注射用水;水性载体,例如但不限于氯化钠注射液、林格注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液和乳酸盐林格注射液;可与水混溶的载体例如但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;以及非水性载体例如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、蓖麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0308] 还可以将能够提高本文所公开的一种或多种活性成分的溶解度的化合物掺入胃肠外剂型中。例如,可使用环糊精及其衍生物来提高本发明所提供的化合物的溶解度。参见例如美国专利 5,134,127,其引入本文以供参考。

[0309] 4.5.4 局部和经粘膜给药剂型

[0310] 本发明所提供的局部和经粘膜给药剂型包括但不限于喷雾剂、气雾剂、溶液、乳剂、悬浮液、滴眼液或其他眼用制剂、或本领域技术人员已知的其他剂型。参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences,第16和18版,Mack Publishing,Easton PA(1980 & 1990);和 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms,第4版,Lea & Febiger,Philadelphia(1985)。适于治疗口腔内粘膜组织的剂型可以配制成漱口剂或口腔用凝胶剂。

[0311] 可用于提供本发明的局部和经粘膜给药剂型的合适赋形剂(例如载体和稀释剂)以及其他材料是制药领域技术人员众所周知的,并且取决于施用药物组合物或剂型的特定组织。在一个实施方案中,赋形剂包括但不限于水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、矿物油及其混合物,以形成无毒并且可药用的溶液、乳剂或凝胶剂。还可以将润湿剂或湿润剂加到药物组合物和剂型中。另外组分的实例是本领域众所周知的。参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences,第16和18版,Mack Publishing,Easton PA(1980 & 1990)。

[0312] 还可以调节药物组合物或剂型的 pH 来改善一种或多种活性成分的递送。此外,可以调节溶剂载体的极性、其离子强度或张力来改善递送。还可以将化合物例如硬脂酸酯加到药物组合物或剂型中以改变一种或多种活性成分的亲水性或亲脂性以改善递送。在其他

实施方案中,硬脂酸酯可以用作制剂的脂质载体、乳化剂或表面活性成分、递送促进剂或渗透促进剂。在其他实施方案中,还可以使用活性成分的盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体来调节所得组合物的性质。

[0313] 4.6 药盒

[0314] 在一个实施方案中,本发明所提供的活性成分不在同一时间或通过相同给药途径来施用。在另一个实施方案中,本发明提供了药盒,其可简化适量活性成分向患者的给药。

[0315] 在一个实施方案中,药盒包含本发明所提供的化合物的剂型。药盒还可以包含另外的活性成分如 oblimersen (**Genasense[®]**)、美法仑、G-CSF、GM-CSF、EPO、拓普替康、达卡巴嗪、依立替康、多西他赛、IFN、COX-2 抑制剂、己酮可可碱、环丙沙星、地塞米松、IL2、IL8、IL18、Ara-C、长春瑞滨、异维甲酸、13 顺式维生素 A 酸,或其药理学活性突变体或其衍生物,或其组合。另外的活性成分的例子包括但不限于本发明所述的那些(参见例如部分 4.3)。

[0316] 在其他实施方案中,药盒还可以包含用于施用活性成分的装置。这样的装置的实例包括但不限于注射器、滴液袋、贴片和吸入剂。

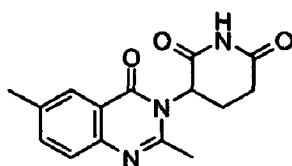
[0317] 药盒还可以包含可用于移植的细胞或血液以及用于施用一种或多种活性成分的可药用载体。例如,如果活性成分以必须重新配制以进行胃肠外给药的固体形式提供,则药盒可以包含合适载体的密封容器,其中活性成分可溶解在所述载体中以形成适于胃肠外给药的不含颗粒的无菌溶液。可药用载体的实例包括但不限于:USP 注射用水;水性载体例如但不限于氯化钠注射液、林格注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液和乳酸盐林格注射液;可与水混溶的载体例如但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;以及非性水载体例如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、蓖麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

5. 实施例

[0318] 以下非限制性实施例进一步说明了本发明的某些实施方案。

[0319] 5.1 3-(2,6-二甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

[0320]

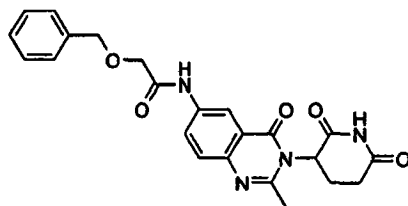


[0321] 在室温下向 2-氨基-5-甲基苯甲酸 (4.8g, 32mmol) 和咪唑 (2.6g, 38mmol) 的乙腈 (100mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (2.7mL, 38mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (5.2g, 32mmol)、咪唑 (4.7g, 70mmol) 和亚磷酸三苯酯 (9.9mL, 38mmol), 加热回流 22 小时。向混合物中加入水 (100mL)。过滤悬浮液, 用水 (2×100mL)、乙酸乙酯 (2×100mL)、碳酸氢钠 (饱和, 100mL) 和水 (100mL) 洗涤, 得到白色固体, 在 DMF (40mL) 中搅拌过夜。过滤悬浮液, 用 DMF (5mL) 洗涤, 得到白色固体。固体在水 (100mL) 中于 60°C 下搅拌 2 小时, 然后在室温下过夜。过滤悬浮液, 用水 (2×50mL) 洗涤, 得到 3-(2,6-二甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体 (3.4g, 38% 产率); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 20/80CH₃CN/0.1%

H_3PO_4 , 5.37min(99.8 %) ;mp :270-272 °C ; ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.10-2.22(m, 1H, CHH), 2.43(s, 3H, CH_3), 2.56-2.72(m, 5H, CH_3 , 2CHH), 2.76-2.92(m, 1H, CHH), 5.24(dd, $J = 6, 11\text{Hz}$, 1H, NCH), 7.52(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.64(dd, $J = 2, 8\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.82(s, 1H, Ar), 11.02(s, 1H, NH) ; ^{13}C NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 20.76, 20.95, 23.34, 30.60, 56.47, 120.05, 125.20, 126.39, 135.96, 136.19, 144.87, 153.99, 160.40, 169.53, 172.62 ;LCMS :MH = 286 ;分析计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3+2\text{H}_2\text{O}$:C, 56.07 ;H, 5.96 ;N, 13.08。实测值 :C, 55.73 ;H, 5.75 ;N, 13.01。

[0322] 5.2 2-苄氧基-N-[3-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基]-乙酰胺

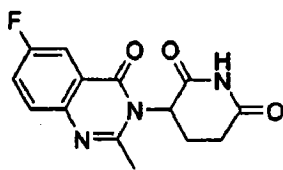
[0323]



[0324] 步骤1:在室温下向5-氨基-衣托酸酐(1.0g, 5.6mmol)和三乙胺(0.8mL, 9.0mmol)的乙腈(15mL)的搅拌混合物中滴加苄氧基乙酰氯(0.87mL, 5.6mmol)。混合物在室温下保持过夜。向混合物中加入三乙胺(3.1mL, 22mmol)、3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.92g, 5.6mmol)和乙酸(3.2mL, 56mmol)。混合物在80°C下加热8小时。向混合物中加入水(75mL)。过滤悬浮液,用水(75mL)和乙酸乙酯(75mL)洗涤,得到深色固体,用柱色谱纯化(硅胶,甲醇/二氯甲烷0%至10%, 15min),得到2-氨基-5-(2-苄氧基-乙酰基氨基)-N-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-苯甲酰胺,白色固体(0.28g, 12%产率): ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.92-2.18(m, 2H, 2CHH), 2.50-2.55(m, 1H, CHH), 2.72-2.84(m, 1H, CHH), 4.03(s, 2H, CH_2), 4.61(s, 2H, CH_2), 4.68-4.77(m, 1H, NCH), 6.19(br, 2H, NH_2), 6.68(d, $J = 9\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.30-7.42(m, 6H, Ar), 7.62(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H, Ar), 8.43(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H, NH), 9.44(s, 1H, NH), 10.84(s, 1H, NH) ; ^{13}C NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 24.09, 30.96, 49.12, 69.37, 72.35, 114.27, 116.23, 121.11, 125.99, 126.13, 127.64, 127.77, 128.27, 137.68, 146.19, 167.28, 168.36, 172.35, 173.01。

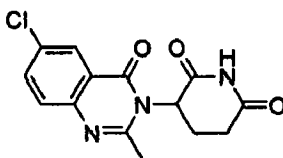
[0325] 步骤2:将2-氨基-5-(2-苄氧基-乙酰基氨基)-N-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-苯甲酰胺(0.26g, 0.6mmol)和原甲酸三甲酯(2mL)和p-甲苯磺酸(60mg)的乙腈(10mL)溶液加热回流21小时。向混合物中加入水(25mL)和醚(25 mL)。过滤悬浮液,用水(50mL)和乙酸乙酯(50mL)洗涤,得到2-苄氧基-N-[3-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基]-乙酰胺,白色固体(180mg, 72%产率):HPLC:Waters Symmetry C_{18} , 5 μm , 3.9 $\times$ 150mm, 1mL/min, 240nm, 40/60 $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ H_3PO_4 , 2.87min(99.3 %) ;mp :248-250 °C ; ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.14-2.16(m, 1H, CHH), 2.62-2.87(m, 3H, CH_2 , CHH), 4.15(s, 2H, CH_2), 4.64(s, 2H, CH_2), 5.49-5.50(m, 1H, NCH), 7.31-7.41(m, 5H, Ar), 7.68(d, $J = 9\text{Hz}$, 1H, Ar), 8.06-8.10(m, 1H, NH), 8.28(s, 1H, CH), 8.55(br, 1H, Ar), 10.24(s, 1H, NH), 11.16(s, 1H, NH) ; ^{13}C NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 23.05, 31.48, 58(br), 69.87, 72.92, 115.69, 122.15, 127.30, 128.16, 128.28, 128.34, 128.77, 137.98, 138.14, 144.06, 146.48, 160.10, 168.93, 170.43, 172.90 ;LCMS :MH = 421 ;分析计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$:C, 62.85 ;H, 4.79 ;N, 13.33。实测值 :C, 60.60 ;H, 4.29 ;N, 12.54。

[0326] 5.3 3-(6-氟-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮
[0327]



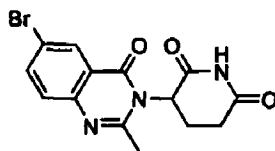
[0328] 在室温下向 2-氨基-5-氟苯甲酸 (1.2g, 7.8mmol) 和咪唑 (0.63g, 9.3mmol) 的乙腈 (15mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (0.66mL, 9.3mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (1.3g, 7.7mmol)、咪唑 (1.2g, 17mmol) 和亚磷酸三苯酯 (2.2mL, 8.5mmol), 加热回流 22 小时。过滤悬浮液, 用水 (2×50mL)、乙酸乙酯 (2×50mL) 和水 (50mL) 洗涤, 得到 3-(6-氟-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体 (1.2g, 53% 产率); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 20/80CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 5.99min (99.3%); mp: 273-275 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.13-2.23 (m, 1H, CHH), 2.57-2.71 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2.75-2.95 (m, 1H, CHH), 5.30 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, NCH), 7.70-7.73 (m, 3H, Ar), 11.06 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.82, 23.31, 30.58, 56.63, 110.54 (d, J_{C-F} = 23Hz), 121.40 (d, J_{J-C-F} = 8Hz), 123.24 (d, J_{C-F} = 24Hz), 129.47 (d, J_{C-F} = 8Hz), 143.75, 154.45, 159.83 (d, J_{C-F} = 245Hz), 159.86 (d, J_{C-F} = 3Hz), 169.37, 172.58; LCMS: MH = 290; 分析计算值 C₁₄H₁₂N₃O₃F+1.3H₂O; C, 53.78; H, 4.71; N, 13.44。实测值: C, 53.75; H, 4.61; N, 13.50。

[0329] 5.4 3-(6-氯-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮
[0330]



[0331] 在室温下向 2-氨基-5-氯苯甲酸 (2.0g, 12mmol) 和咪唑 (1.0g, 14mmol) 的乙腈 (30mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (1.0mL, 14mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (1.9g, 12mmol)、咪唑 (1.8g, 26mmol) 和亚磷酸三苯酯 (3.7mL, 26mmol), 加热回流 22 小时。向混合物中加入水 (60mL)。过滤悬浮液, 用水 (2×50mL)、乙酸乙酯 (2×50mL) 和水 (50mL) 洗涤, 得到 3-(6-氯-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体 (2.9g, 80% 产率); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 25/75 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 6.65min (98.5%); mp: 276-278 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.15-2.24 (m, 1H, CHH), 2.58-2.71 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2.78-2.92 (m, 1H, CHH), 5.30 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, NCH), 7.66 (d, J = 9Hz, 2H, Ar), 7.85 (dd, J = 3, 9Hz, 1H, Ar), 7.98 (d, J = 2Hz, 1H, Ar), 11.06 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.79, 23.45, 30.57, 56.71, 121.47, 124.89, 128.89, 130.77, 134.87, 145.57, 155.67, 159.53, 169.31, 172.56; LCMS: MH = 306, 308; 分析计算值 C₁₄H₁₂N₃O₃Cl+2H₂O; C, 49.20; H, 4.72; N, 12.30; Cl, 10.37。实测值: C, 49.34; H, 4.57; N, 12.20; Cl, 10.39。

[0332] 5.5 3-(6-溴-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮
[0333]

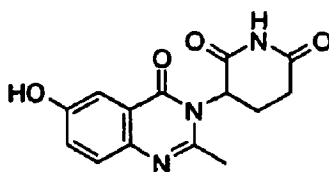


[0334] 步骤1:将5-溴-衣托酸酐(6.0g, 25mmol)、3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐(4.1g, 25mmol)、三乙胺(18mL, 129mmol)和乙酸(15mL, 262mmol)的乙腈(60mL)的搅拌混合物在90℃下加热18小时。过滤悬浮液,用乙腈(2×80mL)、水(2×80mL)和乙酸乙酯(2×80mL)洗涤,得到2-氨基-N-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-5-溴-苯甲酰胺,白色固体(5.8g, 72%产率);LCMS:MH = 326, 328。样品不经进一步纯化用于下一步中。

[0335] 步骤2:将2-氨基-N-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-5-溴-苯甲酰胺(1.0g, 3mmol)和原乙酸三甲酯(1.6mL)和p-甲苯磺酸(250mg)的乙腈(10mL)溶液加热回流7天。过滤悬浮液,用乙酸乙酯(10mL)、甲醇(5mL)和乙酸乙酯(10mL)洗涤,得到3-(6-溴-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮,灰白色固体(108mg, 10%产率);HPLC:Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 30/70CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 5.17min(98.7%);mp: 273-275℃; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.14-2.27(m, 1H, CHH), 2.56-2.69(m, 2H, 2CHH), 2.64(s, 3H, CH₃), 2.72-2.90(m, 1H, CHH), 5.29(dd, J = 6, 11Hz, 1H, NCH), 7.58(d, J = 9Hz, 1H, Ar), 7.98(dd, J = 2, 9Hz, 1H, Ar), 8.12(d, J = 2Hz, 1H, Ar), 11.06(s, 1H, NH); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 20.72, 23.42, 30.50, 56.64, 118.80, 121.77, 127.94, 128.95, 137.51, 145.76, 155.74, 159.32, 167.24, 172.49;LCMS:MH = 350, 352;分析计算值 C₁₄H₁₂N₃O₃Br :C, 48.02;H, 3.45;N, 12.00。实测值:C, 48.02;H, 3.18;N, 11.76。

[0336] 5.6 3-(6-羟基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

[0337]

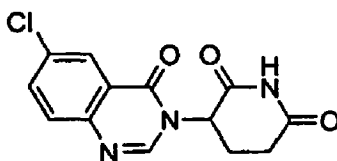


[0338] 在室温下向2-氨基-5-羟基苯甲酸(5.1g, 33mmol)和咪唑(5.0g, 73mmol)的乙腈(60mL)的搅拌混合物中加入乙酰氯(5.2mL, 73mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐(6.0g, 37mmol)、咪唑(5.0g, 73mmol)和亚磷酸三苯酯(10.5mL, 40mmol),加热回流22小时。向混合物中加入水(100mL)和浓HCl,直到pH约1。真空除去溶剂。向残余物中加入水(50mL)。水层用乙酸乙酯(50mL)萃取。向水层中加入乙酸乙酯(50mL),混合物在室温下搅拌,得到悬浮液。过滤悬浮液,得到固体,在甲醇(50mL)中搅拌过夜。过滤悬浮液,用甲醇(2×30mL)和水洗涤,得到3-(6-羟基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮,灰白色固体(2.97g, 31%产率);HPLC:Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 5/95梯度95/5, 5min, CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 4.50min(96.8%);mp: 315-317℃; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.13-2.18(m, 1H, CHH), 2.58(s, 3H, CH₃), 2.62-2.71(m, 2H, 2CHH), 2.78-2.91(m, 1H, CHH), 5.22(dd, J = 6, 11Hz, 1H, NCH), 7.24-7.32(m, 2H, Ar), 7.49(d, J = 9Hz, 1H, Ar), 10.07(s, 1H, OH), 11.00(s, 1H, NH); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 20.97, 23.10, 30.59, 56.36, 108.59, 121.24, 124.13, 128.19, 140.14, 151.39, 155.89, 160.24, 169.58, 172.63;LCMS:MH = 288;分析计算值

$C_{14}H_{13}N_3O_4 + 1H_2O$:C, 55.08 ;H, 4.95 ;N, 13.76。实测值 :C, 54.82 ;H, 4.74 ;N, 13.54。

[0339] 5.7 3-(6-氯-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

[0340]

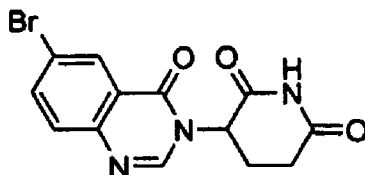


[0341] 步骤1:将5-氯衣托酸酐(0.51g, 2.5mmol)、3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.42g, 2.5mmol)、三乙胺(1.8mL, 12.7mmol)和乙酸(1.5mL, 25.3mmol)的乙腈(5mL)的搅拌混合物在微波炉中于150℃下加热5分钟。过滤悬浮液,用水(50mL)和乙酸乙酯(20mL)洗涤,得到2-氨基-N-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-5-氯-苯甲酰胺,白色固体(0.31g, 42%产率): 1H NMR(DMSO- d_6) δ 1.91-2.12(m, 2H, 2CHH), 2.50-2.56(m, 1H, CHH), 2.72-2.80(m, 1H, CHH), 4.71-4.76(m, 1H, NCH), 6.58(brs, 2H, NH_2), 6.74(d, J = 8Hz, 1H, Ar), 7.19(dd, J = 2, 9Hz, 1H, Ar), 7.58(t; J = 2Hz, 1H, Ar), 8.62(d, J = 8Hz, 1H, NH), 10.86(s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 23.99, 30.89, 49.00, 114.62, 117.60, 118.04, 127.25, 131.63, 148.61, 167.37, 172.20, 172.93; LCMS: MH = 282, 284。

[0342] 步骤2:将2-氨基-N-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-5-氯-苯甲酰胺(0.31g, 1.1mmol)和原甲酸三甲酯(4mL)和p-甲苯磺酸(50mg)的溶液在微波炉中于150℃下加热10分钟。过滤悬浮液,用乙酸乙酯(10mL)、甲醇(5mL)和乙酸乙酯(10mL)洗涤,得到3-(6-氯-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮,白色固体(230mg, 74%产率): HPLC: Waters Symmetry C_{18} , 5 μ m, 3.9 $\times$ 150mm, 1mL/min, 240nm, 30/70CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 4.01min(100%); mp: 302-305℃; 1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.13-2.20(m, 1H, CHH), 2.62-2.93(m, 3H, CH₂, CHH), 5.52(br, 1H, NCH), 7.76(d, J = 9Hz, 1H, Ar), 7.91(dd, J = 2, 9Hz, 1H, Ar), 8.10(d, J = 2Hz, 1H, Ar), 8.41(s, 1H, CH), 11.19(s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 22.39, 30.87, 56.29(br), 122.56, 125.05, 129.47, 131.59, 134.82, 146.19, 147.75, 158.73, 169.68, 172.39; LCMS: MH = 292, 294; 分析计算值 $C_{13}H_{10}N_3O_3Cl$:C, 53.53 ;H, 3.46 ;N, 14.41。实测值 :C, 53.43 ;H, 3.21 ;N, 14.27。

[0343] 5.8 3-(6-溴-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

[0344]



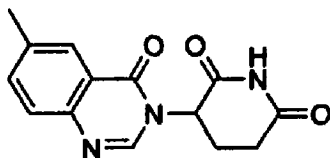
[0345] 步骤1:将5-溴-衣托酸酐(6.0g, 25mmol)、3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐(4.1g, 25mmol)、三乙胺(18mL, 129mmol)和乙酸(15mL, 262mmol)的乙腈(60mL)的搅拌混合物在90℃下加热18小时。过滤悬浮液,用乙腈(2 $\times$ 80mL)、水(2 $\times$ 80mL)和乙酸乙酯(2 $\times$ 80mL)洗涤,得到2-氨基-N-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-5-溴-苯甲酰胺,白色固体(5.8g, 72%产率); LCMS: MH = 326, 328。样品用于下一步中,未经进一步纯化。

[0346] 步骤2:将2-氨基-N-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-5-溴-苯甲酰胺(0.51g, 1.5mmol)和原甲酸三甲酯(2mL)和p-甲苯磺酸(150mg)的乙腈(10mL)溶液加热回流12小

时。向混合物中加入水 (70mL), 在室温下搅拌 2 小时。过滤悬浮液, 用洗涤乙酸乙酯 (10mL)。在 NMP (3mL) 中的固体在 80℃ 下加热。向溶液中加入水 (1.5mL), 混合物冷却到室温。过滤悬浮液, 用 NMP (1mL) 和乙酸乙酯 (10mL) 洗涤, 得到 3-(6-溴-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体 (350mg, 68 % 产率); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 30/70CH₃CN/0.1 % H₃PO₄, 4.18min (99.9 %); mp: 312-314 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.14-2.21 (m, 1H, CHH), 2.60-2.74 (m, 2H, 2CHH), 2.83-2.93 (m, 1H, CHH), 5.51 (brs, 1H, NCH), 7.68 (d, J = 9Hz, 1H, Ar), 8.03 (dd, J = 2, 9Hz, 1H, Ar), 8.24 (d, J = 2Hz, 1H, Ar), 8.42 (s, 1H, CH), 11.19 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22.45, 30.93, 55.49, 119.83, 122.96, 128.23, 129.65, 137.61, 146.52, 147.94, 158.66, 169.75, 172.46; LCMS: MH = 336, 338; 分析计算值 C₁₃H₁₀N₃O₃Br+0.3H₂O: C, 45.72; H, 3.13; N, 12.30; Br, 23.39。实测值: C, 45.46; H, 2.75; N, 12.15; Br, 22.81。

[0347] 5.9 3-(6-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

[0348]

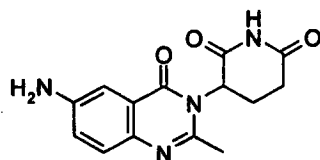


[0349] 步骤 1: 将 2-氨基-5-甲基苯甲酸 (1.0g, 6.6mmol) 和 CDI (1.0g, 6.1mmol) 的乙腈 (15mL) 的混合物在室温下搅拌 1.5 小时。向悬浮液中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (1.0g, 6.1mmol) 和碳酸氢钠 (0.45g, 3.6mmol), 混合物在 50℃ 下加热 21 小时。悬浮液冷却到室温保持 1 小时。过滤悬浮液, 用乙腈 (20mL)、水 (2×20mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 洗涤, 得到 2-氨基-N-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-5-甲基-苯甲酰胺, 蓝色固体 (1.1g, 63% 产率); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.91-1.98 (m, 1H, CHH), 2.05-2.14 (m, 1H, CHH), 2.17 (s, 3H, CH₃), 2.50-2.56 (m, 1H, CHH), 2.73-2.85 (m, 1H, CHH), 4.69-4.77 (m, 1H, NCH), 6.20 (br, 2H, NH₂), 6.63 (d, J = 9Hz, 1H, Ar), 7.00 (dd, J = 2, 8Hz, 1H, Ar), 7.34 (d, J = 2Hz, 1H, Ar), 8.43 (d, J = 8Hz, 1H, NH), 10.84 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 19.89, 24.13, 30.92, 48.93, 113.87, 116.48, 122.81, 127.87, 132.72, 147.40, 168.55, 172.40, 172.97。

[0350] 步骤 2: 将 2-氨基-N-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-5-甲基-苯甲酰胺 (0.45g, 1.7mmol) 和原甲酸三甲酯 (4mL) 和 p-甲苯磺酸 (80mg) 的溶液在微波炉中于 160℃ 下加热 8 分钟。向悬浮液中加入甲醇 (20mL)、二氯甲烷 (20mL) 和 Celite (5mL)。真空除去溶剂。残余物置于 SIM 中, 用柱色谱纯化 (硅胶, 甲醇/二氯甲烷 0% 梯度 10%, 15min), 得到 3-(6-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 蓝色固体 (50mg, 9% 产率); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 30/70CH₃CN/0.1 % H₃PO₄, 2.78min (96.1 %); mp: 285-287 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.11-2.18 (m, 1H, CHH), 2.46 (s, 3H, CH₃), 2.56-2.74 (m, 2H, 2CHH), 2.82-2.93 (m, 1H, CHH), 5.48 (br, 1H, NCH), 7.61 (d, J = 8Hz, 1H, Ar), 7.70 (dd, J = 2, 8Hz, 1H, Ar), 7.94 (br, 1H, Ar), 8.33 (s, 1H, CH), 11.15 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.72, 22.51, 30.91, 57.00 (br), 121.09, 125.38, 127.00, 135.89, 137.07, 145.46, 146.45, 159.60, 169.88, 172.44; LCMS: MH = 272; 分析计算值 C₁₄H₁₃N₃O₃: C, 61.99; H, 4.83; N, 15.49。实测值: C, 61.78; H, 4.57; N, 15.34。

[0351] 5.10 3-(6-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

[0352]

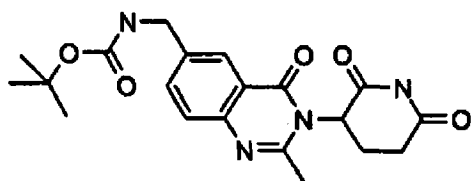


[0353] 步骤1:在室温下向2-氨基-5-硝基苯甲酸(5.0g, 28mmol)和咪唑(2.2g, 33mmol)的乙腈(50mL)的搅拌混合物中加入乙酰氯(2.3mL, 33mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐(4.5g, 28mmol)、咪唑(4.1g, 60mmol)和亚磷酸三苯酯(8.7mL, 33mmol),加热回流22小时。向混合物中加入水(60mL)。过滤悬浮液,用水(2×50mL)、乙酸乙酯(2×50mL)和水(50mL)洗涤,得到3-(2-甲基-6-硝基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮,灰白色固体(5.3g, 61%产率):¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.19-2.26(m, 1H, CHH), 2.60-2.69(m, 2H, 2CHH), 2.72(s, 3H, CH₃), 2.79-2.87(m, 1H, CHH), 5.37(dd, J = 5, 11Hz, 1H, NCH), 7.83(d, J = 9Hz, 1H, Ar), 8.56(dd, J = 3, 9Hz, 1H, Ar), 8.74(dt, J = 3Hz, 1H, Ar), 11.12(s, 1H, NH);¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 20.69, 23.82, 30.57, 56.98, 119.46, 120.20, 122.21, 128.45, 128.74, 144.90, 150.85, 159.13, 159.78, 169.12, 172.53。

[0354] 步骤2:将3-(2-甲基-6-硝基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(4.1g, 13mmol)和20% Pd(OH)₂/C(0.9g)的环己烯(20mL)和DMF(60mL)的悬浮液在125℃油浴中加热过夜。通过Celite垫过滤悬浮液,用DMF(30mL)洗涤。DMF溶液和木炭(4g)在室温下搅拌5小时。通过Celite垫过滤悬浮液。真空除去溶剂。向残余物中加入DMF(20mL),然后水(80mL),得到悬浮液。过滤悬浮液,用水(50mL)、乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)洗涤,得到棕色固体,通过制备性HPLC纯化(C18/5, 2分钟,然后梯度到50/50, 18min, CH₃CN/H₂O),得到3-(6-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮,白色固体(1.15g, 31%产率):HPLC:Waters Xterra C₁₈, 5μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% NH₄HCO₂, 5.31min(99.8%);mp:314-316℃;¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.08-2.14(m, 1H, CHH), 2.54(s, 3H, CH₃), 2.55-2.67(m, 2H, 2CHH), 2.75-2.90(m, 1H, CHH), 5.16(dd, J = 5, 11Hz, 1H, NCH), 5.59(brs, 2H, NH₂), 7.04-7.08(m, 2H, Ar), 7.31-7.34(m, 1H, Ar), 10.97(s, 1H, NH);¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 21.06, 22.96, 30.62, 56.22, 105.89, 121.34, 122.61, 127.35, 137.89, 147.63, 149.24, 160.39, 169.68, 172.66;LCMS:MH = 287;分析计算值C₁₄H₁₄N₄O₃+1H₂O:C, 55.26;H, 5.30;N, 18.41。实测值:C, 54.99;H, 5.22;N, 18.35。

[0355] 5.11 [3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯

[0356]



[0357] 步骤1:在机械搅拌器搅拌下,将5-甲基-2-硝基-苯甲酸甲酯(93.95g, 481.35mmol)、1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(75.70g, 264.74mmol)的乙酸甲酯(550mL)

的混合物在 78℃ 下加热 40 分钟。然后加入 2,2'-偶氮二异丁腈 (3.95g, 24.07mmol) 的乙酸甲酯 (80mL) 溶液, 混合物在约 75℃ 下加热 13 小时。让混合物冷却到 15℃, 并搅拌 2 小时老化沉淀。过滤悬浮液, 用 10℃ 乙酸甲酯 (2×50mL) 洗涤, 得到棕色滤液。向滤液中加入庚烷 (500mL)。有机层用 2% 盐水 (2×500mL) 和水 (2×500mL) 洗涤, 浓缩到约一半体积。向混合物中加入叔丁基甲基醚 (或 MTBE, 300mL)。混合物在约 70℃ 下加热 15 分钟, 在 1 小时内冷却到约 53℃, 在 45℃ 下用产物接种 (约 250mg, 或简易重结晶), 然后在 20 至 25℃ 下, 同时用玻璃吸管鼓吹氮气过夜。通过中孔漏斗过滤得到的固体, 用预冷却的 10℃ 的庚烷 /MTBE 混合溶剂 (1/2vol/vol) 洗涤, 在通风厨中抽干过夜, 得到 5-溴甲基-2-硝基-苯甲酸甲酯, 灰白色固体 (58.3g, 44.0% 产率)。固体不经进一步纯化用于下一步中。

[0358] 步骤 2: 在机械搅拌器搅拌下, 将 5-溴甲基-2-硝基-苯甲酸甲酯 (50.5g, 184mmol)、亚氨基二甲酸二-叔丁酯 (40.15g, 185mmol)、碳酸铯 (123.1g, 377.7mmol) 和碘化锂 (1.23g, 9.21mmol) 的 2-丁酮 (556mL) 的搅拌混合物在 100℃ 油浴中加热回流 12 小时。混合物冷却到室温。向混合物中加入盐水 (300mL)、水 (300mL) 和乙酸乙酯 (750mL), 混合物搅拌 10 分钟。通过 Celite 垫过滤悬浮液。分离两层, 有机层蒸发到小体积。水层用萃取乙酸乙酯 (2×150mL)。合并有机层, 用盐水 (500mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 同时用木炭在室温下搅拌脱色 30 分钟。通过 Celite 垫过滤黑色混合物。蒸发滤液, 得到 5-(二-叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-硝基-苯甲酸甲酯, 棕色油 (74.18g, 98% 产率)。产物不经进一步纯化用于下一步中。

[0359] 步骤 3: 向 5-(二-叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-硝基-苯甲酸甲酯 (74.18g, 180.7mmol) 的二氯甲烷 (700mL) 的搅拌棕色溶液中加入三氟乙酸 (26.2mL, 352.4mmol), 混合物在室温下搅拌过夜。将饱和碳酸氢钠 (400mL) 加到溶液中, 混合物搅拌 10 分钟。分离有机层, 用硫酸镁干燥, 蒸发, 得到 5-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-硝基-苯甲酸甲酯, 棕色油 (52.5g, 94% 粗产率)。产物不经进一步纯化用于下一步中。

[0360] 步骤 4: 用机械搅拌器将 5-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-硝基-苯甲酸甲酯 (52.5g, 169.3mmol)、氢氧化锂 (4.86g, 203.1mmol) 的甲醇 (546mL) 和水 (273mL) 的混合物在室温下搅拌过夜。蒸发甲醇, 向水溶液中加入 1N HCl (270mL), 形成沉淀。加入醚 (350mL), 混合物在 0℃ 下搅拌 2 小时。蒸发混合物。向残余物中加入水 (500mL)。水层用二氯甲烷 (3×100mL) 萃取。合并有机层, 分离, 用硫酸镁干燥, 浓缩得到 5-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-硝基-苯甲酸, 棕色油 (21.0g, 41% 产率)。产物不经进一步纯化用于下一步中。

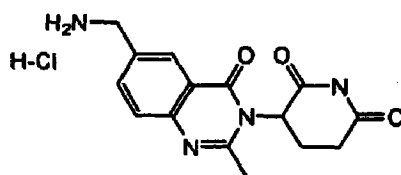
[0361] 步骤 5: 使用 Parr-shaker 将 5-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-硝基-苯甲酸 (21.0g, 70.9mmol) 的甲醇 (210mL) 和钯 / 碳 (2g) 的混合物在 51psi 下氢化过夜。通过 Celite 垫过滤黑色混合物, 蒸发滤液, 得到棕色油, 在醚 (300mL) 中搅拌过夜。过滤醚浆料, 得到 2-氨基-5-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-苯甲酸, 棕色固体 (9.3g, 49% 产率)。产物不经进一步纯化用于下一步中。

[0362] 步骤 6: 向 2-氨基-5-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-苯甲酸 (9.3g, 34.9mmol)、咪唑 (2.85g, 41.9mmol) 的乙腈 (120mL) 的搅拌溶液中加入乙酰氯 (3.0mL, 41.9mmol), 在室温下搅拌过夜。然后向混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (5.74g, 34.9mmol)、咪唑 (4.76g, 69.8mmol) 和亚磷酸三苯酯 (11.0mL, 41.9mmol), 混合物加热回流 6 小时。混合物冷却到室温, 加入水 (约 400mL)。过滤悬浮液, 用水 (50mL)、乙酸乙酯 (20mL)、醚 (50mL) 洗

涤,抽干,得到[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯,灰白色固体(9.7g,70%产率);HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 梯度到 95/5, 5min, 保持 5min, 5.95min(96.7%); mp, 212.5-214.5℃; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.40(s, 9H, CMe₃), 2.15-2.18(m, 1H, CHH), 2.57-2.86(m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.23(d, J = 6Hz, 2H, CH₂NH), 5.26(dd, J = 6, 11Hz, 1H, CH), 7.52(t, J = 6Hz, 1H, CH₂NH), 7.56-7.88(m, 3H, Ar), 11.03(s, 1H, NH); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 20.92, 23.40, 28.20, 30.62, 42.97, 56.52, 77.94, 119.98, 123.50, 126.51, 133.74, 138.76, 145.75, 154.52, 155.79, 160.44, 169.47, 172.61。LCMS MH = 401; 分析计算值 C₂₀H₂₄N₄O₅: C, 59.99; H, 6.04; N, 13.99。实测值: C, 59.83; H, 5.98; N, 13.85。

[0363] 5.12 3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐

[0364]

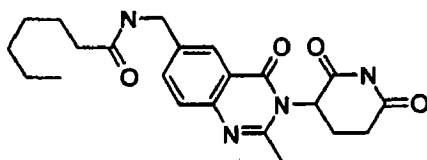


[0365] 步骤1:向[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯(3.5g, 8.7mmol)的甲醇(36mL)和二氯甲烷(36mL)的搅拌棕色溶液中加入2M HCl的醚(102mL)溶液,混合物搅拌过夜。蒸发溶剂,残余物在醚(100mL)中搅拌2小时。过滤悬浮液,得到3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐,淡黄色固体(3.2g, 109%粗产率)。产物不经进一步纯化用于下一步中。

[0366] 步骤2:将3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.95g)溶解在水(100mL)中。溶液用乙酸乙酯(2×100mL)洗涤。蒸发水层,得到3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐,灰白色固体(0.79g, 84%产率);HPLC, Waters Xterra RP 18, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, Waters LC Module 1, 05/95CH₃CN/0.1% (HCO₂)NH₄, 4.67min(98.5%); mp, 299-301℃; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.18-2.24(m, 1H, CHH), 2.59-2.89(m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.14-4.19(m, 2H, ArCH₂), 5.34(dd, J = 5, 11Hz, 1H, CH), 7.71-8.20(m, 3H, Ar), 8.54(brs, 3H, ClNH₃), 11.08(s, 1H, NH); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 20.86, 22.97, 30.60, 41.61, 56.75, 119.85, 125.75, 126.83, 132.81, 135.80, 145.35, 156.51, 159.96, 169.23, 172.59。LCMS MH = 301; 分析计算值 C₁₅H₁₇N₄O₃Cl+1.0H₂O 和 +0.8HCl: C, 46.92; H, 5.20; N, 14.59; Cl, 16.62。实测值: C, 46.72; H, 5.15; N, 14.29; Cl, 16.59。

[0367] 5.13 庚酸[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-酰胺

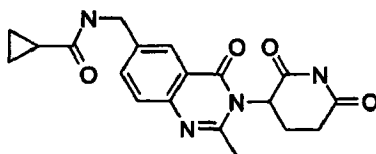
[0368]



[0369] 向 3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.49g, 1.5mmol) 的乙腈 (10mL) 的搅拌悬浮液中加入庚酰氯 (0.34mL, 2.2mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.60mL, 3.7mmol)。混合物在室温下搅拌 1 小时。蒸发溶剂, 残余物通过快速柱色谱纯化 (硅胶, 甲醇/二氯甲烷 4%/96%), 得到庚酸 [3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-酰胺, 灰白色固体 (349mg, 58% 产率); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 梯度到 95/5, 5min, 保持 5min, 6.12min (96.3%); mp, 223-225°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.84 (t, J = 6Hz, 3H, 长链的 CH₃), 1.24-2.20 (m, 11H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CHH), 2.57-2.86 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.36 (d, J = 6Hz, 2H, CH₂NH), 5.26 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, CH), 7.56-7.88 (m, 3H, Ar), 8.41 (t, J = 6Hz, 1H, CH₂NH), 11.03 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 13.86, 20.92, 21.95, 23.39, 25.23, 28.31, 30.61, 30.99, 35.33, 41.57, 56.51, 119.99, 123.79, 126.51, 133.96, 138.38, 145.74, 154.53, 160.40, 169.47, 172.25, 172.60。LCMS MH = 413; 分析计算值 C₂₂H₂₈N₄O₄: C, 64.06; H, 6.84; N, 13.58。实测值: C, 63.76; H, 6.68; N, 13.42。

[0370] 5.14 环丙烷甲酸 [3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-酰胺

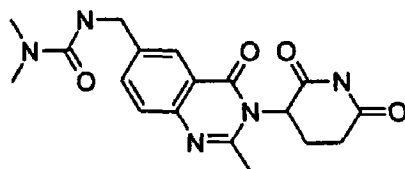
[0371]



[0372] 向 3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.51g, 1.5mmol) 的乙腈 (10mL) 的搅拌悬浮液中加入环丙烷羰基氯化物 (0.21mL, 2.3mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.62mL, 3.8mmol)。混合物在室温下搅拌 1 小时。蒸发溶剂, 残余物通过快速柱色谱纯化 (硅胶, 甲醇/二氯甲烷 4%/96%), 得到环丙烷甲酸 [3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-酰胺, 灰白色固体 (233mg, 42% 产率); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 梯度到 95/5, 5min, 保持 5min, 5.01min (98.4%); mp, 281-283°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.64-0.74 (m, 4H, 环丙烷环的 CH₂CH₂), 1.57-1.66 (m, 1H, 环丙烷环的 CH), 2.15-2.21 (m, 1H, CH), 2.57-2.89 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.39 (d, J = 5Hz, 2H, CH₂NH), 5.26 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, CH), 7.57-7.89 (m, 3H, Ar), 8.68 (t, J = 6Hz, 1H, CH₂NH), 11.03 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 6.31, 13.55, 20.93, 23.40, 30.61, 41.77, 56.53, 120.01, 123.78, 126.58, 134.02, 138.34, 145.78, 154.55, 160.44, 169.47, 172.62, 172.70。LCMS MH = 413; 分析计算值 C₁₉H₂₀N₄O₄: C, 61.95; H, 5.47; N, 15.21。实测值: C, 61.86; H, 5.49; N, 15.04。

[0373] 5.15 3-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-1,1-二甲基-脲

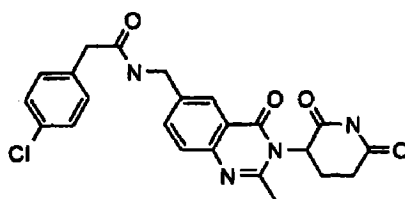
[0374]



[0375] 向 3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.50g, 1.5mmol) 的乙腈 (10mL) 的搅拌悬浮液中加入二甲基氨基甲酰氯 (0.21mL, 2.2mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.62mL, 3.8mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂, 残余物通过快速柱色谱纯化 (硅胶, 甲醇/二氯甲烷 4%/96%), 得到 3-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-1,1-二甲基-脲, 灰白色固体 (290mg, 52% 产率); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9 $\times$ 150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 梯度到 95/5, 5min, 保持 5min, 4.66min (98.7%); mp, 264-268°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.14-2.20 (m, 1H, CH), 2.56-2.86 (m, 12H, N(CH₃)₂, CHCH₂, CH₃), 4.31 (d, J = 5Hz, 2H, CH₂NH), 5.26 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, CH), 7.00 (t, J = 5Hz, 1H, CH₂NH), 7.54-7.89 (m, 3H, Ar), 11.03 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.95, 23.38, 30.61, 35.85, 43.20, 56.49, 119.88, 123.54, 126.30, 133.91, 139.98, 145.59, 154.27, 158.09, 160.50, 169.49, 172.62。LCMS MH = 372; 分析计算值 C₁₈H₂₁N₅O₄+0.5H₂O : C, 56.83; H, 5.83; N, 18.41。实测值 : C, 56.71; H, 5.81; N, 18.18。

[0376] 5.16 2-(4-氯-苯基)-N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-乙酰胺

[0377]

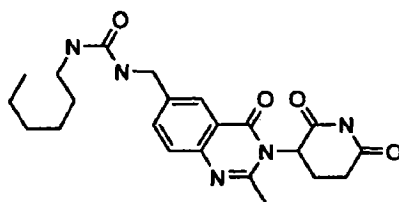


[0378] 向 40°C 油浴中的 (4-氯-苯基)-乙酸 (0.30g, 1.8mmol) 的 DMF (8mL) 的搅拌溶液中加入 1.1' 羰基二咪唑 (0.31g, 1.9mmol), 混合物搅拌 1 小时。然后加入 3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.59g, 1.7mmol), 混合物搅拌 15 分钟。蒸发溶剂, 残余物通过快速柱色谱纯化 (硅胶, 甲醇/二氯甲烷 4%/96%), 得到 2-(4-氯-苯基)-N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-乙酰胺, 白色固体 (550mg, 70% 产率); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9 $\times$ 150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 梯度到 95/5, 5min, 保持 5min, 6.00min (98.7%); mp, 229.5-231.5°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.15-2.21 (m, 1H, CHH), 2.57-2.89 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 3.50 (s, 2H, ArCH₂), 4.37 (d, J = 5Hz, 2H, CH₂NH), 5.26 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, CH), 7.27-7.90 (m, 7H, Ar), 8.67 (t, J = 5Hz, 1H, CH₂NH), 11.03 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.92, 23.40, 30.63, 41.39, 41.87, 56.53, 120.02, 123.99, 126.57, 128.13, 130.87, 131.09, 134.03, 135.21, 137.97, 145.81, 154.61, 160.38, 169.47, 169.85, 172.61。LCMS MH = 453, 455; 分析计算值 C₂₃H₂₁N₄O₄Cl : C, 61.00; H, 4.67; N, 12.37; Cl, 7.83。实测值 : C, 60.88; H, 4.60; N, 12.27; Cl, 7.89。

[0379] 5.17 1-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉

啉-6-基甲基]-3-己基-脲

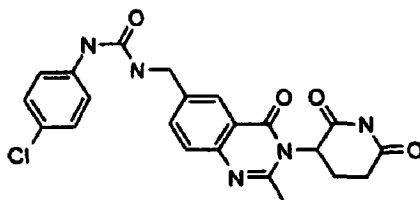
[0380]



[0381] 向5至10℃下的3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.50g, 1.5mmol)和三乙胺(0.29mL, 2.1mmol)的THF(12mL)的搅拌悬浮液中加入己基异氰酸酯(0.25g, 1.9mmol),混合物在室温下搅拌过夜。混合物用甲醇(约1mL)猝灭,并蒸发溶剂。残余物通过快速柱色谱纯化(硅胶,甲醇/二氯甲烷4%/96%),得到1-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-己基-脲,灰白色固体(410mg, 65%产率);HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 梯度到95/5, 5min, 保持5min, 6.05min(99.0%); mp, 220-222 °C; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.85(t, J = 6Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂), 1.24-1.38(m, 8H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.15-2.20(m, 1H, CHH), 2.56-3.03(m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.30(d, J = 6Hz, 2H, ArCH₂NH), 5.26(dd, J = 6, 11Hz, 1H, CH), 5.97(t, J = 5Hz, 1H, CH₂NH), 6.40(t, J = 6Hz, 1H, ArCH₂NH), 7.55-7.89(m, 3H, Ar), 11.02(s, 1H, NH); ¹³CNMR(DMSO-d₆) δ 13.88, 20.93, 22.05, 23.38, 26.03, 29.94, 30.63, 31.02, 39.35, 42.44, 56.51, 119.96, 123.46, 126.40, 133.81, 139.87, 145.64, 154.36, 157.99, 160.46, 169.47, 172.60. LCMS MH = 428; 分析计算值 C₂₂H₂₉N₅O₄: C, 61.81; H, 6.84; N, 16.38。实测值: C, 61.50; H, 6.82; N, 16.23。

[0382] 5.18 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-脲

[0383]

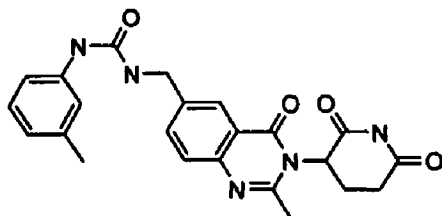


[0384] 向5-10℃下的3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.47g, 1.4mmol)和三乙胺(0.27mL, 2.0mmol)的THF(8mL)的搅拌悬浮液中加入4-氯苯基异氰酸酯(0.28g, 1.8mmol),混合物在室温下搅拌过夜。混合物用甲醇(约1mL)猝灭,并蒸发溶剂。残余物通过快速柱色谱纯化(硅胶,甲醇/二氯甲烷4%/96%),得到1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-脲,灰白色固体(400mg, 63%产率);HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 梯度到95/5, 5min, 保持5min, 6.18min(98.9%); mp, 225-227°C; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.15-2.20(m, 1H, CHH), 2.56-2.91(m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.41(d, J = 5Hz, 2H, CH₂NH), 5.26(dd, J = 6, 11Hz, 1H, CH), 6.81(t, J = 6Hz, 1H, CH₂NH), 7.23-7.95(m, 7H, Ar), 8.80(s, 1H, NH), 11.02(s, 1H, NH); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 20.93, 23.38, 30.61, 42.33, 56.54, 119.23, 120.01, 123.67, 124.57, 126.53, 128.42,

133.95, 139.05, 139.37, 145.74, 154.53, 155.09, 160.46, 169.47, 172.60。LCMS MH = 454, 456; 分析计算值 $C_{22}H_{20}N_5O_4Cl + 0.8H_2O$: C, 56.43; H, 4.65; N, 14.95; Cl, 7.57。实测值: C, 56.45; H, 4.56; N, 14.87; Cl, 7.69。

[0385] 5.19 1-[3-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-间甲苯基-脲

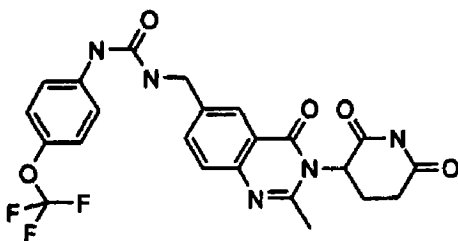
[0386]



[0387] 向 5-10℃ 下的 3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.50g, 1.5mmol) 和三乙胺 (0.29mL, 2.1mmol) 的 THF (12mL) 的搅拌悬浮液中加入间甲苯基异氰酸酯 (0.25mL, 1.9mmol), 混合物在室温下搅拌过夜。混合物用甲醇 (约 1mL) 猝灭, 并蒸发溶剂。残余物通过快速柱色谱纯化 (硅胶, 甲醇/二氯甲烷 4%/96%), 得到 1-[3-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-间甲苯基-脲, 灰白色固体 (437mg, 68% 产率); HPLC, Waters Symmetry C_{18} , 5 μ m, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90 $CH_3CN/0.1\%$ H_3PO_4 , 梯度到 95/5, 5min, 保持 5min, 5.95min (99.0%); mp, 200-202℃; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 2.07-2.24 (m, 4H, $ArCH_3$, CHH), 2.56-2.88 (m, 6H, $CHCH_2$, CH_3), 4.40 (d, $J = 5Hz$, 2H, CH_2NH), 5.26 (dd, $J = 6, 11Hz$, 1H, CH), 6.70-7.95 (m, 8H, Ar 和 CH_2NH), 8.54 (s, 1H, NH), 11.01 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) δ 20.92, 21.19, 23.39, 30.61, 42.30, 56.53, 114.93, 118.27, 120.00, 121.87, 123.63, 126.53, 128.44, 133.94, 137.70, 139.23, 140.26, 145.73, 154.50, 155.22, 160.46, 169.48, 172.61。LCMS MH = 434; 分析计算值 $C_{23}H_{23}N_5O_4 + 1.4H_2O$: C, 60.23; H, 5.67; N, 15.27。实测值: C, 60.18; H, 5.44; N, 15.09。

[0388] 5.20 1-[3-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲

[0389]

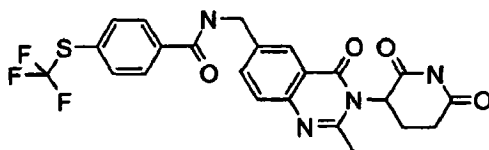


[0390] 向 5-10℃ 下的 3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.49g, 1.5mmol) 和三乙胺 (0.28mL, 2.1mmol) 的 THF (12mL) 的搅拌悬浮液中加入三氟甲氧基-苯基异氰酸酯 (0.29mL, 1.9mmol), 混合物在室温下搅拌过夜。混合物用甲醇 (约 1mL) 猝灭, 并蒸发溶剂。残余物通过快速柱色谱纯化 (硅胶, 甲醇/二氯甲烷 4%/96%), 得到 1-[3-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲, 灰白色固体 (490mg, 67% 产率); HPLC,

Waters SymmetryC₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 梯度到 95/5, 5min, 保持 5min, 6.47min (98.6%) ; mp, 201–203°C ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.15–2.20 (m, 1H, CHH), 2.56–2.90 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.42 (d, J = 5Hz, 2H, CH₂NH), 5.26 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, CH), 6.84 (t, J = 6Hz, 1H, CH₂NH), 7.21–7.96 (m, 7H, Ar), 8.88 (s, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, NH) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.93, 23.39, 30.61, 42.33, 56.53, 118.81, 120.01, 120.17 (q, J_{C-F} = 255Hz), 121.54, 123.66, 126.54, 133.93, 139.04, 139.69, 142.08, 145.76, 154.52, 155.12, 160.46, 169.48, 172.60。LCMS MH = 504 ; 分析计算值 C₂₃H₂₀N₅O₅F₃+0.2H₂O : C, 54.48 ; H, 4.06 ; N, 13.81 ; F, 11.24。实测值 : C, 54.25 ; H, 4.00 ; N, 13.59 ; F, 11.24。

[0391] 5.21 N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-4-三氟甲基硫烷基-苯甲酰胺

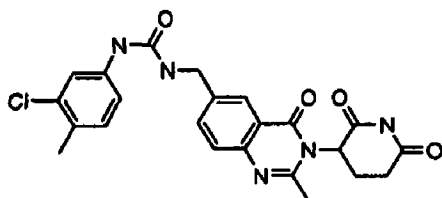
[0392]



[0393] 向 3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.47g, 1.4mmol) 的乙腈 (10mL) 的搅拌悬浮液中加入 4-三氟甲基硫代-苯甲酰氯 (0.35mL, 2.1mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.58mL, 3.5mmol)。混合物在室温下搅拌 1 小时。蒸发溶剂, 残余物通过快速柱色谱纯化 (硅胶, 甲醇/二氯甲烷 4% /96%), 得到 N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-4-三氟甲基-硫烷基-苯甲酰胺, 灰白色固体 (470mg, 66% 产率) ; HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 梯度到 95/5, 5min, 保持 5min, 6.63min (96.8%) ; mp, 169–171°C ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.15–2.20 (m, 1H, CHH), 2.56–2.86 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.60 (d, J = 5Hz, 2H, CH₂NH), 5.26 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, CH), 7.59–8.03 (m, 7H, Ar), 9.35 (t, J = 5Hz, 1H, CH₂NH), 11.02 (s, 1H, NH) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.89, 23.41, 30.60, 42.38, 56.52, 120.01, 123.90, 126.33, 126.64, 128.64, 129.46 (q, J_{C-F} = 307Hz), 134.09, 135.91, 136.69, 137.86, 145.85, 154.64, 160.41, 165.28, 169.47, 172.62。LCMS MH = 505 ; 分析计算值 C₂₃H₁₉N₄O₄F₃S+0.8H₂O : C, 53.24 ; H, 4.00 ; N, 10.80 ; F, 10.98 ; S, 6.18。实测值 : C, 53.17 ; H, 3.83 ; N, 10.60 ; F, 10.74 ; S, 6.14。

[0394] 5.22 1-(3-氯-4-甲基-苯基)-3-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-脲

[0395]

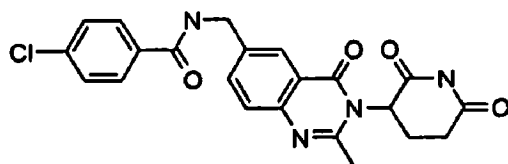


[0396] 向 5 至 10°C 下的 3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.46g, 1.4mmol) 和三乙胺 (0.27mL, 1.9mmol) 的 THF (10mL) 的搅拌悬浮液中, 加入 3-氯-4-甲基-苯基异氰酸酯 (0.24mL, 1.8mmol), 混合物在室温下搅拌过夜。混合物用甲醇 (约 1mL) 猝灭, 并蒸发溶剂。残余物通过快速柱色谱纯化 (硅胶,

甲醇 / 二氯甲烷 4% / 96%), 得到 1-(3-氯-4-甲基-苯基)-3-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-脲, 灰白色固体 (450mg, 70% 产率); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9 × 150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 梯度到 95/5, 5min, 保持 5min, 6.38min (98.4%); mp, 186-188 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.15-2.23 (m, 4H, CHH 和 CH₃Ar), 2.56-2.86 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.40 (d, J = 6Hz, 2H, CH₂NH), 5.26 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, CH), 6.81 (t, J = 5Hz, 1H, CH₂NH), 7.11-7.95 (m, 6H, Ar), 8.75 (s, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 18.71, 20.93, 23.39, 30.61, 42.34, 56.53, 116.45, 117.66, 120.01, 123.67, 126.54, 127.39, 130.99, 132.96, 133.95, 139.05, 139.58, 145.76, 154.51, 155.08, 160.47, 169.47, 172.60. LCMS MH = 468, 470; 分析计算值 C₂₃H₂₂N₅O₄Cl + 0.6H₂O : C, 57.71; H, 4.88; N, 14.63; Cl, 7.41。实测值 : C, 57.63; H, 4.96; N, 14.50; Cl, 7.64。

[0397] 5.23 4-氯-N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-苯甲酰胺

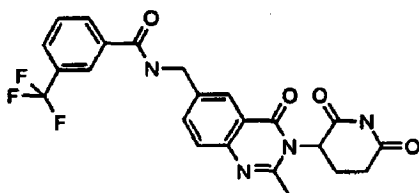
[0398]



[0399] 向 3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.54g, 1.6mmol) 的乙腈 (10mL) 的搅拌悬浮液中加入 4-二氯-苯甲酰氯 (0.31mL, 2.4mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.66mL, 4.0mmol)。混合物在室温下搅拌 30 分钟。蒸发溶剂, 残余物通过快速柱色谱纯化 (硅胶, 甲醇 / 二氯甲烷 4% / 96%), 得到 4-氯-N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-苯甲酰胺, 白色固体 (298mg, 42% 产率); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9 × 150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 梯度到 95/5, 5min, 保持 5min, 6.00min (99.0%); mp, 267-269 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.15-2.18 (m, 1H, CHH), 2.57-2.85 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.59 (d, J = 5Hz, 2H, CH₂NH), 5.26 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, CH), 7.54-7.95 (m, 7H, Ar), 9.24 (t, J = 5Hz, 1H, CH₂NH), 11.02 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.91, 23.40, 30.60, 42.33, 56.52, 120.01, 123.89, 126.62, 128.44, 129.15, 132.84, 134.09, 136.16, 138.02, 145.83, 154.60, 160.43, 165.23, 169.45, 172.60. LCMS MH = 439, 441; 分析计算值 C₂₂H₁₉N₄O₄Cl + 0.3H₂O : C, 59.48; H, 4.45; N, 12.61; Cl, 7.98。实测值 : C, 59.32; H, 4.10; N, 12.50; Cl, 7.99。

[0400] 5.24 N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

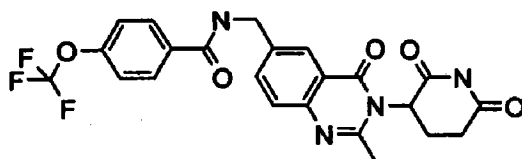
[0401]



[0402] 向 40℃ 油浴中的 3-三氟甲基-苯甲酸 (0.30g, 1.6mmol) 的 DMF (8mL) 的搅拌溶液中加入 1.1' 羰基二咪唑 (0.28g, 1.7mmol), 混合物搅拌 1 小时。然后加入 3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.53g, 1.6mmol), 混合物搅拌 15 分钟。蒸发溶剂, 残余物通过快速柱色谱纯化 (硅胶, 甲醇/二氯甲烷 4%/96%), 得到 N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-乙基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺, 灰白色固体 (430mg, 59% 产率); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 梯度到 95/5, 5min, 保持 5min, 6.20min (98.5%); mp, 220-222℃; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.15-2.20 (m, 1H, CHH), 2.56-2.91 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.62 (d, J = 5Hz, 2H, CH₂NH), 5.26 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, CH), 7.59-8.25 (m, 7H, Ar), 9.42 (t, J = 5Hz, 1H, CH₂NH), 11.02 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.90, 23.41, 30.60, 42.45, 56.53, 120.02, 123.79 (q, J_{C-F} = 11Hz), 123.79 (d, J_{C-F} = 3Hz), 123.95 (q, J_{C-F} = 275Hz), 124.04, 126.67, 127.96 (d, J_{C-F} = 3Hz), 129.19 (d, J_{C-F} = 32Hz), 129.74, 131.38, 134.18, 134.88, 137.81, 145.88, 154.65, 160.43, 164.73, 169.45, 172.59。LCMS MH = 473; 分析计算值 C₂₃H₁₉N₄O₄F₃+0.3H₂O : C, 57.81; H, 4.13; N, 11.73; F, 11.93。实测值 : C, 57.77; H, 4.11; N, 11.69; F, 11.97。

[0403] 5.25 N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-OUINAZOLEV-6-基甲基]-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺

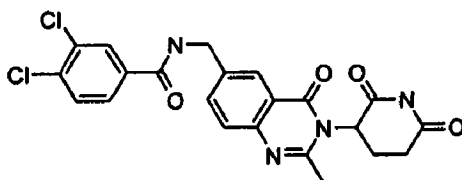
[0404]



[0405] 向 3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.49g, 1.4mmol) 的乙腈 (10mL) 的搅拌悬浮液中加入 4-三氟甲氧基-苯甲酰氯 (0.34mL, 2.2mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.63mL, 3.6mmol)。混合物在室温下搅拌 1 小时。蒸发溶剂, 残余物通过快速柱色谱纯化 (硅胶, 甲醇/二氯甲烷 4%/96%), 得到 N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺, 灰白色固体 (500mg, 71% 产率); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 梯度到 95/5, 5min, 保持 5min, 6.40min (99.5%); mp, 165-167℃; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.15-2.20 (m, 1H, CHH), 2.56-2.88 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.60 (d, J = 5Hz, 2H, CH₂NH), 5.26 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, CH), 7.458-8.04 (m, 7H, Ar), 9.28 (t, J = 5Hz, 1H, CH₂NH), 11.02 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.90, 23.40, 30.60, 42.35, 56.53, 119.93 (q, J_{C-F} = 257Hz), 120.01, 120.67, 123.87, 126.62, 129.56, 133.19, 134.17, 134.07, 137.97, 145.83, 150.35, 154.61, 160.43, 165.06, 169.45, 172.59。LCMS MH = 489; 分析计算值 C₂₃H₁₉N₄O₅F₃+1.1H₂O : C, 54.36; H, 4.20; N, 11.02; F, 11.21。实测值 : C, 54.40; H, 3.89; N, 10.67; F, 11.06。

[0406] 5.26 3,4-二氯-N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-苯甲酰胺

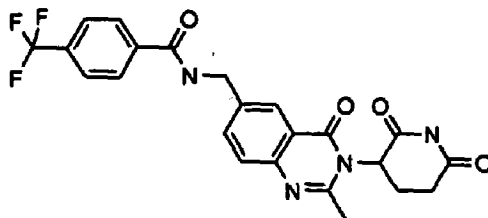
[0407]



[0408] 向 3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.45g, 1.4mmol) 的乙腈 (10mL) 的搅拌悬浮液中加入 3,4-二氯-苯甲酰氯 (0.34g, 1.6mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.54mL, 3.2mmol)。混合物在室温下搅拌 15 分钟。蒸发溶剂, 残余物通过快速柱色谱纯化 (硅胶, 甲醇/二氯甲烷 4%/96%), 得到 3,4-二氯-N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-5-基甲基]-苯甲酰胺, 灰白色固体 (290mg, 46% 产率); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9 $\times$ 150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 梯度到 95/5, 5min, 保持 5min, 6.45min (99.6%); mp, 177-179 $^{\circ}$ C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.16-2.18 (m, 1H, CHH), 2.56-2.84 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.59 (d, J = 5Hz, 2H, CH₂NH), 5.26 (dd, J = 5, 9Hz, 1H, CH), 7.58-8.14 (m, 6H, Ar), 9.34 (t, J = 5Hz, 1H, CH₂NH), 11.02 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.91, 23.41, 30.61, 42.47, 56.54, 120.01, 124.04, 126.66, 127.56, 129.20, 130.77, 131.32, 134.17, 134.37, 137.71, 145.88, 154.65, 160.42, 164.00, 169.45, 172.60。LCMSMH = 473, 475; 分析计算值 C₂₂H₁₈N₄O₄Cl₂ + 1.0CH₂Cl₂: C, 53.78; H, 4.10; N, 11.40; Cl, 14.43。实测值: C, 53.44; H, 4.11; N, 11.27; Cl, 14.80。

[0409] 5.27 N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基甲基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺

[0410]

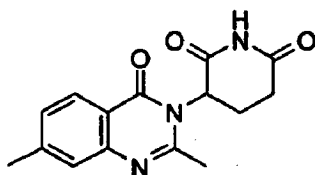


[0411] 向 40 $^{\circ}$ C 油浴中的 4-三氟甲基-苯甲酸 (0.30g, 1.6mmol) 的 DMF (8mL) 的搅拌溶液中加入 1.1'-羰基二咪唑 (0.29g, 1.8mmol), 混合物搅拌 1 小时。然后加入 3-(6-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.54g, 1.6mmol), 混合物搅拌 15 分钟。蒸发溶剂, 残余物通过快速柱色谱纯化 (硅胶, 甲醇/二氯甲烷 4%/96%), 得到 N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺, 灰白色固体 (500mg, 67% 产率); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9 $\times$ 150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 梯度到 95/5, 5min, 保持 5min, 6.33min (99.1%); mp, 221-223 $^{\circ}$ C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.14-2.20 (m, 1H, CHH), 2.56-2.88 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.62 (d, J = 5Hz, 2H, CH₂NH), 5.26 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, CH), 7.59-8.11 (m, 7H, Ar), 9.40 (t, J = 5Hz, 1H, CH₂NH), 11.02 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.90, 23.41, 30.60, 42.41, 56.53, 120.03, 123.90 (q, J_{C-F} = 253Hz), 123.95, 125.36 (d, J_{C-F} = 3Hz), 125.45 (d, J_{C-F} = 3Hz), 126.65, 128.14, 131.23 (d, J_{C-F} = 31Hz), 134.11, 137.83, 145.87, 154.64, 160.42, 165.12, 169.45, 172.59。LCMS MH = 473; 分析计算值 C₂₃H₁₉N₄O₄F₃: C, 58.48;

H, 4.05 ;N, 11.86 ;F, 12.06。实测值 :C, 58.36 ;H, 3.96 ;N, 11.75 ;F, 11.84。

[0412] 5.28 3-(2,7-二甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

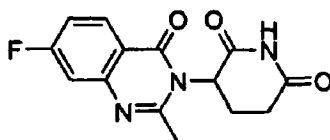
[0413]



[0414] 在室温下向 2-氨基-4-甲基苯甲酸 (2.0g, 13mmol) 和咪唑 (1.1g, 16mmol) 的乙腈 (20mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (1.1mL, 16mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (2.2g, 13mmol)、咪唑 (2.0g, 30mmol) 和亚磷酸三苯酯 (4.2mL, 16mmol), 加热回流 22 小时。向混合物中加入水 (60mL)。过滤悬浮液, 用水 (2×50mL)、乙酸乙酯 (2×50mL) 和水 (50mL) 洗涤, 得到 3-(2,7-二甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体 (2.52g, 67% 产率): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 20/80CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 5.13min (99.9%) ; mp: 305℃ (分解); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.08-2.24 (m, 1H, CHH), 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.56-2.75 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2.81-2.91 (m, 1H, CHH), 5.24 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, NCH), 7.32 (dd, J = 1, 8Hz 1H, Ar), 7.43 (s, 1H, Ar), 7.91 (d, J = 8Hz, 1H, Ar), 11.00 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.00, 21.35, 23.45, 30.61, 56.43, 117.94, 125.80, 126.10, 127.97, 145.21, 146.98, 154.96, 160.34, 169.56, 172.62; LCMS: MH = 286; 分析计算值 C₁₅H₁₅N₃O₃: C, 63.15; H, 5.21; N, 14.73。实测值: C, 63.14; H, 5.21; N, 14.76。

[0415] 5.29 3-(7-氟-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

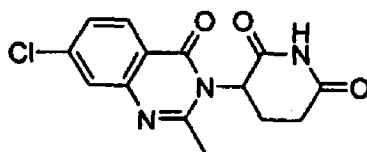
[0416]



[0417] 在室温下向 2-氨基-4-氟苯甲酸 (2.5g, 16mmol) 和咪唑 (1.3g, 19mmol) 的乙腈 (25mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (1.4mL, 19mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (2.7g, 16mmol)、咪唑 (2.4g, 36mmol) 和亚磷酸三苯酯 (5.1mL, 19mmol), 加热回流 22 小时。向混合物中加入水 (60mL)。过滤悬浮液, 用水 (2×50mL)、乙酸乙酯 (2×50mL) 和水 (50mL) 洗涤, 得到 3-(7-氟-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体 (2.5g, 52% 产率): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 25/75CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.83min (100%); mp: 243-245 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.15-2.22 (m, 1H, CHH), 2.58-2.71 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2.79-2.86 (m, 1H, CHH), 5.28 (dd, J = 5, 11Hz, 1H, NCH), 7.34-7.44 (m, 2H, Ar), 8.10 (dd, J = 6, 9Hz, 1H, Ar), 11.05 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.89, 23.50, 30.58, 56.59, 111.62 (d, J_{C-F} = 22Hz), 115.26 (d, J_{C-F} = 24Hz), 117.32, 129.19 (d, J_{C-F} = 11Hz), 148.97 (d, J_{C-F} = 13Hz), 156.65, 159.77, 165.83 (d, J_{C-F} = 252Hz), 169.41, 172.59; LCMS: MH = 290; 分析计算值 C₁₄H₁₂N₃O₃F: C, 58.13; H, 4.18; N, 14.53; F, 6.57。实测值: C, 58.09; H, 4.08; N, 14.42; F, 6.72。

[0418] 5.30 3-(7-氯-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

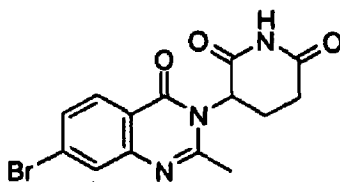
[0419]



[0420] 在室温下向 2-氨基-4-氯苯甲酸 (5.0g, 29mmol) 和咪唑 (2.4g, 35mmol) 的乙腈 (50mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (2.5mL, 35mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (4.8g, 29mmol)、咪唑 (4.4g, 64mmol) 和亚磷酸三苯酯 (8.4mL, 32mmol), 加热回流 22 小时。过滤悬浮液, 用乙腈 (50mL) 和水 (2×50mL) 洗涤, 得到 3-(7-氯-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体 (6.5g, 73% 产率): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 30/70CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 4.36min (99.9%) ; mp: 291-293 °C ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.16-2.23 (m, 1H, CHH), 2.59-2.72 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2.79-2.92 (m, 1H, CHH), 5.29 (dd, J = 5, 11Hz, 1H, NCH), 7.53 (dd, J = 2, 9Hz, 1H, Ar), 7.69 (d, J = 8Hz, 1H, Ar), 8.03 (d, J = 8Hz, 1H, Ar), 11.07 (s, 1H, NH) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.84, 23.53, 30.58, 56.65, 19.06, 125.70, 126.91, 128.07, 139.30, 147.89, 156.74, 159.89, 169.35, 172.58 ; LCMS: MH = 306, 308 ; 分析计算值 C₁₄H₁₂N₃O₃Cl : C, 55.00 ; H, 3.96 ; N, 13.74 ; Cl, 11.60。实测值 : C, 55.24 ; H, 3.78 ; N, 13.74 ; Cl, 12.01。

[0421] 5.31 3-(7-溴-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

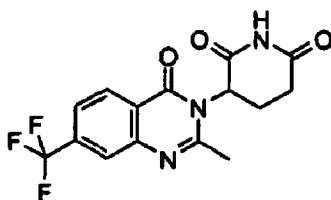
[0422]



[0423] 在室温下向 2-氨基-4-溴苯甲酸 (2.0g, 9.3mmol) 和咪唑 (0.8g, 11mmol) 的乙腈 (20mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (0.8mL, 11mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (1.5g, 9.3mmol)、咪唑 (1.4g, 20mmol) 和亚磷酸三苯酯 (2.9mL, 11mmol), 加热回流 22 小时。向混合物中加入水 (30mL)。过滤悬浮液, 用水 (2×50mL)、乙酸乙酯 (2×50mL) 和水 (50mL) 洗涤, 得到 3-(7-溴-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体 (2.4g, 75% 产率): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 20/80CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 18.65min (98.9%) ; mp: 315-317 °C ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.08-2.22 (m, 1H, CHH), 2.62-2.79 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2.80-2.91 (m, 1H, CHH), 5.28 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, NCH), 7.66 (dd, J = 2, 8Hz, 1H, Ar), 7.84 (d, J = 2Hz 2H, Ar), 7.95 (d, J = 8Hz, 1H, Ar), 11.05 (s, 1H, NH) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.83, 23.53, 24.02, 30.58, 56.67, 119.36, 128.06, 128.29, 128.80, 129.67, 147.93, 156.69, 160.02, 169.33, 172.57 ; LCMS: MH = 350, 352 ; 分析计算值 C₁₄H₁₂N₃O₃Br : C, 48.02 ; H, 3.45 ; N, 12.00 ; Br, 22.82。实测值 : C, 47.94 ; H, 3.17 ; N, 11.85 ; Br, 20.65。

[0424] 5.32 3-(2-甲基-4-氧代-7-三氟甲基-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

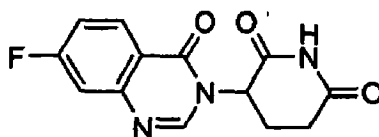
[0425]



[0426] 在室温下向 2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸 (3.0g, 15mmol) 和咪唑 (1.2g, 18mmol) 的乙腈 (30mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (1.3mL, 18mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3-氨基-吡啶-2,6-二酮盐酸盐 (2.4g, 15mmol)、咪唑 (2.2g, 32mmol) 和亚磷酸三苯酯 (4.6mL, 18mmol), 加热回流 22 小时。向混合物中加入水 (100mL)。过滤悬浮液, 用水 (2×50mL)、乙酸乙酯 (2×50mL)、碳酸氢钠 (饱和, 50mL) 和水 (50mL) 洗涤, 得到白色固体, 溶解在 DMSO (10mL) 中。向溶液中加入水 (3mL), 得到悬浮液。过滤悬浮液, 用 DMSO (2mL) 洗涤, 得到白色固体。固体在水 (50mL) 中于 60℃ 下搅拌 2 小时, 然后在室温下过夜。过滤悬浮液, 用水 (2×50mL) 洗涤, 得到 3-(2-甲基-4-氧代-7-三氟甲基-4H-喹唑啉-3-基)-吡啶-2,6-二酮, 白色固体 (1.17g, 24% 产率); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 30/70CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 8.14min (99.9%); mp: 277-279 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.18-2.25 (m, 1H, CHH), 2.59-2.74 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2.81-2.88 (m, 1H, CHH), 5.34 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, NCH), 7.80 (dd, J = 2, 8Hz, 1H, Ar), 7.96 (s, 1H, Ar), 8.24 (d, J = 8Hz, 1H, Ar), 11.09 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.73, 23.54, 30.57, 56.82, 122.30 (q, J_{C-F} = 3Hz), 122.99, 123.45 (q, J_{C-F} = 273Hz), 123.74 (q, J_{C-F} = 4Hz), 127.85, 134.22 (q, J_{C-F} = 32Hz), 146.84, 156.98, 159.80, 169.24, 172.56; LCMS: MH = 340; 分析计算值 C₁₅H₁₂N₃O₃F₃: C, 53.10; H, 3.57; N, 12.39; F, 16.80。实测值: C, 52.55; H, 3.42; N, 12.21; F, 17.18。

[0427] 5.33 3-(7-氟-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-吡啶-2,6-二酮

[0428]



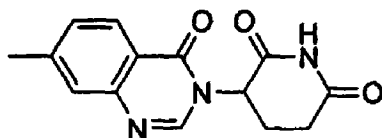
[0429] 步骤 1: 将 2-氨基-4-氟苯甲酸 (2.5g, 16mmol) 和 CDI (2.4g, 15mmol) 的乙腈 (30mL) 的混合物在室温下搅拌 1.5 小时。向悬浮液中加入 3-氨基-吡啶-2,6-二酮盐酸盐 (2.4g, 15mmol) 和碳酸氢钠 (1.6g, 19mmol), 混合物在 50℃ 下加热 21 小时。悬浮液冷却到室温保持 1 小时。过滤悬浮液, 用乙腈 (5mL) 和水 (2×20mL) 洗涤。固体在甲醇 (15mL) 中搅拌过夜。过滤悬浮液, 用甲醇 (15mL) 洗涤, 得到 2-氨基-N-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-4-氟苯甲酰胺, 灰白色固体 (1.9g, 45% 产率); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.91-1.96 (m, 1H, CHH), 2.04-2.18 (m, 1H, CHH), 2.50-2.56 (m, 1H, CHH), 2.73-2.85 (m, 1H, CHH), 4.67-4.76 (m, 1H, NCH), 6.35 (dt, J = 2, 9Hz, 1H, Ar), 6.48 (dd, J = 2, 12Hz, 1H, Ar), 6.76 (brs, 2H, NH₂), 7.58 (dd; J = 7, 8Hz, 1H, Ar), 8.50 (d, J = 8Hz, 1H, NH), 10.84 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 24.06, 30.91, 48.98, 101.30 (d, J_{C-F} = 23Hz), 101.60 (d, J_{C-F} = 22Hz), 110.60, 130.66 (d, J_{C-F} = 11Hz), 152.16 (d, J_{C-F} = 12Hz), 164.46 (d, J_{C-F} = 246Hz), 167.80, 172.30, 172.94。

[0430] 步骤 2: 将 2-氨基-N-(2,6-二氧代-吡啶-3-基)-4-氟-苯甲酰胺 (0.9g, 3.4mmol) 和原甲酸三甲酯 (4mL) 和 p-甲苯磺酸 (110mg) 的溶液在微波炉中于 160℃ 下加热

15 分钟。向混合物中加入甲醇 (10mL), 混合物搅拌 10 分钟。过滤悬浮液, 用甲醇洗涤, 得到 3-(7- 氟 -4- 氧代 -4H- 喹唑啉 -3- 基) - 哌啶 -2,6- 二酮, 白色固体 (650mg, 70% 产率) : HPLC : Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9 $\times$ 150mm, 1mL/min, 240nm, 30/70CH₃CN/0.1 % H₃PO₄, 2.45min (96.1 %) ; mp : 296-298 $^{\circ}$ C ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.13-2.19 (m, 1H, CHH), 2.63-2.73 (m, 2H, 2CHH), 2.82-2.93 (m, 1H, CHH), 5.50 (br, 1H, NCH), 7.46 (dt, J = 3.9Hz, 1H, Ar), 7.53 (dd, J = 3.10Hz, 1H, Ar), 8.22 (dd, J = 6.9Hz, 1H, Ar), 8.42 (s, 1H, CH), 11.18 (s, 1H, NH) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22.45, 30.88, 56.43, 112.3 (d, J_{C-F} = 22Hz), 115.91 (d, J_{C-F} = 23Hz), 118.38, 129.32 (d, J_{C-F} = 11Hz), 148.71, 149.65 (d, J_{C-F} = 14Hz), 159.00, 165.70 (d, J_{C-F} = 252Hz), 169.76, 172.41 ; LCMS : MH = 276 ; 分析计算值 C₁₃H₁₀N₃O₃F : C, 56.73 ; H, 3.66 ; N, 15.27。实测值 : C, 56.39 ; H, 3.60 ; N, 15.16。

[0431] 5.34 3-(7- 甲基 -4- 氧代 -4H- 喹唑啉 -3- 基) - 哌啶 -2,6- 二酮

[0432]

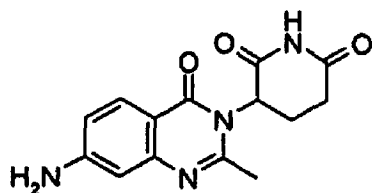


[0433] 步骤 1 : 将 2- 氨基 -4- 甲基苯甲酸 (2.0g, 13mmol) 和 CDI (2.0g, 12mmol) 的乙腈 (20mL) 的混合物在室温下搅拌 1.5 小时。向悬浮液中加入 3- 氨基 - 哌啶 -2,6- 二酮盐酸盐 (2.0g, 12mmol) 和碳酸氢钠 (1.3g, 16mmol), 混合物在 50 $^{\circ}$ C 下加热 21 小时。悬浮液冷却到室温保持 1 小时。过滤悬浮液, 用水 (50mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 洗涤。固体在真空烘箱中干燥过夜, 得到 2- 氨基 -N-(2,6- 二氧代 - 哌啶 -3- 基) -4- 甲基 - 苯甲酰胺, 白色固体 (2.2g, 69% 产率) : ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.90-1.96 (m, 1H, CHH), 2.05-2.14 (m, 1H, CHH), 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.49-2.55 (m, 1H, CHH), 2.72-2.84 (m, 1H, CHH), 4.67-4.75 (m, 1H, NCH), 6.36 (dd, J = 2.8Hz, 1H, Ar), 6.43 (br, 2H, NHH Ar), 6.51 (s, 1H, NHH), 7.43 (d, J = 8Hz, 1H, Ar), 8.38 (d, J = 8Hz, 1H, NH), 10.83 (s, 1H, NH) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.05, 24.21, 30.99, 48.97, 111.26, 115.74, 116.48, 128.09, 141.71, 149.96, 168.54, 172.50, 173.04 ; LCMS : MH = 262。

[0434] 步骤 2 : 将 2- 氨基 -N-(2,6- 二氧代 - 哌啶 -3- 基) -4- 甲基 - 苯甲酰胺 (1.0g, 3.8mmol) 和原甲酸三甲酯 (10mL) 和 p- 甲苯磺酸 (250mg) 的溶液在微波炉中于 160 $^{\circ}$ C 下加热 30 分钟。过滤悬浮液, 用甲醇 (20mL)、水 (20mL) 和甲醇 (20mL) 洗涤, 得到 3-(7- 甲基 -4- 氧代 -4H- 喹唑啉 -3- 基) - 哌啶 -2,6- 二酮, 灰白色固体 (880mg, 85 % 产率) : HPLC : Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9 $\times$ 150mm, 1mL/min, 240nm, 20/80CH₃CN/0.1 % H₃PO₄, 5.14min (97.1 %) ; mp : 313-315 $^{\circ}$ C ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.11-2.18 (m, 1H, CHH), 2.48 (s, 3H, CH₃), 2.61-2.74 (m, 2H, 2CHH), 2.82-2.92 (m, 1H, CHH), 5.46 (br, 1H, NCH), 7.41 (dd, J = 1.8Hz, 1H, Ar), 7.53 (s, 1H, Ar), 8.03 (d, J = 8Hz, 1H, Ar), 8.33 (s, 1H, CH), 11.15 (s, 1H, NH) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.23, 22.51, 30.91, 56.74, 118.95, 125.93, 126.74, 128.66, 145.27, 147.35, 147.59, 159.54, 169.88, 172.44 ; LCMS : MH = 272 ; 分析计算值 C₁₄H₁₃N₃O₃+0.1H₂O : C, 61.58 ; H, 4.87 ; N, 15.39。实测值 : C, 61.41 ; H, 4.87 ; N, 15.15。

[0435] 5.35 3-(7- 氨基 -2- 甲基 -4- 氧代 -4H- 喹唑啉 -3- 基) - 哌啶 -2,6- 二酮

[0436]

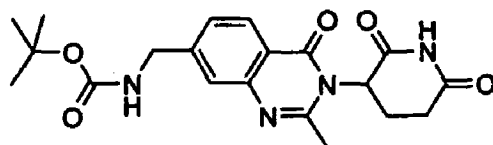


[0437] 步骤1:在室温下向2-氨基-4-硝基苯甲酸(5.0g, 28mmol)和咪唑(2.2g, 33mmol)的乙腈(50mL)的搅拌混合物中加入乙酰氯(2.3mL, 33mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐(4.5g, 28mmol)、咪唑(4.1g, 60mmol)和亚磷酸三苯酯(8.7mL, 33mmol), 加热回流22小时。向混合物中加入水(60mL)。过滤悬浮液,用水(2×50mL)、乙酸乙酯(2×50mL)和水(50mL)洗涤,得到3-(2-甲基-7-硝基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮,灰白色固体(4.8g, 55%产率): HPLC:WatersSymmetry C_{18} , 5 μ m, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 5.69min(95.4%); ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.15-2.25(m, 1H, CHH), 2.59-2.69(m, 2H, 2CHH), 2.70(s, 3H, CH₃), 2.79-2.87(m, 1H, CHH), 5.35(dd, J = 6, 12Hz, 1H, NCH), 8.20-8.29(m, 2H, Ar), 8.34(d, J = 2Hz, 1H, Ar), 11.10(s, 1H, NH); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 20.60, 23.53, 30.49, 56.85, 120.26, 121.58, 124.35, 128.30, 147.08, 151.30, 157.61, 159.52, 160.09, 172.48; LCMS:MH = 317.

[0438] 步骤2:将3-(2-甲基-7-硝基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮(4.8g, 13mmol)和20% Pd(OH)₂/C(1.0g)的环己烯(15mL)和DMF(60mL)的悬浮液在125℃油浴中加热过夜。通过Celite垫过滤悬浮液,用DMF(30mL)洗涤。向滤液中加入水(150mL),得到悬浮液。过滤悬浮液,用水(50mL)洗涤,得到3-(7-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮,灰白色固体(3.07g, 71%产率):HPLC:Waters Symmetry C_{18} , 5 μ m, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 5/95梯度 95/5, 5min CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 4.08min(97.3%)[样品溶解在0.1% H₃PO₄中]; mp:305-307℃; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.05-2.16(m, 1H, CHH), 2.53(s, 3H, CH₃), 2.58-2.69(m, 2H, 2CHH), 2.75-2.86(m, 1H, CHH), 5.10(dd, J = 6, 11Hz, 1H, NCH), 6.11(brs, 2H, NH₂), 6.54(d, J = 2Hz, 1H, Ar), 6.68(dd, J = 2, 8Hz, 1H, Ar), 10.93(s, 1H, NH); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 21.36, 23.43, 30.63, 55.97, 106.12, 109.17, 114.70, 127.28, 148.95, 154.42, 154.61, 159.85, 169.87, 172.67; LCMS:MH = 287;分析计算值 C₁₄H₁₄N₄O₃:C, 58.74;H, 4.93;N, 19.57。实测值:C, 58.60;H, 4.83;N, 19.40。

[0439] 5.36 [3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-7-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯

[0440]



[0441] 步骤1:向4-甲基-2-硝基-苯甲酸甲酯(108.5g, 555.7mmol)的乙腈(750mL)的搅拌溶液中加入NBS(97.9g, 550.1mmol)。混合物在200W灯泡下加热温和回流5.5小时。蒸发溶剂,残余物溶解在乙酸乙酯(1500mL)中。溶液用水(2×600mL)和盐水(300mL)洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩,得到棕色油。向油中加入叔丁基甲基醚(300mL)。混合物在70℃

下加热 15 分钟。将混合物在 1 小时内冷却到约 53℃,然后冷却到 45℃,然后在 20-25℃下,同时用玻璃吸管鼓吹氮气过夜。通过中孔漏斗过滤悬浮液。用预冷却的 10℃的庚烷 /MTBE 混合溶剂 (1/2vol/vol) 洗涤固体,在通风厨中抽干过夜,得到 4- 溴甲基 -2- 硝基 - 苯甲酸甲酯,灰白色固体 (66g,43%产率)。固体不经进一步纯化用于下一步中。

[0442] 步骤 2:在机械搅拌器搅拌下,将 4- 溴甲基 -2- 硝基 - 苯甲酸甲酯 (66.3g, 241.9mmol)、亚氨基二甲酸二 - 叔丁酯 (52.72g, 242.6mmol)、碳酸铯 (161.58g, 495.9mmol) 和碘化锂 (1.62g, 12mmol) 的 2- 丁酮 (700mL) 的搅拌混合物在 100℃油浴中加热回流 12 小时。混合物冷却到室温。向混合物中加入盐水 (300mL)、水 (300mL) 和乙酸乙酯 (600mL),混合物搅拌 10 分钟。通过 Celite 垫过滤悬浮液。分离两层,有机层蒸发到小体积。水层用乙酸乙酯 (2×150mL) 萃取。合并有机层,用盐水 (1×500mL) 洗涤,用硫酸镁干燥,同时用木炭在室温下搅拌脱色 30 分钟。通过 Celite 垫过滤黑色混合物,蒸发滤液,得到 4-(二 - 叔丁氧基羰基氨基 - 甲基)-2- 硝基 - 苯甲酸甲酯,棕色油 (96.0g,96.7%产率)。产物不经进一步纯化用于下一步中。

[0443] 步骤 3:向 4-(二 - 叔丁氧基羰基氨基 - 甲基)-2- 硝基 - 苯甲酸甲酯 (95.97g, 233.8mmol) 的二氯甲烷 (800mL) 的搅拌棕色溶液中加入三氟乙酸 (33.87mL, 455.9mmol),混合物在室温下搅拌过夜。饱和碳酸氢钠 (500mL) 加到溶液中,混合物搅拌 10 分钟。分离有机层,用硫酸镁干燥,蒸发,得到 4-(叔丁氧基羰基氨基 - 甲基)-2- 硝基 - 苯甲酸甲酯,棕色油 (64.36g,88%粗产率)。产物不经进一步纯化用于下一步中。

[0444] 步骤 4:用机械搅拌器将 4-(叔丁氧基羰基氨基 - 甲基)-2- 硝基 - 苯甲酸甲酯 (64.36g, 207.4mmol)、氢氧化锂 (5.96g, 248.9mmol) 的甲醇 (500mL) 和水 (250mL) 的混合物在室温下搅拌过夜。蒸发甲醇,向水溶液中加入加入 1N HCl (300mL),形成沉淀。加入醚 (350mL),混合物在 0℃下搅拌 2 小时。没有形成需要的沉淀。蒸发混合物。向混合物中加入水 (500mL)。水层用乙酸乙酯 (5×120mL) 萃取。合并有机层,分离,用硫酸镁干燥,浓缩得到 4-(叔丁氧基羰基氨基 - 甲基)-2- 硝基 - 苯甲酸,棕色油 (56.69g,92%产率)。产物不经进一步纯化用于下一步中。

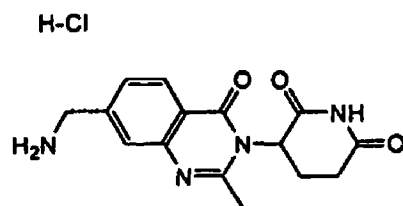
[0445] 步骤 5:使用 Parr-shaker 将 4-(叔丁氧基羰基氨基 - 甲基)-2- 硝基 - 苯甲酸 (56.57, 190.9mmol) 的甲醇 (250mL) 和钯 / 碳 (5.66g, 10% weight) 的混合物在 51psi 下氢化过夜。通过 Celite 垫过滤黑色混合物,蒸发滤液,得到棕色油,在醚 (300mL) 中搅拌过夜。过滤醚浆料,得到 2- 氨基 -4-(叔丁氧基羰基氨基 - 甲基)- 苯甲酸,棕色固体 (42.0g, 84%产率)。产物不经进一步纯化用于下一步中。

[0446] 步骤 6:向 2- 氨基 -4-(叔丁氧基羰基氨基 - 甲基)- 苯甲酸 (24.75g, 92.94mmol)、咪唑 (7.59g, 111.53mmol) 的乙腈 (300mL) 的搅拌溶液中加入乙酰氯 (7.96mL, 111.53mmol),混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3- 氨基 - 吡啶 -2,6- 二酮盐酸盐 (15.30g, 92.94mmol)、咪唑 (12.66g, 185.89mmol) 和亚磷酸三苯酯 (29.23mL, 111.53mmol),混合物加热回流 6 小时。混合物冷却到室温,过滤棕色混合物。蒸发滤液,然后用快速柱色谱纯化 (硅胶, 甲醇 / 二氯甲烷 4% /96%),得到 [3-(2,6- 二氧代 - 吡啶 -3- 基)-2- 甲基 -4- 氧代 -3,4- 二氢 - 喹唑啉 -7- 基甲基]- 氨基甲酸叔丁酯,淡黄色固体 (24.57g,66%产率);HPLC,Waters Symmetry C1₈,5 μm,3.9×150mm,1mL/min,240nm,10/90CH₃CN/0.1% H₃PO₄,梯度到 95/5,5min,保持 5min,5.97min(99.7%);mp,240-242℃;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.29 (brs, 1H, 来自 BOC 基团的 CH), 1.40 (s, 8H, 来自 BOC 基团的 8CH), 2.11-2.19 (m, 1H, CHH), 2.56-2.91 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.26 (d, J = 6Hz, 2H, CH₂NH), 5.25 (dd, J = 5, 11Hz, 1H, CH), 7.35-7.99 (m, 4H, Ar 和 NHCH₂), 11.02 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 20.97, 23.49, 28.19, 30.60, 43.22, 56.48, 78.00, 118.84, 123.99, 125.41, 126.00, 146.93, 147.55, 155.15, 155.81, 160.29, 169.51, 172.61. LCMS MH = 401; 分析计算值 C₂₀H₂₄N₄O₅: C, 59.99; H, 6.04; N, 13.99。实测值: C, 59.78; H, 5.78; N, 13.85。

[0447] 5.37 3-(7-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐

[0448]

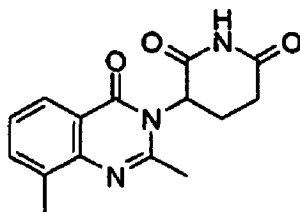


[0449] 步骤1:向[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-7-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯(14.7g, 36.8mmol)的甲醇(200mL)和二氯甲烷(200mL)的搅拌棕色溶液中加入醚(320mL)中的2M HCl,混合物搅拌过夜。蒸发溶剂,残余物在醚(100mL)中搅拌2小时。过滤悬浮液,得到3-(7-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐,淡黄色固体(13.2g, 106%粗产率)。产物不经进一步纯化用于下一步中。

[0450] 步骤2:将3-(7-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.00g)溶解在水(100mL)中。溶液用乙酸乙酯(2×100mL)洗涤。蒸发水层,得到3-(7-氨基甲基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐,灰白色固体(0.86g, 86%产率);HPLC, Waters Xterra RP 18, 5 μ m, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, Waters LC Module 1, 05/95CH₃CN/0.1% (HCO₂)NH₄, 6.27min(98.7%); mp, 313-315 $^{\circ}$ C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.17-2.24 (m, 1H, CHH), 2.58-2.89 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4.20 (q, J = 5Hz, 2H, ArCH₂), 5.34 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, CH, 隐藏在水峰下), 7.64-8.09 (m, 3H, Ar), 8.72 (brs, 3H, CINH₃), 11.07 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 20.88, 22.97, 30.57, 41.69, 56.71, 119.61, 125.38, 126.42, 127.25, 141.34, 145.36, 156.66, 159.83, 169.25, 172.57. LCMS MH = 301; 分析计算值 C₁₅H₁₇N₄O₃Cl+1.0H₂O 和 +0.9HCl: C, 46.48; H, 5.17; N, 14.45; Cl, 17.38。实测值: C, 46.68; H, 5.15; N, 14.32; Cl, 17.05。

[0451] 5.38 3-(2,8-二甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

[0452]

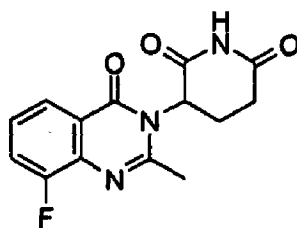


[0453] 在室温下向2-氨基-3-甲基苯甲酸(3.0g, 20mmol)和咪唑(1.6g, 24mmol)的乙腈(30mL)的搅拌混合物中加入乙酰氯(1.7mL, 24mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向

混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (3.3g, 20mmol)、咪唑 (3.0g, 68mmol) 和亚磷酸三苯酯 (6.2mL, 24mmol), 加热回流 22 小时。向混合物中加入水 (60mL)。过滤悬浮液, 用水 (2×100mL)、乙酸乙酯 (2×100mL)、碳酸氢钠 (饱和, 100mL) 和水 (100mL) 洗涤, 得到白色固体, 在 DMSO (20mL) 中于 65℃ 下搅拌。混合物过滤, 用 DMSO (10mL) 洗涤。向滤液中加入水 (100mL), 得到悬浮液。过滤悬浮液, 用水 (2×50mL) 洗涤, 得到 3-(2,8-二甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体 (3.2g, 56% 产率); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 25/75CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 5.85min (99.6%); mp: 296-298℃; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.12-2.24 (m, 1H, CHH), 2.51 (s, 3H, CH₃), 2.48-2.74 (m, 2H, 2CHH), 2.66 (s, 3H, CH₃), 2.76-2.91 (m, 1H, CHH), 5.27 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, NCH), 7.38 (t, J = 8Hz, 1H, Ar), 7.67 (d, J = 7Hz, 1H, Ar), 7.86 (dd, J = 0.6, 8Hz, 1H, Ar), 11.02 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 16.91, 20.91, 23.80, 30.60, 56.51, 120.23, 123.59, 126.05, 134.72, 134.94, 145.25, 153.82, 160.71, 169.51, 172.62; LCMS: MH = 286; 分析计算值 C₅H₁₅N₃O₃+0.2H₂O: C, 62.36; H, 5.37; N, 14.54。实测值: C, 62.21; H, 5.31; N, 14.43。

[0454] 5.39 3-(8-氟-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

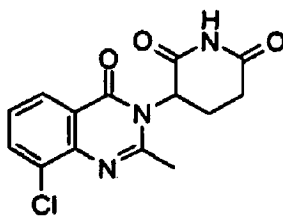
[0455]



[0456] 在室温下向 2-氨基-3-氟苯甲酸 (3.0g, 19mmol) 和咪唑 (1.6g, 23mmol) 的乙腈 (30mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (1.7mL, 23mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (3.2g, 19mmol)、咪唑 (2.9g, 43mmol) 和亚磷酸三苯酯 (6.1mL, 23mmol), 加热回流 22 小时。向混合物中加入水 (60mL)。过滤悬浮液, 用水 (2×50mL)、乙酸乙酯 (2×50mL) 和水 (50mL) 洗涤, 得到白色固体, 通过制备性 HPLC 纯化 (C1820/80CH₃CN/H₂O), 得到白色固体。DMSO (20mL) 中的白色固体在 60℃ 下加热 30 分钟。向溶液中加入水 (10mL)。悬浮液冷却到室温。过滤悬浮液, 用 DMSO (4mL) 和水 (20mL) 洗涤, 得到 3-(8-氟-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体 (3.11g, 67% 产率); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 20/80CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 4.7min (99.7%); mp: 305℃ (分解); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.16-2.23 (m, 1H, CHH), 2.43-2.76 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2.79-2.92 (m, 1H, CHH), 5.32 (dd, J = 6, 11Hz, 1H, NCH), 7.46-7.53 (m, 1H, Ar), 7.67-7.73 (m, 1H, Ar), 7.84-7.94 (m, 1H, Ar), 11.06 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.80, 23.67, 30.58, 56.71, 120.04 (d, J_{C-F} = 19Hz), 121.71 (d, J_{C-F} = 4Hz), 122.31, 126.91 (d, J_{C-F} = 8Hz), 136.04 (d, J_{C-F} = 12Hz), 155.93 (d, J_{C-F} = 254Hz), 155.93, 159.62 (d, J_{C-F} = 3Hz), 169.32, 172.57; LCMS: MH = 290; 分析计算值 C₁₄H₁₂N₃O₃F: C, 58.13; H, 4.18; N, 14.53; F, 6.57。实测值: C, 57.87; H, 3.94; N, 14.35; F, 6.91。

[0457] 5.40 3-(8-氯-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

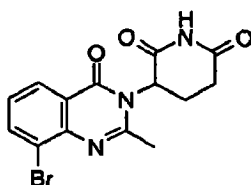
[0458]



[0459] 在室温下向 2-氨基-3-氯苯甲酸 (2.2g, 13mmol) 和咪唑 (1.1g, 16mmol) 的乙腈 (30mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (1.1mL, 16mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (2.3g, 14mmol)、咪唑 (1.9g, 28mmol) 和亚磷酸三苯酯 (4.0mL, 15mmol), 加热回流 22 小时。向混合物中加入水 (60mL)。过滤悬浮液, 用水 (2×50mL)、乙酸乙酯 (2×50mL) 和水 (50mL) 洗涤, 得到白色固体, 在甲醇 (50mL) 中搅拌过夜。过滤悬浮液, 用甲醇 (30mL) 和水 (30mL) 洗涤, 得到 3-(8-氯-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体 (1.5g, 38% 产率); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 25/75CH₃CN/0.1 % H₃PO₄, 6.51min (99.6%); mp: 290-292°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.16-2.23 (m, 1H, CHH), 2.59-2.69 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2.79-2.87 (m, 1H, CHH), 5.32 (dd, J = 5, 11Hz, 1H, NCH), 7.48 (t, J = 8Hz, 1H, Ar), 7.96-8.02 (m, 2H, Ar), 11.07 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.68, 23.75, 30.51, 56.68, 121.87, 125.08, 126.91, 130.03, 134.69, 143.14, 156.14, 159.88, 169.23, 172.51; LCMS: MH = 306, 308; 分析计算值 C₁₄H₁₂N₃O₃Cl: C, 55.00; H, 3.96; N, 13.74; Cl, 11.60。实测值: C, 54.73; H, 3.96; N, 13.58; Cl, 11.03。

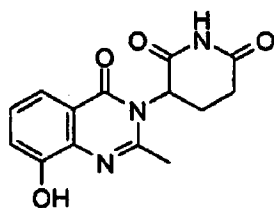
[0460] 5.41 3-(8-溴-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

[0461]



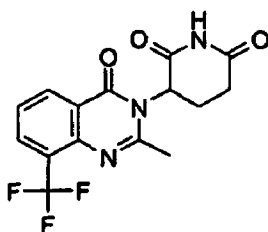
[0462] 在室温下向 2-氨基-3-溴苯甲酸 (1.0g, 4.6mmol) 和咪唑 (0.38g, 5.5mmol) 的乙腈 (10mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (0.6mL, 8.3mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (0.76g, 4.6mmol)、咪唑 (0.7g, 10mmol) 和亚磷酸三苯酯 (1.5mL, 5.6mmol), 加热回流 22 小时。向混合物中加入水 (60mL)。过滤悬浮液, 用水 (2×50mL)、乙酸乙酯 (2×50mL) 和水 (50mL) 洗涤, 得到 3-(8-溴-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体 (0.34g, 21% 产率); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 25/75CH₃CN/0.1 % H₃PO₄, 9.47min (99.6%); mp: 307-309°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.16-2.23 (m, 1H, CHH), 2.58-2.67 (m, 2H, 2CHH), 2.68 (s, 3H, CH₃), 2.76-2.92 (m, 1H, CHH), 5.31 (dd, J = 5, 11Hz, 1H, NCH), 7.41 (t, J = 8Hz, 1H, Ar), 8.04 (dd, J = 2, 8Hz 1H, Ar), 8.15 (dd, J = 1, 8Hz 1H, Ar), 11.07 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.73, 23.85, 30.57, 56.76, 121.09, 121.82, 125.86, 127.47, 138.08, 144.23, 156.23, 159.97, 169.29, 172.58; LCMS: MH = 350, 352; 分析计算值 C₁₄H₁₂N₃O₃Br: C, 48.02; H, 3.45; N, 12.00; Br, 22.82。实测值: C, 47.74; H, 3.23; N, 11.85; Br, 22.42。

[0463] 5.42 3-(8-羟基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮
[0464]



[0465] 在室温下向 2-氨基-3-羟基苯甲酸 (2.0g, 13.1mmol) 和咪唑 (2.0g, 29.4mmol) 的乙腈 (30mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (2.0mL, 28.7mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (2.2g, 13.1mmol)、咪唑 (2.0g, 29.4mmol) 和亚磷酸三苯酯 (4.11mL, 15.7mmol), 加热回流 22 小时。向混合物中加入水 (60mL) 和浓 HCl, 直到 pH 约 1。真空除去溶剂。向残余物中加入水 (50mL)。水层用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。向水层中加入碳酸氢钠 (1.8g) 至 pH = 7-8, 混合物在室温下搅拌, 得到悬浮液。过滤悬浮液, 得到 3-(8-羟基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 灰白色固体 (0.6g, 16% 产率): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 20/80CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.03min (99.3%); mp: 266-268 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.10-2.22 (m, 1H, CHH), 2.57-2.72 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2.78-2.92 (m, 1H, CHH), 5.25 (dd, J = 5, 11Hz, 1H, NCH), 7.19 (dd, J = 1, 8Hz, 1H, Ar), 7.30 (t, J = 8Hz, 1H, Ar), 7.45 (dd, J = 1, 8Hz, 1H, Ar), 9.65 (s, 1H, OH), 11.02 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.92, 23.37, 30.59, 56.45, 115.62, 118.51, 121.19, 127.05, 135.91, 152.34, 153.09, 160.45, 169.52, 172.62; LCMS: MH = 288; 分析计算值 C₁₄H₁₃N₃O₄+H₂O: C, 55.08; H, 4.95; N, 13.76。实测值: C, 54.88; H, 4.97; N, 13.77。

[0466] 5.43 3-(2-甲基-4-氧代-8-三氟甲基-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮
[0467]

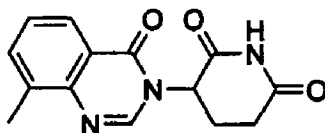


[0468] 在室温下向 2-氨基-3-(三氟甲基)苯甲酸 (2.0g, 9.8mmol) 和咪唑 (0.8g, 12mmol) 的乙腈 (20mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (0.83mL, 12mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (1.6g, 9.8mmol)、咪唑 (1.5g, 22mmol) 和亚磷酸三苯酯 (3.1mL, 12mmol), 加热回流 22 小时。向混合物中加入水 (60mL)。过滤悬浮液, 用水 (2×50mL)、乙酸乙酯 (2×50mL)、碳酸氢钠 (饱和, 50mL) 和水 (50mL) 洗涤, 得到 3-(2-甲基-4-氧代-8-三氟甲基-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体 (0.32g, 10% 产率): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 35/65CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 7.57min (99.8%); mp: 351-353 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.19-2.26 (m, 1H, CHH), 2.59-2.70 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2.81-2.93 (m, 1H, CHH), 5.34 (dd, J = 5, 11Hz, 1H, NCH), 7.64 (t, J = 8Hz, 1H, Ar), 8.20 (d, J = 8Hz, 1H, Ar), 8.31 (d, J = 8Hz, 1H, Ar), 11.09 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.67, 24.05, 30.57, 56.84,

121.48, 123.52 (q, $J_{C-F} = 274\text{Hz}$), 124.77 (q, $J_{C-F} = 30\text{Hz}$), 125.98, 130.74, 132.29 (q, $J_{C-F} = 5\text{Hz}$), 144.20, 156.71, 159.68, 169.28, 172.58; LCMS: MH = 340; 分析计算值 $C_{15}H_{12}N_3O_3 + 0.3H_2O + 0.1CH_3CN$: C, 52.34; H, 3.72; N, 12.45; F, 16.34。实测值: C, 52.71; H, 3.52; N, 12.31; F, 15.99。

[0469] 5.44 3-(8-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

[0470]

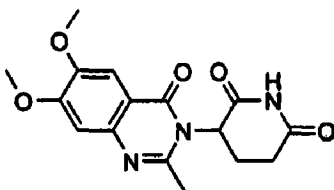


[0471] 步骤1: 将2-氨基-3-甲基苯甲酸 (2.1g, 14mmol) 和 CDI (1.9g, 12mmol) 的乙腈 (25mL) 的混合物在室温下搅拌 5 小时。向悬浮液中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (2.3g, 14mmol)、三乙胺 (7.2mL, 66mmol) 和乙酸 (8mL, 132mmol), 混合物加热回流 16 小时。向混合物中加入水 (75mL), 在室温下搅拌 2 小时。过滤悬浮液, 用水 (50mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 洗涤, 得到 2-氨基-N-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-3-甲基-苯甲酰胺, 白色固体 (1.9g, 61% 产率): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.92-1.99 (m, 1H, CHH), 2.06 (s, 3H, CH_3), 2.04-2.14 (m, 1H, CHH), 2.51-2.56 (m, 1H, CHH), 2.73-2.85 (m, 1H, CHH), 4.69-4.78 (m, 1H, NCH), 6.22 (brs, 2H, NH_2), 6.50 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.10 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.40 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H, Ar), 8.47 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H, NH), 10.83 (s, 1H, NH); LCMS: MH = 262。

[0472] 步骤2: 将 2-氨基-N-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-3-甲基-苯甲酰胺 (0.9g, 3.4mmol) 和原甲酸三甲酯 (4.5mL) 和 p-甲苯磺酸 (250mg) 的乙腈 (20mL) 的搅拌溶液加热回流 17 小时。向混合物中加入水 (75mL), 搅拌 20 分钟。过滤悬浮液, 用甲醇 (20mL)、水 (20mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 洗涤, 得到紫色固体。NMP (4mL) 中的固体在 80°C 下加热 30 分钟。向溶液中加入水 (1mL), 混合物冷却到室温。过滤悬浮液, 用水 (30mL) 洗涤, 得到 3-(8-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 淡紫色固体 (660mg, 72% 产率): HPLC: Waters Symmetry C_{18} , 5 μm , 3.9 $\times$ 150mm, 1mL/min, 240nm, 30/70 $CH_3CN/0.1\%$ H_3PO_4 , 3.07min (98.6%); mp: 290-292°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.11-2.19 (m, 1H, CHH), 2.56 (s, 3H, CH_3), 2.62-2.93 (m, 3H, CH_2 , CHH), 5.48 (br, 1H, NCH), 7.46 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.73 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.99 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H, Ar), 8.38 (s, 1H, CH), 11.16 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 17.01, 22.53, 30.97, 56.22, 121.36, 123.79, 126.51, 126.86, 135.03, 135.47, 136.39, 145.96, 146.36, 159.97, 169.92, 172.52; LCMS: MH = 272; 分析计算值 $C_{14}H_{13}N_3O_3$: C, 61.99; H, 4.83; N, 15.49。实测值: C, 61.70; H, 4.68; N, 15.40。

[0473] 5.45 3-(6,7-二甲氧基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮

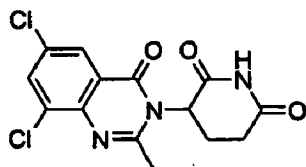
[0474]



[0475] 在室温下向 2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酸 (5.0g, 25mmol) 和咪唑 (2.1g, 30mmol)

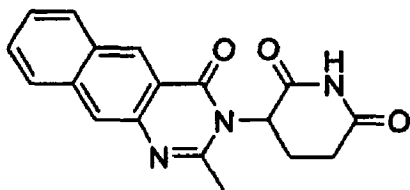
的乙腈 (50mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (2.2mL, 30mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (4.2g, 25mmol)、咪唑 (3.8g, 56mmol) 和亚磷酸三苯酯 (7.3mL, 28mmol), 加热回流 22 小时。过滤悬浮液, 用乙腈 (50mL) 和水 (2×50mL) 洗涤, 得到固体。固体在碳酸氢钠 (饱和, 50mL) 和水 (50mL) 中搅拌 1 小时。过滤悬浮液, 用水 (2×50mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 洗涤, 得到 3-(6,7-二甲氧基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体 (5.7g, 68% 产率): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 20/80CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.26min (99.8%); mp: 325°C (分解); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.15-2.19 (m, 1H, CHH), 2.56-2.88 (m, 6H, CH₃, CH₂, CHH), 3.85 (s, 3H, CH₃), 3.90 (s, 3H, CH₃), 5.22 (dd, J = 5.11Hz, 1H, NCH), 7.09 (s, 1H, Ar), 7.35 (s, 1H, Ar), 10.99 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.12, 23.21, 30.62, 55.63, 55.97, 56.38, 104.98, 107.31, 113.27, 143.09, 148.40, 153.24, 154.83, 159.76, 169.61, 172.64; LCMS: MH = 332; 分析计算值 C₁₆H₁₇N₃O₅: C, 58.00; H, 5.17; N, 12.68。实测值: C, 57.88; H, 5.06; N, 12.77。

[0476] 5.46 3-(6,8-二氯-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮
[0477]



[0478] 在室温下向 2-氨基-3,5-二氯苯甲酸 (5.0g, 24mmol) 和咪唑 (1.9g, 28mmol) 的乙腈 (60mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (2.0mL, 28mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (3.9g, 24mmol)、咪唑 (3.5g, 52mmol) 和亚磷酸三苯酯 (6.8mL, 26mmol), 加热回流 22 小时。过滤悬浮液, 用乙腈 (30mL)、水 (2×30mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 洗涤, 得到 3-(6,8-二氯-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 白色固体 (4.65g, 58% 产率): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 40/60CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 4.78min (100%); mp: 238-240 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.15-2.22 (m, 1H, CHH), 2.55-2.69 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2.78-2.91 (m, 1H, CHH), 5.33 (dd, J = 6.11Hz, 1H, NCH), 7.96 (d, J = 2Hz, 1H, Ar), 8.15 (d, J = 2Hz, 1H, Ar), 11.09 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.63, 23.85, 30.54, 56.92, 122.55, 24.24, 130.51, 131.72, 134.38, 142.25, 156.80, 159.07, 169.12, 172.53; LCMS: MH = 340, 342; 分析计算值 C₁₄H₁₁N₃O₃Cl₂: C, 49.43; H, 3.26; N, 12.35; Cl, 20.84。实测值: C, 49.21; H, 3.11; N, 12.30; Cl, 19.43。

[0479] 5.47 3-(2-甲基-4-氧代-4H-苯并[g]喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮
[0480]



[0481] 在室温下向 3-氨基-2-萘甲酸 (5.4g, 29mmol) 和咪唑 (2g, 29mmol) 的乙腈 (60mL) 的搅拌混合物中加入乙酰氯 (2.1mL, 29mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加

入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (4g, 25mmol)、咪唑 (3.7g, 54mmol) 和亚磷酸三苯酯 (7.1mL, 27mmol), 加热回流 22 小时。过滤悬浮液, 用乙腈 (30mL)、水 (2×30mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 洗涤, 得到 3-(2-甲基-4-氧代-4H-苯并[g]喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮, 浅白色固体 (6.3g, 79% 产率); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3.9×150mm, 1mL/min, 240nm, 30/70CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 4.59min (99.7%); mp: 307 °C (分解); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.17-2.26 (m, 1H, CHH), 2.60-2.94 (m, 6H, CH₃, CH₂, CHH), 5.29 (dd, J = 5, 11Hz, 1H, NCH), 7.55-7.60 (m, 1H, Ar), 7.64-7.69 (m, 1H, Ar), 8.09 (d, J = 8Hz, 1H, Ar), 8.18-8.20 (m, 2H, Ar), 8.75 (s, 1H, Ar), 11.06 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.16, 23.60, 30.71, 56.45, 119.52, 123.86, 126.25, 127.47, 127.77, 128.58, 129.24, 129.53, 136.26, 142.20, 153.87, 160.97, 169.70, 172.68; LCMS: MH = 322; 分析计算值 C₁₈H₁₅N₃O₃+0.1H₂O: C, 66.91; H, 4.74; N, 13.00。实测值: C, 66.78; H, 4.76; N, 12.95。

[0482] 5.48 分析

[0483] 5.48.1 PMBC 中的 TNF α 抑制分析

[0484] 通过 Ficol1 Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, USA) 密度离心获得正常捐赠者的外周血单核细胞 (PBMC)。细胞在补充 10% AB+ 人血清 (Gemini Bio-products, Woodland, CA, USA)、2mM L-谷氨酰胺、100U/ml 青霉素和 100 μg/ml 链霉素 (Life Technologies) 的 RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, USA) 中培养。

[0485] 将 PBMC (2×10⁵ 个细胞) 铺到 96-孔平底 Costar 组织培养板 (Corning, NY, USA) 中, 一式三份。在存在或不存在化合物存在下, 用最终 1ng/ml 的 LPS (来自 *Salmonella abortus equi*, Sigma 目录号: L-1887, St. Louis, MO, USA) 刺激细胞。将本发明所提供的化合物溶解在 DMSO (Sigma) 中, 在使用前即刻在培养基中进行进一步稀释。在全部分析中的最终 DMSO 浓度可以为约 0.25%。在 LPS 刺激前 1 小时将化合物加到细胞中。然后, 在 37 °C, 5% CO₂ 下培养细胞 18-20 小时, 然后收集上清液, 用培养基稀释, 通过 ELISA (Endogen, Boston, MA, USA) 测定 TNF α 水平。使用非线性回归, sigmoidal 剂量响应, 限制顶部为 100% 和底部为 0%, 允许可变斜率 (GraphPad Prism v3.02), 从而计算 IC₅₀。

[0486] 5.48.2 T 细胞的 IL-2 和 MIP-3 α 产生

[0487] 通过将每 10cm 细胞培养皿中 10ml 完全培养基 (RPMI 1640, 补充有 10% 热灭活胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、100U/ml 青霉素和 100 μg/ml 链霉素) 中的 1×10⁸ PBMC 置于 37 °C, 5% CO₂ 培养箱中 30-60 分钟, 使 PBMC 缺失粘附单核细胞。用培养基冲洗培养皿, 洗除去所有的非粘附 PBMC。对每 1×10⁸ 非粘附 PBMC 使用以下抗体 (Pharmingen) 和 Dynabead (Dyna1) 混合物通过阴性选择纯化 T 细胞: 0.3ml 羊抗鼠 IgG 珠、15 μl 抗-CD 16、15 μl 抗-CD33、15 μl 抗-CD56、0.23ml 抗-CD 19 珠、0.23ml 抗-HLA 类 II 珠和 56 μl 抗-CD14 珠。将细胞和珠/抗体混合物在 4 °C 下上下倾覆旋转 30-60 分钟。使用 Dynal 磁铁从珠中除去纯化的 T 细胞。通过流式细胞仪, 典型产率为约 50% 的 T 细胞, 87-95% CD3⁺。

[0488] 用 PBS 中的 5 μg/ml 的抗-CD3 抗体 OKT3 涂布组织培养 96 孔平底板, 每孔 100 μl, 在 37 °C 下培养 3-6 小时, 然后在加入 T 细胞前即刻用完全培养基 100 μl/孔洗涤四次。化合物在圆底组织培养 96 孔板中最终稀释到 20 倍。最终浓度为约 10 μM 到约 0.00064 μM。将本发明所提供的化合物的 10mM 储液在完全培养基中以 1:50 稀释, 首先在 2% DMSO 中以 20× 稀释到 200 μM, 接着以 1:5 稀释到 2% DMSO 中。以每 200 μl 培养物 10 μl 加入化

合物,得到最终 DMSO 浓度为 0.1%。培养物在 37℃,5% CO₂ 下培养 2-3 天,通过 ELISA (R&D Systems) 分析上清液的 IL-2 和 MIP-3 α 。将 IL-2 和 MIP-3 α 水平标准化到在本发明所提供的化合物存在下产生的量,并使用非线性回归, sigmoidal 剂量响应,限制顶部为 100% 和底部为 0%,允许可变斜率 (GraphPad Prism v3.02),从而计算 EC₅₀。

[0489] 5.48.3 细胞增殖分析

[0490] 从 Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH(Braunschweig, Germany) 获得细胞系 Namalwa、MUTZ-5 和 UT-7。从 American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA) 获得细胞系 KG-1。在所有细胞系中如下测量由 ³H- 胸苷掺入表示的细胞增殖。

[0491] 将细胞铺在 96- 孔板的培养基中,每孔 6000 个细胞。在 37℃、5% CO₂ 的湿化培养器中,用最终浓度约 0.25% DMSO 中的约 100、10、1、0.1、0.01、0.001、0.0001 和 0 μ M 化合物预处理细胞 72 小时。然后,将 1 微居里的 ³H- 胸苷 (Amersham) 加到每个孔中,将细胞在 37℃、5% CO₂ 的湿化培养器中再培养 6 小时。使用细胞收集器 (Tomtec),在 UniFilter GF/C 过滤板 (Perkin Elmer) 上收集细胞,将板干燥过夜。加入 Microscint 20 (Packard) (25 μ l/ 孔),在 TopCount NXT (Packard) 中分析板。每孔计数 1 分钟。通过平均三份并根据 DMSO 对照 (0%抑制) 进行标准化来计算细胞增殖抑制百分比。各化合物在每个细胞系中以三个单独的实验测试。使用非线性回归, sigmoidal 剂量响应,限制顶部为 100%和底部为 0%,允许可变斜率 (GraphPad Prism v3.02),从而计算最终 IC₅₀。

[0492] 5.48.4 免疫沉淀和免疫印迹

[0493] 用 DMSO 或一定量的本发明所提供的化合物处理 Namalwa 细胞 1 小时,然后用 10U/ml Epo (R&D Systems) 刺激 30 分钟。制备细胞裂解液,用 Epo 受体 A 免疫沉淀,或立即通过 SDS-PAGE 分离。使用 Akt、phospho-Akt (Ser473 或 Thr308)、phospho-Gab1 (Y627)、Gab1、IRS2、肌动蛋白和 IRF-1Abs 探测免疫印迹,并使用 ImageQuant 软件 (Molecular Dynamics) 在 Storm860Imager 上分析。

[0494] 5.48.5 细胞周期分析

[0495] 用 DMSO 或一定量的本发明所提供的化合物处理细胞过夜。使用 CycleTEST PLUS (Becton Dickinson),根据制造商协议,进行用于细胞周期的碘化丙啶染色。染色后,使用 ModFit LT 软件 (Becton Dickinson),通过 FACSCalibur 流式细胞仪分析细胞。

[0496] 5.48.6 细胞凋亡分析

[0497] 在不同时间点用 DMSO 或一定量的本发明所提供的化合物处理细胞,然后用 annexin-V 洗涤缓冲液 (BD Biosciences) 洗涤。用 annexin-V 结合蛋白和碘化丙啶 (BD Biosciences) 培养细胞 10 分钟。使用流式细胞法分析样品。

[0498] 5.48.7 荧光素酶分析

[0499] 根据制造商说明,用每 1×10^6 个细胞 4 μ g API- 荧光素酶 (Stratagene) 和 3 μ l Lipofectamine 2000 (Invitrogen) 试剂转染 Namalwa 细胞。转染后 6 小时,用 DMSO 或一定量的本发明所提供的化合物处理细胞。使用荧光素酶裂解液和底物 (Promega) 分析荧光素酶活性,并使用光度计 (Turner Designs) 测量。

[0500] 5.48.8 抗增殖分析

[0501] 第 1 天:将细胞以 50 μ l/ 孔铺到 96- 孔板中的 10% FBS RPMI (w/ 谷氨酰胺, w/o

pen-strip) 中,过夜。使用以下细胞:

[0502] 结肠直肠癌细胞:Colo 205 3200 个细胞/孔;阳性对照为依立替康

[0503] 胰腺癌细胞:BXPC-3 1200 个细胞/孔;阳性对照为吉西他滨

[0504] 前列腺癌细胞:PC3 1200 个细胞/孔;阳性对照为多西紫杉醇

[0505] 胸腺癌细胞:MDA-MB-231 2400 个细胞/孔;阳性对照为紫杉醇

[0506] 第 2 天:将化合物从 0.00001 μ m 系列稀释到 10 μ m (或从 0.000001 到 1 μ M), 50 μ l/孔 (2 $\times$), 加到板上, 连同相对的阳性对照, 一式两份。然后, 将板在 37 $^{\circ}$ C 下培养 72 小时。

[0507] 第 5 天:通过 CellTiter Glo 法检测结果。将 100 μ l/孔的 CellTiter Glo 试剂加到板上, 在室温下培养 10 分钟, 然后在 Top Count 读数器上分析。各化合物的 IC₅₀ 通常基于两次或更多次独立实验的结果。

[0508] 5.49TNF α 抑制

[0509] 使用与上面部分 5.48.1 中所述基本上相似的过程测定某些化合物抑制 TNF α 的能力。

[0510] 测试化合物包括:3-(7-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(2,7-二甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(2,8-二甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(6,7-二甲氧基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(7-氟-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(7-氯-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(7-溴-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(8-溴-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(8-羟基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(2-甲基-4-氧代-8-三氟甲基-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;庚酸[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-酰胺;环丙烷甲酸[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-酰胺;2-(4-氯-苯基)-N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-乙酰胺;1-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-己基-脲;1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-脲;1-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-间甲苯基-脲;1-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲;N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-4-三氟甲基-硫烷基-苯甲酰胺;1-(3-氯-4-甲基-苯基)-3-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-脲;4-氯-N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-苯甲酰胺;N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺;3,4-二氯-N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-5-基甲基]-苯甲酰胺;和 N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,

4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺。从这些测试确定测试化合物的 IC_{50} 值为 0.01 至 25 μM 。

[0511] 5.50 IL-2 产生

[0512] 使用与上面部分 5.48.2 中所述基本上相似的过程测定某些化合物刺激 IL-2 产生的能力。

[0513] 测试化合物包括:3-(6-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(7-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(7-氟-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(7-氯-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(7-溴-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(6-羟基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;1-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-己基-脲;和 1-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲。从这些测试确定测试化合物的 EC_{50} 值为 0.1 至 3.5 μM 。

[0514] 5.51 细胞增殖

[0515] 使用与上面部分 5.48.3 中所述基本上相似的过程测定某些化合物抑制 Namalwa AG4 细胞增殖的能力。

[0516] 测试化合物包括:3-(6-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(7-氨基-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(7-氟-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(7-氯-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;3-(7-溴-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-哌啶-2,6-二酮;庚酸[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-酰胺;2-(4-氯-苯基)-N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-乙酰胺;1-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-己基-脲;1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-脲;1-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-间甲苯基-脲;1-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲;N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-4-三氟甲基-硫烷基-苯甲酰胺;1-(3-氯-4-甲基-苯基)-3-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-脲;N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺;3,4-二氯-N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-5-基甲基]-苯甲酰胺;和 N-[3-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-6-基甲基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺。从这些测试确定测试化合物的 IC_{50} 值为 0.01 至 5.5 μM 。

[0517] 上文描述的本发明的实施方案仅仅是例举性的,并且本领域的技术人员不需通常

过多的常规实验手段,就能够认识到或能够确定特定化合物、材料和方法的众多的等同物。所有这些等同物被认为是在本发明范围内并被所附的权利要求所包括。

[0518] 所有的专利、专利申请和其中引述的出版物均以其全部内容作为参考。本申请中引入的任何参考文献不构成认可这些参考文献是本发明的现有技术。结合所附权利要求可更好地理解本发明的全部范围。