

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03815934.1

C07D239/94

C07D239/95

C07D401/12

C07D405/12

C07D401/14

C07D403/04

A61K 31/517

[43] 公开日 2005 年 9 月 7 日

[11] 公开号 CN 1665791A

[22] 申请日 2003.6.27 [21] 申请号 03815934.1

[30] 优先权

[32] 2002. 7. 5 [33] EP [31] 02014904.3

[86] 国际申请 PCT/EP2003/006868 2003.6.27

[87] 国际公布 WO2004/005265 英 2004.1.15

[85] 进入国家阶段日期 2005.1.5

[71] 申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 P·马太 W·米勒 W·奈德哈特

M·H·内特科文 P·普夫利格

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 王旭

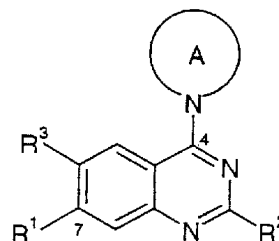
A61P 3/04

权利要求书 5 页 说明书 29 页

[54] 发明名称 喹唑啉衍生物

[57] 摘要

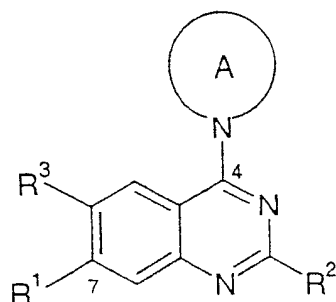
式(I)化合物及其药用盐和酯,其中 R¹、R²、R³和 A 具有如权利要求 1 给出的定义,它们可以用于治疗或预防关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭、进食失调和肥胖症的药物制剂形式。



(I)

ISSN 1008-4274

1. 通式 I 的化合物及其药用盐和酯:



I

其中

R^1 是 $-O-R^4$ 或 $-N(R^5)(R^6)$;

R^2 为烷基或氨基;

R^3 为氢, 烷基或卤素;

R^4 为氢, 烷基, 烷氧基烷基, 羟基烷基, 芳烷基, 杂环基烷基, 环烷基烷基, 氨基- SO_2 -或烷基- SO_2 -;

R^5 和 R^6 独立地选自氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烷基羰基, 环烷基羰基, 芳基, 芳烷基, 芳基羰基, 烷氧基烷基, 羟基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 杂环基羰基, 烷基- SO_2 -, 芳基- SO_2 -, 杂环基- SO_2 -, 或氨基- SO_2 -, 或者 R^5 和 R^6 与它们相连的氮原子一起形成任选含有第二个选自氮或氧的杂原子的 5-元至 10-元杂环, 且其中该杂环任选被一个或多个独立地选自烷基和烷氧基的取代基取代;

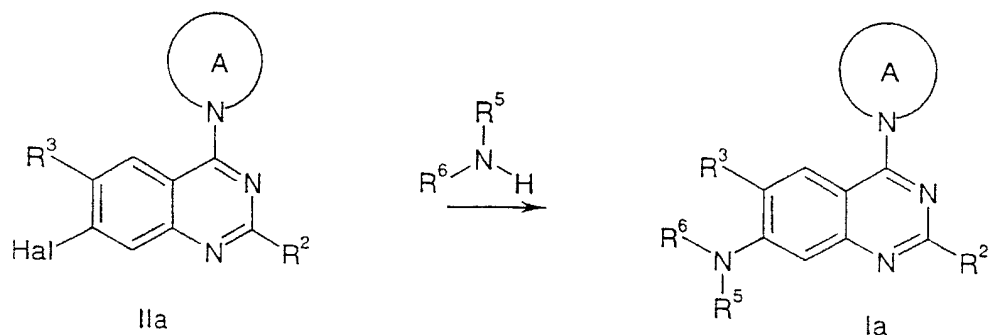
A 为含有与咪唑啉环连接的氮原子和任选第二个选自氧、硫或氮的杂原子的 5 至 7-元饱和杂环, 且其中环 A 任选被一个或多个取代基取代, 所述的取代基独立地选自卤素, 烷基, 烷氧基, 卤代烷氧基, 环烷基烷基, 羟基, 氨基, 乙酰氨基, 氰基, 羟基烷基, 烷氧基烷基, 卤代烷氧基烷基, 和环烷基烷氧基烷基。

2. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为烷基。

3. 按照权利要求 2 的化合物, 其中 R^2 为甲基。
4. 按照权利要求 1-3 中任何一项的化合物, 其中 R^3 为氢。
5. 按照权利要求 1-4 中任何一项的化合物, 其中 R^1 为 $-O-R^4$ 。
6. 按照权利要求 5 的化合物, 其中 R^4 为氢, 芳烷基, 杂环基烷基, 或环烷基烷基。
7. 按照权利要求 6 的化合物, 其中 R^4 为苄基或吡啶基甲基, 它们都被氰基、氟或氯取代。
8. 按照权利要求 1-4 中任何一项的化合物, 其中 R^1 为 $-N(R^5)(R^6)$ 。
9. 按照权利要求 8 的化合物, 其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢, 烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环基, 或杂环基羰基。
10. 按照权利要求 9 的化合物, 其中 R^5 或 R^6 为氢, 另一个为烷基, 吡啶基, 呋喃基羰基或吡啶基。
11. 按照权利要求 1-10 中任何一项的化合物, 其中 A 为含有与喹啉环连接的氮原子的 5-元饱和杂环, 且其中环 A 任选被一个或多个取代基取代, 所述的取代基独立地选自烷氧基, 羟基或羟基烷基。
12. 按照权利要求 11 的化合物, 其中 A 为吡咯烷基, 或被羟甲基、甲氧基或乙氧基取代的吡咯烷基。
13. 按照权利要求 1-12 中任何一项的化合物, 其选自
4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基氧基甲基)-苄腈;
7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉;
(S)-{1-[7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-
甲醇;
(S)-4-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基氧基甲基]-苄腈;
异丁基-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-胺;
(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-吡啶-3-基-胺;
呋喃-2-羧酸 (2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉-7-基)-酰胺;
(S)-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啶-3-基-胺; 和
(S)-[4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-7-基]-吡啶-3-基-胺。
14. 按照权利要求 1-13 中任何一项的化合物的制备方法, 包含下列反

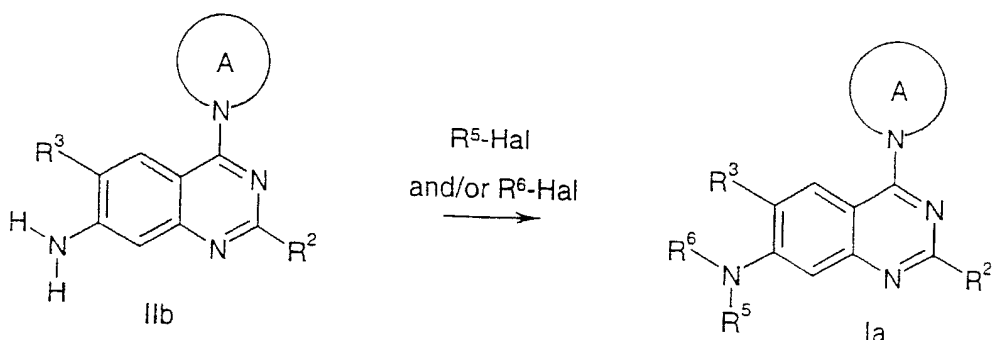
应之一：

a) 按照式IIa的化合物在 $R^6(R^5)NH$ 存在下反应，以获得按照式Ia的化合物



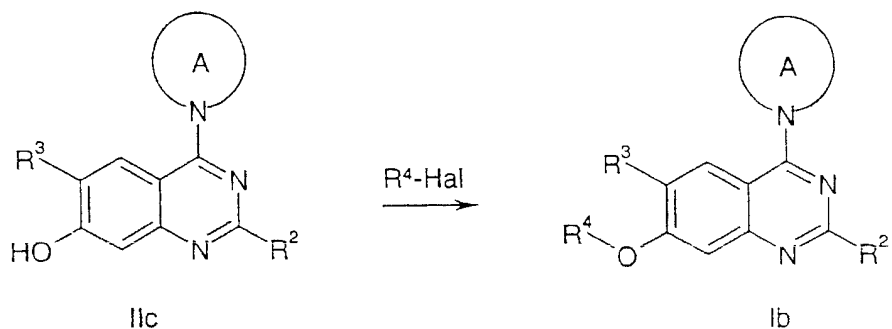
其中 R^2, R^3, R^5, R^6 和A如权利要求1所定义，和Hal表示氯，溴或碘；

b) 按照式IIb的化合物在 R^5-Hal 和/或 R^6-Hal 存在下反应，以获得按照式Ia的化合物



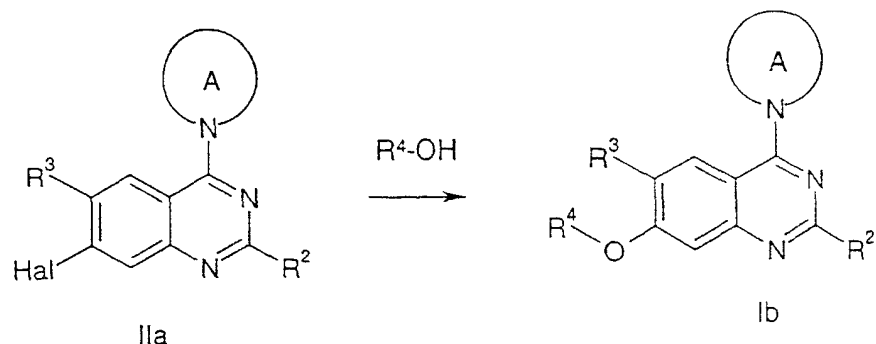
其中 R^2, R^3, R^5, R^6 和A如权利要求1所定义，和Hal表示氯，溴或碘；

c) 按照式IIc的化合物在 R^4-Hal 存在下反应，以获得按照式Ib的化合物



其中 R^2 , R^3 , R^4 和A如权利要求1所定义, 和Hal表示氯, 溴或碘;

d) 按照式IIa的化合物在 R^4 -OH存在下反应, 以获得按照式Ib的化合物



其中 R^2 , R^3 , R^4 和A如权利要求1所定义, 和Hal表示氯, 溴或碘。

15. 用作治疗活性物质的权利要求 1-13 中任意一项的化合物。

16. 用于生产预防和/或由与 NPY 受体相关的紊乱导致的疾病的药物的权利要求 1-13 中任意一项的化合物。

17. 一种药物组合物, 包括权利要求 1-13 中任意一项的化合物和治疗惰性载体。

18. 权利要求 1-13 中任意一项的化合物在生产用于治疗 and 预防关节炎、糖尿病、进食失调和肥胖的药物中的应用。

19. 按照权利要求 14 的方法制备的权利要求 1-13 中任意一项的化合物。

20. 治疗和预防关节炎、糖尿病、进食失调和肥胖的方法, 该方法包括给予有效量的权利要求 1-13 中任意一项的化合物。

21. 治疗需要该治疗的人的肥胖的方法, 该方法包括对人给予治疗有效量的权利要求 1-13 中任意一项的化合物和治疗有效量的脂酶抑制剂。

22. 权利要求 21 所述的方法, 其中所述的脂酶抑制剂为奥利司他。

23. 权利要求 21 或 22 所述的方法, 用于同时、分别或依次给药。

24. 权利要求 1-13 中任意一项的化合物在制备用于治疗 and 预防还正接受脂酶抑制剂治疗的患者的肥胖的药物中的应用。

25. 权利要求 24 所述的应用, 其中所述的脂酶抑制剂为奥利司他。

26. 权利要求 17 所述的药物组合物, 进一步包括治疗有效量的脂酶

抑制剂。

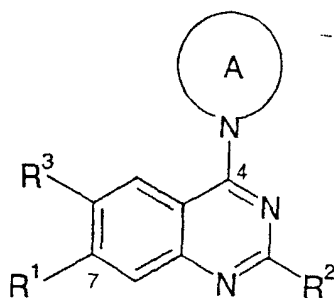
27. 权利要求 26 所述的药物组合物，其中所述的脂酶抑制剂为奥利司他。

28. 如上文所述的本发明。

喹唑啉衍生物

本发明涉及用作神经肽 Y (NPY)受体配体、尤其是神经肽 Y (NPY)拮抗剂的新的喹唑啉衍生物。

本发明尤其涉及式 I 化合物及其可药用盐和酯：



I

其中

R^1 是 $-O-R^4$ 或 $-N(R^5)(R^6)$;

R^2 为烷基或氨基;

R^3 为氢, 烷基或卤素;

R^4 为氢, 烷基, 烷氧基烷基, 羟基烷基, 芳烷基, 杂环基烷基, 环烷基烷基, NH_2-SO_2- , 氨基- SO_2- 或烷基- SO_2- ;

R^5 和 R^6 独立地选自氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 烷基羰基, 环烷基羰基, 芳基, 芳烷基, 芳基羰基, 烷氧基烷基, 羟基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 杂环基羰基, 烷基- SO_2- , 芳基- SO_2- , 杂环基- SO_2- , 或氨基- SO_2- , 或者 R^5 和 R^6 与它们相连的氮原子一起形成任选含有第二个选自氮或氧的杂原子的 5-元至 10-元杂环, 且其中该杂环任选被一个或多个独立地选自烷基和烷氧基的取代基取代;

A 为含有与喹唑啉环连接的氮原子和任选第二个选自氧、硫或氮的杂原子的 5 至 7-元饱和杂环, 且其中环 A 任选被一个或多个取代基取代,

所述的取代基独立地选自卤素, 烷基, 烷氧基, 卤代烷氧基, 环烷基烷氧基, 羟基, 氨基, 乙酰氨基, 氰基, 羟基烷基, 烷氧基烷基, 卤代烷氧基烷基, 和环烷基烷氧基烷基。

通式 I 的化合物及其药物上可接受的盐和酯类是新的且具有有价值的药理特性。它们为神经肽配体, 例如神经肽受体拮抗剂; 且尤其是, 它们是选择性神经肽类 Y₅ 受体拮抗剂。

神经肽 Y 为广泛分布于中枢神经系统和外周神经系统中的 36 个氨基酸的肽。该肽通过其不同受体亚型介导大量生理作用。动物研究表明神经肽 Y 是摄食的强有力刺激物且已经证实神经肽 Y₅ 受体活化导致饮食过量和产热减少。因此, 拮抗 Y₅ 受体亚型上的神经肽 Y 的化合物代表了治疗进食失调(eating disorders), 诸如肥胖和饮食过量的一种途径。

目前方法的目的在于药物干预以诱发减体重或预防体重增加。通过干扰由证实可控制摄食的重要大脑区域下丘脑介导的食欲控制来达到上述目的。在此, 已经证实神经肽 Y(NPY)是几种动物种类中最强有力的摄食中枢介体之一。NPY 水平上升使摄食显著增加。已经描述各种神经肽 Y(NPY)受体在食欲控制和体重增加方面起作用。干扰这些受体能够减少食欲和由此产生的体重增加。减少和长期维持体重还可以对共-相关的(con associated)危险因素、诸如关节炎、心血管疾病、糖尿病和肾衰竭产生有益的后果。

因此, 通式 I 的化合物、其盐和酯类可以用于预防或治疗关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭且特别是进食失调和肥胖。

本发明的目的是通式 I 的化合物及其上述盐和酯类本身及其作为治疗活性物质的应用, 所述化合物的制备方法, 中间体, 药物组合物, 包括所述化合物、其药物上可接受的盐和酯类的药物, 所述化合物、盐和酯类在预防和/或治疗疾病、尤其是治疗或预防关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭且特别是进食失调、诸如饮食过量且特别是肥胖中的应用和所述化合物、盐和酯类在生产用于治疗或预防关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭且特别是进食失调(eating disorders)和肥胖的药物中的应用。

在本说明书中, 术语"烷基", 单独或以组合方式, 表示含有 1-8 个碳原子的直链或支链烷基、优选含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基且

特别优选含有 1—4 个碳原子的直链或支链烷基。直链和支链 C_1 - C_8 烷基的实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、异构的戊基、异构的己基、异构的庚基和异构的辛基，优选甲基和乙基且最优选甲基。

术语"环烷基"，单独或以组合方式，表示含有 3—8 个碳原子的环烷基且优选含有 3—6 个碳原子的环烷基。 C_3 - C_8 环烷基的实例为环丙基、甲基-环丙基、二甲基环丙基、环丁基、甲基-环丁基、环戊基、甲基-环戊基、环己基、甲基环己基、二甲基-环己基、环庚基和环辛基，优选环丙基。

术语"烷氧基"，单独或以组合方式，表示通式烷基-O-的基团，其中术语"烷基"具有上述给出的含义，诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基，优选甲氧基和乙氧基且最优选甲氧基。

术语"芳氧基"，单独或以组合方式，表示通式芳基-O-的基团，其中术语"芳基"具有上述给出的含义，如苯氧基。

术语"芳基"，单独或以组合方式，表示苯基或萘基，优选任选携带一个或多个取代基的苯基，所述的取代基各自独立地选自卤素、三氟甲基、氨基、烷基、烷氧基、烷基羰基、氰基、氨基甲酰基、烷氧基氨基甲酰基、亚甲二氧基、羧基、烷氧羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、羟基、硝基等，如苯基，氯代苯基，三氟甲基苯基，氯代氟代苯基，氨基苯基，甲基羰基苯基，甲氧基苯基，亚甲二氧基苯基，1-萘基和 2-萘基。优选的为苯基，3-氯苯基，3-三氟甲基苯基，3-氨基苯基，4-甲基羰基苯基，4-甲氧基苯基，尤其是苯基。

术语"芳烷基"，单独或以组合方式，表示如上述定义的烷基或环烷基，其中一个氢原子已经被如上述定义的芳基取代。优选苄基、被羟基、烷氧基或卤素、优选氟取代的苄基。特别优选的是苄基。

术语"杂环基"，单独或以组合方式，表示含有一个或多个、优选一个或两个选自氮、氧和硫、其中优选氧且特别优选氮的杂原子的饱和、部分不饱和或芳香 4-至 10-元杂环。如果需要，它可以在一个或多个碳原子上被卤素、烷基、烷氧基、氧代、氰基、卤代烷基优选三氟甲基和杂环基，优选吗啉基和吡咯烷基取代和/或在仲氮原子(即-NH-)上被烷基、环烷基、

芳烷氧羰基、烷酰基、苯基或苯基烷基取代，或在叔氮原子(即=N-)上被氧桥(oxido)取代、优选卤素、烷基、环烷基和烷氧基。术语"杂环基"还包括术语杂芳基。杂环基的实例为吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、3,4-二氢-1H-异喹啉基、氮杂环庚烷基(azepanyl)、四氢呋喃基、和噻吩基，其中这些环的每一个可以被一个或多个、优选一个或两个独立地选自下组的取代基取代：烷基，烷氧基，卤素，三氟甲基，氰基，吗啉基，吡咯烷基。杂环基的优选实例为吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、噻吩基、四氢呋喃基、和呋喃基，其中这些环的每一个任选地被一个或多个、优选一个或两个独立地选自下组的取代基取代：烷基，烷氧基，卤素，三氟甲基，和氰基。杂环基的特别优选实例为吡咯烷基、吡啶基、或呋喃基，其中这些环的每一个任选地被卤素或氰基，优选氟、氯或氰基取代。

术语"杂芳基"，单独或以组合方式，表示含有一个或多个、优选一个或两个选自氮、氧和硫、其中优选氮或氧的杂原子的芳香5-至10-元杂环。如果需要，它可以在一个或多个碳原子上被卤素、烷基、烷氧基、氰基、卤代烷基、杂环基，优选地被三氟甲基取代。优选的杂芳基环为任选地被一个或多个、优选一个或两个独立地选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、和卤代烷基，优选地被三氟甲基取代的哌啶基或噻吩基。

术语"氨基"，单独或以组合方式，表示通过氮原子连接的伯氨基、仲氨基或叔氨基，其中仲氨基上携带烷基或环烷基取代基且叔氨基上携带两个相似或不同的烷基或环烷基取代基或两个氮取代基彼此形成环，诸如：例如-NH₂、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲基-乙氨基、吡咯烷基-1-基或哌啶子基等，优选氨基、二甲氨基和二乙氨基且特别优选伯氨基。

术语"卤素"表示氟、氯、溴或碘且优选氟、氯或溴。

术语"羰基"，单独或以组合方式，表示-C(O)-基团。

术语"羟基烷基"，单独或以组合方式，表示此前定义的烷基，其中一个或多个，优选一个氢原子被羟基取代。

术语"氰基"，单独或以组合方式，表示基团-CN。

术语"杂环氧基"，单独或以组合方式，表示基团杂环基-O-，其中术语杂环基如此前所定义。

术语“乙酰氨基”，单独或以组合方式，表示基团-NH-CO-CH₃。

术语“药用盐”是指保留游离碱或游离酸生物有效性和特性的盐，它们并非不合生物需要的。这些盐是通过与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，优选盐酸，和有机酸例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、oxylic acid、马来酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苯基乙醇酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸等形成的。另外这些盐可以通过向游离酸加成无机碱或有机碱制备。来源于无机碱的盐包括但不限于，钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐等。来源于有机碱的盐包括但不限于，伯胺、仲胺和叔胺盐，取代的胺包括天然取代的胺，环胺和碱离子交换树脂，例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶，哌啶，polymine 树脂等。式 I 的化合物也可以两性离子的形式存在。式 I 化合物特别优选的药用盐为盐酸盐。

式I的化合物也可被溶剂化，如水化。溶剂化作用在制造过程中进行，或可例如作为最初的无水的式I化合物的吸湿性（水合）的结果发生。术语药用盐也包括生理可接受的溶剂合物。

“药用酯”表示通式（I）的化合物在官能基团可被衍生（derivatised）以提供能在体内变回成母体化合物的衍生物。这类化合物的实例包括生理上可接受的和在代谢上不稳定的酯衍生物，例如甲氧基甲基酯，甲硫基甲基酯和新戊酰氧甲基酯。此外，任何类似于在代谢上不稳定的酯，在体内能产生通式（I）的母体化合物的通式（I）的化合物的生理上可接受的等价物也在本发明的范围内。

术语“脂酶抑制剂”表示能抑制脂酶例如胃和胰脂酶作用的化合物。例如，如在美国专利号4,598,089中所述的奥利司他(Orlistat)和lipstatin是脂酶的强抑制剂。Lipstatin是微生物源天然产物，奥利司他是lipstatin氢化的产物。其它脂酶抑制剂包括一类通常称作panclicins的化合物。Panclicins是奥利司他的类似物（Mutoh等1994）。术语“脂酶抑制剂”也指聚合物结合的脂酶抑制剂，例如在国际专利申请WO 99/34786 (Geltex药物有限公司(Geltex Pharmaceuticals Inc.))中所述。这些聚合物特征在于它们已被抑制脂酶的一个或多个基团取代。术语“脂酶抑制剂”也包含这些化合物的

药用盐。术语“脂酶抑制剂”优选指奥利司他。

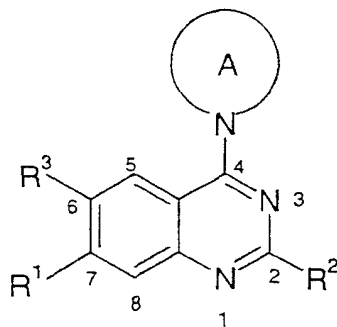
奥利司他是已知用于控制或预防肥胖和高血脂的化合物。参见1986年7月1日颁布的美国专利号4,598,089，其也公开了制备奥利司他的方法，和美国专利号6,004,996，该专利公开了合适的药物组合物。在例如国际专利申请WO 00/09122和WO 00/09123中描述了其它的合适药物组合物。在欧洲专利申请公开号185,359, 189,577, 443,449, 和524,495中公开了奥利司他的另外的制备方法。

优选奥利司他以每天60-720毫克分两到三次口服。优选的是其中脂酶抑制剂每天180-360毫克，最优选360毫克给受治者给药，优选每天分两次或尤其三次给药。受治者优选是肥胖或超重的人，即体重指数是25或更大的人。通常，优选在摄入含有脂肪的膳食约1到2小时内服用脂酶抑制剂。通常，对于如上所述给药脂酶抑制剂，优选对有严重家族肥胖史和体重指数是25或更大的人进行用药治疗。

奥利司他可以以常规的口服组合物形式如片剂，包衣片剂，硬或软的明胶胶囊，乳液或混悬液对人给药。例如可用于片剂，包衣片剂，糖衣丸和硬明胶胶囊的载体是乳糖，其它糖和糖醇如山梨醇，甘露醇，麦芽糖糊精或其它填充剂；表面活性剂如十二烷基硫酸钠，Brij96或吐温80；崩解剂如淀粉甘醇酸钠，玉米淀粉或它们的衍生物；聚合物如聚维酮，交联聚维酮，滑石，硬脂酸或它的盐等。例如，适合于软明胶胶囊的载体是例如植物油，蜡，脂肪，半-固体和液体多元醇等。而且，药物制剂可包含防腐剂，增溶剂，稳定剂，润湿剂，乳化剂，甜味剂，着色剂，调味剂，改变渗透压的盐，缓冲剂，包衣剂和抗氧化剂。它们也可以包含其它有治疗价值的物质。该制剂可以方便地以单位剂型形式存在，并且可通过制药领域中已知的任何方法来制备。优选地，奥利司他可分别依照实施例和美国专利第6,004,996中的剂型给药。

式I化合物可以含有几个不对称中心，并可以以旋光纯对映体，对映体的混合物，例如外消旋体，旋光纯的非对映体，非对映体混合物，非对映体外消旋体，或非对映体外消旋体的混合物的形式存在。

在本申请中所用的命名法中，如下对噻唑啉环的环原子编号：



优选的是式 I 化合物及其药用盐，特别是式 I 化合物。

进一步优选的是式 I 化合物，其中 R^2 是烷基，特别是甲基。

进一步优选的是式 I 化合物，其中 R^3 是氢。

本发明进一步优选的方面是式 I 化合物，其中 R^1 是 $-O-R^4$ 。

进一步优选的是式 I 化合物，其中 R^1 是 $-N(R^5)(R^6)$ 。

还优选的是式 I 化合物，其中 R^4 为氢，芳烷基，杂环基烷基或环烷基烷基。特别优选的是式 I 化合物，其中 R^4 为苄基或吡啶基甲基，它们都被氰基、氟或氯取代。

优选的是式 I 化合物，其中 R^1 是 $-N(R^5)(R^6)$ ， R^5 和 R^6 中的一个为氢，另一个选自烷基，环烷基，环烷基烷基，烷基羰基，环烷基羰基，芳基，芳烷基，芳基羰基，烷氧基烷基，羟基烷基，杂环基，杂环基烷基，杂环基羰基，烷基- SO_2- ，芳基- SO_2- ，杂环基- SO_2- ，或氨基- SO_2- 。

本发明进一步优选的实施方案为按照式 I 的化合物，其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢，烷基，环烷基烷基，芳基，芳烷基，杂环基，或杂环基羰基。特别优选的是式 I 化合物，其中 R^5 或 R^6 为氢，另一个为烷基，吡啶基，咪喃基羰基或吡啶基。

还优选的是式 I 化合物，其中 A 为含有与喹唑啉环连接的氮原子的 5 至 7-元饱和杂环，且其中环 A 任选被一个或多个，优选一个取代基取代，所述的取代基独立地选自卤素，烷基，烷氧基，卤代烷氧基，环烷基烷氧基，羟基，氨基，乙酰氨基，氰基，羟基烷基，烷氧基烷基，卤代烷氧基烷基，和环烷基烷氧基烷基。进一步优选的是式 I 化合物，其中 A 为含有与喹唑啉环连接的氮原子的 5 或 6-元饱和杂环，优选 5-元饱和杂环，且其中环 A 任选被一个或多个，优选一个取代基取代，所述的取代基独立地选自卤素，烷基，烷氧基，卤代烷氧基，环烷基烷氧基，羟基，氨基，乙酰

氨基, 氰基, 羟基烷基, 烷氧基烷基, 卤代烷氧基烷基, 和环烷基烷氧基烷基。

本发明进一步优选的实施方案为式 I 的化合物, 其中 A 为含有与喹唑啉环连接的氮原子的 5-元饱和杂环, 且其中环 A 任选被一个或多个, 优选一个取代基取代, 所述的取代基独立地选自烷氧基, 羟基或羟基烷基。特别优选的是按照式 I 的化合物, 其中 A 为吡咯烷基, 或被烷氧基、羟基或羟基烷基取代的吡咯烷基。

进一步特别优选的是按照式 I 的化合物, 其中 A 为吡咯烷基, 或被羟基甲基、甲氧基或乙氧基取代的吡咯烷基。

式(I)化合物的优选实例为:

1. 7-苄氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉;
2. 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-醇;
3. 4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基氧基甲基)-苄腈;
4. 7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉;
5. 2-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基氧基甲基)-苄腈;
6. 7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉;
7. 5-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基氧基甲基)-吡啶-2-腈;
8. 7-环丙基甲氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉盐酸盐;
9. 4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基氧基)-苄腈盐酸盐;
10. (S)-[1-(7-苄氧基-2-甲基-喹唑啉-4-基)-吡咯烷-2-基]-甲醇;
11. (S)-4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-醇;
12. (S)-4-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基氧基甲基]-苄腈;
13. (S)-{1-[7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-甲醇;
14. (S)-{1-[7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-甲醇;
15. (S)-5-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基氧基甲基]-吡啶-2-腈;
16. (S)-[1-(7-环丙基甲氧基-2-甲基-喹唑啉-4-基)-吡咯烷-2-基]-甲醇;

17. (S)-7-苄氧基-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉;
18. (S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-醇;
19. (S)-4-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基氧基甲基]-苄腈;
20. (S)-1-(7-苄氧基-2-甲基-喹唑啉-4-基)-吡咯烷-3-醇;
21. (S)-4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-醇;
22. (S)-4-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基氧基甲基]-苄腈
盐酸盐;
23. 环丙基甲基-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-胺;
24. 异丁基-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-胺;
25. (2,2-二甲基-丙基)-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-胺;
26. (2-氯-苄基)-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-胺;
27. (2-甲基-苄基)-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-胺;
28. 4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基氨基)-苄腈;
29. (4-氟-苯基)-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-胺;
30. (2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-吡啶-3-基-胺;
31. 呋喃-2-羧酸 (2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-酰胺;
32. (S)-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基]-吡啶-3-基-胺;
33. (S)-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基]-(4-氟-苯基)-
胺; 和
34. (S)-[4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基]-吡啶-3-基-
胺。

式(I)化合物特别优选的实例为:

- 4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基氧基甲基)-苄腈;
- 7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉;
- 7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉;
- (S)-{1-[7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-
甲醇;
- (S)-4-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基氧基甲基]-苄腈;
- 异丁基-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-胺;

(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-吡啶-3-基-胺;
 呋喃-2-羧酸(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-酰胺;
 (S)-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基]-吡啶-3-基-胺; 和
 (S)-[4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基]-吡啶-3-基-胺。
 制备式I的化合物的方法是本发明的一个目的。

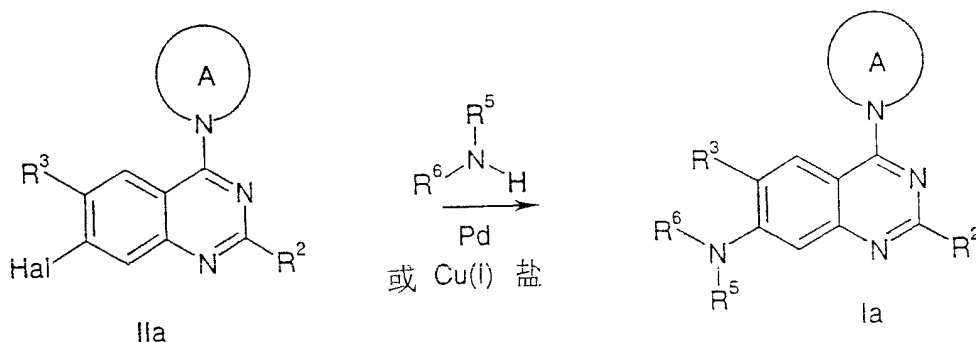
除非相反地指出,在所述方法的下述描述中所使用的取代基和符号具有上述给出的含义。

可以按照反应路线1由含有上述定义的 R^2 和 R^3 取代基和A的通式IIa的化合物(Hal指的是Cl、Br或I)获得一般通式Ia的化合物,其中 R^1 是 $-N(R^5)(R^6)$,

该方案通过下列步骤来进行:由相应的胺类,酰胺类或磺酰胺类与例如作为催化剂的 $Pd(OAc)_2$ 、作为膦配体的BINAP(2,2-双(二苯基膦基)-1,1-联萘)或Xanthphos和与作为碱的NaOtBu或碳酸铯在诸如甲苯或二噁烷这样的溶剂中和升温条件下进行Pd催化的Buchwald型偶联反应(S. L. Buchwald在下列文献中所述:《美国化学协会杂志》(J Am. Chem. Soc.) 1996, p. 10333; Acc. Chem Res. 1998, p 805; 《有机通讯》(Org Lett.), 2000, 2, 1104)。

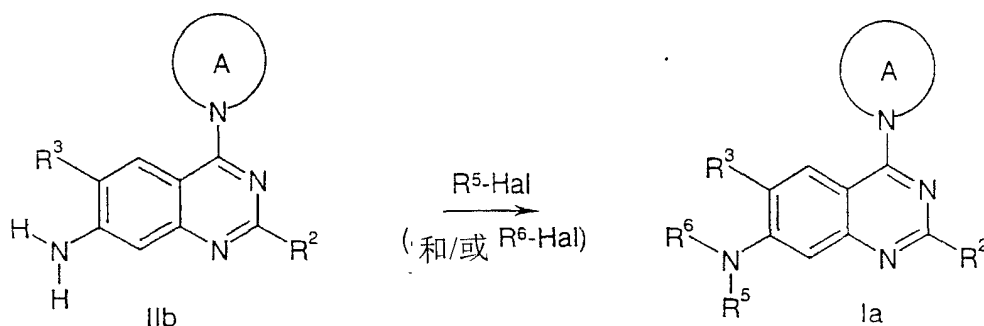
备选地,可以按照类似于S. L. Buchwald(《美国化学协会杂志》(J Am. Chem. Soc.), 2001, p7727)所述的方法,通过与例如氯化铜(I)或碘化铜(I)在诸如二噁烷或DMF这样溶剂中的Ullman-型反应来获得该偶联。

反应路线1



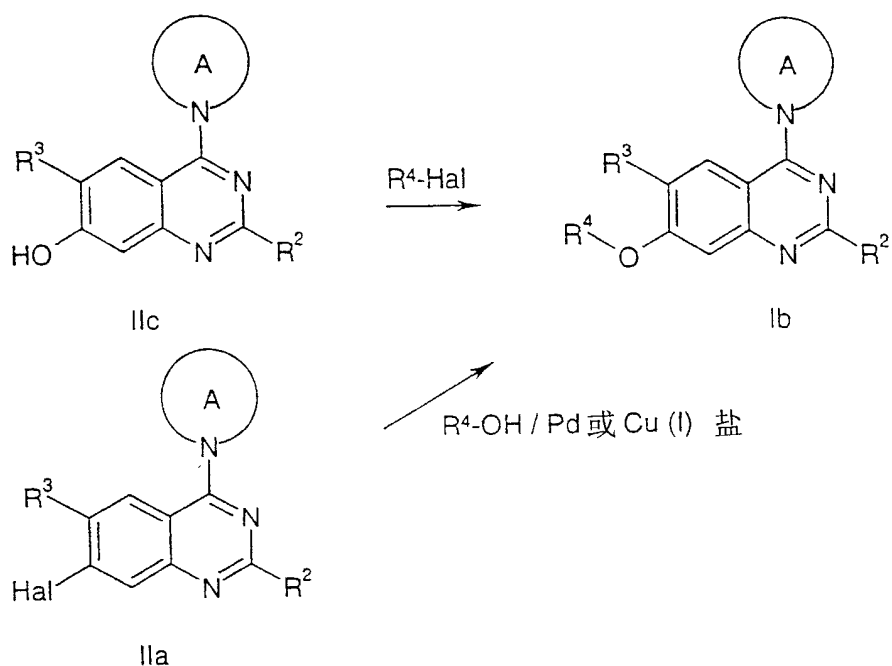
备选地,按照反应路线 2,通过在有诸如氢氧化钠这样碱存在下、在 THF 或 DMSO 中与相应烷基卤化物的适当顺序的烷基化反应,可以从 IIb 获得式 Ia 化合物。对于 R^5 、 R^6 等于芳基、杂芳基的衍生物,一个备选的方案是通过使用如上所述的 Buchwald-型 Pd 催化的 C/N 键形成反应或与芳基和杂芳基卤化物的 Ullman-型偶联。可以通过由相应的酰卤类或磺酰氯类在诸如 DMAP 或三乙胺这样碱存在的情况下和在诸如 THF 或 DMF 或二氯甲烷这样的溶剂中的酰化(或磺化)反应,由 IIb 制备 R^5 、 R^6 等于烷基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、芳基-、杂芳基-、烷基-或氨基磺酰基的化合物。在反应路线 2 中的 Hal 指的是氯、溴或碘。对于 R^2 等于氨基的化合物,在进行上述反应前,可以优选进行氨基的保护。例如,它可以通过下示反应次序中适合的中间体的氨基酰化(例如与乙酰氯),应用本领域已知的标准条件进行。可以通过水解除去酰基。

反应路线 2



按照反应路线3,从包含按照上述定义的 R^2 和 R^3 取代基的式IIc化合物,例如应用 K_2CO_3 作为碱、在诸如DMF的适合溶剂中,从相应的卤化物或磺酰氯进行烷基化或磺酰化反应,可以获得其中 R^1 等于 $O-R^4$ 的通式Ib的化合物。引入 R^4 的反应还可以在通过转化反应步骤进行在4-喹啉位取代基前应用到下示反应次序中适合的中间体。

反应路线 3



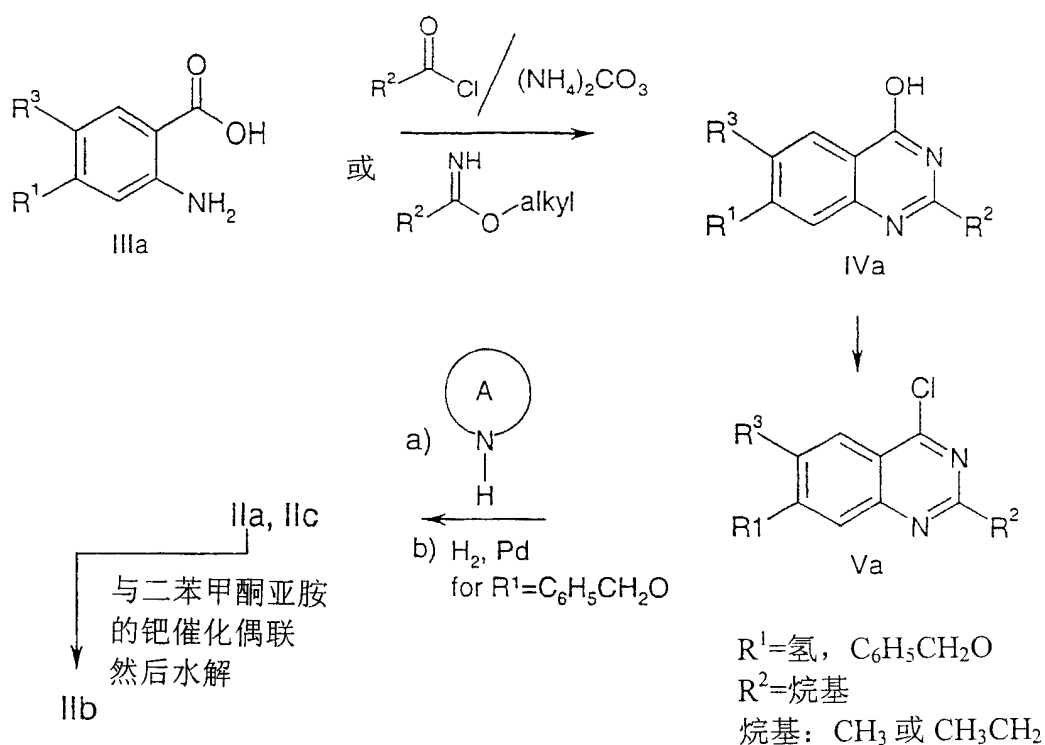
按照反应路线3，从式IIa化合物，通过例如应用Pd(OAc)₂、2-(二-叔丁基膦基)-1,1'-二萘基作为配体、Cs₂CO₃作为碱，在作为溶剂的甲苯中，在Pd催化的C/O键形成反应中与合适的醇R⁴OH反应，可以制备通式IIb的化合物(类似于: S. L Buchwald, J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, p10770)。备选地，例如应用碘化Cu(I)作为催化剂、Cs₂CO₃作为碱，在作为溶剂的甲苯中，类似于S. L. Buchwald最近描述的方法(Org. Letters, 2002, p973)，通过Ullmann-型反应可以进行偶联。

式IIa-c化合物的制备归纳在反应路线4和5中：

对于R²等于烷基的化合物，按照反应路线4，合成从合适的2-氨基苯甲酸衍生物IIIa开始，所述2-氨基苯甲酸衍生物IIIa是文献上已知的，或可以通过标准方法制备。随后的反应步骤类似于本领域实质上已知的方法。因此，在叔胺如三乙胺存在下应用催化量的4-二甲基氨基吡啶 (DMAP)，和在碳酸铵存在下在DMF中，通过式IIIa化合物与烷基酰基氯反应，获得相应的式IVa的喹唑啉。备选地，在诸如甲醇的溶剂中、在诸如三乙胺的碱存在下、在回流温度下，通过与相应的烷基亚氨基酯反应，可以从IIIa获得式IVa化合物。通过用POCl₃在回流下处理，任选地在N,N-二甲基苯胺

存在下, 采用文献中已知的标准方法, 进行向相应的式Va的氯代喹啉的转化。随后与如上所定义的相应的胺反应, 或应用大量过量的胺不使用溶剂, 或在溶剂如N-甲基吡咯烷酮、二甲苯、乙醇或THF中、任选在催化量的NaI存在下, 使用吡啶作为碱, 与2倍量的胺反应, 给出式IIa和IIc化合物(通过氢化进行苄基醚基的裂解后)。通过与二苯甲酮亚胺的钯催化的交叉偶联反应以及随后的水解, 一种S. L. Buchwald描述的方法 (Tetrahedron Lett.: 1997, p 6367), 可以从IIa获得式IIb的化合物。

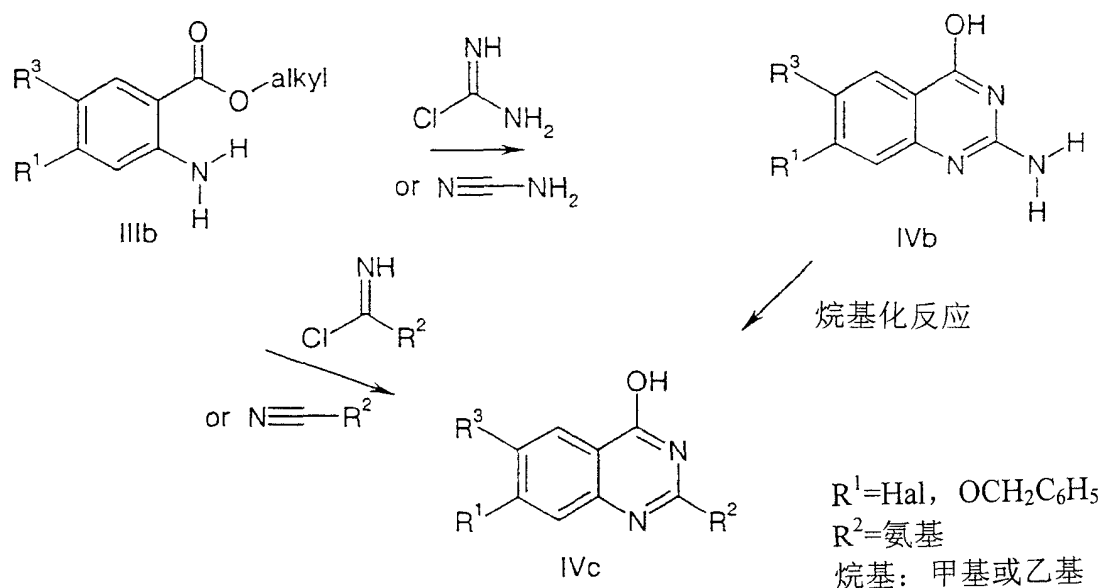
反应路线 4



按照反应路线5可以制备其中 R^2 等于 NH_2 或氨基的式IIa-c化合物。因此, 通过用作为溶剂的DMSO中用氯代甲脒盐酸盐处理(J. Med. Chem., 1990, p2045的类似反应), 或者在HCl存在下与氰基酰胺反应, 随后用碱如NaOH处理(J. Med. Chem., 2000, p4288的类似反应), 可以将式IIIb的2-氨基苯甲酸酯(或类似的衍生物)转化成式IVb的喹啉类化合物。式IVb化合物的 NH_2 基然后通过与本领域已知的合适的烷基卤化物反应进行选择性的烷基化, 得到式IVc化合物。备选地, 可以按照反应路线5从IIIb和取代的氰

基酰胺类化合物或氯代脒类化合物制备式IVc化合物。按照反应路线4归纳出的次序，进行式IVb和IVc化合物向通式IIa-c化合物(其中R²等于氨基)的转化。

反应路线 5

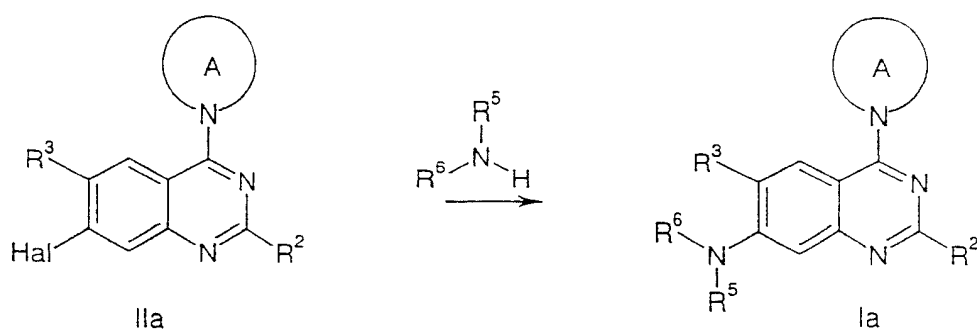


可以通过用无机酸、例如诸如盐酸或氢溴酸这样的氢卤酸、硫酸、硝酸或磷酸等或用有机酸、诸如乙酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、酒石酸、甲磺酸或对甲苯磺酸处理将通式 I 的化合物转化成药用盐。通过用生理上相容的碱处理，可以从式 I 化合物制备相应的羧酸盐。

例如，通过用缩合试剂诸如苯并三唑-1-基氧代三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐(BOP)或 N,N-二环己基碳化二亚胺(DCCl)处理含有羧酸、诸如乙酸的分子上存在的适宜氨基或羟基而得到羧酸酯或羧酸酰胺，将通式 I 的化合物转化成药用的酯类或酰胺类。

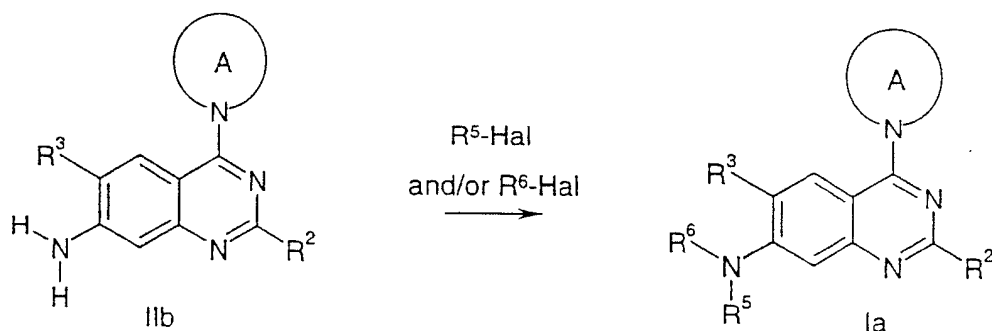
制备式I化合物的优选方法包含下列反应之一：

a) 按照式IIa的化合物在R⁶(R⁵)NH存在下反应，以获得按照式Ia的化合物



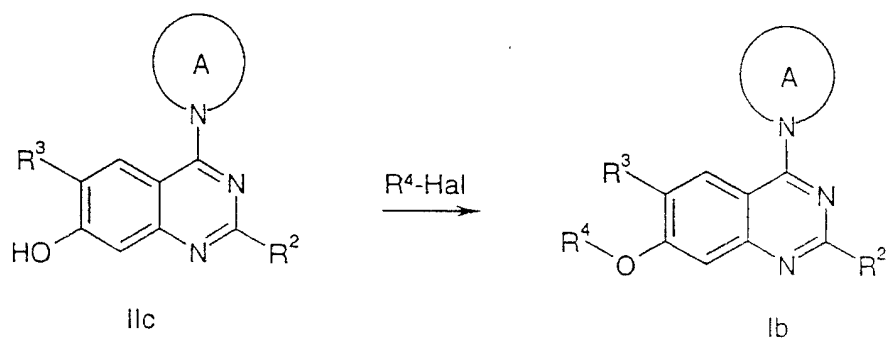
其中 R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和A如前所定义, 和Hal表示氯, 溴或碘;

b) 按照式IIb的化合物在 R^5 -Hal和/或 R^6 -Hal存在下反应, 以获得按照式Ia的化合物



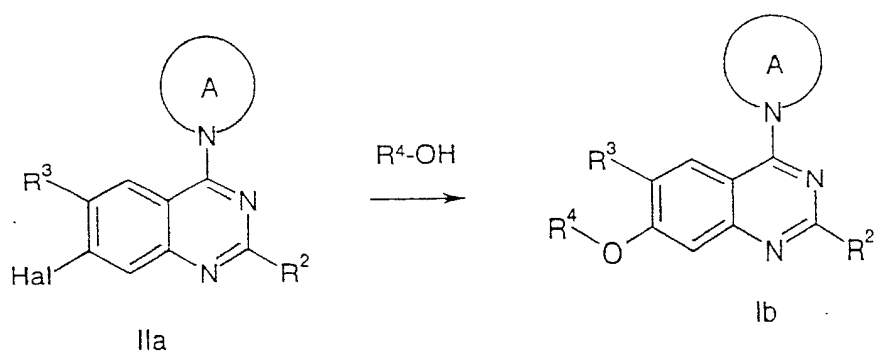
其中 R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和A如前所定义, 和Hal表示氯, 溴或碘;

c) 按照式IIc的化合物在 R^4 -Hal存在下反应, 以获得按照式Ib的化合物



其中 R^2 , R^3 , R^4 和A如前所定义, 和Hal表示氯, 溴或碘;

d) 按照式IIa的化合物在 R^4 -OH存在下反应, 以获得按照式Ib的化合物



其中R², R³, R⁴和A如前所定义, 和Hal表示氯, 溴或碘。

优选的中间体是:

7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹唑啉;

7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉;

(S)-7-溴-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉, 和

(S)-7-溴-4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉。

上述用作治疗活性物质的式I的化合物是本发明的另一个目的。

本发明的另一个目的是用于生产预防和治疗由与 NPY 受体相关的紊乱导致的疾病的药物、特别是用于生产预防和治疗关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭且特别是进食失调和肥胖的药物的如上所述的化合物。

同样, 本发明的一个目的是包括上述通式 I 化合物和治疗惰性载体的药物组合物。

本发明的另一个目的是如上所述的化合物在生产药物, 尤其是用于预防和治疗关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭且特别是进食失调和肥胖的药物中的应用。

本发明的另一个目的包括按照上述方法之一制备的化合物。

本发明的另一个目的为治疗和预防关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭且特别是进食失调和肥胖的方法, 其中给予有效量的上述化合物。

本发明的另一个方面提供了治疗需要该治疗的人的肥胖的方法, 该方法包括对人给予治疗有效量的通式 I 的化合物和治疗有效量的脂酶抑制剂的步骤, 特别优选其中所述的脂酶抑制剂为奥利司他。本发明的另一个目的为上述方法, 其中所述的给药同时、分别或依次进行。

本发明的另一个实施方案为通式I的化合物在制备用于治疗 and 预防还正接受脂酶抑制剂治疗的患者的肥胖的药物中的应用, 特别优选其中所述的脂酶抑制剂为奥利司他。

本发明的另一个目的是用于生产预防和治疗酒精中毒的药物的如上所述的化合物。

本发明的另一个目的是治疗和预防酒精中毒的方法。

检测程序

小鼠NPY5受体cDNA的克隆:

使用特异引物和Pfu DNA聚合酶, 从小鼠脑cDNA扩增编码小鼠NPY5(mNPY5)受体的全长cDNA, 所述引物的设计是基于公开的序列。利用Eco RI和XhoI限制位点将扩增产物亚克隆到哺乳动物表达载体pcDNA3中。测序阳性克隆, 并选择编码公开序列的一个克隆来产生稳定的细胞克隆。

稳定的转染

使用脂转染胺试剂用10 μ g的mNPY5 DNA转染人胚肾293(HEK293)细胞。转染后两天, 进行遗传霉素选择(1 mg/ml), 并分离了几个稳定的克隆。将一个克隆另外用于药理表征。

放射性配体竞争结合:

通过三次冷冻/解冻循环, 在低渗Tris缓冲液(5 mM, pH 7.4, 1 mM MgCl₂)中裂解表达重组小鼠NPY5-受体(mNPY5)的人胚肾293细胞(HEK293), 然后搅匀并在72,000 \times g离心15分钟。用包含25 mM MgCl₂和250 mM蔗糖的75 mM Tris缓冲液(pH 7.4), 0.1 mM苯基甲基磺酰氟和0.1 mM 1,10-邻二氮杂菲(pheneanthrolin)洗涤沉淀两次, 然后重悬于相同的缓冲液中, 以等份的形式保存于-80 $^{\circ}$ C。使用牛血清白蛋白(BSA)作为标准物, 按照Lowry的方法测定蛋白质。

放射性配体竞争结合分析在250 μ l 25 mM Hepes缓冲液(pH 7.4, 2.5 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 1%牛血清白蛋白, 和0.01%含5 μ g蛋白质的

NaN₃, 100 pM [¹²⁵I]标记的肽YY (PYY)和10 μl包含增加量的未标记的测试化合物的DMSO中进行。在22°C孵育1小时后, 通过用玻璃纤维过滤器过滤来分离结合的和游离的配体。在1 μM未标记的PYY存在的条件下, 评估非特异性结合。特异性结合定义为总结合和非特异性结合之间的差异。IC₅₀值定义为取代50%结合[¹²⁵I]标记的神经肽Y的拮抗剂的浓度。结合数据logit/log转化后, 通过直线回归分析确定IC₅₀值。

在使用本发明的代表性化合物作为测试化合物进行的前述检验中获得的结果示于下表中:

化合物	NPY5-R(小鼠) IC ₅₀ (nM)
3	9
24	3

优选的上述化合物具有低于1000 nM的IC₅₀值; 更优选的化合物具有低于100 nM、特别是低于10 nM的IC₅₀值。最优选的化合物具有低于2 nM的IC₅₀值。已通过利用前述试验获得了这些结果。

式I的化合物和它们的药用盐和酯可用作药物(如以药物制剂的形式)。该药物制剂可体内给药, 例如口服给药(如以片剂, 包衣片剂, 糖衣丸, 硬或软的明胶胶囊, 溶液, 乳液或混悬液的形式), 鼻腔内给药(如以鼻喷雾的形式)或直肠内给药(如以栓剂的形式给药)。然而, 也可进行胃肠外给药, 例如肌肉内或静脉内给药(如以注射溶液的形式)。

式I的化合物和它们的药用盐和酯可用制药上惰性的, 无机的或有机的辅剂加工处理来生产片剂, 包衣片剂, 糖衣丸和硬明胶胶囊。乳糖, 玉米淀粉或它们的衍生物, 滑石, 硬脂酸或它的盐等可被用作例如片剂, 糖衣丸和硬明胶胶囊的辅剂。

软明胶胶囊的合适的辅剂是例如植物油, 蜡, 脂肪, 半-固体物质和液态多元醇等。

生产溶液和糖浆的合适的辅剂是例如水, 多元醇, 蔗糖, 转化糖, 葡萄糖等。

对于注射溶液而言合适的辅剂是例如水, 醇, 多元醇, 甘油, 植物油等。

对于栓剂而言合适的辅剂是例如天然的或硬化油，蜡，脂肪，半-固体或液态多元醇等。

而且，药物制剂可包含防腐剂，增溶剂，增加粘度的物质，稳定剂，湿润剂，乳化剂，甜味剂，着色剂，食用香料，用于改变渗透压的盐，缓冲剂，掩蔽剂或抗氧化剂。它们也可包含其它治疗上有价值的物质。

依照本发明，式I的化合物和它们的药用盐可用于预防和治疗关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭且特别是进食失调和肥胖。剂量可在一个宽的界限内变化，当然在每一个具体的病例中应适于个体的需要。通常，在口服给药的情况下，日剂量为约0.1mg-20 mg/kg体重，优选约0.5mg-4mg/kg体重（如约300mg/人）是合适的，该剂量可分成优选1-3个单独的剂量，其可由例如相同的量组成。然而，显然当显示需要时，上述提供的上限可被超越。

通过实施例将在下文举例说明本发明，所述实施例不具有限制特性。

实施例

实施例 1

a) 在氩气氛下加热回流 0.44 g (1.55 mmol) 7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹啉在 1.9 ml (23.2 mmol) 吡咯烷中的溶液 17 小时。在真空下浓缩反应混合物，将残渣施用到二氯甲烷/MeOH (98:2 至 95:5)作为洗脱液的硅胶柱中。合并纯化的级分，在真空下浓缩得到 0.31 g (58.7%)所需的 7-苄氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹啉，其为粘稠黄色油。ISP 质谱, m/e: 320.4 (M+1 计算值 $C_{20}H_{21}N_3O$: 320)。

起始原料的制备:

b) 在氩气氛下将 1.1 g (5.64 mmol) 2-乙酰氨基-4-羟基-苯甲酸 (制备: Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 72, p195, 1953), 1.6 ml (13.53 mmol)苄基氯, 3.9 g (28.18 mmol)碳酸钾在 DMF (15 ml)中的混悬液在 80°C下搅拌 17 小时。将反应混合物在真空下浓缩，并在二氯甲烷和水之间分配。进行相分离，水层用二氯甲烷萃取一次，合并有机层，用盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，并在真空下浓缩，得到 1.89 g (85.75%)所需的 2-乙酰氨基-4-苄氧基-苯甲酸苄基酯，其为灰白色固体。ISP 质谱, m/e: 376.5 (M+1 计算值 $C_{23}H_{21}NO_4$:

375.42)。

c) 用 1N NaOH (20-30 ml)处理 1.87 g (4.98 mmol) 2-乙酰氨基-4-苄氧基-苯甲酸苄基酯在 EtOH (20 ml)中的混悬液, 开始在 95°C-130°C(油浴温度), 直到根据 TLC 和 NMR 分析显示反应完成(反应时间大约 34 小时)。将反应混合物冷却至室温, 通过加入 1N HCl 水溶液使 pH 值为 6, 抽滤形成的沉淀, 在高真空下干燥, 得到 1.19 g (91.7%)所需的 2-氨基-4-苄氧基-苯甲酸, 其为灰白色固体。ISP 质谱, m/e: 242.2 (M+1 计算值 $C_{14}H_{13}NO_3$: 242)。

d) 在搅拌、室温下, 向 0.695 (5.62 mmol) 乙基乙酰胺化物盐酸盐在 MeOH (16 ml)中的溶液中, 加入 0.82 ml (5.86 mmol)三乙胺, 5 分钟后加入 1.14 g (4.69 mmol) 2-氨基-4-苄氧基-苯甲酸。将反应混合物加热回流 5 小时, 冷却至室温, 抽滤已形成的沉淀, 在高真空下干燥, 得到 0.9 g (69.4%)所需的 7-苄氧基-2-甲基-1H-喹唑啉-4-酮, 其为白色固体。ISP 质谱, m/e: 267.3 (M+1 计算值 $C_{16}H_{14}N_2O_2$: 267)。

e) 将 0.9 g (3.38 mmol) 7-苄氧基-2-甲基-1H-喹唑啉-4-酮在 $POCl_3$ (4.6 ml, 50 mmol)中的混悬液加热回流 1.5 小时。然后在真空下浓缩反应混合物, 在二氯甲烷和冷的稀 $NaHCO_3$ (pH 7-8)之间分配。进行相分离, 水层用二氯甲烷萃取两次, 用饱和 $NaHCO_3$ 、盐水洗涤合并的有机层, 然后通过硫酸镁干燥。在真空下除去溶剂, 得到 0.45 g (47.2%) 粗制的 7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹唑啉, 其为暗红色蜡状固体, 其不经过进一步纯化直接用于下一步。Rf: 0.9 (二氯甲烷/MeOH: 9/1; 起始原料 Rf: 0.7)。

实施例 2

将 0.255 g (0.8 mmol) 7-苄氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉, 实施例 1 的产物在 MeOH (5 ml)中的混悬液用 75 mg 碳载钯(10%)处理, 然后在室温下氢化 2 小时直到 HPLC 分析显示反应完成。过滤催化剂, 然后在真空下浓缩滤液。通过过滤收集沉淀的固体, 高真空下干燥, 获得 0.19 g (98%) 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉(quinoazlin)-7-醇, 其为黄色固体。ISP 质谱, m/e: 230.2 (M+1 计算值 $C_{13}H_{15}N_3O$: 230)。

实施例 3

在氩气氛下，在 DMF (4ml)中、100℃下加热 90 mg (0.4 mmol) of 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉(quinazolin)-7-醇，实施例 2 的产物，130 mg (0.94 mmol)碳酸钾和 92 mg (0.47 mmol) 4-(溴甲基)-苄腈的混合物 2.5 小时。将混合物冷却至室温，倒入乙醚(40ml)中，搅拌 5 分钟。抽滤形成的沉淀，用水，然后用乙醚洗涤，在高真空下干燥，得到 108 mg (75.2%) 4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基氧基甲基)-苄腈，其为淡黄色固体。ISP 质谱, m/e: 345.4 (M+1 计算值 $C_{21}H_{20}N_4O$: 345)。

实施例 4

类似于实施例 3，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉(quinazolin)-7-醇与 2-氯-3-氯甲基-吡啶反应，制备 7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉，其为淡棕色固体。ISP 质谱, m/e: 355.3 (M+1 计算值 $C_{19}H_{19}ClN_4O$: 355)。

实施例 5

类似于实施例 3，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉(quinazolin)-7-醇与 2-溴甲基苄腈反应，制备 2-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基氧基甲基)-苄腈，其为灰白色固体。ISP 质谱, m/e: 345.4 (M+1 计算值 $C_{21}H_{20}N_4O$: 345)。

实施例 6

类似于实施例 3，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉(quinazolin)-7-醇与 3-氯甲基-2-氟-吡啶反应，制备 7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉，其为淡棕色固体。ISP 质谱, m/e: 339.3 (M+1 计算值 $C_{19}H_{19}FN_4O$: 339)。

实施例 7

类似于实施例 3，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-醇与 5-氯甲基-吡啶-2-腈反应，制备 5-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基氧基甲基)-吡

啶-2-腈，其为淡棕色固体。ISP 质谱, m/e: 346.4 (M+1 计算值 $C_{20}H_{19}N_5O$: 346)。

实施例 8

类似于实施例 3 (产物分离为盐酸盐)，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-醇与环丙基甲基溴化物反应，制备 7-环丙基甲氧基-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉盐酸盐，其为白色固体。ISP 质谱, m/e: 284.2 (M+1 计算值 $C_{17}H_{21}N_3O$: 284)。

实施例 9

类似于实施例 3 (产物分离为盐酸盐)，通过 2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-醇与 4-溴苄腈反应，制备 4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基氧基)-苄腈，其为白色固体。ISP 质谱, m/e 331.3 (M+1 计算值 $C_{20}H_{18}N_4O$: 331)。

实施例 10

类似于实施例 1，通过 7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹唑啉与在作为溶剂的 1-甲基-2-吡咯烷酮中的过量的(S)-2-(羟基甲基)吡咯烷 (2,5 摩尔当量)在 100°C 下反应，得到(S)-[1-(7-苄氧基-2-甲基-喹唑啉(quinazolin)-4-基)-吡咯烷-2-基]-甲醇，其为淡棕色油。ISP 质谱, m/e: 350.5 (M+1 计算值 $C_{21}H_{23}N_3O_2$: 350)。

实施例 11

类似于实施例 2，用在 MeOH 中的碳载钯(10%)氢化(S)-[1-(7-苄氧基-2-甲基-喹唑啉-4-基)-吡咯烷-2-基]-甲醇，实施例 10 的产物，获得(S)-4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉(quinazolin)-7-醇，其为粘稠淡黄色油。ISP 质谱, m/e: 260.3 (M+1 计算值 $C_{14}H_{17}N_3O_2$: 260)。

实施例 12

类似于实施例 3，通过(S)-4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉

-7-醇, 实施例 11 的产物与 4-溴甲基-苄腈反应, 获得(S)-4-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基氧基甲基]-苄腈, 其为淡黄色泡沫。ISP 质谱, m/e: 375.4 (M+1 计算值 $C_{22}H_{22}N_4O_2$: 375)。

实施例 13

类似于实施例 3, 通过(S)-4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-醇, 实施例 11 的产物与 2-氯-3-氯甲基-吡啶盐酸盐反应, 获得(S)-{1-[7-(2-氯-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-甲醇, 其为灰白色固体。ISP 质谱, m/e: 385.3 M+1 计算值 $C_{20}H_{21}ClN_4O_2$: 385)。

实施例 14

类似于实施例 3, 通过(S)-4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-醇, 实施例 11 的产物与 2-氟-3-氯甲基-吡啶盐酸盐反应, 获得(S)-{1-[7-(2-氟-吡啶-3-基甲氧基)-2-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-2-基}-甲醇, 其为白色固体。ISP 质谱, m/e: 369.4 (M+1 计算值 $C_{20}H_{21}FN_4O_2$: 369)。

实施例 15

类似于实施例 3, 通过(S)-4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-醇, 实施例 11 的产物与 5-氯甲基-吡啶-2-腈反应, 获得(S)-5-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基氧基甲基]-吡啶-2-腈, 其为白色固体。ISP 质谱, m/e: 376.4 (M+1 计算值 $C_{21}H_{21}N_5O_2$: 376)。

实施例 16

类似于实施例 3, 通过(S)-4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-醇, 实施例 11 的产物与环丙基甲基溴化物反应, 获得(S)-[1-(7-环丙基甲氧基-2-甲基-喹唑啉-4-基)-吡咯烷-2-基]-甲醇, 其为白色固体。ISP 质谱, m/e: 314.4 (M+1 计算值 $C_{18}H_{23}FN_3O_2$: 314)。

实施例 17

类似于实施例 1, 通过 7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹唑啉与在作为溶剂的 1-甲基-2-吡咯烷酮中的过量的(S)-3-乙氧基-吡咯烷 (2,5 摩尔当量)在 100 °C 下反应, 得到(S)-7-苄氧基-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉, 其为黄色固体。ISP 质谱, m/e: 364.3 (M+1 计算值 $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364)。

实施例 18

类似于实施例 2, 用在 MeOH 中的碳载钨(10%)氢化(S)-7-苄氧基-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉, 实施例 17 的产物, 获得(S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-醇, 其为粘稠淡黄色固体。ISP 质谱, m/e: 274.3 (M+1 计算值 $C_{15}H_{19}N_3O_2$: 274)。

实施例 19

类似于实施例 3, 通过(S)-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-醇, 实施例 18 的产物与 4-溴甲基-苄腈反应, 获得(S)-4-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基氧基甲基]-苄腈, 其为灰白色固体。ISP 质谱, m/e: 389.3 (M+1 计算值 $C_{23}H_{24}N_4O_2$: 389)。

实施例 20

类似于实施例 1, 通过 7-苄氧基-4-氯-2-甲基-喹唑啉与在作为溶剂的 1-甲基-2-吡咯烷酮中的过量的(S)-3-羟基-吡咯烷 (2,5 摩尔当量)在 100 °C 下反应, 得到(S)-1-(7-苄氧基-2-甲基-喹唑啉-4-基)-吡咯烷-3-醇, 其为黄色固体。ISP 质谱, m/e: 336.3 (M+1 计算值 $C_{20}H_{21}N_3O_2$: 336)。

实施例 21

类似于实施例 2, 用在 MeOH 中的碳载钨(10%)氢化(S)-1-(7-苄氧基-2-甲基-喹唑啉-4-基)-吡咯烷-3-醇, 实施例 20 的产物, 获得(S)-4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉(quinazolin)-7-醇, 其为淡棕色固体。ISP 质谱, m/e: 246.2 (M+1 计算值 $C_{13}H_{15}N_3O_2$: 246)。

实施例 22

类似于实施例 3 (产物分离为盐酸盐), 通过(S)-1-(7-苄氧基-2-甲基-喹唑啉-4-基)-吡咯烷-3-醇, 实施例 21 的产物与 4-溴甲基-苄腈反应, 制备(S)-4-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基氧基甲基]-苄腈盐酸盐, 其为白色固体。ISP 质谱, m/e: 361.3 (M+1 计算值 $C_{21}H_{20}N_4O_2$: 361)。

实施例 23

a) 在室温下, 用 0.365 g (5.13 mmol) 氨基甲基环丙烷处理 0.15 g (0.513 mmol) 7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉, 21.3 mg (0.034 mmol) 外消旋的 BINAP, 3.8 mg (0.017 mmol) 乙酸钡(II)和 65.8 mg (0.685 mmol) 叔丁醇钠在甲苯(8ml)中的混悬液, 然后在氩气氛下加热回流 20 小时。然后通过玻璃纤维滤纸抽滤反应混合物, 滤液在 EtOAc 和水之间分配。进行相分离, 通过硫酸钠干燥有机层, 并在真空下浓缩。将残渣应用到二氯甲烷/MeOH/NH₄OH (10:1:0.2)作为洗脱液的硅胶柱上。合并纯化的级分, 在真空下浓缩得到 68 mg (46.9%)所需的环丙基甲基-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-胺, 其为棕色粘稠油。ISP 质谱, m/e: 283.2 (M+1 计算值 $C_{17}H_{22}N_4$: 283)。

起始原料的制备:

b) 在冰浴中氩气氛下, 向 1 g (4.63 mmol) 4-溴代邻氨基苯甲酸 (J. Org. Chem. 1997, 62, 1240-1256), 50 mg (0.417 mmol) 4-(二甲基氨基)吡啶和 2.58 ml (18.5 mmol) 三乙胺在无水 DMF (5 ml)的溶液中, 在 3°C 下逐滴加入 0.79 ml (11.1 mmol) 乙酰氯 20 分钟。将反应混合物在 90°C 下加热 3 小时, 并在 10 分钟内分批加入 1.32 g (13.89 mmol) 碳酸铵, 并在相同温度下搅拌混合物 1 小时。冷却后, 将混合物倒入水中, 过滤沉淀, 用水洗涤, 并在真空下干燥, 得到 1.1 g (99.4%) 7-溴-2-甲基-3H-喹唑啉(quinazolin)-4-酮, 其为淡棕色固体。Mp. >191°C。EI 质谱, m/e: 240 (M 计算值 $C_9H_7BrN_2O$: 240)。

c) 将 0.45 g (1.87 mmol) 7-溴-2-甲基-3H-喹唑啉(quinazolin)-4-酮在 0.48 ml N,N-二甲基苯胺中的混悬液用 1.41 ml (15.4 mmol) 磷酰氯处理, 并在 60°C 下加热 2 小时。在真空下蒸发反应混合物, 将残渣置于 20 ml 水中, 用 10 ml 饱和碳酸氢钠水溶液中和, 并用 25 ml 二氯甲烷萃取两次。

用 25 ml 水、25 ml 盐水洗涤有机层，通过硫酸镁干燥，并在真空下蒸发。通过硅胶柱色谱(庚烷/乙酸乙酯(2:1))纯化残渣，得到 0.29 g (59%) 7-溴-4-氯-2-甲基-喹唑啉，其为橙色固体。Mp. >82°C。EI 质谱, m/e: 258 (M 计算值 $C_9H_6BrClN_2$: 258)。

d) 将 0.8 g (3.1 mmol) 7-溴-4-氯-2-甲基-喹唑啉在 2 ml 吡咯烷中的溶液加热回流 12 小时。在真空下浓缩反应混合物，将残渣应用到二氯甲烷/MeOH (95:5)作为洗脱液的硅胶柱上。合并纯化的级分，在真空下浓缩得到 1 g (100%)所需的 7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉，其为黄色固体。Mp. 120-122°C。ISP 质谱, m/e: 292.2 (M+1 计算值 $C_{13}H_{14}BrN_3$: 292)。

实施例 24

类似于实施例 23，通过 7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉与异丁基胺反应，获得异丁基-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-胺，其为淡棕色无定形固体。ISP 质谱, m/e: 285.3 (M+1 计算值 $C_{17}H_{24}N_4$: 284.4)。

实施例 25

类似于实施例 23，通过 7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉与 2,2-二甲基丙基胺反应，获得(2,2-二甲基-丙基)-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-胺，其为棕色泡沫。ISP 质谱, m/e: 299.5 (M+1 计算值 $C_{18}H_{26}N_4$: 298.43)。

实施例 26

类似于实施例 23，通过 7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉与 2-氯-苄基胺反应，获得(2-氯-苄基)-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-胺，其为黄色固体。ISP 质谱, m/e: 253.3 (M+1 计算值 $C_{20}H_{21}ClN_4$: 353)。

实施例 27

类似于实施例 23，通过 7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉与 2-甲基苄基胺反应，获得(2-甲基-苄基)-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-胺，其为黄色固体。ISP 质谱, m/e: 333.3 (M+1 计算值 $C_{21}H_{24}N_4$: 333)。

实施例 28

类似于实施例 23, 通过 7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉与 4-氨基苄腈反应, 获得 4-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基氨基)-苄腈, 其为淡黄色固体。ISP 质谱, m/e: 330.4 (M+1 计算值 $C_{20}H_{19}N_5$: 330)。

实施例 29

类似于实施例 23, 通过 7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉与 4-氟-苯胺反应, 获得(4-氟-苯基)-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-胺, 其为暗棕色固体。ISP 质谱, m/e: 323.4 (M+1 计算值 $C_{19}H_{19}FN_4$: 323)。

实施例 30

类似于实施例 23, 通过 7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉与 3-氨基吡啶反应, 获得(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-吡啶-3-基-胺, 其为淡棕色固体。ISP 质谱, m/e: 306.4 (M+1 计算值 $C_{18}H_{19}N_5$: 306)。

实施例 31

在氩气氛、室温下, 将 0.12 g (0.41 mmol) 7-溴-2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉, 3.9 mg (0.021 mmol) 碘化铜(I)和 0.267 g (0.82 mmol) 碳酸铯在二噁烷中的混悬液用 4.7 mg (0.041 mmol) 反式-1,2-二氨基环己胺和 0.18 g (1.6 mmol) 2-糠酰胺处理, 然后在氩气氛下加热回流 20 小时。在 EtOAc 和水之间分配反应混合物, 进行相分离, 用水洗涤有机层两次, 通过硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩。将残渣应用到二氯甲烷/MeOH/NH₄OH (9:1:0.5) 作为洗脱液的硅胶柱。合并纯化的级分, 在真空下浓缩得到 29 mg (22%) 呋喃-2-羧酸-(2-甲基-4-吡咯烷-1-基-喹唑啉-7-基)-酰胺, 其为灰白色固体。ISP 质谱, m/e: 323.4 (M+1 计算值 $C_{18}H_{18}N_4O_2$: 323)。

实施例 32

类似于实施例 23, 通过(S)-7-溴-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉盐酸盐与 3-氨基吡啶反应, 获得(S)-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基

-喹唑啉-7-基]-吡啶-3-基-胺，其为灰色固体。ISP 质谱, m/e: 350.5 (M+1 计算值 $C_{20}H_{23}N_5O$: 350)。

起始原料的制备:

b) 类似于实施例 23 d), 通过 7-溴-4-氯-2-甲基-喹唑啉与在作为溶剂的 1-甲基-2-吡咯烷酮中的过量的(S)-3-乙氧基-吡咯烷 (2.5 摩尔当量)在 140°C 下反应, 得到(S)-7-溴-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉盐酸盐, 其为淡黄色固体。ISP 质谱, m/e: 336.2 (M+1 计算值 $C_{15}H_{18}BrN_3O$: 336)。

实施例 33

类似于实施例 23, 通过(S)-7-溴-4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉盐酸盐, 实施例 32 b)的产物与 4-氟苯胺反应, 获得(S)-[4-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基]-(4-氟-苯基)-胺, 其为黄色泡沫。ISP 质谱, m/e: 367.3 (M+1 计算值 $C_{21}H_{23}FN_4O$: 367)。

实施例 34

类似于实施例 23, 通过(S)-7-溴-4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉与 3-氨基吡啶反应, 获得(S)-[4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉-7-基]-吡啶-3-基-胺, 其为灰色固体。ISP 质谱, m/e: 336.3 (M+1 计算值 $C_{19}H_{21}N_5O$: 336)。

起始原料的制备:

b) 类似于实施例 23 d), 通过 7-溴-4-氯-2-甲基-喹唑啉与在作为溶剂的 1-甲基-2-吡咯烷酮中的过量的(S)-3-甲氧基-吡咯烷 (2.5 摩尔当量)在 140°C 下反应, 得到(S)-7-溴-4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹唑啉盐酸盐, 其为淡橙色固体。ISP 质谱, m/e: 322.3 (M+1 计算值 $C_{14}H_{16}BrN_3O$: 322)。

实施例A

式I的化合物可以本身以已知的方式用作生产下述组分的片剂的活性成分:

	每片
活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
羟基丙基甲基纤维素	<u>20 mg</u>
	425 mg

实施例B

式I的化合物可以本身以已知的方式用作生产下述组分的胶囊的活性成分：

	每胶囊
活性成分	100.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸镁	<u>0.5 mg</u>
	220.0 mg