



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102458405 B

(45)授权公告日 2017.06.23

(21)申请号 201080027599.8

(22)申请日 2010.04.21

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 102458405 A

(43)申请公布日 2012.05.16

(30)优先权数据

61/171,620 2009.04.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2011.12.21

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/031870 2010.04.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02010/123975 EN 2010.10.28

(73)专利权人 雷斯韦洛吉克斯公司

地址 加拿大艾伯塔

(72)发明人 H·C·汉森 G·S·瓦格纳

S·C·阿特韦尔 K·G·麦克卢尔

E·B·库利科夫斯基

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51)Int.Cl.

A61K 31/47(2006.01)

C07D 239/91(2006.01)

(56)对比文件

CN 101365446 A, 2009.02.11,

WO 2008092231 A1, 2008.08.07,

US 2008188467 A1, 2008.08.07,

审查员 田丽丽

权利要求书3页 说明书74页

(54)发明名称

新抗炎剂

(57)摘要

公开了调节白介素-6(IL-6)和/或血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)和通过施用天然存在或人工合成的喹唑酮类衍生物治疗和/或预防心血管和炎性疾病及相关的疾病状态例如动脉粥样硬化、哮喘、关节炎、癌症、多发性硬化、银屑病和炎性肠疾病和自发性免疫疾病的方法。本发明提供了新的合成喹唑酮化合物和包含这些化合物的药物组合物。

1. 化合物,其选自:

5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-7-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-7-甲氧基-5-(2-甲氧基-乙氧基)-3H-喹唑啉-4-酮;
7-(2-氨基-乙氧基)-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-7-(2-甲氧基-乙氧基)-3H-喹唑啉-4-酮;
7-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-5-甲氧基-7-[2-(吡啶-3-基甲氧基)乙氧基]-3H-喹唑啉-4-酮;
7-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-3H-喹唑啉-4-酮;
2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-6-(吡啶-4-基氨基)-3H-喹唑啉-4-酮;
2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-6-(吡啶-2-基氨基)-3H-喹唑啉-4-酮;
2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮;和
N-((2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)甲基)甲磺酰胺,
及其立体异构体和可药用盐。

2. 化合物,其选自:

2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-6-吗啉代喹唑啉-4(3H)-酮;
2-(4-(2-(苄氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;
2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;
5,7-二氟-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二异丙氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
2-[4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-6-吗啉-4-基甲基-3H-喹唑啉-4-酮;
2-[4-(2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基苯基]-5,7-二甲氧基-6-吗啉-4-基甲基-3H-喹唑啉-4-酮;
2-[4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
2-[4-(2-羟基-乙氧基)-萘-1-基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
2-(2-羟基甲基-苯并呋喃-5-基)-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
7-(2-苄氧基-乙氧基)-2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
7-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(2-羟基甲基-苯并呋喃-5-基)-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-N-甲基-乙酰胺;
N-苄基-2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基]乙酰胺;
2-[4-(4-羟基-丁氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
7-氯-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
8-氯-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;

- 5-氯-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;
2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮;
5,7-二甲氧基-2-{3-甲基-4-[2-(5-苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3H-喹唑啉-4-酮;
2-{3,5-二甲基-4-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基氨基)-乙氧基]-苯基}-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
N-{2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙基}-乙酰胺;
N-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苄基)乙酰胺;
N-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-苄基]-乙酰胺;
2-{3,5-二甲基-4-[2-(2,2,2-三氟-乙基氨基)-乙氧基]-苯基}-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
N-{2-[4-(6,8-二甲氧基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙基}-甲酰胺;
N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)丙-2-磺酰胺;
2-(4-(2-(异丙基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;
N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2-甲基苯氧基)乙基)乙酰胺;
2-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;
N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)-N-甲基乙酰胺;
N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)甲酰胺;
N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)-N-甲基甲酰胺;
N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)二甲基氨基-N-磺酰胺;
N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)氰胺;
2-(3,5-二甲基-4-(2-(5-甲基异噁唑-3-基氨基)乙氧基)苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;
2-(3,5-二甲基-4-(2-(嘧啶-2-基氨基)乙氧基)苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;
2-(4-(2-(异噁唑-3-基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;

2-(4-(2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;

2-[4-(3-羟基-丙基)-3,5-二甲氧基苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;

2-[4-(3-羟基-丙基)-3-甲氧基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;和

2-[2-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-6-基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮,

及其立体异构体和可药用盐。

3. 包含根据权利要求1或2的化合物和可药用载体的药物组合物。

新抗炎剂

[0001] 本申请要求2009年4月22日提交的美国临时申请号61/171,620的权益,该申请整体并入本文作为参考。

[0002] 本发明涉及调节白介素-6 (IL-6) 和/或血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1) 和通过施用天然存在或人工合成的喹唑酮类衍生物治疗和/或预防心血管和炎症性疾病及相关的疾病状态例如动脉粥样硬化、哮喘、关节炎、癌症、多发性硬化、银屑病和炎症肠疾病和自发性免疫疾病的方法。本发明提供了新的合成喹唑酮化合物,及包含这些化合物的药物组合物。

[0003] 在工业化国家中冠状动脉心脏病 (CHD) 仍然是致死的首要病因。CHD的主要原因是动脉粥样硬化,其特征为动脉血管壁中的脂质沉积,导致血管通道狭窄,最终导致血管系统硬化。

[0004] 公认动脉粥样硬化可始于动脉内皮的局部损伤,随后单核细胞募集并成熟,并在内动脉层平滑肌细胞增生,伴随着脂质的沉积和泡沫细胞在损伤处的积聚。随着动脉粥样硬化斑块的发展,它逐渐更多地堵塞所累及的血管壁,并能最终导致缺血或梗死形成。因此人们持续致力于开发抑制或预防有需要的患者的动脉粥样硬化进展的疗法。

[0005] 心血管疾病与几种诱发因素有关,包括高胆固醇血症、高脂血症和血管内皮细胞中血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1)。VCAM-1促进淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的粘附。某些黑色素瘤细胞能利用VCAM-1以粘附于内皮,且VCAM-1可参与单核细胞至动脉粥样硬化位点的募集。因此,VCAM-1是令人感兴趣的药物靶点。

[0006] VCAM-1基因是免疫球蛋白 (Ig) 超家族的成员,并编码通过细胞因子活化的内皮细胞表达的细胞表面唾液酸糖蛋白。该1型膜蛋白质介导白细胞-内皮细胞粘附和信号转导,且可在动脉粥样硬化和类风湿性关节炎的进展中起作用。VCAM-1,也被称为CD106,在免疫系统中具有若干作用。VCAM-1蛋白包含6或7个免疫球蛋白结构域,且仅在细胞因子活化内皮细胞之后在大血管和小血管两者中表达。

[0007] 在多种炎症状况中白细胞粘附于内皮代表一个基本的、早期的事件,所述炎症状况包括动脉粥样硬化、自体免疫疾病和细菌和病毒感染。当内皮细胞表面上的可诱导的粘附分子受体与免疫细胞上的它们的反受体相互作用时,白细胞开始募集于内皮。血管内皮细胞通过选择性表达特定的粘附分子、诸如VCAM-1、细胞内粘附分子-1 (ICAM-1) 和E-选择蛋白来决定募集何种类型的白细胞(例如,单核细胞、淋巴细胞、嗜中性粒细胞)。

[0008] 在动脉粥样硬化病变的早期,VCAM-1在内皮局部表达,且出现了表达整联蛋白反受体VLA-4的单核白细胞的选择性募集。由于VLA-4在单核细胞和淋巴细胞的选择性表达,而不是嗜中性粒细胞,VCAM-1在单核白细胞的选择性粘附的介导中很重要。之后的白细胞向泡沫状巨噬细胞的转化导致合成多种炎症细胞因子、生长因子和化学引诱物,其帮助增加白细胞和血小板募集、平滑肌细胞增殖、内皮细胞活化,并导致细胞外基质合成(该合成为动脉粥样斑块成熟的特征)。

[0009] VCAM-1还是慢性炎症性疾病,例如哮喘、类风湿性关节炎和糖尿病中的介质。例如,已知VCAM-1和ICAM-1在哮喘中的表达增加 (Pilewski 等人 (1995) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 12, 1-3; Ohkawara 等人 (1995) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 12, 4-12)。VCAM-1介

导的非-心血管炎性疾病的进一步的实例包括类风湿性关节炎和骨关节炎、哮喘、皮炎和多发性硬化。在卵清蛋白-致敏的变应性气道反应大鼠模型中阻断VCAM-1和ICAM-1的整联蛋白受体(分别为VLA-4和LFA-1)抑制早期应答和晚期应答(Rabb等人(1994) *Am.J.Respir.Care Med.* 149,1186-1191)。在类风湿性关节炎滑膜的微脉管系统中,包括VCAM-1的内皮的粘附分子的表达也增加(Koch等人(1991) *Lab. Invest.* 64,313-322; Morales-Ducret等人(1992) *Immunol.* 149,1421-31)。

[0010] 直接针对的VCAM-1的中和抗体或VCAM-1反受体VLA-4在小鼠模型(NOD鼠)中能延缓糖尿病的发作,该小鼠模型会自发发展为糖尿病(Yang等人(1993) *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 90,10494-10498;Burkly等人(1994) *Diabetes* 43,523-534; Baron等人(1994) *J.Clin. Invest.* 93,1700-1708)。VCAM-1的单克隆抗体还能在同种异体移植排斥的动物模型中起有益的作用,这表明VCAM-1表达的抑制剂还可应用于预防移植排斥(Oruez等人(1992) *Immunol.Lett.* 32,7-12)。

[0011] VCAM-1通过细胞以膜结合及可溶性形式表达。已发现可溶性形式在体外研究中诱导血管内皮细胞的趋化性,并在大鼠角膜激发生成血管响应(Koch等人(1995) *Nature* 376, 517-519)。VCAM-1的抑制剂在治疗具有血管生成部分(包括肿瘤生长和转移)的疾病中具有潜在的治疗价值(Folkman & Shing (1992) *Biol.Chem.* 10931-10934)。

[0012] 由于目前在发达国家心血管疾病是致死和致残的首要原因,所以对鉴定用于该治疗的新的方法和药物活性剂有强烈的需求。因此,需要鉴定和利用能影响炎性过程的介质、例如VCAM-1表达的合成化合物。

[0013] 白介素-6 (IL-6) 是22-27-kDa分泌型糖蛋白,其显示生长刺激作用和促炎活性。IL-6还被称为干扰素- β 2 (IFN- β 2)、IL-1-可诱导的26-kDa蛋白、肝细胞刺激因子、细胞毒性T-细胞分化因子和B-细胞刺激因子(Trikha等人(2003) *Clin.Cancer Res.* 9,4653-4665)。IL-6最初在单核细胞/巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞中被鉴定。

[0014] IL-6由多种类型细胞分泌,并通过与高亲和性受体复合体结合而发挥其作用,所述复合体由两个膜糖蛋白组成,一个是以低亲和力与IL-6结合的80-kDa组件受体(IL-6R),以及自身不结合IL-6的信号转导组件130kDa(也称为gp130),但其为所述复合体与IL-6的高亲和性结合所需要。IL-6R能被跨膜金属蛋白酶裂解而产生可溶性IL-6R。

[0015] IL-6水平在众多传染性、炎性、自身免疫性疾病和一些癌症的循环中快速升高,这与其其它的细胞因子合成增加相关,其由感染、创伤和免疫激发引起(Trikha等人(2003) *Clin.Cancer Res.* 9,4653-4665)。IL-6与多种疾病和障碍有关,包括多发性骨髓瘤(Rossi等人(2005) *Bone Marrow Transplantation* 36,771-779)、淋巴瘤(Emilie等人(1994) *Blood* 84,2472-2479)、神经病学病症诸如神经变性、星形细胞增生和脑血管生成(Campbell等人(1993) *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 90,10061-10065)、自体免疫疾病(例如,类风湿性关节炎)、炎性疾病,阿尔茨海默病、心肌梗死、佩吉特氏病、骨质疏松、实体瘤、前列腺癌和膀胱癌(Trikha等人(2003) *Clin.Cancer Res.* 9,4653-4665)、败血症性休克、移植、中枢神经系统的急性感染、心脏粘液瘤(Wijdenes等人(1991) *Mol.Immunol.* 28,1183-1192)、肿瘤诱导的恶病质(Cahlin等人(2000) *Cancer Res.* 60,5488-5489)、癌症-相关的抑郁和脑肿瘤继发的脑水肿(Musselman等人(2001) *Am.J.Psychiatry* 158,1252-1257)。目前明确认为炎症和IL-6与心脏病发作相关(Taubes (2002) *Science* 296,242)。

[0016] 总体而言,已知IL-6在一些炎性疾病、自身免疫疾病和肿瘤疾病中异常生成。有人提出IL-6异常生成是这些疾病机制的一个方面(Hirano等人(1990) *Immunol. Today*, 11, 443-449; Sehgal (1990) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 195, 183-191; Grau (1990) *Eur. Cytokine Net* 1, 203-210; Bauer等人(1991) *Ann. Hematol.* 62, 203-210; Campbell等人(1991) *J. Clin. Invest.* 7, 739-742; Roodman等人(1992) *J. Clin. Invest.* 89, 46-52)。特别是,已知IL-6与神经病理学过程相关,且在侵害中枢神经系统的疾病中其血液水平增加。已发现IL-6通过激活神经元细胞的tau蛋白质的痴呆-相关的磷酸化而增加tau表位水平(Quintanilla等人(2004) *Exp. Cell Res.* 295, 245-257)。缺乏IL-6的小鼠对谷氨酸盐毒性有增强的抵抗力,且神经元细胞活力增强(Fisher等人(2001) *J. Neuroimmunol.* 119, 1-9)。还已经发现经由电压敏感性钙通道,IL-6增强神经递质N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)的钙流入信号,这提供了一些证据证明在中枢神经系统疾病中增加的IL-6水平可在诱导病理变化中起作用(Qiu等人(1998) 18, 10445-10456)。还报道了IL-6的异常水平是其它的疾病的致病机理,包括心脏粘液瘤、子宫癌(Kishimoto等人(1988) *Ann. Rev. Immunol.* 6, 485)、多发性骨髓瘤、组织细胞瘤(Taga等人(1987) *J. Exp. Med.* 166, 967)、浆细胞瘤、包括浆细胞恶液质、白血病和淋巴瘤的血液疾病(Kishimoto(1989) *Blood* 74, 1; Taga等人(1987) *J. Exp. Med.* 166, 967; Klein等人(1991) *Blood* 78, 1198-1204)、增生性肾小球肾炎、活化多克隆B-细胞(I-IV型)变应性疾病、类风湿性关节炎(Hirano等人(1988) *Eur. J. Immunol.* 18, 1797)、糖尿病(Campbell等人(1991) *J. Clin. Invest.* 87, 739-742)、多发性硬化、SLE、败血症性休克、细菌感染、病毒感染、骨质疏松(Roodman等人(1992) *J. Clin. Invest.* 89, 46-52; Jilka等人(1992) *Science* 257, 88-91)、慢性免疫缺陷综合征和自身免疫型免疫缺陷综合征、包括AIDS(Med. Immunol. 15, 195-201 (1988))、以及包括炎性肠病(诸如克罗恩病和溃疡性结肠炎)的炎性疾病(W099/47170)。已知IL-6与一些中枢神经系统疾病相关(Frei等人(1991) *J. Neuroimmunol.* 31, 147)。

[0017] 白介素-6在多种晚期癌中分泌,诸如非激素依赖性前列腺癌,且被认为是此类癌症的生长因子。此外,认为癌症细胞IL-6的分泌引起恶病质(晚期癌症特征性的消耗综合征)。因此,降低IL-6水平会对治疗类此癌症有用。IL-6还在B细胞发育中起关键作用。有明显抗体成分的自身免疫性疾病诸如类风湿性关节炎可通过降低IL-6水平来治疗。涉及B细胞增殖的障碍诸如多发性骨髓瘤和B细胞淋巴瘤也可通过降低IL-6活性来治疗。此外,IL-6通过促进骨吸收在骨重建中起重要作用。降低IL-6活性会对减少骨吸收产生影响,且可用于治疗骨质疏松。

[0018] 因此,已进行了多种努力以降低IL-6水平,IL-6水平被认为与上述多种疾病和病症的致病机制相关。类固醇制剂已在本领域被用于抑制细胞因子,但如果延长施用此类药物可引起严重的副作用,诸如消化性溃疡。

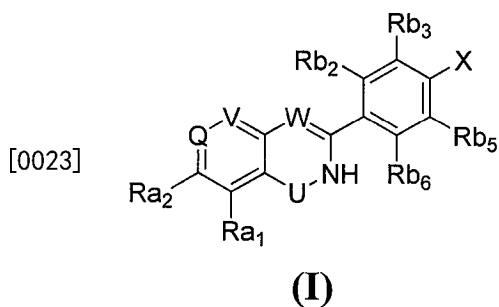
[0019] 已证实抗-IL-6抗体对几种疾病和障碍的治疗有效。例如,已证实抗-IL-6单克隆抗体在体内和体外阻断骨髓瘤细胞增殖(Rossi等人(2005) *Bone Marrow Transplantation* 36, 771-779)。对慢性类风湿性关节炎患者施用抗-IL-6抗体发现缓解了疾病症状(Wendling等人(1993) *J. Rheumatol.* 20, 259-262)。还已经证实抗-IL-6抗体对AIDS-相关的淋巴瘤(Emilie等人(1994) *Blood* 84, 2472-2479)和转移的肾细胞癌(Blay等人(1997) *Int. J. Cancer* 72, 424-430)的治疗有效。施用抗-IL-6抗体来治疗多种其它的疾病和障碍

的临床效果在Trikha等人(2003)Clin.Cancer Res.9,4653-4665中有概述。

[0020] 因此,本发明提供了通过给哺乳动物施用一种或多种式I或式II化合物在哺乳动物中调节白介素-6(IL-6)和血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)的方法。本发明还提供了通过给哺乳动物施用一种或多种式I或式II化合物治疗和/或预防心血管和炎性疾病的方法,例如,动脉粥样硬化、哮喘、关节炎、癌症、多发性硬化、银屑病、炎性肠疾病和自身免疫性疾病。本发明还进一步提供了新化合物、包含这些化合物的药物组合物及制备这些化合物的方法。

[0021] 不希望受理论束缚,本发明人认为本发明化合物在接受该化合物的个体中通过抑制IL-6和/或VCAM-1的表达起作用。然而,无论作用机理如何,施用一种或多种式I和/或式II化合物会在个体中降低IL-6和/或VCAM-1的水平,从而治疗或降低心血管疾病和/或炎性疾病的发病。

[0022] 本发明的一个方面提供了用于在个体中降低IL-6和/或VCAM-1的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的至少一种式I化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或水合物:



[0024] 其中:

[0025] Q选自N和CRa3;

[0026] V选自N和CRa4;

[0027] W选自N和CH;

[0028] U选自C=O、C=S、SO₂、S=O和SR₁;

[0029] X选自OH、SH、NH₂、S(O)H、S(O)₂H、S(O)₂NH₂、S(O)NH₂、NHAc和NHSO₂Me;

[0030] Ra₁、Ra₃和Ra₄独立地选自氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆环烷基和卤素;

[0031] Ra₂选自氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆环烷基、氨基、酰胺和卤素;

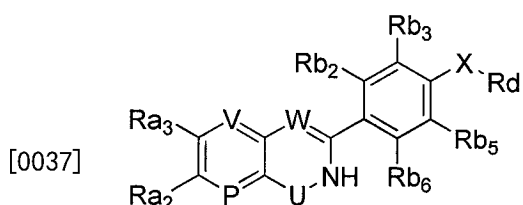
[0032] Rb₂和Rb₆独立地选自氢、甲基和氟;

[0033] Rb₃和Rb₅独立地选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基和C₁-C₆烷氧基;和

[0034] Rb₂和Rb₃和/或Rb₅和Rb₆可连接构成环烷基或杂环,

[0035] 条件是Ra₁、Ra₂、Ra₃和Ra₄至少一个不是氢。

[0036] 在某些实施方案中,降低个体中的IL-6和/或VCAM-1表达的方法包括施用有效量的至少一种式II化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或水合物:



(II)

[0038] 其中：

[0039] P选自N和CRa₁；

[0040] V选自N和CRa₄；

[0041] W选自N和CH；

[0042] U选自C=O、C=S、SO₂、S=O和SR₁；

[0043] X选自O、S、CH₂和NH；

[0044] Ra₁、Ra₃和Ra₄独立地选自氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆环烷基和卤素；

[0045] Ra₂选自氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、杂环、酰胺、氨基、氟和溴；

[0046] Rb₂和Rb₆独立地选自氢、甲基和氟；

[0047] Rb₃和Rb₅独立地选自氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素和氨基；

[0048] Rb₂和Rb₃和/或Rb₅和Rb₆可连接以构成环烷基、苯基或杂环；和

[0049] Rd选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基，其中Rd可与Rb₃或Rb₅连接以构成杂环，

[0050] 条件是

[0051] Ra₁、Ra₂、Ra₃和Ra₄至少一个不是氢；

[0052] 如果-XRd是-OCH₂CH₂OH，那么Rb₃不是吡咯烷；和

[0053] 如果-XRd是-OMe，那么Ra₂不是-CH₂吗啉代。

[0054] 定义

[0055] 用于本说明书的以下字、词和符号通常意在表示如下所述的含义，除非在使用它们的上下文中另有说明。以下缩写和术语在上下文中具有所示

[0056] 含义：

[0057] 术语“式I化合物”和“式II化合物”意欲包括如本文所定义的立体异构体、互变异构体和/或可药用盐。式I和式II化合物还包括这些化合物的结晶和无水形式，包括例如化合物的多晶形物、假多晶形物、溶剂合物、水合物、无溶剂的多晶形物(包括无水物)、构象多晶形物、和无水形式及其混合物。“结晶形式”、“多晶形物”和“新形式”在本文可互换使用，并且是指包括化合物的所有结晶和无定形形式，包括例如，多晶形物、假多晶形物、溶剂合物、非溶剂化的多晶形物(包括无水物)、构象多晶形物或无定形形式及其混合物，除非指明特别的结晶或无定形形式。式I化合物和式II化合物还包括所述化合物的可药用形式，包括螯合物、非共价复合物、前药及其混合物。

[0058] 如上所述，前药也在式I化合物和式II化合物的范围内。在一些实施方案中，本文所述的“前药”包括当给患者施用，例如在前药代谢处理时成为式I化合物和式II化合物的任何化合物。前药的实例在式I化合物和式II化合物中包括官能团、例如羧酸基团的衍生物。羧酸基团的示例性前药包括但不限于，羧酸酯例如烷基酯类、羟基烷基酯类、芳基烷基

酯类和芳氧基烷基酯类。

[0059] “溶剂合物”是通过溶剂与化合物相互作用形成的。术语“式I化合物”和“式II化合物”意欲包括化合物的溶剂合物。相似地，“盐”包括盐的溶剂合物。适宜的溶剂合物是可药用溶剂合物，例如水合物，包括一水合物和半水合物。

[0060] “螯合物”是通过化合物与金属离子在两(或多)个点配位形成的。术语“化合物”意欲包括化合物的螯合物。相似地，“盐”包括盐的螯合物。

[0061] “非共价复合物”是通过化合物与另一个分子相互作用形成的，其中化合物与分子之间未形成共价键。例如，复合可通过范德华相互作用、氢键、和静电相互作用(也称作离子键)发生。这种非共价复合物包括在术语“化合物”中。

[0062] 用于本文的术语“心血管疾病”是指由VCAM-1和/或IL-6介导的心脏和循环系统的疾病、障碍和病症。包括胆固醇-或脂质-相关障碍在内的示例性的心血管疾病包括但不限于急性冠状动脉综合征、心绞痛、动脉硬化、动脉粥样硬化、颈动脉粥样硬化、脑血管疾病、脑梗死、充血性心力衰竭、先天性心脏病、冠心病、冠状动脉疾病、冠脉斑块稳定(coronary plaque stabilization)、异常脂血症、异常脂蛋白血症、内皮功能障碍、家族性高胆固醇血症、家族性复合高脂血症、低 α 脂蛋白血症、高甘油三酯血症、高 β 脂蛋白血症、高胆固醇血症、高血压、高脂血症、间歇性跛行、缺血、缺血再灌注损伤、缺血性心脏病、心肌缺血、代谢综合征、多发性脑梗死痴呆、心肌梗死、肥胖症、外周血管疾病、再灌注损伤、再狭窄、肾动脉粥样硬化、风湿性心脏病、中风、血栓形成性紊乱、暂时性缺血发作以及与阿尔茨海默病、肥胖症、糖尿病、X综合征、阳痿、多发性硬化症、帕金森病和炎性疾病有关的脂蛋白异常。

[0063] 用于本文的术语“炎性疾病”包括由VCAM-1和/或IL-6介导的疾病、障碍和病症。示例性的炎性疾病包括但不限于关节炎、哮喘、皮炎、银屑病、囊性纤维化、移植后末期和慢性实体器官排斥(post transplantation late and chronic solid organ rejection)、多发性硬化、系统性红斑狼疮、炎性肠疾病、自身免疫性糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性肾病、糖尿病性血管病、眼炎、眼色素层炎、鼻炎、缺血再灌注损伤、血管成形术后再狭窄、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肾小球肾炎、格雷夫斯病、胃肠道变态反应、结膜炎、动脉粥样硬化、冠状动脉病、心绞痛和小动脉疾病。

[0064] “个体”指已成为或将成为治疗、观察或实验的目标的动物诸如哺乳动物。本文所述的方法可用于人的治疗和兽医的应用。在一个实施方案中，所述个体是人。

[0065] 用于本文的术语“治疗”指改善疾病或障碍或者其至少一种可辨别的症状。在另一个实施方案中，“治疗”指改善至少一种可测定的身体参数，该参数不一定可被患者辨别。在另一个实施方案中，“治疗”指在身体上(例如稳定可辨别的症状)、生理学上(例如稳定身体参数)或者在身体及生理学上抑制疾病或障碍的发展。在另一个实施方案中，“治疗”指延缓疾病或障碍发作。例如，治疗胆固醇紊乱可以包括降低血液胆固醇水平。

[0066] 用于本文的“预防”指降低获得给定疾病或障碍的风险。

[0067] 不位于两个字母或符号之间的破折号(“-”)用于表明取代基的连接点。例如，-CONH₂是通过碳原子连接。

[0068] “任选的”或“任选地”是指其后描述的事项或状况可能发生或可能不发生，且该表述包括其中事项或状况发生的情形和其中事项或状况不发生的情形。例如，如下文所定义

的“任选地被取代的芳基”包括“芳基”和“被取代的芳基”二者。关于任何包含一个或多个取代的基团，本领域的技术人员会理解此类基团并非意在引入空间上不合理的、合成上不可行的和/或内在不稳定的任何取代或取代模式。

[0069] 用于本文的术语“酰基”指连接于烷基、链烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的羰基。示例性的酰基包括但不限于乙酰基、甲酰基、丙酰基、苯甲酰基等。

[0070] 用于本文的术语“醛基(aldehyde)”或“甲酰基”指-CHO。

[0071] 用于本文的术语“链烯基”指具有至少一个碳-碳双键的不饱和直链或支链烃，例如2-22、2-8或2-6个碳原子的直链或支链基团，其在本文中分别称为(C₂-C₂₂)链烯基、(C₂-C₈)链烯基和(C₂-C₆)链烯基。示例性链烯基包括但不限于乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基和4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。

[0072] 用于本文的术语“烷氧基”指与氧连接的烷基(-O-烷基-)。“烷氧基”还包括与氧连接的链烯基(“链烯基氧基”)或与氧连接的炔基(“炔基氧基”)。示例性烷氧基包括但不限于具有1-22、1-8或1-6个碳原子的烷基、链烯基或炔基的基团，其在本文中分别称为(C₁-C₂₂)烷氧基、(C₁-C₈)烷氧基和(C₁-C₆)烷氧基。示例性烷氧基包括但不限于甲氧基和乙氧基。

[0073] 用于本文的术语“烷基”指饱和直链或支链烃，例如1-22、1-8或1-6个碳原子的直链或支链基团，其在本文中分别称为(C₁-C₂₂)烷基、(C₁-C₈)烷基和(C₁-C₆)烷基。示例性烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基和辛基。

[0074] 用于本文的术语“炔基”指具有至少一个碳-碳三键的不饱和直链或支链烃，例如2-22、2-8或2-6个碳原子的直链或支链基团，其在本文中分别称为(C₂-C₂₂)炔基、(C₂-C₈)炔基和(C₂-C₆)炔基。示例性炔基包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基和4-丁基-2-己炔基。

[0075] 用于本文的术语“酰胺”指形式-NR_aC(O)(R_b)-或-C(O)NR_bR_c，其中R_a、R_b和R_c各自独立地选自烷基、链烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基和氢。所述酰胺可以通过碳、氮、R_b或R_c与另一个基团连接。所述酰胺还可以是环状的，例如R_b和R_c可以连接形成3至12元环、例如3至10元环或者5或6元环。术语“酰胺”包括诸如磺酰胺、脲、脲基、氨基甲酸酯、氨基甲酸及其环状形式的基团。术语“酰胺”还包括与羧基连接的酰胺基团，例如-酰胺-COOH或盐，诸如-酰胺-COONa，与羧基连接的氨基(例如-氨基-COOH或盐，诸如-氨基-COONa)。

[0076] 用于本文的术语“胺”或“氨基”指-NR_dR_e或-N(R_d)R_e-形式，其中R_d和R_e独立地选自烷基、链烯基、炔基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯基、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基和氢。氨基可以通过氮与母体分子基团连接。氨基还可以是环状的，例如任意两个R_d和R_e可以一起连接或与N连接形成3至12元环(例如吗啉代基或哌啶基)。术语氨基还包括任何氨基的相应季铵盐。示例性氨基包括烷基氨基，其中R_d或R_e中至少一个是烷基。

[0077] 用于本文的术语“芳基”指单、双或其它多碳环的芳香族环系统。芳基可以任选与

一个或多个选自芳基、环烷基和杂环基的环稠合。本发明的芳基可以被选自如下的基团所取代：烷氧基、芳氧基、烷基、链烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯基、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫基、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。示例性芳基包括但不限于苯基、甲苯基、苊基、茆基、茚基、萘基和蒽基以及苯稠合的碳环基团如5,6,7,8-四氢萘基。示例性芳基还包括但不限于其中的环包含6个碳原子的单环芳香族环系统，其在本文中称为“(C₆)芳基”。

[0078] 用于本文的术语“芳基烷基”指具有至少一个芳基取代基的烷基(例如-芳基-烷基-)。示例性芳基烷基包括但不限于具有其中的环包含6个碳原子的单环芳香族环系统的芳基烷基，其在本文中称为“(C₆)芳基烷基”。

[0079] 用于本文的术语“芳氧基”指与氧原子连接的芳基。示例性芳氧基包括但不限于具有其中的环包含6个碳原子的单环芳香族环系统的芳氧基，其在本文中称为“(C₆)芳氧基”。

[0080] 用于本文的术语“芳硫基”指与硫原子连接的芳基。示例性芳硫基包括但不限于具有其中的环包含6个碳原子的单环芳香族环系统的芳硫基，其在本文中称为“(C₆)芳硫基”。

[0081] 用于本文的术语“芳基磺酰基”指与磺酰基连接的芳基，例如-S(O)₂-芳基-。示例性芳基磺酰基包括但不限于具有其中的环包含6个碳原子的单环芳香族环系统的芳基磺酰基，其在本文中称为“(C₆)芳基磺酰基”。

[0082] 用于本文的术语“苄基”指基团-CH₂-苯基。

[0083] 用于本文的术语“二环芳基”指与另一个芳香族或非芳香族碳环或杂环稠合的芳基。示例性二环芳基包括但不限于萘基或其部分还原的形式如二、四或六氢萘基。

[0084] 用于本文的术语“二环杂芳基”指与另一个芳香族或非芳香族碳环或杂环稠合的杂芳基。示例性二环杂芳基包括但不限于其中的一个或两个环含有杂原子的5,6-或6,6-稠合系统。术语“二环杂芳基”还包括其中的一个或两个环含有杂原子的稠合芳香族系统的还原或部分还原的形式。环系统可以含有最多三个独立地选自氧、氮和硫的杂原子。二环系统可以任选被一个或多个选自如下的基团所取代：烷氧基、芳氧基、烷基、链烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫基、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。示例性二环杂芳基包括但不限于喹啉基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、苯并三唑基、苯并吡啶基和苯并呋喃基。

[0085] 用于本文的术语“氨基甲酸酯”指-R_gOC(O)N(R_h)-、-R_gOC(O)N(R_h)R_i-或-OC(O)NR_hR_i形式，其中R_g、R_h和R_i各自独立地选自烷基、链烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基和氢。示例性氨基甲酸酯基包括但不限于芳基氨基甲酸酯或杂芳基氨基甲酸酯(例如其中R_g、R_h和R_i中至少一个独立地选自芳基或杂芳基如吡啶、哒嗪、嘧啶和吡嗪)。

[0086] 用于本文的术语“羰基”指-C(O)-。

[0087] 用于本文的术语“羧基”指-COOH或其相应的羧酸盐(例如-COONa)。术语羧基还包括“羧基羰基”，例如与羰基连接的羧基，例如-C(O)-COOH或盐，诸如-C(O)-COONa。

[0088] 用于本文的术语“氰基”指-CN。

[0089] 用于本文的术语“环烷氧基”指与氧连接的环烷基。

[0090] 用于本文的术语“环烷基”指由环烷烃衍生的3-12个碳或3-8个碳(其在本文中称

为“(C₃-C₈) 环烷基”)的饱和或不饱和的环状、二环或桥连二环烃基。示例性环烷基包括但不限于环己烷、环己烯、环戊烷和环戊烯。环烷基可以被如下基团所取代：烷氧基、芳氧基、烷基、链烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫基、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。环烷基可以与其它饱和或不饱和的环烷基、芳基或杂环基稠合。

[0091] 用于本文的术语“二元羧酸”指含有至少两个羧酸基团的基团，例如饱和和不饱和烃二元羧酸及其盐。示例性二元羧酸包括烷基二元羧酸。二元羧酸可以被如下基团所取代：烷氧基、芳氧基、烷基、链烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、氢、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫基、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。二元羧酸包括但不限于琥珀酸、戊二酸、己二酸、辛二酸、癸二酸、壬二酸、马来酸、酞酸、门冬氨酸、谷氨酸、丙二酸、富马酸、(+)/(-)-苹果酸、(+)/(-)酒石酸、间苯二酸和对苯二酸。二元羧酸还包括其羧酸衍生物，例如酐、二酰亚胺、酰肼(例如琥珀酸酐和琥珀酰亚胺)。

[0092] 术语“酯”指结构-C(O)O-、-C(O)O-R_j-、-R_kC(O)O-R_j-或-R_kC(O)O-，其中O不与氢结合，并且R_j和R_k可以独立地选自烷氧基、芳氧基、烷基、链烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、环烷基、醚、卤代烷基、杂芳基和杂环基。R_k可以是氢，但是R_j不能是氢。酯可以是环状的，例如碳原子和R_j、氧原子和R_k或者R_j和R_k可以连接形成3至12元环。示例性酯包括但不限于其中R_j或R_k中至少一个是烷基的烷基酯，诸如-O-C(O)-烷基、-C(O)-O-烷基和-烷基-C(O)-O-烷基。示例性酯还包括芳基或杂芳基酯，例如其中R_j或R_k中至少一个是杂芳基如吡啶、哒嗪、嘧啶和吡嗪，例如烟酸酯。示例性酯还包括具有其中氧与母体分子结合的结构为-R_kC(O)O-的反向酯。示例性反向酯包括琥珀酸酯、D-精氨酸酯、L-精氨酸酯、L-赖氨酸酯和D-赖氨酸酯。酯还包括羧酸酐和酰基卤。

[0093] 术语“醚”指结构-R₁O-R_m-，其中R₁和R_m可以独立地是烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环基和醚。醚可以通过R₁或R_m与母体分子基团连接。示例性醚包括但不限于烷氧基烷基和烷氧基芳基。醚还包括多元醚，例如其中R₁和R_m之一是或二者均是醚。

[0094] 用于本文的术语“卤代基”或“卤素”或“卤代”指F、Cl、Br或I。

[0095] 用于本文的术语“卤代烷基”指被一个或多个卤素原子所取代的烷基。“卤代烷基”还包括被一个或多个卤素原子所取代的链烯基或炔基。

[0096] 用于本文的术语“杂芳基”指含有一个或多个杂原子、例如1至3个杂原子如氮、氧和硫的单、二或多环芳香族环系统。杂芳基可以被一个或多个包括如下的取代基所取代：烷氧基、芳氧基、烷基、链烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫基、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。杂芳基还可以与非芳香族环稠合。杂芳基的说明性实例包括但不限于吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基(pyrazyl)、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-和(1,2,4)-三唑基、吡嗪基、嘧啶基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、呋喃基、苯基、异噻唑基和噻唑基。示例性杂芳基包括但不限于其中环包含2至5个碳原子和1至3个杂原子的单环芳香族环，其在本文中称为“(C₂-C₅) 杂芳基”。

[0097] 用于本文的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”指含有1、2或3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的饱和或不饱和的3、4、5、6或7元环。杂环可以是芳香族(杂芳基)或非芳香族

的。杂环可以被一个或多个包括如下的取代基所取代：烷氧基、芳氧基、烷基、链烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫基、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。杂环还包括其中任意以上杂环与一个或两个独立地选自芳基、环烷基和杂环的环稠合的二环、三环和四环基团。示例性杂环包括吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、生物素基、噌啉基、二氢呋喃基、二氢吡啶基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二噻唑基、呋喃基、高哌啶基 (homopiperidinyl)、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、吡啶基、异噻啉基、异噻唑烷基、异噻唑基、异噁唑烷基、异噁唑基、吗啉基、噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑烷基、吡嗪基、吡唑基、吡唑啉基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、喹喔啉基 (quinoxaloyl)、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢吡喃基、四氢噻啉基、四唑基、噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁吩基、硫吗啉基、噁喃基和三唑基。

[0098] 用于本文的术语“羟基”指-OH。

[0099] 用于本文的术语“羟基烷基”指与烷基连接的羟基。

[0100] 用于本文的术语“羟基芳基”指与芳基连接的羟基。

[0101] 用于本文的术语“酮”指结构-C(O)-R_n (例如乙酰基、-C(O)CH₃) 或-R_n-C(O)-R_o-。酮可以通过R_n或R_o与另一个基团连接。R_n或R_o可以是烷基、链烯基、炔基、环烷基、杂环基或芳基,或者R_n和R_o可以连接形成3至12元环。

[0102] 用于本文的术语“单酯”指其中羧酸之一被官能化为酯并且另一个羧酸是游离羧酸或羧酸盐的二元羧酸的类似物。单酯的实例包括但不限于琥珀酸、戊二酸、己二酸、辛二酸、癸二酸、壬二酸、草酸和马来酸的单酯。

[0103] 用于本文的术语“硝基”指-NO₂。

[0104] 用于本文的术语“全氟代烷氧基”指其中所有氢原子均已经被氟原子代替的烷氧基。

[0105] 用于本文的术语“全氟代烷基”指其中所有氢原子均已经被氟原子代替的烷基。示例性全氟代烷基包括但不限于C₁-C₅全氟代烷基,例如三氟甲基等。

[0106] 用于本文的术语“全氟代环烷基”指其中所有氢原子均已经被氟原子代替的环烷基。

[0107] 用于本文的术语“苯基”指6元碳环芳香族环。苯基还可以与环己烷或环戊烷环稠合。苯基可以被一个或多个包括如下的取代基所取代：烷氧基、芳氧基、烷基、链烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫基、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺和硫酮。

[0108] 用于本文的术语“磷酸酯”指结构-OP(O)(O₂)-、-R_xOP(O)(O₂)-、-OP(O)(O₂R_y)-或-R_xOP(O)(O₂R_y)-,其中R_x和R_y可以是烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环基和氢。

[0109] 用于本文的术语“硫基 (sulfide)”指结构-R_zS-,其中R_z可以是烷基、链烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基。硫基可以是环状的,其形成3至12元环。用于本文的术语“烷基硫基”指与硫原子连接的烷基。

[0110] 用于本文的术语“亚磺酰基”指结构-S(O)O-、-R_pS(O)O-、-R_pS(O)OR_q-或-S(O)OR_q-,其中R_p和R_q可以是烷基、链烯基、芳基、芳基烷基、环烷基、卤代烷基、杂芳基、杂环基和

羟基。示例性亚磺酰基包括但不限于其中 R_p 或 R_q 中至少一个是烷基、链烯基或炔基的烷基亚磺酰基。

[0111] 用于本文的术语“磺酰胺”指结构 $-(R_r)-N-S(O)_2-R_s$ -或 $-(R_r)-N-S(O)_2-R_s$ ，其中 R_t 、 R_r 和 R_s 可以例如是氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基和杂环基。示例性磺酰胺包括烷基磺酰胺(例如其中 R_s 是烷基)、芳基磺酰胺(例如其中 R_s 是芳基)、环烷基磺酰胺(例如其中 R_s 是环烷基)和杂环基磺酰胺(例如其中 R_s 是杂环基)。

[0112] 用于本文的术语“磺酸酯”指 $-OSO_3-$ 。磺酸酯包括盐如 $-OSO_3Na$ 、 $-OSO_3K$ 和酸 $-OSO_3H$ 。

[0113] 术语“磺酸”指 $-SO_3H$ -及其相应的盐(例如 $-SO_3K-$ 、 $-SO_3Na-$)。

[0114] 用于本文的术语“磺酰基”指结构 R_uSO_2- ，其中 R_u 可以是烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基和杂环基(例如烷基磺酰基)。用于本文的术语“烷基磺酰基”指与磺酰基连接的烷基。“烷基磺酰基”可以任选含有链烯基或炔基。

[0115] 术语“硫酮”指结构 $-R_v-C(S)-R_w-$ 。酮可以通过 R_v 或 R_w 与另一个基团连接。 R_v 或 R_w 可以是烷基、链烯基、炔基、环烷基、杂环基或芳基，或者 R_v 和 R_w 可以连接形成3至12元环。

[0116] “烷基”可以被至少一个选自如下的基团所取代或插入或支链化：烷氧基、芳氧基、烷基、链烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、酮、杂芳基、杂环基、羟基、硝基、磷酸酯、硫、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺、硫酮、脲基和N。所述取代基可以被支链化而形成取代或未取代的杂环或环烷基。

[0117] “链烯基”、“炔基”、“烷氧基”、“氨基”和“酰胺”可以被至少一个选自如下的基团所取代或插入或支链化：烷氧基、芳氧基、烷基、链烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯、羧基、羧基、氰基、环烷基、酯、醚、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮、硝基、磷酸酯、硫基、亚磺酰基、磺酰基、磺酸、磺酰胺、硫酮、脲基和N。所述取代基可以被支链化而形成取代或未取代的杂环或环烷基。

[0118] 如本文所用的“适宜的取代基”指不会使本发明化合物或可用于制备它们的中间体的合成或药学功效无效的基团。适宜的取代基的实例包括但不限于： C_{1-22} 、 C_{1-8} 和 C_{1-6} 烷基、链烯基或炔基； C_{1-6} 芳基、 C_{2-5} 杂芳基； C_{3-7} 环烷基； C_{1-22} 、 C_{1-8} 和 C_{1-6} 烷氧基； C_6 芳氧基； $-CN$ ； $-OH$ ；氧代；卤代基；羧基；氨基，例如 $-NH(C_{1-22}$ 、 C_{1-8} 或 C_{1-6} 烷基)、 $-N(C_{1-22}$ 、 C_{1-8} 和 C_{1-6} 烷基) $_2$ 、 $-NH((C_6)芳基)$ 或 $-N((C_6)芳基)_2$ ；甲酰基；酮，例如 $-CO(C_{1-22}$ 、 C_{1-8} 和 C_{1-6} 烷基)、 $-CO((C_6)芳基)$ 酯，例如 $-CO_2(C_{1-22}$ 、 C_{1-8} 和 C_{1-6} 烷基)和 $-CO_2(C_6芳基)$ 。本领域技术人员可以根据本发明的化合物的稳定性以及药理学和合成活性而容易地选择适宜的取代基。

[0119] 用于本文的术语“可药用载体”指与药物施用相容的任意和所有溶剂、分散介质、包衣剂、等渗剂和吸收延迟剂等。这类介质和物质在药学活性物质中的使用是本领域众所周知的。组合物还可以含有提供补充的、另外的或增强的治疗功能的其它活性化合物。

[0120] 用于本文的术语“可药用组合物”指包含与一种或多种可药用载体一起配制的至少一种如本文公开的化合物的组合物。

[0121] 用于本文的术语“可药用前药”表示在合理医学判断的范围内适用于与人类和较低等动物的组织接触而没有过分毒性、刺激、过敏性应答的、与合理的收益/风险比相称的并且对其预期用途有效的本发明化合物的那些前药，以及在可能时本发明化合物的两性离子形式。在Higuchi等人的《作为新传递系统的前药》(Pro-drugs as Novel Delivery Systems, ACS讨论会丛刊, 第14卷)和Roche, E. B. 编辑的《药物设计中的生物可逆性载体》

(Bioreversible Carriers in Drug Design, 美国药学会和Pergamon出版社, 1987) 中提供了讨论, 这两篇文献均引入本文作为参考。

[0122] 术语“可药用盐”指可以在用于本组合物的化合物中存在的酸性或碱性基团的盐。在本组合物中包括的、性质上是碱性的化合物能够与各种无机和有机酸形成多种盐。可以用于制备这类碱性化合物的可药用酸加成盐的酸是形成无毒的酸加成盐、即含有药理学上可接受的阴离子的盐的那些, 这些盐包括但不限于硫酸盐、枸橼酸盐、苹果酸盐、乙酸盐、草酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、醋酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐(即1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。除了以上提到的酸外, 在本组合物中包括的、包含氨基基团的化合物还可以与各种氨基酸形成可药用盐。在本组合物中包括的、性质上是酸性的化合物能够与各种药理学上可接受的阳离子形成碱盐。这类盐的实例包括碱金属或碱土金属盐以及特别是钙、镁、钠、锂、锌、钾和铁盐。

[0123] 此外, 如果本文描述的化合物是酸加成盐获得的, 可通过使酸加成盐溶液碱化得到游离碱。相反, 如果产物是游离碱的加成盐, 特别是可药用加成盐, 可按照由碱化合物制备酸加成盐的常规方法, 通过将游离碱溶解在适宜的有机溶剂中并用酸处理溶液制备。本领域技术人员将认识到各种合成方法可用于制备非毒性的可药用加成盐。

[0124] 本公开的化合物可以含有一个或多个手性中心和/或双键, 因此可以以立体异构体如几何异构体、对映异构体或非对映异构体存在。术语“立体异构体”当在本文使用时包括所有几何异构体、对映异构体或非对映异构体。根据立体形成碳原子周围的取代基的构型, 这些化合物可以用符号“R”或“S”来标明。本发明包括这些化合物的各种立体异构体及其混合物。立体异构体包括对映异构体和非对映异构体。对映异构体或非对映异构体的混合物可以根据命名法标明“(±)”, 但是技术人员将知道结构可以包含隐含的手性中心。

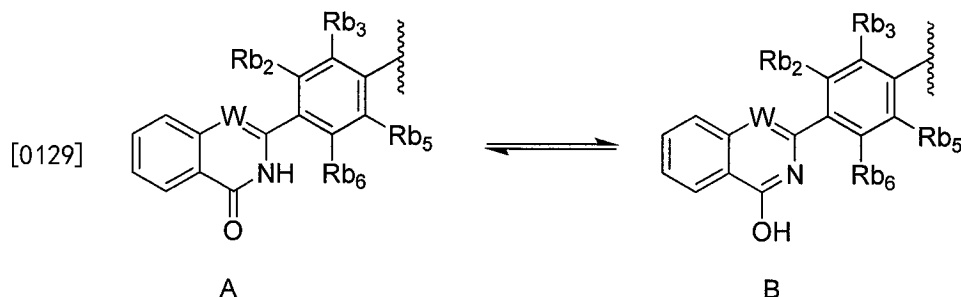
[0125] 本发明化合物的单独的立体异构体可以由含有不对称或立体形成中心的可市售得到的原料经合成来制备, 或者通过制备外消旋混合物、然后通过本领域普通技术人员众所周知的拆分方法来制备。这些拆分方法通过下列方法进行示例: (1) 对映异构体的混合物与手性助剂连接, 通过重结晶或色谱法分离产生的非对映异构体混合物和从助剂释放出旋光纯的产物, (2) 采用具有旋光活性的拆分剂形成盐, 或者 (3) 在手性色谱柱上直接分离旋光对映异构体的混合物。立体异构混合物还可以通过众所周知的方法拆分为其组分立体异构体, 诸如手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法、使化合物以手性盐复合物结晶和/或使化合物在手性溶剂中结晶。立体异构体还可以由立体异构纯的中间体、试剂和催化剂通过众所周知的不对称合成方法而得到。

[0126] 在本发明的化合物中还可以存在几何异构体。本发明包括由碳-碳双键周围的取代基的排列或碳环周围的取代基的排列所产生的各种几何异构体及其混合物。碳-碳双键周围的取代基标明为是“Z”或“E”构型, 其中术语“Z”和“E”按照IUPAC标准进行使用。除非另有说明, 描绘双键的结构既包括E异构体也包括Z异构体。

[0127] 或者, 碳-碳双键周围的取代基可以被称为“顺式”或“反式”, 其中“顺式”表示取代基在双键的同侧, “反式”表示取代基在双键的对侧。碳环周围的取代基的排列被标明为“顺

式”或“反式”。术语“顺式”表示取代基在环平面的同侧，术语“反式”表示取代基在环平面的对侧。其中取代基既排列在环平面的同侧又排列在对侧的化合物的混合物被标明为“顺式/反式”。

[0128] 本文所公开的化合物可作为互变异构体存在，且即使只描述一种互变异构结构，本发明范围也意欲包括两种互变异构形式。例如，应理解任何对下文化合物A的要求也包括互变异构结构B以及它们的混合物，反之亦然。



[0130] 示例性实施方案

[0131] 式I方法和化合物

[0132] 在某些实施方案中，用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式I化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或水合物，其中：

[0133] Q选自CRa3；

[0134] V选自N和CRa4；

[0135] W选自N和CH；

[0136] U是C=O；

[0137] X选自OH、NH2、S(O)2NH2、NHAc和NHSO2Me；

[0138] Ra1选自氢和C1-C6烷氧基；

[0139] Ra2选自氢、C1-C6烷氧基、氨基、酰胺和C1-C6烷基；

[0140] Ra3和Ra4独立地选自氢和C1-C6烷氧基；

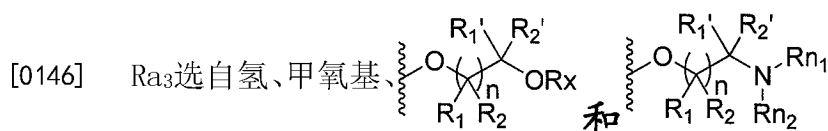
[0141] Rb2和Rb6都为氢；且

[0142] Rb3和Rb5独立地选自C1-C6烷基和卤素。

[0143] 在一些实施方案中，用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式I化合物，其中：

[0144] U是C=O；

[0145] Q选自CRa3；



[0147] 其中

[0148] n是0、1或3；

[0149] R1、R1'、R2和R2'独立地选自氢、C1-C3烷基、环丙基和卤素，其中如果n是1，那么R2和R2'、R1和R1'、R1和R2'或者R2和R1'可形成双键，其中所述双键可以是顺式、反式或其混合物；

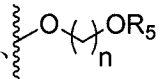
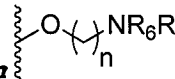
[0150] Rx选自C1-C6烷基、C3-C6环烷基和芳基；

[0151] R_{n1} 和 R_{n2} 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基和芳基；且

[0152] V 、 W 、 X 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a4} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 和 R_{b6} 如段 [021] 中所定义。

[0153] 在一些实施方案中，用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式I化合物，其中：

[0154] U 是 $C=O$ ；

[0155] R_{a3} 选自氢、甲氧基、和,

[0156] 其中

[0157] n 是1、2或3；

[0158] R_5 为被选自甲基、苯基和吡啶基的一个或多个基团取代的 C_1 - C_6 烷基；

[0159] R_6 和 R_7 独立地选自未取代的 C_1 - C_6 烷基；且

[0160] Q 、 V 、 W 、 X 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a4} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 和 R_{b6} 如段 [021] 中所定义。

[0161] 在一些实施方案中，用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式I化合物，其中：

[0162] U 是 $C=O$ ；

[0163] R_{a3} 选自氢、甲氧基、2-甲氧基-乙氧基、2-二甲基氨基-乙氧基、2-苄氧基-乙氧基和2-(吡啶-3-基甲氧基)乙氧基；且

[0164] Q 、 V 、 W 、 X 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a4} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 和 R_{b6} 如段 [021] 中所定义。

[0165] 在一些实施方案中，用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式I化合物，其中：

[0166] U 是 $C=O$ ；

[0167] V 选自 N 和 CR_{a4} ；

[0168] R_{a4} 选自氢和未取代的 C_1 - C_6 烷氧基；且

[0169] Q 、 W 、 X 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 和 R_{b6} 如段 [021] 中所定义。

[0170] 在一些实施方案中，用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式I化合物，其中：

[0171] U 是 $C=O$ ；

[0172] R_{a4} 选自氢和甲氧基；且

[0173] Q 、 V 、 W 、 X 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 和 R_{b6} 如段 [021] 中所定义。

[0174] 在一些实施方案中，用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式I化合物，其中：

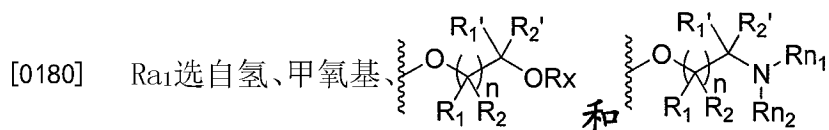
[0175] U 是 $C=O$ ；

[0176] X 是 OH ；且

[0177] Q 、 V 、 W 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 和 R_{b6} 如段 [021] 中所定义。

[0178] 在一些实施方案中，用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式I化合物，其中：

[0179] U 是 $C=O$ ；



[0181] 其中

[0182] n 是0、1或3；

[0183] R_1 、 R_1' 、 R_2 和 R_2' 独立地选自氢、 C_1 - C_3 烷基、环丙基和卤素，其中如果 n 是1，那么 R_2 和 R_2' 、 R_1 和 R_1' 、 R_1 和 R_2' 或 R_2 和 R_1' 可形成双键，其中所述的双键可以是顺式、反式或其混合物；

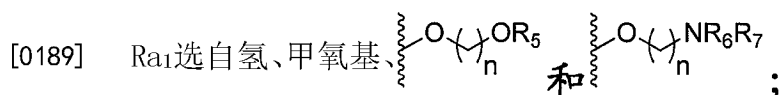
[0184] R_x 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基和芳基；

[0185] R_{n1} 和 R_{n2} 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基和芳基；且

[0186] Q 、 V 、 W 、 X 、 R_{A2} 、 R_{A3} 、 R_{A4} 、 R_{B2} 、 R_{B3} 、 R_{B5} 和 R_{B6} 如段 [021] 中所定义。

[0187] 在一些实施方案中，用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式I化合物，其中：

[0188] U 是 $C=O$ ；



[0190] n 是1、2或3；

[0191] R_5 、 R_6 和 R_7 独立地选自未取代的 C_1 - C_6 烷基；且

[0192] Q 、 V 、 W 、 X 、 R_{A2} 、 R_{A3} 、 R_{A4} 、 R_{B2} 、 R_{B3} 、 R_{B5} 和 R_{B6} 如段 [021] 中所定义。

[0193] 在一些实施方案中，用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式I化合物，其中：

[0194] U 是 $C=O$ ；

[0195] R_{A1} 选自氢、甲氧基、2-甲氧基-乙氧基、和2-二甲基氨基-乙氧基；且

[0196] Q 、 V 、 W 、 X 、 R_{A2} 、 R_{A3} 、 R_{A4} 、 R_{B2} 、 R_{B3} 、 R_{B5} 和 R_{B6} 如段 [021] 中所定义。

[0197] 在一些实施方案中，用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式I化合物，其中：

[0198] U 是 $C=O$ ；

[0199] R_{A2} 选自氢、未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、 NHR_9 和被杂环或氨基取代的 C_1 - C_6 烷基；

[0200] R_9 选自酰基和杂芳基；且

[0201] Q 、 V 、 W 、 X 、 R_{A1} 、 R_{A3} 、 R_{A4} 、 R_{B2} 、 R_{B3} 、 R_{B5} 和 R_{B6} 如段 [021] 中所定义。

[0202] 在一些实施方案中，用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式I化合物，其中：

[0203] U 是 $C=O$ ；

[0204] R_{A2} 选自氢、甲氧基、乙酰胺基、吗啉-4-基甲基、吡啶-2-基氨基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基和甲磺酰胺基；且

[0205] Q 、 V 、 W 、 X 、 R_{A1} 、 R_{A3} 、 R_{A4} 、 R_{B2} 、 R_{B3} 、 R_{B5} 和 R_{B6} 如段 [021] 中所定义。

[0206] 在一些实施方案中，用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式I化合物，其中：

[0207] U 是 $C=O$ ；

[0208] R_{B3} 和 R_{B5} 独立地选自未取代的 C_1 - C_6 烷基和卤素；且

[0209] Q、V、W、X、Ra₁、Ra₂、Ra₃、Ra₄、Rb₂和Rb₆如段 [021] 中所定义。

[0210] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式I化合物,其中:

[0211] U是C=O;

[0212] Rb₃和Rb₅独立地选自甲基、叔-丁基、氟和氯;且

[0213] Q、V、W、X、Ra₁、Ra₂、Ra₃、Ra₄、Rb₂和Rb₆如段 [021] 中所定义。

[0214] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式I化合物,其选自;

[0215] 3-(3-氟-4-羟基苯基)-5-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮;

[0216] 3-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-6,8-二甲氧基异喹啉-1(2H)-酮;

[0217] 2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮;

[0218] 7-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-2,4-二甲氧基-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0219] 2-(3,5-二叔-丁基-4-羟基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮;

[0220] 2-(3-氯-4-羟基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮;

[0221] 2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-6,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮;

[0222] N-(2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)乙酰胺;

[0223] 2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-6-(吗啉代甲基)喹啉-4(3H)-酮;

[0224] 2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0225] 2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基-6-(吗啉代甲基)喹啉-4(3H)-酮;

[0226] 5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-7-甲氧基-3H-喹啉-4-酮;

[0227] 2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-7-甲氧基-5-(2-甲氧基-乙氧基)-3H-喹啉-4-酮;

[0228] 7-(2-氨基-乙氧基)-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-3H-喹啉-4-酮;

[0229] 2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-7-(2-甲氧基-乙氧基)-3H-喹啉-4-酮;

[0230] 7-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-3H-喹啉-4-酮;

[0231] 2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-5-甲氧基-7-[2-(吡啶-3-基甲氧基)乙氧基]-3H-喹啉-4-酮;

[0232] 7-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-3H-喹啉-4-酮;

[0233] 2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-6-(吡啶-4-基氨基)-3H-喹啉-4-酮;

[0234] 2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-6-(吡啶-2-基氨基)-3H-喹啉-4-酮;

[0235] 2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹啉-4(3H)-酮;和

[0236] N-((2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)甲基)甲磺酰胺,或

[0237] 其互变异构体、可药用盐或水合物。

[0238] 本发明另一方面提供了选自以下的式I化合物:

[0239] 5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-7-甲氧基-3H-喹啉-

4-酮;

[0240] 2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-7-甲氧基-5-(2-甲氧基-乙氧基)-3H-喹唑啉-4-酮;

[0241] 7-(2-氨基-乙氧基)-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;

[0242] 2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-7-(2-甲氧基-乙氧基)-3H-喹唑啉-4-酮;

[0243] 7-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;

[0244] 2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-7-[2-(吡啶-3-基甲氧基)乙氧基]-3H-喹唑啉-4-酮;

[0245] 7-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-3H-喹唑啉-4-酮;

[0246] 2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-6-(吡啶-4-基氨基)-3H-喹唑啉-4-酮;

[0247] 2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-6-(吡啶-2-基氨基)-3H-喹唑啉-4-酮;

[0248] 2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮;和

[0249] N-((2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)甲基)甲磺酰胺,

[0250] 及其互变异构体、可药用盐和水合物。

[0251] 式II方法与化合物

[0252] 在某些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐或水合物:

[0253] 其中:

[0254] P是CR_{A1};

[0255] V选自N和CR_{A4};

[0256] W选自N和CH;

[0257] U是C=O;

[0258] X选自O、S、CH₂和NH;

[0259] R_{A1}选自氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基和卤素;

[0260] R_{A2}选自氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、杂环、酰胺和氨基;

[0261] R_{A3}和R_{A4}独立地选自氢、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基和卤素;

[0262] R_{B2}和R_{B6}独立地选自氢、甲基和氟;

[0263] R_{B3}和R_{B5}独立地选自氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素和氨基,其中R_{B2}和R_{B3}和/或R_{B5}和R_{B6}可连接形成苯环;和

[0264] R_d选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基,其中R_d可与R_{B3}或R_{B5}连接形成杂环。

[0265] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其中:

[0266] U为C=O;

[0267] R_{A1}选自氢、未取代的C₁-C₆烷基、未取代的C₁-C₆烷氧基和卤素;和

[0268] P、V、W、X、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4}、R_{B2}、R_{B3}、R_{B5}、R_{B6}和R_d如[022]段中所定义。

[0269] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其中:

[0270] U为C=O;且

[0271] R_{a1} 选自氢、甲基、甲氧基、氯和氟;和

[0272] P、V、W、X、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 、 R_{b6} 和Rd如[022]段中所定义。

[0273] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其中:

[0274] U为C=O;

[0275] R_{a2} 选自氢、被杂环基取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、氨基和杂环;和

[0276] P、V、W、X、 R_{a1} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 、 R_{b6} 和Rd如[022]段中所定义。

[0277] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其中:

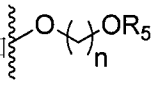
[0278] U为C=O;且

[0279] R_{a2} 选自氢、甲氧基、乙酰胺基、吗啉代、吗啉-4-基甲基和(4-甲基哌嗪-1-基)甲基;和

[0280] P、V、W、X、 R_{a1} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 、 R_{b6} 和Rd如[022]段中所定义。

[0281] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其中:

[0282] U为C=O;

[0283] R_{a3} 选自氢、甲氧基、未取代的 C_1 - C_6 烷基、卤素和  ;

[0284] n是1、2或3;

[0285] R_5 是被苯基或杂芳基取代的 C_1 - C_6 烷基;和

[0286] P、V、W、X、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a4} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 、 R_{b6} 和Rd如[022]段中所定义。

[0287] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其中:

[0288] U为C=O;

[0289] R_{a3} 选自氢、甲氧基、氯、氟、异丙氧基、甲基、2-苄氧基-乙氧基和2-(吡啶-3-基甲氧基)乙氧基;和

[0290] P、V、W、X、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a4} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 、 R_{b6} 和Rd如[022]段中所定义。

[0291] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其中:

[0292] U为C=O;

[0293] R_{a4} 选自氢、未取代的 C_1 - C_6 烷氧基和卤素;和

[0294] P、V、W、X、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 、 R_{b6} 和Rd如[022]段中所定义。

[0295] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其中:

[0296] U为C=O;

[0297] R_{a4} 是氢、甲氧基和氯;和

[0298] P、V、W、X、Ra₁、Ra₂、Ra₃、Rb₂、Rb₃、Rb₅、Rb₆和Rd如[022]段中所定义。

[0299] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其中:

[0300] U为C=O;

[0301] Rb₃和Rb₅独立地选自氢、甲基、被杂环基取代的C₁-C₆烷基和未取代的C₁-C₆烷氧基,其中Rb₂和Rb₃和/或Rb₅和Rb₆可连接形成苯环;和

[0302] P、V、W、X、Ra₁、Ra₂、Ra₃、Ra₄、Rb₂、Rb₆和Rd如[022]段中所定义。

[0303] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其中:

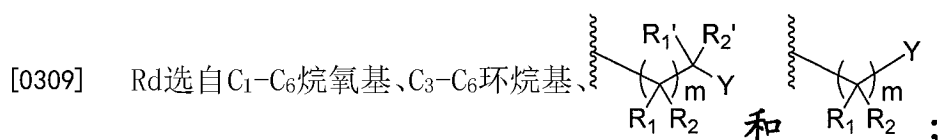
[0304] U为C=O;

[0305] Rb₃和Rb₅独立地选自氢、甲基、甲氧基和吗啉代甲基,且其中Rb₂和Rb₃和/或Rb₅和Rb₆可连接形成苯环;和

[0306] P、V、W、X、Ra₁、Ra₂、Ra₃、Ra₄、Rb₂、Rb₆和Rd如[022]段中所定义。

[0307] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其中:

[0308] U为C=O;



[0310] m选自1、2或3;

[0311] R₁、R₁'、R₂和R₂'独立地选自氢、氟、C₁-C₆烷基、羟基、-NH₂和C₁-C₆烷氧基,其中R₂和R₂'可被消除以形成一个双键;

[0312] Y选自OH、SH、NH₂、-O烷基、-O芳基、-CH₂芳基、-C(O)NH烷基、-C(O)N(烷基)₂、-C(O)NH芳基、-NH酰基、-NH烷基、-NHS(O)₂烷基、-N(烷基)₂、-NHS(O)₂N(烷基)₂、-NHCN和-NHC(O)N(烷基)₂、-NH杂环基和杂环基;

[0313] P、V、W、X、Ra₁、Ra₂、Ra₃、Ra₄、Rb₂、Rb₃、Rb₅和Rb₆如[022]段中所定义;和

[0314] Rd可与Rb₃或Rb₅连接以形成一个杂环基,

[0315] 条件是-N(烷基)₂不能连接烷基链以形成芳环或杂环。

[0316] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其中:

[0317] U为C=O;

[0318] Rd与Rb₃或Rb₅连接形成选自取代的呋喃基或取代的吡咯基的杂环基;和

[0319] P、V、W、X、Ra₁、Ra₂、Ra₃、Ra₄、Rb₂、Rb₃、Rb₅和Rb₆如[022]段中所定义。

[0320] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其中:

[0321] U为C=O;

[0322] Rd与Rb₃或Rb₅连接形成选自2-羟基甲基-呋喃-5-基或2-(4,5-二氢-1H-吡咯-2-基)乙醇的杂环;和

[0323] P、V、W、X、Ra₁、Ra₂、Ra₃、Ra₄、Rb₂、Rb₃、Rb₅和Rb₆如[022]段中所定义。

[0324] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其中:

[0325] U为C=O;

[0326] X-Rd选自2-羟基-2-甲基丙氧基、2-羟基乙氧基、甲氧基、苄氧基乙氧基、2,3-二羟基丙氧基、氨基羰基乙氧基、甲基氨基羰基乙氧基、(4-甲氧基苯基)氨基羰基乙氧基、苄基氨基羰基乙氧基、4-羟基丁氧基、(5-苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)乙氧基、(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基氨基)乙氧基、甲基羰基氨基乙氧基、甲基羰基氨基甲基、(2,2,2-三氟-乙基氨基)乙氧基、甲磺酰基氨基乙氧基、异丁酰基氨基乙氧基、甲基氨基乙氧基、异丙基磺酰基氨基乙氧基、甲基羰基氨基乙氧基、二甲基氨基乙氧基、N-(2-羟基乙基)-N-甲基乙酰胺、甲酰胺-N-2-乙氧基、甲基甲酰胺-N-2-乙氧基、二甲基磺酰基氨基乙氧基、氰基氨基乙氧基、(5-甲基异噁唑-3-基氨基)乙氧基、(噻啉-2-基氨基)乙氧基、(异噁唑-3-基氨基)乙氧基、(4,6-二甲氧基噻啉-2-基氨基)乙氧基、3-羟基丙基和2-羟基乙基;和

[0327] P、V、W、X、Ra₁、Ra₂、Ra₃、Ra₄、Rb₂、Rb₃、Rb₅和Rb₆如[022]段中所定义。

[0328] 在一些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其中:

[0329] U为C=O;

[0330] X-Rd选自羟基乙氧基、甲基羰基氨基乙氧基、(4-甲氧基苯基)氨基羰基乙氧基和异丁酰基氨基乙氧基;和

[0331] P、V、W、X、Ra₁、Ra₂、Ra₃、Ra₄、Rb₂、Rb₃、Rb₅和Rb₆如[022]段中所定义。

[0332] 在某些实施方案中,用于降低在个体中的IL-6和/或VCAM-1的方法和用于治疗炎性或心血管病的方法包括施用治疗有效量的至少一种式II化合物,其选自:

[0333] 3-(4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3,5-二甲基苯基)-6,8-二甲氧基异喹啉-1(2H)-酮;

[0334] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮;

[0335] 5,7-二甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)喹啉-4(3H)-酮;

[0336] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-6,7-二甲氧基喹啉-4(3H)-酮;

[0337] 5,7-二甲氧基-2-(4-甲氧基-3-(吗啉代甲基)苯基)喹啉-4(3H)-酮;

[0338] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0339] N-(2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)乙酰胺;

[0340] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-6-吗啉代喹啉-4(3H)-酮;

[0341] 2-(4-(2-(苄氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0342] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0343] 5,7-二氟-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹啉-4(3H)-酮;

[0344] 5,7-二氯-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹啉-4(3H)-酮;

[0345] 2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二异丙氧基-3H-喹啉-4-酮;

- [0346] 2-[4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-6-吗啉-4-基甲基-3H-喹唑啉-4-酮;
- [0347] 2-[4-(2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
- [0348] 2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基苯基]-5,7-二甲氧基-6-吗啉-4-基甲基-3H-喹唑啉-4-酮;
- [0349] 2-[4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
- [0350] 2-[4-(2-羟基-乙氧基)-萘-1-基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
- [0351] 2-(2-羟基甲基-苯并呋喃-5-基)-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
- [0352] 7-(2-苄氧基-乙氧基)-2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
- [0353] 7-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(2-羟基甲基-苯并呋喃-5-基)-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
- [0354] 2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙酰胺;
- [0355] 2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-N-甲基-乙酰胺;
- [0356] 2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-N-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺;
- [0357] N-苄基-2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基]乙酰胺;
- [0358] 2-[4-(4-羟基-丁氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
- [0359] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-6-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0360] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0361] 7-氯-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0362] 8-氯-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0363] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0364] 5-氯-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0365] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0366] 5,7-二甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0367] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0368] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0369] 5,7-二甲氧基-2-{3-甲基-4-[2-(5-苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3H-喹唑啉-4-酮;
- [0370] 2-{3,5-二甲基-4-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基氨基)-乙氧基]-苯基}-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
- [0371] N-{2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙基}-乙酰胺;
- [0372] N-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苄基)乙酰胺;

[0373] N-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-苄基]-乙酰胺;

[0374] 2-{3,5-二甲基-4-[2-(2,2,2-三氟-乙基氨基)-乙氧基]-苯基}-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;

[0375] N-{2-[4-(6,8-二甲氧基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙基}-甲酰胺;

[0376] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)甲磺酰胺;

[0377] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)-4-甲氧基苯甲酰胺;

[0378] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)乙酰胺;

[0379] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)异丁酰胺;

[0380] 2-(3,5-二甲基-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0381] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)丙-2-磺酰胺;

[0382] 2-(4-(2-(异丙基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0383] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2-甲基苯氧基)乙基)乙酰胺;

[0384] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2-甲基苯氧基)乙基)异丁酰胺;

[0385] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2-甲基苯氧基)乙基)甲磺酰胺;

[0386] 2-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0387] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)-N-甲基乙酰胺;

[0388] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)甲酰胺;

[0389] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)-N-甲基甲酰胺;

[0390] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)二甲基氨基-N-磺酰胺;

[0391] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)氰胺;

[0392] 2-(3,5-二甲基-4-(2-(5-甲基异噁唑-3-基氨基)乙氧基)苯基)-5,7-二甲氧基喹

唑啉-4 (3H) -酮;

[0393] 2-(3,5-二甲基-4-(2-(嘧啶-2-基氨基)乙氧基)苯基)-5,7-二甲氧基唑啉-4 (3H) -酮;

[0394] 2-(4-(2-(异噁唑-3-基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基唑啉-4 (3H) -酮;

[0395] 2-(4-(2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基唑啉-4 (3H) -酮;

[0396] 2-[4-(3-羟基-丙基)-3,5-二甲氧基苯基]-5,7-二甲氧基-3H-唑啉-4-酮;

[0397] 2-[4-(3-羟基-丙基)-3-甲氧基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-唑啉-4-酮;和

[0398] 2-[2-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-6-基]-5,7-二甲氧基-3H-唑啉-4-酮,

[0399] 或其互变异构体、立体异构体、可药用盐或水合物。

[0400] 本发明另一方面提供了选自如下的式II化合物:

[0401] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-6-吗啉代唑啉-4 (3H) -酮;

[0402] 2-(4-(2-(苄氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

[0403] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4 (3H) -酮;

[0404] 5,7-二氟-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)唑啉-4 (3H) -酮;

[0405] 2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二异丙氧基-3H-唑啉-4-酮;

[0406] 2-[4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-6-吗啉-4-基甲基-3H-唑啉-4-酮;

[0407] 2-[4-(2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-唑啉-4-酮;

[0408] 2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基苯基]-5,7-二甲氧基-6-吗啉-4-基甲基-3H-唑啉-4-酮;

[0409] 2-[4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-唑啉-4-酮;

[0410] 2-[4-(2-羟基-乙氧基)-萘-1-基]-5,7-二甲氧基-3H-唑啉-4-酮;

[0411] 2-(2-羟基甲基-苯并呋喃-5-基)-5,7-二甲氧基-3H-唑啉-4-酮;

[0412] 7-(2-苄氧基-乙氧基)-2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5-甲氧基-3H-唑啉-4-酮;

[0413] 7-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(2-羟基甲基-苯并呋喃-5-基)-5-甲氧基-3H-唑啉-4-酮;

[0414] 2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-唑啉-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-N-甲基-乙酰胺;

[0415] 2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-唑啉-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-N-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺;

[0416] N-苄基-2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基]乙酰胺;

[0417] 2-[4-(4-羟基-丁氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-唑啉-4-酮;

[0418] 7-氯-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)唑啉-4 (3H) -酮;

- [0419] 8-氯-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0420] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0421] 5-氯-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0422] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0423] 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0424] 5,7-二甲氧基-2-{3-甲基-4-[2-(5-苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3H-喹唑啉-4-酮;
- [0425] 2-{3,5-二甲基-4-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基氨基)-乙氧基]-苯基}-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
- [0426] N-{2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙基}-乙酰胺;
- [0427] N-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苄基)乙酰胺;
- [0428] N-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-苄基]-乙酰胺;
- [0429] 2-{3,5-二甲基-4-[2-(2,2,2-三氟-乙基氨基)-乙氧基]-苯基}-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;
- [0430] N-{2-[4-(6,8-二甲氧基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙基}-甲酰胺;
- [0431] 2-(3,5-二甲基-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0432] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)丙-2-磺酰胺;
- [0433] 2-(4-(2-(异丙基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0434] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2-甲基苯氧基)乙基)乙酰胺;
- [0435] 2-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0436] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)-N-甲基乙酰胺;
- [0437] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)甲酰胺;
- [0438] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)-N-甲基甲酰胺;
- [0439] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)二甲基氨基-N-磺酰胺;
- [0440] N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)氰胺;

[0441] 2-(3,5-二甲基-4-(2-(5-甲基异噁唑-3-基氨基)乙氧基)苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0442] 2-(3,5-二甲基-4-(2-(嘧啶-2-基氨基)乙氧基)苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0443] 2-(4-(2-(异噁唑-3-基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0444] 2-(4-(2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0445] 2-[4-(3-羟基-丙基)-3,5-二甲氧基苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;

[0446] 2-[4-(3-羟基-丙基)-3-甲氧基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮;和

[0447] 2-[2-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-6-基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮,和

[0448] 其互变异构体、立体异构体、可药用盐和水合物。

[0449] 药物组合物

[0450] 本发明药物组合物包含至少一种式I或II的化合物或其互变异构体、立体异构体、可药用盐或水合物以及一起配制的一种或多种可药用载体。这些制剂包括适于口服、直肠、局部、口腔和胃肠外(例如皮下、肌内、皮内或静脉内)施用的那些。在任何给定的情况下最适宜的施用形式将取决于所治疗病症的程度和严重性以及所使用的具体化合物的性质。

[0451] 适于口服施用的制剂可以作为如下制剂来提供:以分离的单位,例如胶囊剂、扁囊剂、锭剂或片剂,各自含有预定量的作为粉末或颗粒的本发明化合物;作为在水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂;或者作为水包油型或油包水型乳剂。如表明的那样,这类制剂可以通过任何适宜的药学方法来制备,这些药学方法包括使作为活性化合物的至少一种本发明化合物与载体或赋形剂(其可以组成一种或多种助剂)相联合的步骤。载体在与制剂的其它成分配伍方面必须是可接受的,并且一定不能对接受者有害。载体可以是固体或液体或它们二者,并且可以与作为活性化合物的至少一种本文所述的化合物一起被配制成单位剂量制剂如片剂,其可以含有约0.05%至约95%重量的至少一种活性化合物。还可以存在其它药理活性物质、包括其它化合物。本发明的制剂可以通过任意众所周知的药学技术、基本上包括将组分混合来制备。

[0452] 对于固体组合物,常规的无毒固体载体包括例如药用级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。药理学上可施用的液体组合物可以例如通过如下方法制备:将如本文描述的至少一种本发明的活性化合物和任选的药物辅助剂在赋形剂如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等中进行例如溶解或分散,由此形成溶液或混悬液。通常,适宜的制剂可以通过如下方法制备:将至少一种本发明的活性化合物与液体载体或细分的固体载体或这两种载体均匀和紧密地混合,然后如果需要的话使产品成型。例如,片剂可以通过将至少一种本发明的活性化合物的粉末或颗粒任选与一种或多种助剂压制或模制来制备。压制片剂可以通过在适宜的机器中将任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂/分散剂混合的自由流动形式如粉末或颗粒形式的至少一种本发明化合物压制来制备。模制片剂可以通过在适宜的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉末状的至少一种本发明化合物模制来制备。

[0453] 适于口腔(舌下)施用的制剂包括:包含在矫味基质、通常为蔗糖和阿拉伯胶或西

黄耆胶中的至少一种本发明化合物的锭剂,以及包含在惰性基质、例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的至少一种化合物的软锭剂。

[0454] 适于胃肠外施用的本发明的制剂包括至少一种式I或II的化合物或其互变异构体、立体异构体、可药用盐和水合物的无菌水性制剂,其大约与预定接受者的血液等渗。这些制剂可经静脉内施用,虽然施用还可以通过皮下、肌肉或皮内注射来实现。这类制剂可以方便地通过将至少一种本文所述的化合物与水混合以及使产生的溶液无菌并与血液等渗来制备。本发明的可注射的组合物可以含有约0.1至约5%w/w的活性化合物。

[0455] 适于直肠施用的制剂作为单位剂量栓剂来提供。这些制剂可以通过将至少一种如本文所述的化合物与一种或多种常规的固体载体如可可脂混合、然后使产生的混合物成型来制备。

[0456] 适于局部应用于皮肤的制剂可以采用如下形式:软膏剂、霜剂、洗剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。可以使用的载体和赋形剂包括凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇类以及其中两种或更多种的组合。活性化合物(至少一种式I或II的化合物或其互变异构体、立体异构体、可药用盐或水合物)通常以组合物的约0.1%至约15%w/w、例如约0.5至约2%的浓度存在。

[0457] 所施用的活性化合物的量可以取决于所治疗的受治疗者、受治疗者的体重、施用方式和处方医师的判断。例如,给药方案可以包括每日或每半日施用约1 μ g至约1000mg的認可剂量(perceived dosage)的包囊化合物。在另一个实施方案中,可以采用间歇性施用、例如以每月或每年为基础施用一定剂量的包囊化合物。包囊有助于达到作用部位和允许同时施用活性成分,从而在理论上产生协同作用。根据标准给药方案,医师将容易地确定最佳剂量并且将能够容易地更改施用以获得所述剂量。

[0458] 本文公开的化合物或组合物的治疗有效量可以通过化合物的治疗效能来测定。但是,剂量可以根据患者的需要、所治疗病症的严重性和所用的化合物而改变。在一个实施方案中,所公开化合物的治疗有效量足以建立最大血浆浓度。如例如根据动物试验确定的初始剂量和用于人施用的剂量的调节可按照本领域接受的实践来进行。

[0459] 毒性和治疗效能可以通过在细胞培养物或实验动物中的标准药理学方法、例如用于测定LD₅₀(50%群体致死的剂量)和ED₅₀(在50%群体中治疗有效的剂量)的方法来测定。毒性和治疗作用之间的剂量比为治疗指数,它可以表示为比值LD₅₀/ED₅₀。显示出高治疗指数的组合物是优选的。

[0460] 可以使用由细胞培养试验或动物研究得到的数据来制定用于人的剂量范围。可以采用本领域已知的转换因子将在一种动物模型中获得的治療有效剂量进行转化而用于另一种动物、包括人(例如参见:Freireich等人,Cancer Chemother.Reports 50(4):219-244(1966)和用于等效表面积剂量因子的表1)。

[0461] 表1等效表面积剂量因子

[0462]

至: 由:	小鼠 (20 g)	大鼠 (150 g)	猴 (3.5 kg)	犬 (8 kg)	人 (60 kg)
小鼠	1	1/2	1/4	1/6	1/12
大鼠	2	1	1/2	1/4	1/7
猴	4	2	1	3/5	1/3
犬	6	4	3/5	1	1/2
人	12	7	3	2	1

[0463] 这类化合物的剂量优选在包括ED₅₀并具有很小毒性或没有毒性的循环浓度的范围内。剂量可以根据采用的剂型和利用的施用途径而在该范围内改变。通常,治疗有效量可以随受治疗者的年龄、状况和性别以及受治疗者的医学病症的严重性而改变。剂量可以由医师来确定并且在需要时进行调整以适合观察到的治疗效果。

[0464] 在一个实施方案中,式I或II的化合物或其互变异构体、立体异构体、可药用盐或水合物与其它治疗剂组合施用。相对于单独施用本发明的化合物而言,其它治疗剂可以提供附加的或协同的价值。所述治疗剂可以例如是:他汀抑制素(statin);PPAR激动剂,例如噻唑烷二酮或贝特(fibrate);尼克酸、RVX、FXR或LXR激动剂;胆汁酸重摄取抑制剂;胆固醇吸收抑制剂;胆固醇合成抑制剂;胆固醇酯转移蛋白(CETP),离子交换树脂;抗氧化剂;AcylCoA胆固醇酰基转移酶抑制剂(ACAT抑制剂);tyrophostine;基于磺酰脲的药物;双胍类; α -糖苷酶抑制剂;载脂蛋白E调节剂;HMG-CoA还原酶抑制剂;微粒体甘油三酯转运蛋白;降低LDL的药物;升高HDL的药物;HDL增强剂;载脂蛋白A-IV和/或载脂蛋白基因调节剂;或任意心血管药物。

[0465] 在另一个实施方案中,式I、II、III、IV、V的化合物或其互变异构体、立体异构体、可药用盐或水合物与一种或多种抗炎剂组合施用。抗炎剂可包括免疫抑制剂、TNF抑制剂、皮质甾类、非甾体抗炎药(NSAID)、改善疾病的抗风湿药(DMARDs)等。示例性的抗炎剂包括例如,泼尼松;甲基强的松龙(**Medrol®**)、去炎松、甲氨蝶呤(**Rheumatrex®**、**Trexall®**)、羟氯喹(**Plaquenil®**)、柳氮磺吡啶(**Azulfidine®**)、来氟米特(**Arava®**)、依那西普(**Enbrel®**)、英夫利昔单抗(**Remicade®**)、阿达木单抗(**Humira®**)、利妥昔单抗(**Rituxan®**)、阿巴西普(**Orencia®**)、白介素-1、阿那白滞素(Kineret™)、布洛芬、酮基布洛芬、非诺洛芬、萘普生、阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、舒林酸、美洛昔康、吡罗昔康、替诺昔康、氯诺昔康、酮咯酸、依托度酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸、双氯芬酸、噁丙嗪、阿扎丙宗、尼美舒利、萘丁美酮、替尼达普、依那西普、托美汀、保泰松、羟基保泰松、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉秦或柳氮磺吡啶。

[0466] 治疗方法

[0467] 本发明提供了治疗或预防以炎症标志物的水平改变(诸如IL-6和/或VCAM-1)为特征的心血管疾病和炎症疾病及相关的疾病状态的方法,包括向个体(例如,哺乳动物,例如人)施用治疗有效量的至少一种本发明化合物,即,式I或II的化合物或其互变异构体、立体

异构体、可药用盐或水合物。在另一个实施方案中,可以以包含一种或多种式I或II的化合物和可药用载体的可药用组合物施用至少一种本发明化合物。

[0468] 在一个实施方案中,所述炎性疾病及相关的疾病状态是其中需要抑制IL-6和/或VCAM-1的那些。

[0469] 在一些实施方案中,作为心血管疾病和炎性疾病及相关的疾病状态的预防措施的本发明的方法包括向个体、诸如人施用至少一种本发明化合物,所述疾病和疾病状态例如动脉粥样硬化、哮喘、关节炎、癌症、多发性硬化、银屑病和炎性肠疾病和自身免疫性疾病。

[0470] 在一个实施方案中,将至少一种式I或式II的化合物作为预防措施而施用于对心血管疾病和炎性疾病及相关的疾病状态具有遗传素因的个体、诸如人。所述疾病和疾病状态例如家族性高胆固醇血症、家族性复合高脂血症、动脉粥样硬化、异常脂血症、异常脂蛋白血症、关节炎、癌症、多发性硬化或阿尔茨海默病。

[0471] 在另一个实施方案中,将至少一种式I或II化合物作为预防措施而施用于对包括心血管疾病和炎性疾病在内的疾病具有非遗传素因的个体、诸如人。此类非遗传素因的实例包括心脏旁路手术和PTCA(其能导致再狭窄)、动脉粥样硬化的加速形式、女性糖尿病(能导致多囊卵巢病)和心血管疾病(能导致阳痿)。因此本发明的组合物可用于在预防一种疾病或障碍的同时治疗另一种疾病或障碍(例如:预防多囊卵巢病而同时治疗糖尿病;预防阳痿而同时治疗心血管疾病)。

[0472] 可能需要血管成形术和开放心脏手术如冠状动脉旁路手术来治疗心血管疾病如动脉粥样硬化。这些手术操作需要使用侵入性手术装置和/或植入物,并且伴有再狭窄和血栓形成的高风险。因此,式I或II的化合物可以用作手术装置(例如导管)和植入物(例如支架)上的涂层,以降低与在治疗心血管疾病中使用的侵入性操作有关的再狭窄和血栓形成风险。

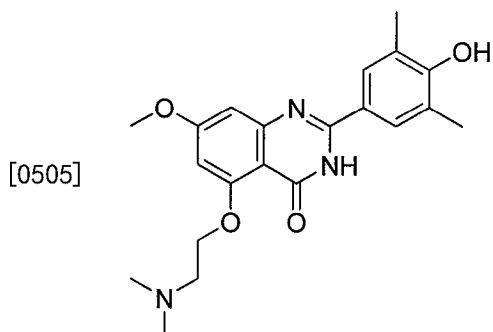
[0473] 在另一个实施方案中,式I或II化合物可以用于预防一种疾病或障碍而同时治疗另一种疾病或障碍(例如:预防多囊卵巢病而同时治疗糖尿病;预防阳痿而同时治疗心血管疾病)。

实施例

[0474] 本发明通过以下非限制性实施例进一步阐述,其中以下缩写具有以下含义。如果缩写没有定义,其具有其公认的含义。

- | | | |
|--------|-------|--------------------------|
| [0475] | AcOH | =乙酸 |
| [0476] | BINAP | =2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 |
| [0477] | Boc | =N-叔丁氧基羰基 |
| [0478] | TBDMS | =叔丁基二甲基硅烷基 |
| [0479] | dba | =二亚苄基丙酮 |
| [0480] | DCM | =二氯甲烷 |
| [0481] | DMAP | =二甲基氨基吡啶 |
| [0482] | DMF | =二甲基甲酰胺 |
| [0483] | DMSO | =二甲亚砜 |
| [0484] | EDCI | =1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳二亚胺 |

- [0485] EtOH = 乙醇
- [0486] EtOAc = 乙酸乙酯
- [0487] IBX = 2-碘氧基苯甲酸
- [0488] MeOH = 甲醇
- [0489] HOBt = N-羟基苯并三唑
- [0490] THF = 四氢呋喃
- [0491] TEA = 三乙胺
- [0492] p-TSA = 对甲苯磺酸
- [0493] TBAF = 氟化四丁铵
- [0494] DMA = N,N-二甲基乙酰胺
- [0495] DIBAL-H = 二异丁基氢化铝
- [0496] TPAP = 四丙基过钨酸铵
- [0497] NMO = N-甲基吗啉N-氧化物
- [0498] DDQ = 2,3-二氧基-5,6-二氯-对苯醌
- [0499] DME = 1,2-二甲氧基乙烷
- [0500] TFA = 三氟乙酸
- [0501] DPPF = 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
- [0502] Pd(OAc)₂ = 乙酸钯(II)
- [0503] Pd(PPh₃)₄ = 四(三苯基膦)钯(0)
- [0504] 实施例1: 5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-7-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0506] 向3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛(10.0g, 66.6mmol)在无水DMF(20mL)中的溶液中逐份加入NaH(4.00g, 99.9mmol), 混合物在室温下搅拌1小时。滴加苄基溴(9.5mL, 80mmol)并在室温下搅拌16小时。加水, 混合物用醋酸酸化至约4-5的pH, 用乙酸乙酯萃取分离产物。真空蒸去溶剂, 残留物用柱色谱(硅胶230-400目; 2-5%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂)纯化得到白色固体状的4-苄氧基-3,5-二甲基-苯甲醛。收率: 15.2g (95%)。

[0507] 2-氨基-4,6-二氟苯甲酰胺(2.13g, 12.4mmol)、4-苄氧基-3,5-二甲基苯甲醛(2.98g, 12.4mmol)、NaHSO₃(2.50g, 13.6mmol)和对甲苯磺酸(0.236g, 1.24mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(20mL)中的混合物在110-120℃下搅拌16小时。真空蒸去溶剂, 加水并滤出沉淀的固体, 用水和醚洗涤得到淡黄色固体状的2-(4-苄氧基-3,5-二甲基苯基)-5,7-二氟-3H-喹唑啉-4-酮: 1.99g (41%)。

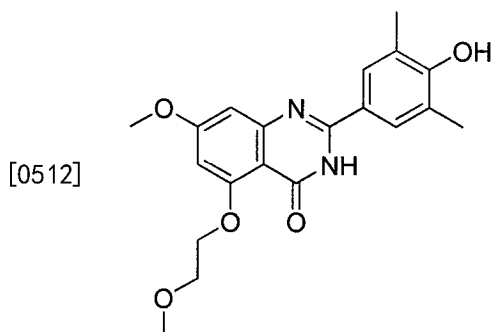
[0508] 在0℃下向2-二甲基氨基乙醇(180mg, 2.03mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入NaH

(61mg, 1.5mmol)。在室温下搅拌反应混合物30分钟。然后,加入2-(4-苄氧基-3,5-二甲基苯基)-5,7-二氟-3H-喹唑啉-4-酮(200mg, 0.510mmol),并在室温下搅拌反应混合物16小时。反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤,Na₂SO₄干燥,并真空浓缩得到产物2-(4-苄氧基-3,5-二甲基苯基)-5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-7-氟-3H-喹唑啉-4-酮。收率:220mg (93%)。

[0509] 向2-(4-苄氧基-3,5-二甲基苯基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)-7-氟-3H-喹唑啉-4-酮(220mg, 0.470mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入25% (w/w) 甲醇钠在甲醇(205mg, 3.81mmol)中的溶液。将反应混合物在95℃下加热4小时。将反应混合物冷却至室温,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,并真空浓缩得到粗品,其通过柱色谱(硅胶230-400目;5% NH₃在甲醇/CH₂Cl₂中作为洗脱剂)纯化得到纯品2-(4-苄氧基-3,5-二甲基苯基)-5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-7-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮。收率:110mg (49%)。

[0510] 向2-(4-苄氧基-3,5-二甲基苯基)-5-(2-二甲基氨基乙氧基)-7-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮(110mg, 0.23mmol)在甲醇(5mL)和THF(5mL)中的溶液中加入Pd/C(50mg, 10%炭)。反应混合物在50psi室温下氢化2小时。混合物用硅藻土过滤,真空蒸去溶剂得到粗品,其通过柱色谱纯化(硅胶230-400目;5% NH₃在甲醇/CH₂Cl₂中作为洗脱剂)得到浅棕色固体状的标题化合物。收率:70mg (78%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.58 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。MS (ES⁺) m/z: 384.09 (M+1)。

[0511] 实施例2:2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-7-甲氧基-5-(2-甲氧基-乙氧基)-3H-喹唑啉-4-酮的制备



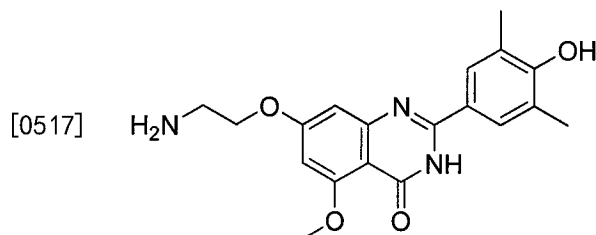
[0513] 0℃下向2-甲氧基-乙醇(2mL)在无水DMF(2mL)中的溶液中逐份地加入NaH(0.276g, 6.90mmol)。使反应混合物温热至室温,并搅拌30分钟。加入化合物2-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-5,7-二氟-3H-喹唑啉-4-酮(0.25g, 0.64mmol),反应混合物在室温下搅拌16小时。加水并用醋酸酸化混合物至约4-5的pH。滤出沉淀的固体并用水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥得到白色固体状的2-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-7-氟-5-(2-甲氧基-乙氧基)-3H-喹唑啉-4-酮。收率:0.28g (98%)。

[0514] 向2-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-7-氟-5-(2-甲氧基-乙氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(0.28g, 0.62mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液中加入25%甲醇钠在甲醇(1.5mL, 7.0mmol)中的溶液,将反应混合物加热至80-90℃持续6小时。加水并用醋酸将混合物酸化至约4-5的pH。滤出沉淀的固体,并用柱色谱纯化(硅胶230-400目;20-50%乙酸乙酯/CH₂Cl₂作为洗脱剂)得到白色固体状的2-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-7-甲氧基-5-(2-甲氧基-乙氧基)-

3H-喹唑啉-4-酮。收率:0.1g (35%)。

[0515] 化合物2-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-7-甲氧基-5-(2-甲氧基-乙氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(0.1g, 0.22mmol)在THF/甲醇(20/20mL)中在室温下用Pd/C(10wt%, 0.05g)氢化4小时。用硅藻土过滤后,真空蒸出溶剂,粗品用柱色谱纯化(硅胶230-400目;20-50%乙酸乙酯/CH₂Cl₂作为洗脱剂)得到白色固体状的标题化合物。收率:0.05g (61.7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.81 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z: 371.11 (M+1)。

[0516] 实施例3:7-(2-氨基-乙氧基)-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮的制备



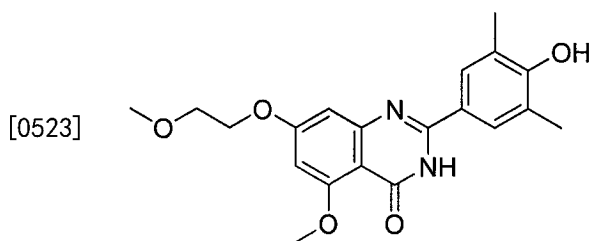
[0518] 向2-氨基-4,6-二氟-苯甲酰胺(0.400g, 2.32mmol)和4-苄氧基-3,5-二甲基苯甲醛(0.560g, 2.32mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(5mL)中的溶液加入NaHSO₃(0.450g, 2.55mmol)和p-TSA(44mg, 0.23mmol),将反应混合物在115-120℃加热16小时。将反应混合物冷却至室温。减压除去N,N-二甲基乙酰胺。残留物用水稀释,并收集固体,并与甲醇(20mL)混合并搅拌0.5小时。滤出固体得到2-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-5,7-二氟-3H-喹唑啉-4-酮。收率:0.41g (45%)。

[0519] 将2-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-5,7-二氟-3H-喹唑啉-4-酮(0.39g, 1.0mmol)和25%甲醇钠在甲醇(0.70g, 3.2mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。加入醋酸(1.0mL),并将混合物倾至水中(20mL),搅拌0.5小时。滤出固体,并进一步用水(30mL)洗涤,干燥得到2-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-7-氟-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮。收率:0.39g (92%)。

[0520] 向2-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-7-氟-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮(0.390g, 0.960mmol)和2-二甲基氨基乙醇(0.258g, 2.89mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中加入氢化钠(0.135g, 2.97mmol)。反应混合物在80℃下保持16小时,然后倾至水(20mL)中。将水层调至pH 9.0,用二氯甲烷萃取。粗品用硅胶柱色谱纯化(230-400目),使用加1%三乙胺的10%甲醇在二氯甲烷中的溶液作为洗脱剂得到7-(2-氨基-乙氧基)-2-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮。收率:0.25g (58%)。

[0521] 向7-(2-氨基-乙氧基)-2-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮(0.25g, 0.56mmol)在甲醇(15mL)中的溶液中加入10%湿钯炭(0.17g),反应混合物在氢气球下室温氢化16小时。硅藻土滤除催化剂,并除去甲醇。得到的物质进一步用乙酸乙酯和醚的混合物(20mL/20mL)洗涤得到标题化合物。收率:0.13g (75%)。¹H NMR (400Hz, DMSO-d₆): δ11.70 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.24 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z: 384.14 (M+1)。

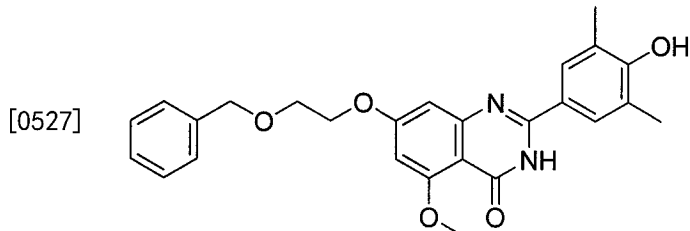
[0522] 实施例4:2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-7-(2-甲氧基-乙氧基)-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0524] 将氢化钠(0.340g, 8.62mmol)在无水DMF(5mL)中吸收。0℃氮气下在15分钟内滴加无水2-甲氧基-乙醇(1.64g, 21.6mmol)。在0℃下持续搅拌5分钟。撤掉冰浴, 室温下持续搅拌10分钟。然后, 加入2-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-7-氟-5-甲氧基-3H-噻唑啉-4-酮(0.436g, 1.08mmol)。颜色变绿, 并在100℃下持续搅拌4小时(反应进展用TLC监控)。将反应混合物冷却至室温, 然后用冰醋酸(2mL)终止反应。加水(75mL)。生成白色沉淀, 滤过, 用水洗涤, 并真空下干燥。粗品混合物通过柱色谱纯化(硅胶230-400目; 0-3%甲醇在CH₂Cl₂中的溶液作为洗脱剂)得到白色固体状的2-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-7-(2-甲氧基-乙氧基)-3H-噻唑啉-4-酮。收率: 0.09g (18%)。

[0525] 向2-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-7-(2-甲氧基-乙氧基)-3H-噻唑啉-4-酮(0.083g, 0.18mmol)在甲醇(15mL)和THF(5mL)中的溶液中加入钯炭(75mg)。反应混合物在50psi在室温下氢化16小时, 然后硅藻土过滤。将滤液减压浓缩, 粗品化合物用制备型HPLC纯化得到白色固体状的标题化合物。收率: 0.043g (45%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.80 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.80 (m, 5H), 3.48 (s, 3H), 2.22 (s, 6H)。

[0526] 实施例5: 7-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-5-甲氧基-3H-噻唑啉-4-酮的制备



[0528] 在0℃下向氢化钠(2.00g, 50.0mmol)在无水DMF(30mL)中的混悬液在氮气下在30分钟内滴加入4-羟基-3,5-二甲基-苯甲醛(5.00g, 33.3mmol)在无水DMF(20mL)中的溶液。在室温下持续搅拌30分钟, 然后将混合物冷却至0℃。加入氯甲氧基甲烷(5.06mL, 66.6mmol), 然后将反应混合物在室温在氮气下搅拌16小时。将反应混合物倾入水(200mL)中。用乙酸乙酯(2×50mL)萃取, 用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。粗品化合物用柱色谱纯化(SiO₂, 乙酸乙酯/己烷=1:3)得到无色油状的4-甲氧基甲氧基-3,5-二甲基-苯甲醛。收率: 5.97g (92%)。

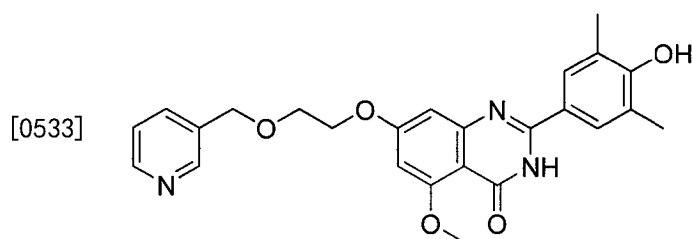
[0529] 向4-甲氧基甲氧基-3,5-二甲基-苯甲醛(4.00g, 20.6mmol)和2-氨基-4,6-二氟-苯甲酰胺(3.55g, 20.6mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(20mL)的溶液中加入亚硫酸氢钠(58.5wt%) (5.45g, 30.9mmol)和对甲苯磺酸(0.20g, 1.0mmol)。将反应混合物在氮气下在120℃搅拌16小时, 冷却至室温。将溶剂减压蒸去。加入甲醇(50mL)和水(200mL), 滤出分离的固体, 用水(30mL)、甲醇(30mL)、己烷(100mL)洗涤, 真空干燥, 得到白色固体状的5,7-二氟-2-(4-甲氧基甲氧基-3,5-二甲基-苯基)-3H-噻唑啉-4-酮。收率: 1.40g (20%)。

[0530] 向5,7-二氟-2-(4-甲氧基甲氧基-3,5-二甲基-苯基)-3H-噻唑啉-4-酮(1.40g,

4.04mmol) 在无水DMF (20mL) 中的溶液中加入甲醇钠在甲醇 (25wt%, 5.0mL, 24mmol) 中的溶液。反应混合物在室温氮气下搅拌16小时, 用水 (100mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 并在旋转蒸发仪上浓缩得到白色固体状的7-氟-5-甲氧基-2-(4-甲氧基甲氧基-3,5-二甲基-苯基)-3H-喹唑啉-4-酮。收率: 1.1g (76%)。

[0531] 在室温氮气下向氢化钠 (0.176g, 4.40mmol) 在无水DMF (20mL) 中的混悬液中加入苄氧基乙醇 (1.02g, 6.70mmol)。60℃下搅拌反应混合物30分钟得到澄清溶液。然后, 加入7-氟-5-甲氧基-2-(4-甲氧基甲氧基-3,5-二甲基-苯基)-3H-喹唑啉-4-酮 (0.200g, 0.559mmol), 反应混合物在105℃在氮气下搅拌16小时。反应用水 (100mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 并在旋转蒸发仪上浓缩。油状残留物经柱色谱 (SiO_2 , 己烷/乙酸乙酯/甲醇 = 6:2:1) 处理得到极性非常相似的两种成分。将混合物溶于50%醋酸水溶液 (60mL) 并与浓HCl (3mL) 混合。得到的混合物在70℃下搅拌1小时, 并在旋转蒸发仪上浓缩至干。残留物用饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (150mL) 萃取, 浓缩。残留物通过柱色谱 (SiO_2 , 己烷/乙酸乙酯/甲醇 = 7:2:1) 纯化得到淡黄色固体状的标题化合物。收率: 45mg (18%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.68 (br s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.40–7.30 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (t, 2H), 2.33 (s, 6H)。MS (ES^+) m/z : 447.59 ($\text{M}+1$)。

[0532] 实施例6: 2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-5-甲氧基-7-[2-(吡啶-3-基甲氧基)乙氧基]-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0534] 室温下向搅拌着的5,7-二氟-2-(4-甲氧基甲氧基-3,5-二甲基苯基)-3H-喹唑啉-4-酮 (1.04g, 3.00mmol) 在无水DMF (10mL) 溶液中加入甲醇钠 (25wt%) 在甲醇 (3.9mL, 18.0mmol) 中的溶液。反应混合物在室温氮气下搅拌16小时。加水 (100mL), 滤出白色沉淀, 用水洗涤, 并真空干燥。固体进一步用10%甲醇在醚 (20mL) 中的溶液洗涤, 然后用醚 (20mL) 洗涤, 真空干燥。收率0.95g (88%)。

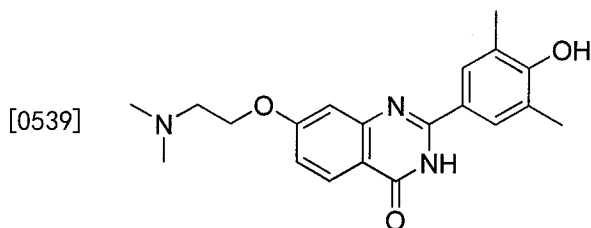
[0535] 将氢化钠 (60%在矿物油中; 1.00g, 25.0mmol) 缓慢加入乙二醇 (1.48g, 239mmol) 中, 氮气下冷却至0℃。撤掉冷却浴, 混合物在室温下再搅拌15分钟, 之后加入3-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐 (2.53g, 10.0mmol)。然后, 混合物在室温下搅拌2.5天。加水, 混合物用EtOAc (5 × 100mL) 萃取, 萃取物用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。用硅胶柱色谱、用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5) 作为洗脱剂纯化, 得到无色液体状的2-(吡啶-3-基甲氧基)-乙醇。收率0.90g, 59%。

[0536] 向7-氟-5-甲氧基-2-(4-甲氧基甲氧基-3,5-二甲基-苯基)-3H-喹唑啉-4-酮 (0.30g, 0.86mmol) 和2-(吡啶-3-基甲氧基)乙醇 (0.20g, 1.3mmol) 在DMF (2.0mL) 中的溶液中, 加入氢化钠 (60%在矿物油中) (0.30g, 6.9mmol)。混合物在室温氮气下搅拌3h, 然后在95℃油浴中搅拌2.5天。混合物真空浓缩。加水 (约50mL), 混合物用二氯甲烷萃取 (3 × 50mL)。二氯甲烷溶液用无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并用硅胶柱色谱、用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5)

作为洗脱剂纯化,得到5-甲氧基-2-(4-甲氧基甲氧基-3,5-二甲基苯基)-7-[2-(吡啶-3-基甲氧基)-乙氧基]-3H-喹唑啉-4-酮。收率150mg (35%)。

[0537] 向5-甲氧基-2-(4-甲氧基甲氧基-3,5-二甲基苯基)-7-[2-(吡啶-3-基甲氧基)乙氧基]-3H-喹唑啉-4-酮(0.10g, 0.20mmol)在醋酸(10mL)和水(10mL)中的溶液中加入硫酸(0.5mL)。溶液在75℃油浴中搅拌5小时。然后减压浓缩。将残留物溶于甲醇,加入2M Na₂CO₃至pH到8。混合物减压浓缩。滤出得到的沉淀,用水洗涤,在空气中干燥。沉淀进一步用甲醇洗涤得到标题化合物。收率:67mg (74%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.69 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.79 (dt, J=7.6和2.0Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 6.72 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.49 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 6H)。MS (ES⁻) m/z: 446.52 (M-1)。

[0538] 实施例7: 7-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-3H-喹唑啉-4-酮的制备



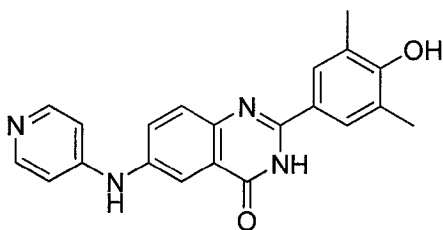
[0540] 向2-氨基-4-氟-苯甲酰胺(0.77g, 5.00mmol)和4-苄氧基-3,5-二甲基-苯甲醛(1.20g, 5.00mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(20mL)中的溶液中加入亚硫酸氢钠(58.5wt%, 1.10g, 6.00mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.19g, 1.00mmol)。反应混合物在120℃氮气下搅拌16小时,然后冷却至室温。减压蒸去溶剂,加水(100mL)。滤除析出的固体。用水(50mL)洗涤,真空干燥得到白色固体。收率:0.74g (39%)。

[0541] 氢化钠(60%在矿物油中的混悬液;0.36g, 9.00mmol)被吸收至无水DMF(20mL)中。然后,在室温氮气下滴加2-二甲基氨基-乙醇(1.07g, 12.0mmol)。加入后,反应混合物在室温下搅拌20分钟。然后,加入2-(4-苄氧基-3,5-二甲基苯基)-7-氟-3H-喹唑啉-4-酮(0.56g, 1.50mmol),反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温。加水(100mL),混合物用2N HCl中和至pH约8。滤出析出的固体,用水洗涤,并真空干燥。粗品化合物通过Simpliflash系统(0-5%甲醇在CH₂Cl₂中的溶液和7N氨水在甲醇5%在CH₂Cl₂中的溶液作为洗脱剂)纯化得到白色固体状的2-(4-苄氧基-3,5-二甲基苯基)-7-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3H-喹唑啉-4-酮。收率:0.32g (48%)。

[0542] 将2-(4-苄氧基-3,5-二甲基苯基)-7-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(0.30g, 11.2mmol)溶于甲醇和THF(1:1, 60mL)的混合物中。加入钯炭(10wt%, 0.20g),反应混合物在45psi下氢化6小时。滤过反应混合物。浓缩滤液。残留物用10%甲醇在醚中的溶液洗涤。然后用醚洗涤,真空干燥得到白色固体状的标题化合物。收率:0.18g (75%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.98 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 7.99 (d, J=8.59Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.98Hz, 1H), 4.21 (t, J=5.46Hz, 2H), 2.68 (t, J=5.27Hz, 2H), 2.24 (s, 12H)。MS (ES⁺) m/z 354.16 (100%)。

[0543] 实施例8: 2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-6-(吡啶-4-基氨基)-3H-喹唑啉-4-酮的制备

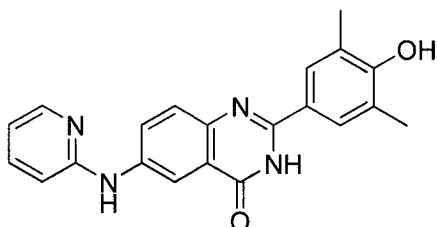
[0544]



[0545] 向6-氨基-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-3H-噻唑啉-4-酮(300mg,1.07mmol)在吡啶(3mL)中的溶液中,加入4-溴吡啶盐酸盐(207mg,1.07mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19mg,0.02mmol)、ppf(18mg,0.03mmol)和 $\text{NaO}-t\text{-Bu}$ (328mg,3.41mmol)。反应混合物在微波炉中在140℃下加热1小时。减压除去溶剂。粗品化合物用Simpliflash系统(5%7N氨在甲醇和二氯甲烷中的溶液作为洗脱剂)纯化得到黄色固体状的标题化合物。收率:58mg(15%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 12.13(s,1H),9.16(s,1H),8.92(s,1H),8.25(br s,2H),7.84(d,J=2.0Hz,1H),7.81(s,2H),7.65(m,2H),6.99(d,J=5.2Hz,2H),2.22(s,6H)。MS(ES)m/z:359.26(M+1)(100%)。

[0546] 实施例9:2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-6-(吡啶-2-基氨基)-3H-噻唑啉-4-酮的制备

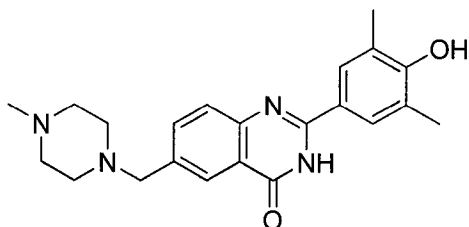
[0547]



[0548] 向6-氨基-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-3H-噻唑啉-4-酮(300mg,1.07mmol)在吡啶(3.5mL)的溶液中,加入2-溴吡啶(202mg,1.28mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg,0.02mmol)、dppf(18mg,0.03mmol)和 $\text{NaO}-t\text{-Bu}$ (329mg,3.42mmol)。反应混合物在微波炉中在125℃下加热1小时。减压除去溶剂。粗品化合物用柱色谱(硅胶230-400目;3%甲醇、37%乙酸乙酯和60% CH_2Cl_2 作为洗脱剂)纯化。化合物用过制备型HPLC进一步纯化得到褐色固体状的标题化合物。收率:35mg(9%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 12.01(br s,1H),9.40(s,1H),8.87(br s,1H),8.60(d,J=2.34Hz,1H),8.23(d,J=3.91Hz,1H),7.97(dd,J=8.99和2.74Hz,1H),7.82(s,2H),7.72-7.44(m,2H),6.87(d,J=8.60Hz,1H),6.83-6.78(m,1H),2.23(s,6H)。MS(ES)m/z:359.01(M+1)(100%)。

[0549] 实施例10:2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)噻唑啉-4(3H)-酮的制备

[0550]



[0551] 2-氨基-5-溴苯甲酰胺(12.0g,55.8mmol)和4-羟基-3,5-二甲基苯甲醛(8.4g,55.8mmol)在DMA(200mL)中的溶液用 NaHSO_3 (7.7g,72.5mmol)和p-TsOH(1.1g,5.6mmol)处理。反应在135℃下加热2.5小时,这时,加入 H_2O (10mL)和 CH_2Cl_2 (100mL),滤过收集固体。固

体用CH₂Cl₂洗涤,并真空干燥得到6-溴-2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(13.1g,68%)。

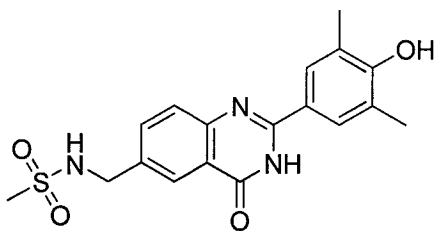
[0552] 6-溴-2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(2.0g,5.8mmol)在DMF(20mL)中的溶液用三丁基乙烯基锡(2.6mL,8.70mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.670g,0.58mmol)和LiCl(0.730g,17.4mmol)处理。将反应在回流下搅拌30分钟,然后真空浓缩。残留物用快速硅胶色谱纯化,用30%至100%的92:7:1CHCl₃/MeOH/浓NH₄OH在CH₂Cl₂中的溶液洗脱,得到2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-6-乙烯基喹唑啉-4(3H)-酮(0.780g,46%)。

[0553] 向2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-6-乙烯基喹唑啉-4(3H)-酮(0.500g,1.70mmol)在THF(30mL)和H₂O(10mL)中的混悬液中加入NaIO₄(1.09g,5.10mmol),之后加入OsO₄(0.2mL,0.017mmol)。将反应搅拌过夜,然后真空浓缩。残留物用硅胶快速色谱纯化,用92:7:1至6:3:1CHCl₃/MeOH/浓NH₄OH洗脱得到2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-甲醛(0.475g,95%)。

[0554] 向2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-甲醛(0.115g,0.40mmol)在DCE/CH₂Cl₂(1:1,15mL)的溶液中加入1-甲基哌嗪(0.13mL,1.20mmol)和NaBH(OAc)₃(0.250g,1.20mmol)。反应在室温下搅拌过夜。之后,将混合物真空浓缩并用硅胶快速色谱纯化,用92:7:1的CHCl₃/MeOH/浓NH₄OH洗脱得到白色固体状的标题化合物(0.036g,25%);¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 11.63(br s,1H),8.77(br s,1H),8.00(s,1H),7.85(s,2H),7.65-7.69(m,2H),3.57(s,2H),2.15-2.39(m,17H);APCI MS m/z 377 [M-H]⁻。

[0555] 实施例11:N-((2-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)甲基)甲磺酰胺的制备

[0556]



[0557] 向甲基-5-甲基-2-硝基苯甲酸酯(2.3g,11.8mmol)在CHCl₃(150mL)中的溶液中加入NBS(5.3g,30.0mmol)和过氧化苯甲酰(0.285g,1.2mmol)。反应回流温度下加热过夜。然后,得到的混合物依次用H₂O、Na₂CO₃和盐水洗涤。然后干燥有机层(Na₂SO₄),滤过,真空浓缩。硅胶快速色谱纯化,用5%至20%乙酸乙酯/庚烷洗脱,得到5-(溴甲基)-2-硝基苯甲酸甲酯(1.3g,40%)。

[0558] 向5-(溴甲基)-2-硝基苯甲酸甲酯(1.3g,4.7mmol)在DMF(15mL)中的溶液中加入邻苯二甲酰亚胺钾盐(1.0g,5.2mmol),反应在室温下搅拌1小时,真空浓缩。快速色谱纯化,用15%至70%乙酸乙酯/庚烷洗脱,得到5-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-2-硝基苯甲酸甲酯(1.4g,88%)。

[0559] 将5-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-2-硝基苯甲酸甲酯(0.50g,1.4mmol)在EtOH(10mL)中的溶液用肼(0.14mL,4.4mmol)处理,反应在室温下搅拌过夜。之后,混合物真空浓缩并用硅胶快速色谱纯化,用30%至100%的92:7:1的CHCl₃/MeOH/浓NH₄OH在CH₂Cl₂中的溶液洗脱,得到5-(氨基甲基)-2-硝基苯甲酸甲酯(0.23g,78%)。

[0560] 向5-(氨基甲基)-2-硝基苯甲酸甲酯(0.23g,1.1mmol)在CH₂Cl₂(5mL)的溶液中加入

入Et₃N (0.31mL, 2.2mmol) 和甲磺酰基氯 (0.08mL, 1.1mmol)。反应在室温下搅拌15分钟, 真空浓缩, 并用硅胶快速色谱纯化, 用2%至20% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到5-(甲基磺酰氨基甲基)-2-硝基苯甲酸甲酯 (0.18g, 57%)。

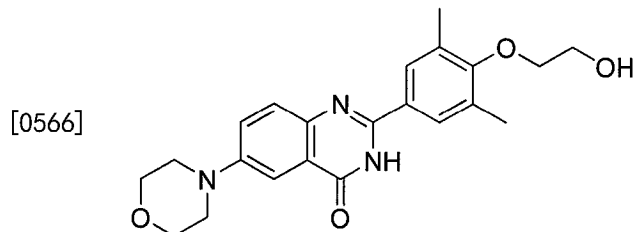
[0561] 向5-(甲基磺酰氨基甲基)-2-硝基苯甲酸甲酯 (0.18g, 0.62mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液中通N₂。加入Pd/C (0.018g), 将反应通H₂ 2小时。然后, 得到的混合物用硅藻土滤过, 将滤液浓缩。用快速色谱纯化, 用15%至60%的92:7:1的CHCl₃/MeOH/浓NH₄OH在CH₂Cl₂中的溶液洗脱, 得到2-氨基-5-(甲基磺酰氨基甲基)-苯甲酸甲酯 (0.085g, 53%)。

[0562] 向2-氨基-5-(甲基磺酰氨基甲基)-苯甲酸甲酯 (0.085g, 0.33mmol) 在THF (7mL) 和H₂O (3mL) 中的溶液中加入LiOH·H₂O (0.028g, 0.65mmol)。反应在室温下搅拌2小时, 然后用1N HCl中和。得到的水溶液用EtOAc萃取。有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 滤过, 并浓缩得到2-氨基-5-(甲基磺酰氨基甲基)-苯甲酸 (0.066g, 82%)。

[0563] 2-氨基-5-(甲基磺酰氨基甲基)-苯甲酸 (0.066g, 0.27mol) 在THF (5mL) 中的溶液用EDCI (0.062g, 0.32mmol)、HOBT (0.044g, 0.32mmol) 和NMM (0.035mL, 0.32mmol) 处理。反应在室温下搅拌1.5小时。然后, 加入NH₄OH (0.03mL, 0.35mmol) 在H₂O (0.03mL) 中的溶液。室温下搅拌混合物5小时, 然后浓缩。用快速色谱纯化, 用92:7:1至7:2.5:0.5的CHCl₃/MeOH/浓NH₄OH洗脱, 得到2-氨基-5-(甲基磺酰氨基甲基)-苯甲酰胺 (0.035g, 53%)。

[0564] 将2-氨基-5-(甲基磺酰氨基甲基)-苯甲酰胺 (0.035g, 0.14mmol)、4-羟基-3,5-二甲基苯甲醛 (0.022g, 0.14mmol) 和CuCl₂ (0.039g, 0.28mmol) 在EtOH (5mL) 中的混合物回流3h, 然后真空浓缩。用硅胶快速色谱纯化, 用92/7/1的CHCl₃:MeOH:浓NH₄OH洗脱, 接着用反相色谱, 用10%至50% CH₃CN在加0.1% TFA的H₂O中的溶液洗脱, 最终进行硅胶快速色谱处理, 用7:2.5:0.5的CHCl₃/MeOH/浓NH₄OH洗脱, 得到白色固体状的标题化合物 (0.030g, 57%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.09 (s, 1H), 7.83-7.90 (m, 2H), 7.65-7.78 (m, 3H), 6.81-7.54 (m, 2H), 4.30 (d, J=6.2Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)。ESI MS m/z 374 [M+H]⁺。

[0565] 实施例12: 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-6-吗啉代喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0567] 将3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲醛 (10g, 66.67mmol)、(2-溴乙氧基)-二甲基-1,1,1-三丁基硅烷 (15mL, 70mmol)、碘化钾 (1.1g, 6.67mmol) 和氢化钠 (4g, 100mmol) 在DMF (150mL) 中的溶液在70℃下加热和搅拌14小时。然后将反应冷却, 并加水 (100mL) 终止反应。混合物用EtOAc (3×100mL) 萃取, 并在旋转蒸发仪上浓缩。得到的残留物用柱 (SiO₂, 己烷/EtOAc, 6:1) 纯化得到4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯甲醛 (15.4g, 75%)。

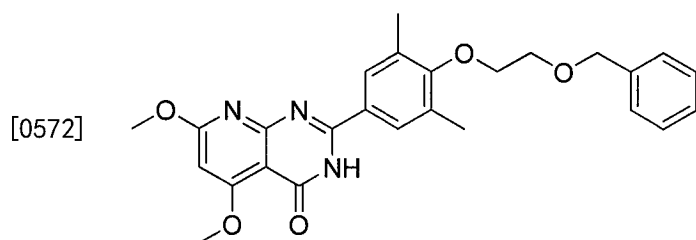
[0568] 将在Parr瓶中的5-吗啉-4-基-2-硝基-苯甲酰胺 (2g, 7.96mmol) 在MeOH (50mL) 和DMF (150mL) 的溶液与Pd/C (0.5g) 混合, 并在室温下进行氢化14小时。混悬液通过硅藻土滤垫, 滤液在旋转蒸发仪上浓缩得到2-氨基-5-吗啉-4-基-苯甲酰胺 (1.69g, 96%)。

[0569] 将2-氨基-5-吗啉-4-基-苯甲酰胺 (0.2g, 0.905mmol)、4-[2-(叔丁基-二甲基-硅

烷氧基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯甲醛(0.28g,0.905mol)、亚硫酸氢钠(0.162g,0.905mmol)和对甲苯磺酸(0.224g,1.177mol)在N,N-二甲基乙酰胺(10mL)中的混合物在150℃下搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温,用水稀释(50L),用碳酸氢钠碱化至pH约8-9,用EtOAc (3×100mL)萃取,并在旋转蒸发仪上浓缩,得到固体残留物。进一步在柱上(SiO₂,DCM/MeOH/EtOAc=6:1:2)纯化得到2-[4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯基]-6-吗啉-4-基-3H-喹唑啉-4-酮(66mg,14%)。

[0570] 在THF(10mL)中的以上化合物(66mg,0.129mmol)与在THF中的TBAF(2mL,2mmol)混合,并在室温下搅拌5小时。将混合物在旋转蒸发仪上浓缩,并进行柱色谱(SiO₂,DCM/MeOH/EtOAc=6:1:2)得到淡黄色固体状的标题化合物(35mg,68%)。MP 279.5-281℃。

[0571] 实施例13:2-(4-(2-(苄氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮的制备



[0573] 将丙酮-1,3-二甲酸二甲酯(200g 1.148mol)、氰胺(48.3g,1.148mol)和Ni(acac)₂(14.75g,0.0574mol)在二噁唑(200mL)中的溶液在带回流冷凝器的1-L瓶中加热至回流。将反应混合物加热回流16小时,然后冷却至室温。滤出沉淀,将固体与甲醇(200mL)混合,搅拌30分钟,再次过滤得到2-氨基-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(93g,44%)。

[0574] 在带回流冷凝器的1-L瓶中加入2-氨基-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(93.0g,0.505mol)和POCl₃(425mL),将反应混合物加热回流35分钟。真空蒸出约300mL POCl₃。将残留物倾至冰和水(400mL)中,进一步用KOH中和至约pH 6-7。滤出沉淀并用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将有机溶液浓缩并过柱,用己烷:乙酸乙酯4:1洗脱,得到2-氨基-4,6-二氯吡啶-3-甲酸甲酯(22.5g,20.1%)。

[0575] 在带回流冷凝器的500-mL瓶中加入2-氨基-4,6-二氯吡啶-3-甲酸甲酯(22.5g,0.101mol)和25wt%的甲醇钠在甲醇(88mL,0.407mol)中的溶液和甲醇(20mL)。将混合物加热回流5小时,然后冷却至室温。将醋酸(15mL)加至混合物中,将pH调至约7。除去甲醇,将残留物倾至水(100mL)中。滤出沉淀的固体并进一步用水(3×200mL)洗涤得到2-氨基-4,6-二甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯(18.5g,86.4%)。

[0576] 在带回流冷凝器的500-mL瓶中加入2-氨基-4,6-二甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯(18.5g,0.0872mol)、氢氧化钾(19.5g,0.349mol)在水(80mL)和乙醇(100mL)中的溶液。将混合物在80℃加热16小时。除去溶剂,用HCl水溶液调pH至6。冷冻干燥除去水。将得到的固体用甲醇萃取得到2-氨基-4,6-二甲氧基-烟酸(17.2g,100%)。

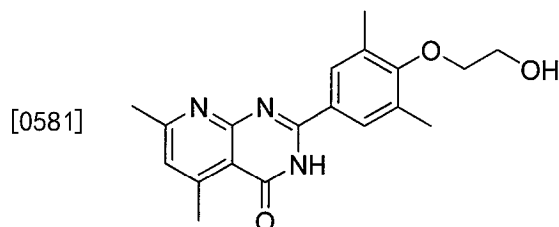
[0577] 将2-氨基-4,6-二甲氧基-烟酸(17.2g,0.0872mol)加至THF(110mL)。将1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(21.73g,0.113mol)、1-羟基苯并三唑水合物(12.96g,0.0959mol)和4-甲基吗啉(9.7g,0.0959mol)加至混悬液。在室温搅拌10分钟后,加入50%v/v氢氧化铵(18.3g,0.262mol)。反应混合物室温保持16小时。除去THF,将残留物

倾至冷水(100mL)中。滤出沉淀并用冷水洗涤得到2-氨基-4,6-二甲氧基-烟酰胺(10.8g, 62.3%)。

[0578] 向4-羟基-3,5-二甲基苯甲醛(6.84g, 0.0455mol)在无水DMF(15mL)中的溶液中加入在矿物油中的NaH(60%, 2.23g, 0.0558mol)。加入(2-溴-乙氧基甲基)-苯(10.0g, 0.0465mol), 将反应保持在65℃过夜。将反应混合物倾至水中, 反应混合物用二氯甲烷萃取得到(4-(2-苄氧基-乙氧基)-3,5-二甲基苯甲醛(10.5g, 81%), 其不经进一步纯化用于下一步骤的反应。

[0579] 向2-氨基-4,6-二甲氧基-烟酰胺(2.55g, 12.9mmol)和4-(2-苄氧基-乙氧基)-3,5-二甲基苯甲醛(3.68g, 12.9mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(20mL)的溶液中加入NaHSO₃(2.52g, 14.2mmol)和p-TSA(1.98g, 10.4mmol)。反应混合物在150℃下加热14小时。将反应混合物冷却至室温。减压除去溶剂。残留物用水稀释, 收集固体并进一步用甲醇洗涤。粗品用柱色谱纯化(硅胶230-400目; 2%甲醇在CH₂Cl₂中的溶液作为洗脱剂)得到类白色固体状的标题化合物(0.88g, 14.7%)。MP 204.5-205.9℃。

[0580] 实施例14: 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮的制备



[0582] 将3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲醛(10g, 67mmol)、(2-溴乙氧基)-二甲基-叔丁基硅烷(15mL, 70mmol)、碘化钾(1.1g, 6.7mmol)和氢化钠(4g, 100mmol)在DMF(150mL)中的混合物在70℃下加热并搅拌14小时。然后将反应冷却并加水(100mL)终止反应。混合物用EtOAc(3×100mL)萃取并在旋转蒸发仪上浓缩。得到的残留物用柱(SiO₂, 己烷/EtOAc=6:1)纯化得到4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯甲醛(15.4g, 75%)。

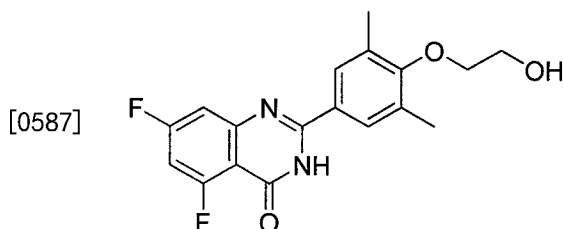
[0583] 在150℃下将2-氨基-4,6-二甲基-烟酰胺(0.25g, 1.5mmol)、4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯甲醛(0.468g, 1.5mmol)、亚硫酸氢钠(0.271g, 1.51mmol)和对甲苯磺酸(0.358g, 1.82mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(10mL)中的混合物搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温, 用水(50mL)稀释, 碳酸氢钠碱化至pH约为8-9, 用EtOAc(3×100mL)萃取, 并在旋转蒸发仪上浓缩得到固体残留物, 其通过柱色谱纯化(SiO₂, DCM/MeOH/EtOAc=6:1:2)得到2-[4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲基-3H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-酮(56mg, 8%)。

[0584] 向2-[4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲基-3H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-酮(107mg, 0.234mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入在THF中的TBAF(3mL, 3mmol), 室温下搅拌混合物15小时。然后在旋转蒸发仪上浓缩混合物, 并经柱色谱(SiO₂, DCM/MeOH/EtOAc=6:1:2)得到2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲基-3H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-酮(36mg, 45%)。

[0585] 将2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲基-3H-吡啶并-[2,3-d]嘧啶-4-酮(36mg, 0.105mmol)在MeOH(5mL)和DCM(5mL)中的溶液与在醚中的HCl(2mL,

2mmol) 混合,并在室温下搅拌30分钟。然后将反应混合物在旋转蒸发仪上浓缩。得到的固体残留物再溶解到少量体积的MeOH-DCM(1:1)中,并加己烷研细。滤过收集固体,并用MeOH-DCM(1:20)洗涤得到黄色固体状的标题化合物(16.6mg,41%)。

[0586] 实施例15:5,7-二氟-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备

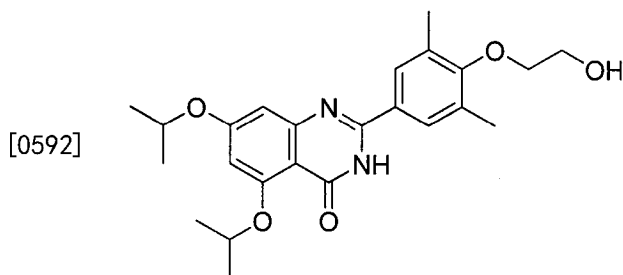


[0588] 将3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲醛(10g,66.67mmol)、(2-溴乙氧基)-二甲基-叔丁基硅烷(15mL,70mmol)、碘化钾(1.1g,6.67mmol)和氢化钠(4.00g,100mmol)在DMF(150mL)中的混合物加热并在70℃下搅拌14小时。然后将反应冷却并加水(100mL)终止反应。混合物用EtOAc(3×100mL)萃取并在旋转蒸发仪上浓缩。得到的残留物通过柱进行纯化(SiO₂,己烷/EtOAc=6:1)得到4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯甲醛(15.4g,75%)。

[0589] 在室温下搅拌2-氨基-4,6-二氟苯甲酸(0.5g,2.9mmol)、EDCI·HCl(0.887g,4.62mmol)、HOBT(0.975g,7.22mmol)和三乙胺(1.6mL,11.552mmol)在THF(50mL)中的混合物1小时。然后将氢氧化铵(50%水溶液,10mL)加至反应混合物。得到的混合物在室温下搅拌6小时。通过加水(50mL)终止反应,用DCM(3×100mL)萃取,并在旋转蒸发仪上浓缩得到2-氨基-4,6-二氟苯甲酰胺(0.25g,50%)。

[0590] 将2-氨基-4,6-二氟苯甲酰胺(0.25g,1.45mmol)、4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯甲醛(0.448g,1.45mmol)、亚硫酸氢钠(0.26g,1.45mmol)和对甲苯磺酸(0.276g,1.45mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(10mL)中的混合物在155℃下搅拌14小时。将反应混合物冷却至室温,用水(50mL)稀释,用EtOAc(3×100mL)萃取,并在旋转蒸发仪上浓缩,得到不纯的产品。将残留物再溶于THF(20mL)中,并与THF中的TBAF(10mL,10mmol)混合。反应混合物在室温下搅拌3小时,并在旋转蒸发仪上浓缩得到油状残留物。通过柱(SiO₂,EtOAc/DCM=3:1)进一步纯化得到淡黄色的固体。该固体用MeOH(10mL)稀释得到浆状物。滤过收集固体,并用MeOH洗涤得到淡黄色固体状的标题化合物(49mg,5%总收率)。

[0591] 实施例16:2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二异丙氧基-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0593] 在室温下向3,5-二羟基苯甲酸(10.0g,64.9mmol)在无水乙醇(100mL)中的溶液中缓慢加入浓硫酸(10mL)。得到的混合物回流搅拌36小时。将反应冷却至室温。用水(200mL)

稀释, CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取, 并在旋转蒸发仪上浓缩, 得到无色油状的3,5-二羟基苯甲酸乙酯。收率: 8.2g (69%)。

[0594] 将3,5-二羟基苯甲酸乙酯 (6.0g, 33mmol) 和2-碘-丙烷 (9.9mL, 99mmol) 在DMF (200mL) 中的溶液与碳酸钾 (13.7g, 98.9mmol) 混合, 混合物在室温下搅拌14小时。然后用水 (300mL) 稀释反应混合物, 用乙酸乙酯 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取。浓缩后得到的残留物经柱色谱 (SiO_2 , 己烷/乙酸乙酯=3:1) 得到3,5-二异丙氧基苯甲酸乙酯。收率: 8.80g (100%)。

[0595] 将3,5-二异丙氧基苯甲酸乙酯 (8.80g, 33.1mmol) 和氢氧化锂 (3.18g, 132mmol) 在水 (100mL)、甲醇 (50mL) 和THF (50mL) 中的溶液回流搅拌3小时。然后冷却至室温, 用水 (200mL) 稀释, 用2N盐酸酸化至pH约为2, 用 CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取, 并在旋转蒸发仪上浓缩, 得到白色固体状的3,5-二异丙氧基苯甲酸。收率: 7.60g (97%)。

[0596] 将3,5-二异丙氧基苯甲酸 (7.60g, 31.9mmol)、三乙胺 (5.3mL, 38mmol) 和二苯基磷酰基叠氮化物 (8.3mL, 38mmol) 在1,4-二噁烷 (120mL) 和叔丁醇 (30mL) 中的溶液回流搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温, 用0.2N碳酸氢钠水溶液稀释, 用 CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取, 在旋转蒸发仪上浓缩。得到的残留物经柱色谱 (SiO_2 , 己烷/乙酸乙酯=3:1) 得到白色固体状的3,5-二异丙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯。收率: 5.60g (57%)。

[0597] 将3,5-二异丙氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (5.60g, 18.2mmol) 在三氟乙酸 (30mL) 中的溶液回流搅拌30分钟, 并在旋转蒸发仪上浓缩至干得到油状的3,5-二异丙氧基苯胺三氟乙酸盐。收率: 5.27g (90%)。

[0598] 向含3,5-二异丙氧基苯胺三氟乙酸盐 (5.27g, 16.4mmol) 的圆底烧瓶中缓慢加入草酰氯 (20mL), 混合物回流搅拌1小时。将过量的草酰氯蒸馏除去, 向残留物中加入甲醇 (100mL)。然后在室温下搅拌30分钟, 并在旋转蒸发仪上浓缩至干得到半固体状的4,6-二异丙氧基-1H-吡啶-2,3-二酮。收率: 4.33g (100%)。

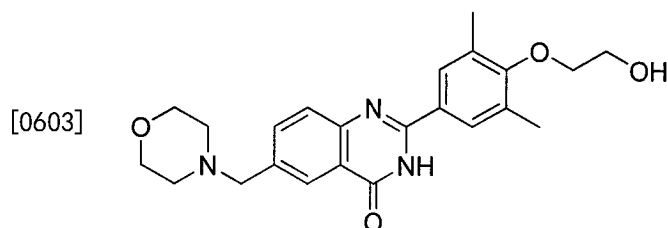
[0599] 将氢氧化钾 (15.3g, 273mmol) 在水 (60mL) 中的溶液与4,6-二异丙氧基-1H-吡啶-2,3-二酮 (4.33g, 16.4mmol) 混合。向该混合物中缓慢加入过氧化氢。得到的混合物在70℃下搅拌30分钟并冷却至0℃。混合物在0℃下用2N盐酸酸化至pH约为4, 用 CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取, 并在旋转蒸发仪上浓缩得到半固体状的2-氨基-4,6-二异丙氧基-苯甲酸。收率: 2.91g (70%)。

[0600] 2-氨基-4,6-二异丙氧基苯甲酸 (2.91g, 11.5mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (3.20g, 16.7mmol)、HOBt (3.10g, 23.0mmol) 和三乙胺 (4.2mL, 30mmol) 在THF (200mL) 中的溶液在室温下搅拌20分钟。然后加入50% (v/v) 氨水 (20mL)。得到的溶液在室温下搅拌14小时, 用水 (200mL) 稀释, 用 CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取, 并在旋转蒸发仪上浓缩。得到的残留物经柱色谱 (SiO_2 , 乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇=6:2:1) 处理得到2-氨基-4,6-二异丙氧基苯甲酰胺。收率: 1.2g (41%)。

[0601] 将2-氨基-4,6-二异丙氧基苯甲酰胺 (0.30g, 1.2mmol)、4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基苯甲醛 (0.28g, 1.4mmol)、亚硫酸氢钠 (0.25g, 1.4mmol) 和对甲苯磺酸 (20mg, 0.11mmol) 在二甲基乙酰胺 (10mL) 中的溶液在150℃下搅拌12小时。过量溶剂在旋转蒸发仪上蒸去, 并用饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 稀释残留物, 用 CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取。浓缩得到的残留物经柱色谱 (SiO_2 , 乙酸乙酯/二氯甲烷/己烷/甲醇=4:4:4:1) 处理得到淡黄色固体状的标题化合物。收率: 35mg (6.9%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.78 (br s, 1H), 7.66 (s,

2H), 6.78 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.97 (t, 3H), 3.92 (t, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.45 (d, 3H), 1.41 (d, 3H)。MS (ES⁺) m/z: 427.13 (M+1)。

[0602] 实施例17: 2-[4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-6-吗啉-4-基甲基-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0604] 向5-甲基-2-硝基苯甲酸 (25.0g, 138mmol) 在乙醇 (200mL) 中的溶液中缓慢加入浓硫酸 (30mL)。将得到的溶液回流搅拌48小时。然后将反应混合物倾至冰水 (300mL) 中, 用CH₂Cl₂ (3×100mL) 萃取, 并在旋转蒸发仪上浓缩, 得到5-甲基-2-硝基苯甲酸乙酯。收率: 28.9g (100%)。

[0605] 将5-甲基-2-硝基苯甲酸乙酯 (28.9g, 138mmol)、N-溴琥珀酰亚胺 (24.6g, 138mmol) 和过氧化苯甲酰 (7.41g, 30.6mmol) 在四氯化碳 (400mL) 中的溶液在中压汞灯照射下在80℃搅拌3小时。然后移走汞灯, 将反应混合物冷却至40℃。向该溶液中缓慢加入吗啉 (14.6mL, 168mmol) 和三乙胺 (43.0mL, 306mmol)。得到的混合物在40℃下搅拌14小时, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (300mL) 稀释, 并用CH₂Cl₂ (3×100mL) 萃取, 在旋转蒸发仪上浓缩。残留物经柱色谱 (SiO₂, 己烷/乙醚=1:2) 处理得到油状的5-吗啉-4-基甲基-2-硝基苯甲酸乙酯。收率: 20g (49%)。

[0606] 向5-吗啉-4-基甲基-2-硝基苯甲酸乙酯 (20g, 68mmol) 在醋酸 (100mL) 中的溶液中加入铁粉 (13.0g, 231mmol)。得到的混悬液在60℃下搅拌3小时, 冷却至室温, 并用水 (200mL) 和CH₂Cl₂ (200mL) 稀释。滤除固体, 将滤液用CH₂Cl₂ (3×100mL) 萃取并在旋转蒸发仪上浓缩除去全部溶剂。残留物再溶于CH₂Cl₂ (400mL), 并用2N氢氧化钾水溶液 (2×200mL) 回洗。有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到油状的2-氨基-5-吗啉-4-基甲基苯甲酸乙酯。收率: 17.7g (100%)。

[0607] 将2-氨基-5-吗啉-4-基甲基苯甲酸乙酯 (3.82g, 15.3mmol) 和氢氧化锂 (0.733g, 30.6mmol) 在THF (25mL)、甲醇 (15mL) 和水 (10mL) 中的溶液回流搅拌2.5小时。然后将反应混合物在旋转蒸发仪上蒸发至干, 并在高真空度下干燥24小时得到2-氨基-5-吗啉-4-基甲基苯甲酸锂。假定完全转化, 得到的固体不经进一步纯化用于下一步。

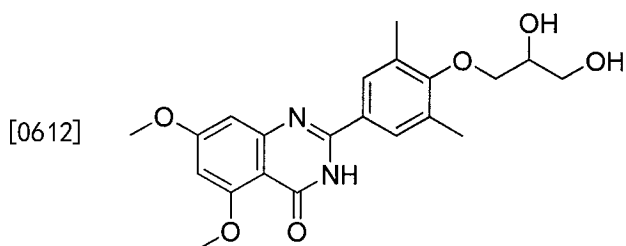
[0608] 将2-氨基-5-吗啉-4-基甲基苯甲酸锂 (3.70g, 15.3mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (5.87g, 30.6mmol)、HOBt (4.54g, 33.6mmol) 和4-甲基吗啉 (5.0mL, 46mmol) 在THF (200mL) 中的溶液在室温下搅拌40分钟。然后加入50% (v/v) 氨水 (20mL)。得到的溶液室温下搅拌14小时, 用水 (200mL) 稀释, 用CH₂Cl₂ (3×100mL) 萃取, 并在旋转蒸发仪上浓缩, 得到淡黄色固体状的2-氨基-5-吗啉-4-基甲基苯甲酰胺。收率: 1.2g (33%)。

[0609] 将2-氨基-5-吗啉-4-基甲基苯甲酰胺 (0.60g, 2.6mmol)、4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯甲醛 (0.58g, 3.9mmol)、亚硫酸氢钠 (1.14g, 6.44mmol) 和对甲苯磺酸 (0.88g, 4.6mmol) 在二甲基乙酰胺 (10mL) 中的溶液在150℃下搅拌12小时。在旋转蒸发仪上蒸去过

量的溶剂,并将残留物用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释,用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取。浓缩得到的残留物经柱色谱(SiO₂,己烷/乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇=4:4:8:1)得到淡黄色固体状的2-[4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基]-6-吗啉-4-基甲基-3H-喹唑啉-4-酮。收率:0.15g。(14%)。

[0610] 将2-[4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基]-6-吗啉-4-基甲基-3H-喹唑啉-4-酮(0.15g,0.37mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液与乙醚中的1N HCl(3mL,3mmol)混合,并在室温下搅拌10分钟,形成混悬液。滤出固体,并用CH₂Cl₂洗涤得到淡黄色固体状的标题化合物。收率:52mg(29%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 8.49(s,1H),8.13(d,1H),7.93(d,1H),7.77(s,2H),4.58(s,2H),4.05(m,2H),3.98(t,2H),3.91(t,2H),3.80(m,2H),3.41(m,2H),3.30(m,2H),2.44(s,6H)。MS(ES⁺)m/z:410.05(M+1)。

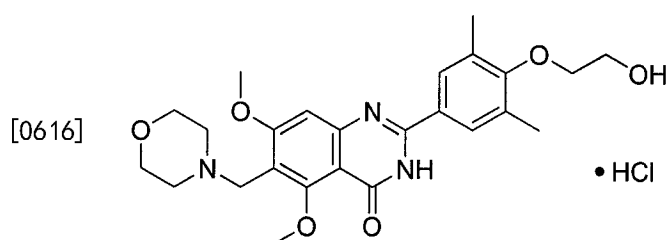
[0611] 实施例18:2-[4-(2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0613] 向4-羟基-3,5-二甲基苯甲醛(1.50g,10.0mmol)在无水DMF(20mL)中的溶液中加入碳酸铯(6.52g,20.0mmol)和4-氯甲基-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环(1.50g,10.0mmol)。反应混合物在氮气下80℃搅拌4天,然后冷却至室温。加水(100mL),并用乙酸乙酯(200mL)萃取。分离有机相,用1N的NaOH水溶液、水(2×100mL)、盐水(100mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥。减压除去溶剂,粗品化合物使用Simpliflash系统(20%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱剂)纯化得到黄色油状的4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-3,5-二甲基-苯甲醛。收率:0.95g(36%)。

[0614] 向2-氨基-4,6-二甲氧基苯甲酰胺(0.35g,1.8mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(10mL)中的溶液中加入4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-3,5-二甲基苯甲醛(0.520g,1.98mmol)、亚硫酸氢钠(58.5wt%)(0.350g,1.98mmol)和对甲苯磺酸(0.17g,0.90mmol)。反应混合物在氮气下120℃搅拌16小时,然后冷却至室温。减压蒸去溶剂,加水(50mL),滤出析出的固体,用水洗涤,然后用二氯甲烷(10mL)洗涤,真空干燥得到黄色固体状的标题化合物。收率:0.34g(47%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.8(s,1H),7.83(s,2H),6.64(s,1H),6.44(s,1H),4.95(d,1H),4.40(t,1H),3.88(s,3H),3.84-3.66(m,6H),3.46(t,2H),2.28(s,6H)。MS(ES)m/z:401.04(M+1)(100%)。

[0615] 实施例19:2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基苯基]-5,7-二甲氧基-6-吗啉-4-基甲基-3H-喹唑啉-4-酮盐酸盐的制备



[0617] 在室温下将溴 (33.7mL, 657mmol) 和1,4-二噁烷 (56.0mL, 657mmol) 混合得到新鲜的二噁烷二溴化物, 然后将其用乙醚 (900mL) 稀释。向2,6-二甲氧基甲苯 (50.0g, 328mmol) 在醚 (450mL) 中的溶液中30分钟里室温搅拌下加入新鲜制备的在醚 (900mL) 中的二噁烷二溴化物。加入后, 将混合物在室温下搅拌另外1.5小时, 并将其倾至含水 (500mL) 的烧杯中, 并分液。弃去水层, 醚层依次用水 (2×500mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (2×500mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 并在旋转蒸发仪上浓缩, 得到无色油状的3-溴-2,6-二甲氧基甲苯。收率: 76g, (100%)。

[0618] 用冷阱在-78℃下收集300mL氨, 然后将其与0.5g钾和0.5g硝酸铁混合。在初始的蓝色消失后, 在-78℃下逐份地加入钾 (14.2g, 364mmol), 使每次加入前蓝色消失。在钾完全加入后, 溶液在-78℃下搅拌15分钟。向该溶液中缓慢加入在THF (100mL) 中的3-溴-2,6-二甲氧基甲苯 (42.0g, 182mmol)。得到的混合物在-78℃下搅拌3小时, 然后在0℃下搅拌1小时。加水 (150mL) 终止反应, 并用CH₂Cl₂ (3×200mL) 萃取得到棕色油状的粗品。产物通过柱色谱 (SiO₂, 己烷/乙酸乙酯=1:1) 进一步纯化得到3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺。收率: 22.1g (73%)。

[0619] 将3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺 (22.1g, 132mmol) 在1,4-二噁烷 (380mL) 和水 (380mL) 中的溶液与碳酸钾 (45.6g, 331mmol) 和 (Boc)₂O (34.6g, 159mmol) 混合, 并在室温下搅拌14小时。然后反应混合物用CH₂Cl₂ (3×100mL) 萃取并在旋转蒸发仪上浓缩。得到的固体残留物用柱色谱 (SiO₂, 己烷/乙酸乙酯=2:1) 纯化得到固体。CH₂Cl₂-己烷 (20mL/300mL) 的混合溶剂用于制备浆状物, 过滤收集固体并用己烷洗涤得到淡黄色针状固体的 (3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-氨基甲酸叔丁酯。收率: 28.6g (81%)。

[0620] (3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (28.6g, 107mmol) 在四氯化碳 (450mL) 中的溶液与NBS (19.05g, 107.1mmol) 和AIBN (1.55g, 9.37mmol) 混合, 并在中压汞灯照射下80℃搅拌2小时。然后加水 (150mL) 终止反应, 并用CH₂Cl₂ (3×100mL) 萃取, 旋转蒸发仪上浓缩得到固体残留物。柱上进一步纯化 (SiO₂, 己烷/乙酸乙酯=2:1) 得到 (2-溴-3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-氨基甲酸叔丁酯。收率: 34.9g (94%)。

[0621] 将 (2-溴-3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (34.9g, 101mmol) 在四氯化碳 (450mL) 中的溶液与N-溴琥珀酰亚胺 (21.5g, 121mmol) 和AIBN (1.55g, 9.37mmol) 混合并在中压汞灯照射下80℃搅拌4小时。然后加水 (150mL) 终止反应, 并用CH₂Cl₂ (3×100mL) 萃取, 旋转蒸发仪上浓缩得到固体残留物。柱上进一步纯化 (SiO₂, 己烷/乙酸乙酯=2:1) 得到 (2-溴-4-溴甲基-3,5-二甲氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯。收率: 39.0g (91%)。

[0622] 将 (2-溴-4-溴甲基-3,5-二甲氧基苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (39.0g, 91.8mmol) 在THF (600mL) 中的溶液与吗啉 (45.0mL, 515mmol) 混合并在室温下搅拌7小时。反应用水 (300mL) 稀释, 用CH₂Cl₂ (3×200mL) 萃取, 在旋转蒸发仪上浓缩。残留物用柱进一步纯化 (SiO₂, 二氯甲烷/甲醇=20:1) 得到 (2-溴-3,5-二甲氧基-4-吗啉-4-基甲基苯基)-氨基甲

酸叔丁酯。收率:35g (88%)。

[0623] 将(2-溴-3,5-二甲氧基-4-吗啉-4-基甲基苯基)-氨基甲酸叔丁酯(3.0g, 6.9mmol)在THF(150mL)中的溶液与氢化钠(0.333g, 8.33mmol)混合,并在室温下搅拌1.5小时。得到的混合物冷却至-78℃,并与nBuLi(3.33mL, 8.33mmol)混合。反应在-78℃下搅拌1.5小时,之后加入tBuLi(8.16mL, 13.9mmol)。加入tBuLi后,反应在-78℃下搅拌1小时,然后通二氧化碳气体8小时,使温度逐渐升至室温。反应加水(0.50mL, 28mmol)终止,并在旋转蒸发仪上浓缩。固体残留物在最少量甲醇中制成浆状物,并滤除固体。然后在旋转蒸发仪上浓缩滤液,并将固体再次在甲醇中制成浆状物并滤过。重复三次后,滤液被浓缩得到不纯的6-叔丁氧基羰基氨基-2,4-二甲氧基-3-吗啉-4-基甲基-苯甲酸。粗品收率:1.80g (40%)。

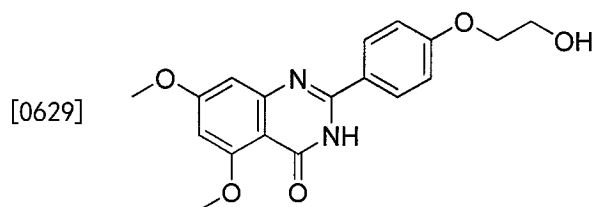
[0624] 将粗品6-叔丁氧基羰基氨基-2,4-二甲氧基-3-吗啉-4-基甲基-苯甲酸(1.80g, 4.54mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.31g, 6.82mmol)、HOBt(1.23g, 9.09mmol)和三乙胺(3.3mL, 24mmol)在THF(50mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。然后加入50%(v/v)氨水(20mL)。得到的溶液在室温下搅拌14小时,用水(100mL)稀释,用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取,并在旋转蒸发仪上浓缩。残留物用柱色谱(SiO₂, 二氯甲烷/甲醇/乙酸乙酯=2:1:4)进一步纯化得到(2-氨基甲酰基-3,5-二甲氧基-4-吗啉-4-基甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯。收率:0.90g (50%)。

[0625] 将(2-氨基甲酰基-3,5-二甲氧基-4-吗啉-4-基甲基苯基)-氨基甲酸叔丁酯(0.90g, 2.7mmol)在醋酸(20mL)和12N HCl水溶液(20mL)中的溶液在50℃下搅拌1小时,然后在旋转蒸发仪上浓缩至干。残留物用饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)洗涤,用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取,并在旋转蒸发仪上浓缩。残留物在柱(SiO₂, 二氯甲烷/甲醇/乙酸乙酯=3:2:3)上进一步纯化得到6-氨基-2,4-二甲氧基-3-吗啉-4-基甲基苯甲酰胺。收率:0.6g (89%)。

[0626] 将6-氨基-2,4-二甲氧基-3-吗啉-4-基甲基苯甲酰胺(0.50g, 1.7mmol)、4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯甲醛(0.50g, 2.5mmol)、亚硫酸氢钠(0.90g, 5.1mmol)和对甲苯磺酸(0.80g, 4.2mmol)在二甲基乙酰胺(15mL)中的溶液在150℃下搅拌14小时。旋转蒸发仪上蒸去过量的溶剂,残留物用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释并用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取。浓缩后得到的残留物经柱色谱(SiO₂, 己烷/乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇=1:2:5:1)纯化得到淡黄色固体状的2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基苯基]-5,7-二甲氧基-6-吗啉-4-基甲基-3H-喹唑啉-4-酮。收率:0.12g (15%)。

[0627] 将2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基苯基]-5,7-二甲氧基-6-吗啉-4-基甲基-3H-喹唑啉-4-酮(0.12g, 0.26mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液与在乙醚中的1N HCl(3mL, 3mmol)混合,并在室温下搅拌10分钟得到混悬液。滤出固体,并用CH₂Cl₂洗涤得到淡黄色固体状的标题化合物。收率:32mg (23%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.62(s, 2H), 7.08(s, 1H), 4.00(m, 4H), 3.96(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.80(br s, 2H), 3.70(br s, 4H), 2.67(br s, 4H), 2.40(s, 6H)。MS(ES⁺) m/z: 470.17 (M+1)。

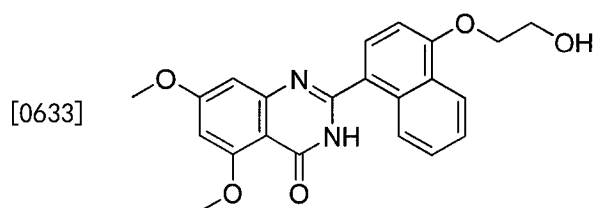
[0628] 实施例20: 2-[4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0630] 向带磁力搅拌子的瓶 (250mL) 中加入4-羟基苯甲醛 (10.0g, 81.8mmol)、2-氯乙醇 (26.3g, 327mmol)、碳酸钾 (22.6g, 163mmol) 和乙醇 (80mL)。反应混合物在70℃下搅拌16小时。滤出碳酸钾, 并除去乙醇。残留物用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 并用5%氢氧化钠 (100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。粗品用柱色谱 (硅胶, 230-400目) 纯化, 使用己烷/乙酸乙酯 (1:1) 作为洗脱剂, 得到4-(2-羟基-乙氧基)-苯甲醛。收率: 10.0g (73%)。

[0631] 向2-氨基-4,6-二甲氧基-苯甲酰胺 (0.400g, 2.00mmol) 和4-(2-羟基-乙氧基)-苯甲醛 (0.340g, 2.00mmol) 在N,N-二甲基乙酰胺 (8mL) 中的溶液中加入NaHSO₃ (0.390g, 2.20mmol) 和p-TSA (38mg, 0.20mmol)。反应混合物在115-120℃搅拌5小时并冷却至室温。减压除去溶剂。残留物用水 (40mL) 稀释, 并收集固体, 与甲醇 (50mL) 混合, 并搅拌30min。滤出固体并用醚 (30mL) 洗涤得到白色固体状的标题化合物。收率: 0.42g (61%)。¹H NMR (400Hz, DMSO-d₆): δ 11.98 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (t, 2H)。MS (ES⁺) m/z: 343.13 (M+1)。

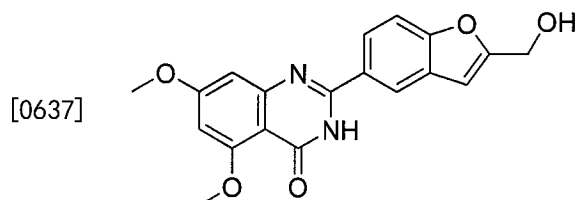
[0632] 实施例21: 2-[4-(2-羟基-乙氧基)-萘-1-基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0634] 氮气下向4-羟基-萘-1-甲醛 (1.0g, 5.8mmol) 和碳酸钾 (2.40g, 17.4mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 的混合物中加入2-氯乙醇 (0.80mL, 12mmol)。将反应混合物回流加热20小时, 然后减压除去溶剂。残留物用乙酸乙酯稀释, 用水、0.2N氢氧化钠水溶液、盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。粗品油 (1.03g) 用柱色谱 (硅胶230-400目; 二氯甲烷/EtOAc=3/7) 纯化得到无色油状的4-(2-羟基-乙氧基)-萘-1-甲醛。收率: 0.6g (48%)。

[0635] 氮气下向2-氨基-4,6-二甲氧基-苯甲酰胺 (0.45g, 2.3mmol) 在N,N-二甲基乙酰胺 (25mL) 中的溶液中加入4-(2-羟基-乙氧基)-萘-1-甲醛 (0.50g, 2.3mmol), 之后加入亚硫酸氢钠 (0.26g, 2.5mmol) 和对甲苯磺酸 (0.22g, 1.1mmol)。得到的混合物在130℃下搅拌15小时, 并减压除去溶剂。残留物用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 硫酸钠干燥。粗品橙色固体 (0.37g) 通过柱色谱 (硅胶230-400目; 3/7二氯甲烷/EtOAc然后9/1二氯甲烷/MeOH作为洗脱剂) 纯化, 并用二氯甲烷和醚研细, 得到浅橙色固体状的标题化合物。收率: 0.16g (36%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃+CD₃OD): δ 8.34 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.22-4.24 (m, 2H), 4.01-4.03 (m, 2H), 9.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。MS (ES⁺) m/z: 393.27 (M+1)。

[0636] 实施例22: 2-(2-羟基甲基-苯并呋喃-5-基)-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮的制备

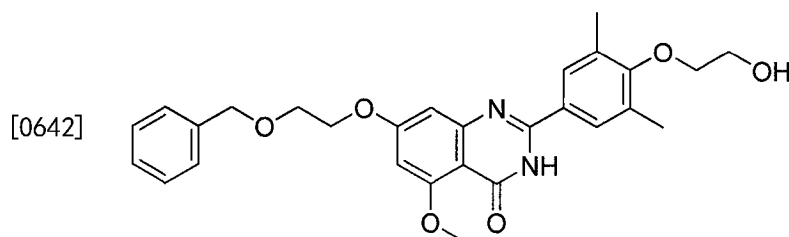


[0638] 向4-羟基-苯甲醛(3.66g, 30.0mmol)在50% (v/v) 氢氧化铵水溶液(250mL)中的溶液中迅速加入碘化钾(24.9g, 150mmol)和碘(7.62g, 30.0mmol)在水(60mL)中的溶液。暗色溶液在室温下搅拌1小时, 颜色变黄。搅拌在室温下持续16小时。颜色变灰。然后, 反应混合物通过硅藻土垫过滤。滤液用浓HCl酸化至pH约为1, 并用乙酸乙酯(1×300mL)萃取, 有机相用水(150mL)和盐水(150mL)洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 浓缩得到类白色固体状的4-羟基-3-碘-苯甲醛(1:1的起始物料与产物的混合物)。收率: 5.34g (粗品)。

[0639] 向4-羟基-3-碘-苯甲醛(5.34g, 15.0mmol)在无水DMF(100mL)中的脱气溶液中加入双(三苯基磷)二氯化钯(II)(0.53g, 0.75mmol)、碘化亚铜(I)(0.14g, 0.75mmol)、1,1,3,3-四甲基胍(8.64g, 75.0mmol)和炔丙醇(1.18g, 21.0mmol)。反应混合物在氮气下室温搅拌24小时, 然后减压浓缩至干。残留物用2N HCl水溶液(150mL)稀释并用乙酸乙酯(1×200mL)萃取。有机相用水(2×100mL)、盐水(100mL)洗涤, 无水Na₂SO₄干燥。蒸去溶剂, 粗品化合物使用Simpliflash系统(30%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱剂)纯化得到淡黄色固体状的2-羟基甲基-苯并咪唑-5-甲醛。收率: 1.36g (两步26%)。

[0640] 向2-羟基甲基-苯并咪唑-5-甲醛(0.450g, 2.55mmol)和2-氨基-4,6-二甲氧基-苯甲酰胺(0.500g, 2.55mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(5mL)中的溶液中加入亚硫酸氢钠(58.5wt%; 0.510g, 2.80mmol)和对甲苯磺酸(50mg, 0.25mmol)。反应混合物在氮气下120℃搅拌6小时, 并冷却至室温。滤过析出的固体, 用醚(30mL)、水(30mL)和乙酸乙酯(20mL)洗涤, 然后真空干燥得到黄色固体状的标题化合物。收率: 0.572g (64%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.07 (br s, 1H), 8.44 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.8和1.6Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.54 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。MS (ES⁺) m/z: 353.20 (M+1)。

[0641] 实施例23: 7-(2-苄氧基-乙氧基)-2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0643] 向4-羟基-3,5-二甲基-苯甲醛(1.00g, 6.70mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入碳酸铯(8.70g, 26.6mmol), 接着加入(2-溴-乙氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷(2.9mL, 13mmol)。反应混合物室温下搅拌16小时。加水并用乙酸乙酯萃取产物。真空蒸去溶剂得到无色油状的4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯甲醛。其染有(2-溴-乙氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷, 但不经纯化用于下一步。收率: 2.5g (71%)。

[0644] 向搅拌的2-氨基-4,6-二氟-苯甲酰胺(0.50g, 2.9mmol)和4-[2-(叔丁基-二甲基-

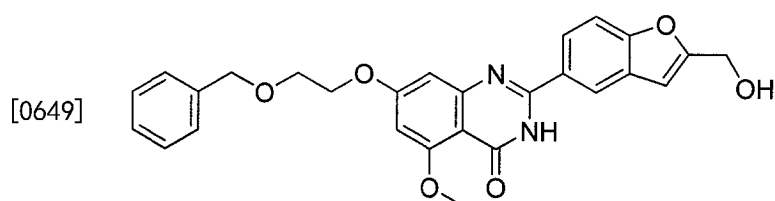
硅烷氧基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯甲醛 (1.3g, 2.9mmol) 在N,N-二甲基乙酰胺 (10mL) 中的溶液中加入亚硫酸氢钠 (0.60g, 3.5mmol) 和对甲苯磺酸 (0.1g, 0.6mmol), 反应混合物在120℃下搅拌16小时。真空蒸去溶剂, 加水, 滤出沉淀的固体得到黄色固体状的2-{4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯基}-5,7-二氟-3H-喹唑啉-4-酮, 其不经进一步纯化用于下一步。收率: 0.490g (36%)。

[0645] 向2-{4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯基}-5,7-二氟-3H-喹唑啉-4-酮 (0.490g, 1.06mmol) 在DMF (3mL) 中的混悬液中加入在甲醇中的甲醇钠 (2.3mL, 11mmol), 反应混合物室温下搅拌16小时。加水, 混合物用醋酸酸化至pH约为4-5, 滤出沉淀的固体得到白色固体状的7-氟-2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮。收率: 0.21g (55%)。

[0646] 向7-氟-2-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮 (0.21g, 0.59mmol) 在THF (12mL) 中的溶液中加入咪唑 (80mg, 1.2mmol), 接着加入氯化叔丁基二苯基甲硅烷基 (0.20mL, 0.65mmol)。反应混合物在室温下搅拌16小时。加入饱和的NH₄Cl水溶液, 产物用乙酸乙酯萃取。将溶剂真空蒸去, 残留物通过柱色谱 (硅胶; 230-400目; 用5-10% 乙酸乙酯/CH₂Cl₂洗脱) 纯化得到2-{4-[2-(叔丁基-二苯基-硅烷氧基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯基}-7-氟-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮。收率: 0.36g (定量)。

[0647] 向2-苄氧基-乙醇 (3mL) 在二甲基亚砜 (3mL) 中的溶液中逐份地加入氢化钠 (0.24g, 6.0mmol), 反应混合物在室温下搅拌45分钟。向该混合物中加入2-{4-[2-(叔丁基-二苯基-硅烷氧基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯基}-7-氟-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮 (0.36g, 0.60mmol), 反应混合物在70℃下加热16小时。加水, 混合物用醋酸酸化至pH约4-5, 滤出沉淀的固体得到粗品, 其通过制备型HPLC纯化得到白色固体状的标题化合物。收率: 0.12g (42%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.83 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.37 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.84-3.73 (m, 9H), 2.31 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z: 491.55 (M+1)。

[0648] 实施例24: 7-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(2-羟基甲基-苯并呋喃-5-基)-5-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0650] 室温下向搅拌着的2-羟基甲基-苯并呋喃-5-甲醛 (2.00g, 11.4mmol) 在无水CH₂Cl₂ (25mL) 中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (5.17g, 40.0mmol) 和氯甲基甲基醚 (2.76g, 34.3mmol)。反应混合物在氮气下室温搅拌16小时。加入磷酸盐缓冲液 (pH 7, 100mL), 混合物用二氯甲烷 (100mL) 萃取。分离有机相, 用盐水洗涤, 并用无水Na₂SO₄干燥。除去溶剂得到橙色油状的2-甲氧基甲氧基甲基-苯并呋喃-5-甲醛。收率: 2.41g (96%)。

[0651] 向2-甲氧基甲氧基甲基-苯并呋喃-5-甲醛 (2.31g, 10.5mmol) 和2-氨基-4,6-二氟-苯甲酰胺 (1.20g, 7.00mmol) 在N,N-二甲基乙酰胺 (15mL) 中的溶液中加入亚硫酸氢钠 (58.5wt%; 1.54g, 8.40mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (0.26g, 1.40mmol)。反应混合物在120℃氮气下搅拌4小时, 然后冷却至室温。减压蒸去溶剂, 加水 (100mL)。滤出分离的固体, 用水

(50mL) 洗涤, 真空干燥得到白色固体状的5,7-二氟-2-(2-甲氧基甲氧基甲基-苯并呋喃-5-基)-3H-喹唑啉-4-酮。收率:0.96g (37%)。

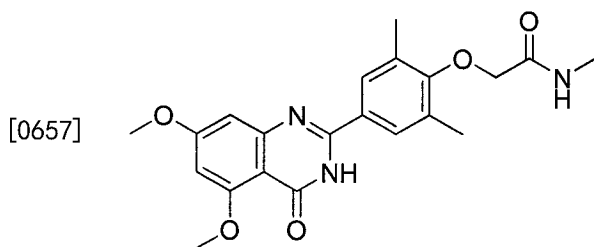
[0652] 在0℃氮气下向5,7-二氟-2-(2-甲氧基甲氧基甲基-苯并呋喃-5-基)-3H-喹唑啉-4-酮(0.95g, 2.56mmol) 在无水DMF (5mL) 中的混悬液中加入在甲醇中的甲醇钠(25wt%) 溶液。然后, 反应混合物在0℃下搅拌6小时。加水(20mL), 混合物用冰醋酸酸化至pH约为6。滤出分离的固体, 用水(20mL) 洗涤, 真空干燥得到白色固体状的7-氟-5-甲氧基-2-(2-甲氧基甲氧基甲基-苯并呋喃-5-基)-3H-喹唑啉-4-酮。收率0.94g (95%)。

[0653] 将氢化钠(在矿物油中的60%混悬液;0.48g, 12.0mmol) 吸收在无水DMF (5mL) 中。室温氮气下滴加2-苄氧基乙醇(3.65g, 24.0mmol), 加入后, 反应混合物室温搅拌30分钟。然后, 加入7-氟-5-甲氧基-2-(2-甲氧基甲氧基甲基-苯并呋喃-5-基)-3H-喹唑啉-4-酮(0.46g, 1.2mmol), 反应混合物在80℃搅拌16小时。然后将反应混合物冷却至室温。加水(50mL), 用冰醋酸将混合物酸化至pH约为6, 用CH₂Cl₂ (2×100mL) 萃取。有机相用盐水洗涤(100mL), 然后用无水Na₂SO₄干燥。除去溶剂, 接着用Simpliflash系统(0-2%甲醇在CH₂Cl₂中的溶液作为洗脱剂) 纯化得到白色固体状的7-(2-苄氧基-乙氧基)-5-甲氧基-2-(2-甲氧基甲氧基甲基-苯并呋喃-5-基)-3H-喹唑啉-4-酮。收率:0.28g (45%)。

[0654] 向7-(2-苄氧基-乙氧基)-5-甲氧基-2-(2-甲氧基甲氧基甲基-苯并呋喃-5-基)-3H-喹唑啉-4-酮(0.27g, 0.53mmol) 在50%醋酸水溶液(15mL) 中的溶液中, 加入浓H₂SO₄ (0.3mL)。反应混合物在75℃搅拌2小时, 然后冷却至室温。加水(50mL), 混合物用4N NaOH水溶液中和至pH约7。滤出分离的固体, 用水(20mL) 洗涤, 并真空干燥。粗品化合物用柱色谱(硅胶230-400目;2:20:78甲醇/乙酸乙酯/CH₂Cl₂作为洗脱剂) 纯化得到白色固体状的标题化合物。收率0.13g (52%)。

[0655] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.03 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (dd, J=8.58和1.95Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.58Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (d, J=1.95Hz, 1H), 6.55 (d, J=1.56Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.60 (t, J=4.68Hz, 4H), 4.31 (s, 2H), 3.90-3.83 (m, 5H)。MS (ES+) m/z 473.48 (100%)。

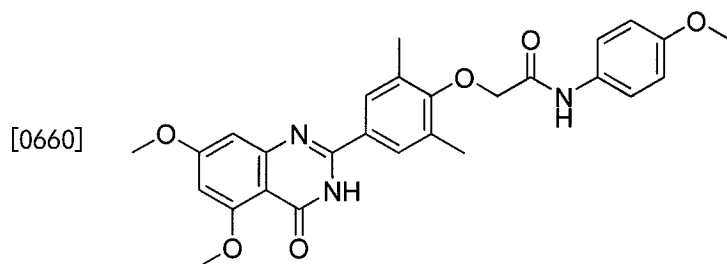
[0656] 实施例25:2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-N-甲基-乙酰胺的制备



[0658] 向[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-醋酸(0.20g, 0.52mmol) 在无水DMF (8mL) 中的溶液中加入EDCI (0.12g, 0.62mmol) 和HOBT (0.084g, 0.62mmol)。然后, 加入N-甲胺(2.0M在THF中的溶液, 1.3mL, 2.60mmol), 反应混合物在室温氮气下搅拌16小时。减压蒸去溶剂, 加水(20mL), 滤出分离的固体, 用水(30mL)、醚(20mL) 洗涤并真空干燥得到白色固体状的标题化合物。收率:0.13g (63%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.86 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.91 (s, 2H), 6.74 (d, J=1.95Hz, 1H), 6.52 (d, J=1.95Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.72 (d, J=4.30Hz,

3H), 2.30 (s, 6H)。MS (ES) m/z : 398.53 (M+1) (100%)。

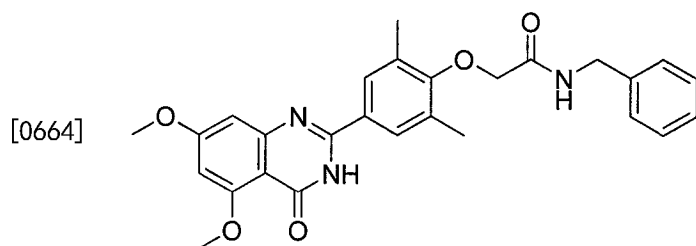
[0659] 实施例26: 2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-N-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺的制备



[0661] 向4-羟基-3,5-二甲基-苯甲醛(9.00g, 60.0mmol)在乙醇(300mL)中的溶液中加入碳酸钾(24.9g, 180mmol)和溴乙酸甲酯(11.4mL, 120mmol)。反应混合物在95℃氮气下搅拌16小时。将混合物减压浓缩至干。向残留物中加入水(150mL)和1N NaOH溶液(90mL)。混合物室温下搅拌30分钟,然后用醚洗涤。向水溶液中缓慢加入浓HCl,直至生成大量白色沉淀。滤出固体,用水洗涤,空气干燥,得到白色固体状的(4-甲酰基-2,6-二甲基-苯氧基)-醋酸。收率:11.1g (89%)。

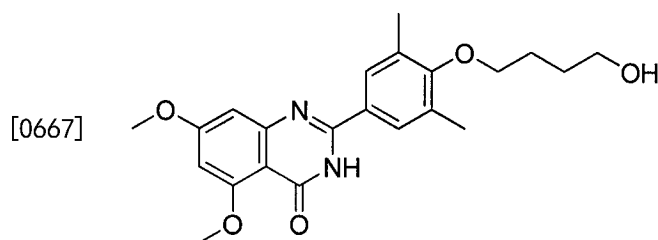
[0662] 向(4-甲酰基-2,6-二甲基-苯氧基)-醋酸(3.12g, 15.0mmol)和2-氨基-4,6-二甲氧基-苯甲酰胺(2.94g, 15.0mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(50mL)中的溶液中加入亚硫酸氢钠(58.5wt%, 3.02g, 16.5mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.285g, 1.50mmol)。反应混合物在120℃氮气下搅拌17小时,冷却至室温。滤出沉淀,用水、之后用甲醇洗涤,空气干燥得到1.29g的[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-醋酸。将滤液浓缩至干,加水。混悬液搅拌30分钟,滤过。将固体用水、然后甲醇洗涤。空气干燥后,得到超过3.78g的[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-醋酸。收率:5.07g (88%)。

[0663] 向[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-醋酸(0.400g, 1.04mmol)、1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI; 0.240g, 1.24mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(HOBT; 0.17g, 1.24mmol)在DMF(10mL)中的混合物中加入4-甲基吗啉(0.20mL, 1.8mmol)。10分钟后,加入对甲氧基苯胺(0.26g, 2.08mmol)。混合物在室温氮气下搅拌2.5天。减压除去溶剂。加水,搅拌30分钟。滤出固体,用水洗涤,空气中干燥。粗品用柱色谱纯化(硅胶, 230-400目; 5% MeOH在CH₂Cl₂中的溶液作为洗脱剂)。将产物组分合并,浓缩至干。将固体溶于少量二氯甲烷中,加醚沉淀析出,用醚洗涤,真空干燥得到白色固体的标题化合物。收率:0.26g (51%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.30 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.58 (dd, J=6.8和2.0Hz, 2H), 6.93 (dd, J=6.8和2.0Hz, 2H), 6.84 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.48 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。MS (ES⁺) m/z : 490.55 (M+1)。实施例27: N-苄基-2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基]乙酰胺的制备



[0665] 室温下向[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基]醋酸(0.25g,0.65mmol)、1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI;0.137g,0.715mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(HOBT;0.110g,0.715mmol)在DMF(3mL)中的混合物中加入4-甲基吗啉(0.08mL,0.715mmol)。10分钟后,加入苄胺(0.142mL,1.30mmol)。混合物室温氮气下搅拌15小时。减压除去溶剂。粗品化合物用柱色谱纯化(硅胶230-400目;3%甲醇在二氯甲烷中的溶液作为洗脱剂),接着用醚-己烷研细得到白色固体状的标题化合物。收率:60mg(39%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.86(s,1H),8.79(t,J=6.2Hz,1H),7.89(s,2H),7.34-7.21(m,5H),6.72(d,J=2.0Hz,1H),6.50(d,J=2.0Hz,1H),4.38(d,J=6.0Hz,2H),4.33(s,2H),3.87(s,3H),3.82(s,3H),2.30(s,6H)。MS(ES⁺)m/z:474.49(M+1)。

[0666] 实施例28:2-[4-(4-羟基-丁氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮的制备

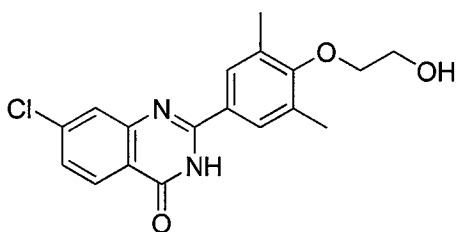


[0668] 向4-羟基-3,5-二甲基苯甲醛(5.00g,33.3mmol)在DMF(30mL)中的溶液中加入4-溴丁-1-醇(6.11g,39.9mmol)和Cs₂CO₃(16.24g,50.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌48小时。加水并用乙酸乙酯(2×200mL)萃取产物。合并的有机相用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,并用无水Na₂SO₄干燥。除去溶剂并使用Simpliflash系统(40%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱剂)纯化粗品化合物得到无色液体状的4-(4-羟基丁氧基)-3,5-二甲基苯甲醛。收率:0.66g(7%)。

[0669] 向2-氨基-4,6-二甲氧基-苯甲酰胺(0.50g,2.53mmol)和4-(4-羟基丁氧基)-3,5-二甲基苯甲醛(0.66g,2.53mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(10mL)中的溶液中,加入NaHSO₃(0.50g,2.79mmol)和p-TSA(96mg,0.50mmol),反应混合物在115℃下加热16小时,然后冷却至室温。减压除去溶剂。加水(100mL),将混合物搅拌1小时。滤过分离的固体并干燥。固体再次用乙醚洗涤得到白色固体状的标题化合物。收率:1.69g(82%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 9.10(s,1H),7.66(s,2H),6.83(d,J=2.4Hz,1H),6.46(d,J=2.0Hz,1H),3.98(s,3H),3.93(s,3H),3.85(t,J=6.0Hz,2H),3.78(m,2H),2.36(s,6H),1.94(m,2H),1.85(m,2H)。MS(ES)m/z:399.12(M+1)(100%)。

[0670] 实施例29:7-氯-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备

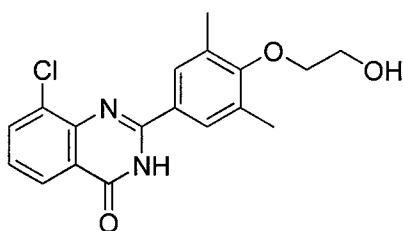
[0671]



[0672] 按照实施例33中描述的方法,从2-氨基-4-氯苯甲酸起始制备标题化合物,并分离出白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ12.46 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.49Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.77 (d, J=2.00Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.49, 2.00Hz, 1H), 4.90 (t, J=5.51Hz, 1H), 3.86 (t, J=4.88Hz, 2H), 3.76-3.69 (m, 2H), 2.32 (s, 6H)。MS (APCI) m/z 345 [C₁₈H₁₇ClN₂O₃+H]⁺。

[0673] 实施例30: 8-氯-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备

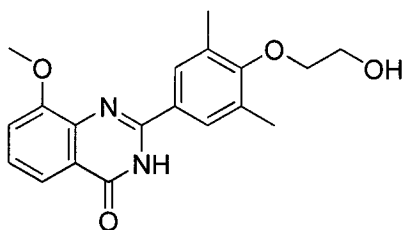
[0674]



[0675] 按照实施例33中描述的方法,从2-氨基-3-氯苯甲酸起始制备标题化合物,并分离出白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ12.55 (s, 1H), 8.09 (dd, J=7.88, 1.37Hz, 1H), 8.00-7.93 (m, 3H), 7.46 (t, J=7.88Hz, 1H), 4.91 (t, J=5.54Hz, 1H), 3.86 (t, J=4.90Hz, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.33 (s, 6H)。MS (APCI) m/z 345 [C₁₈H₁₇ClN₂O₃+H]⁺。

[0676] 实施例31: 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮的制备

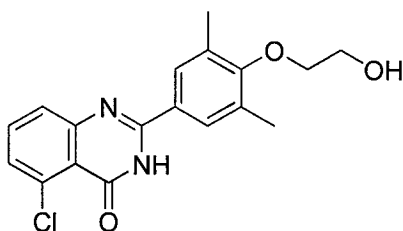
[0677]



[0678] 按照实施例33中描述的方法,从2-氨基-3-甲氧基苯甲酸起始制备标题化合物,并分离出白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ12.34 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.69 (dd, J=7.63, 1.59Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 4.90 (t, J=5.53Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (t, J=4.92Hz, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.33 (s, 6H)。MS (APCI) m/z 341 [C₁₉H₂₀N₂O₄+H]⁺。

[0679] 实施例32: 5-氯-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0680]



[0681] 2-氨基-6-氯苯甲酸 (5.00g, 29.1mmol) 在乙腈 (50.0mL) 中的混合物在室温氮气下

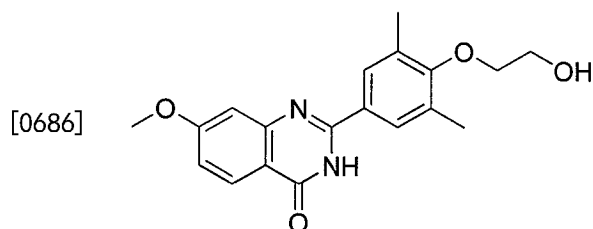
搅拌。加入吡啶 (4.72mL, 58.3mmol), 接着滴加在CH₂Cl₂ (20.0mL) 中的三光气 (2.85g, 9.60mmol)。加入后, 混合物在55℃下搅拌2小时, 然后冷却至25℃, 并搅拌过夜。加水 (100mL) 终止反应, 滤过混合物, 并用冷CH₂Cl₂洗涤得到白色固体状的5-氯-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (3.54g, 62%)。

[0682] 将5-氯-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (3.50g, 17.7mmol) 和2M NH₃在EtOH (11.5mL, 23.0mmol) 中的溶液和EtOH (10.0mL) 的混合物室温下搅拌2小时。减压除去挥发物, 残留物用水 (50mL) 研细, 滤过固体得到褐色固体状的2-氨基-6-氯苯甲酰胺 (1.60g, 49%)。

[0683] 2-氨基-6-氯苯甲酰胺 (0.490g, 3.00mmol)、4-(2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯甲醛 (0.925g, 3.00mmol)、NaHSO₃ (94%, 0.468g, 4.50mmol) 和p-TsOH·H₂O (0.171g, 0.900mmol) 在DMA (10.0mL) 中的混合物在140℃下加热16小时。将混合物冷却至室温, 并减压除去溶剂。残留物用EtOAc (50mL) 稀释, 并用水 (50mL)、然后盐水 (50mL) 洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 滤过, 减压除去溶剂, 得到类白色固体状的2-(4-(2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5-氯喹唑啉-4(3H)-酮。粗品未表征直接用于下一步。

[0684] 按照如下实施例33中所描述的使用TBAF进行脱甲硅基的方法, 从2-(4-(2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5-氯喹唑啉-4(3H)-酮制备标题化合物, 21%收率, 分离出白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.32 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.82-7.55 (m, 2H), 7.48 (dd, J=7.54, 1.35Hz, 1H), 4.90 (t, J=5.51Hz, 1H), 3.86 (t, J=4.90Hz, 2H), 3.77-3.68 (m, 2H), 2.32 (s, 6H)。MS (APCI) m/z 345 [C₁₈H₁₇ClN₂O₃+H]⁺。

[0685] 实施例33: 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0687] 将2-硝基-4-甲氧基苯甲酸 (1.00g, 5.10mmol) 在甲醇 (10.0mL) 中的混合物在室温氮气下搅拌。加入钯炭 (10%wt, 50%湿, 0.559g, 0.255mmol)。用新septas盖住圆底烧瓶, 并真空脱气。向瓶中通氢并再次脱气。此操作重复两次并将充满氢气的气球与瓶连接。混合物室温下搅拌4小时。然后向混合物通氮气, 并置换出过量的氢气。混合物通过硅藻土521滤过, 将滤液减压浓缩得到类白色固体状的2-氨基-4-甲氧基苯甲酸 (0.890g, >99%)。粗品不经表征直接用于下一步。

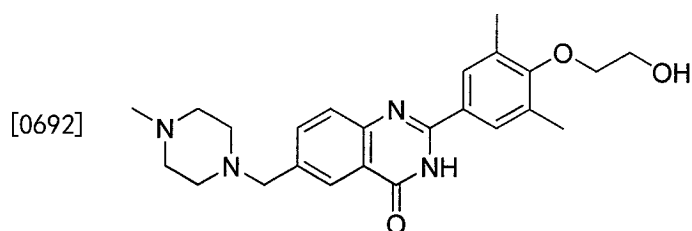
[0688] 将2-氨基-4-甲氧基苯甲酸 (0.490g, 3.00mmol)、EDCI (1.12g, 5.83mmol)、HOBt (0.788g, 5.83mmol)、N-甲基吗啉 (0.590g, 5.83mmol) 和14.8N NH₄OH (0.781mL, 10.6mmol) 在THF中的混合物室温下搅拌16小时。减压除去溶剂, 然后用EtOAc (100mL) 稀释残留物, 用水 (2×100mL)、然后盐水 (100mL) 洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 滤过, 减压除去溶剂得到褐色固体状的2-氨基-4-甲氧基苯甲酰胺。

[0689] 将2-氨基-4-甲氧基苯甲酰胺 (0.490g, 3.00mmol)、4-(2-(叔丁基二甲基硅氧基

基)乙氧基)-3,5-二甲基苯甲醛(0.925g,3.00mmol)、NaHSO₃(94%,0.468g,4.50mmol)和p-TsOH·H₂O(0.171g,0.900mmol)在苯(10.0mL)中的混合物在80℃下加热26小时。将混合物冷却至室温,并减压除去溶剂。将残留物用EtOAc(50mL)稀释,用水(50mL)然后用盐水(50mL)洗涤,无水Na₂SO₄干燥,滤过,并减压除去溶剂得到粉色固体状的2-(4-(2-(叔丁基二甲基甲硅氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮。粗品未表征直接用于下一步。

[0690] 将2-(4-(2-(叔丁基二甲基甲硅氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(1.09g,2.30mmol)在1M TBAF(11.6mL,11.6mmol)中的混合物室温下搅拌3小时。混合物用水(100mL)稀释,并用EtOAc(2×100mL)萃取。合并有机层,用饱和NH₄Cl水溶液(2×75mL)、之后用盐水(100mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,滤过,并减压除去溶剂。残留物用硅胶(12g,EtOAc/己烷)纯化,在醚中研细,将产物从MeCN/H₂O中冷冻干燥得到白色固体状的标题化合物(0.0960g,12%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ12.18(s,1H),8.02(d,J=8.79Hz,1H),7.91(s,2H),7.16(d,J=2.46Hz,1H),7.07(dd,J=8.79,2.46Hz,1H),4.90(t,J=5.53Hz,1H),3.91(s,3H),3.89-3.82(m,2H),3.77-3.67(m,2H),2.32(s,6H),2.22(d,J=6.92Hz,1H)。MS(APCI)m/z 341 [C₁₉H₂₀N₂O₄+H]⁺。

[0691] 实施例34:2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0693] 向4-(2-(叔丁基二甲基甲硅氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯甲醛(7.5g,24.4mmol)在DMA(50mL)中的溶液中加入2-氨基-5-溴苯甲酰胺(5.2g,24.4mmol)、NaHSO₃(3.9g,36.5mmol)和p-TsOH(0.46g,2.4mmol),反应在160℃下加热。1小时后,将得到的混合物冷却至室温,用水稀释,并滤过得到白色固体状的6-溴-2-(4-(2-(叔丁基二甲基甲硅氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(6.7g,55%) (6.7g,55%)。

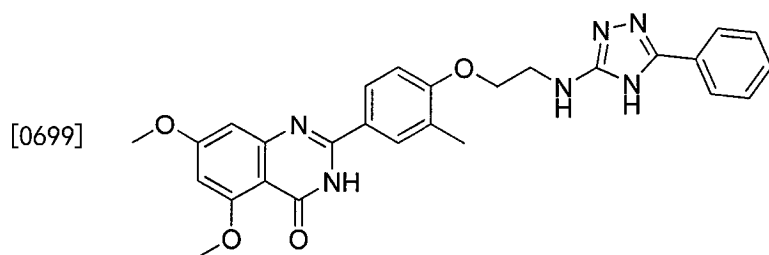
[0694] 将6-溴-2-(4-(2-(叔丁基二甲基甲硅氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(5.0g,9.9mmol)、三丁基乙烯基锡(4.3mL,14.9mmol)和PdCl₂(PPh₃)₂(0.70g,1.0mmol)在CH₃CN(150mL)中的混合物回流搅拌过夜。然后,加入另外的PdCl₂(PPh₃)₂(0.10g,0.14mmol)和三丁基乙烯基锡(2.0mL,6.8mmol)并使反应持续回流过夜。将得到的混合物冷却至室温,硅藻土过滤,浓缩滤液。残留物用快速色谱纯化(硅胶,用98:2的CH₂Cl₂/MeOH洗脱)得到2-(4-(2-(叔丁基二甲基甲硅氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-6-乙烯基喹唑啉-4(3H)-酮(2.0g,45%)。

[0695] 向2-(4-(2-(叔丁基二甲基甲硅氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-6-乙烯基喹唑啉-4(3H)-酮(0.63g,1.4mmol)在THF(50mL)和H₂O(5mL)中的溶液中加入NaIO₄(0.90g,4.2mmol)和OsO₄(0.11mL,0.014mmol),反应室温下搅拌过夜。然后,将混合物真空浓缩,残留物用快速色谱纯化(硅胶,用98:2至95:5的CH₂Cl₂/MeOH洗脱)得到2-(4-(2-(叔丁基二甲基甲硅氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-甲醛(0.52g,82%)。

[0696] 2-(4-(2-(叔丁基二甲基甲硅氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-甲醛 (0.11g, 0.24mmol) 在DCE/CH₂Cl₂ (1:1, 15mL) 中的溶液用1-甲基哌嗪 (0.05mL, 0.48mmol) 和NaBH(OAc)₃ (0.103g, 0.48mmol) 处理, 反应混合物在室温下搅拌过夜。然后, 将混合物真空浓缩并将残留物用快速色谱纯化(硅胶, 用60%的92:7:1CHCl₃/MeOH/浓NH₄OH在CH₂Cl₂中的容易洗脱) 得到2-(4-(2-(叔丁基二甲基甲硅氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮 (0.14g, 98%)。

[0697] 将2-(4-(2-(叔丁基二甲基甲硅氧基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮 (0.087g, 0.16mmol) 在1M TBAF/THF溶液 (1.3mL, 1.3mmol) 中的溶液室温下搅拌2小时。然后, 将得到的混合物真空浓缩并用快速色谱纯化(硅胶, 用70%的92:7:1的CHCl₃/MeOH/浓NH₄OH在CH₂Cl₂中的容易洗脱) 得到标题化合物 (0.070g, 100%) : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 12.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.56-7.79 (m, 2H), 4.92 (t, J=5.3Hz, 1H), 3.77-3.93 (m, 2H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.21-2.45 (m, 14H), 2.15 (s, 3H)。APCI MS m/z 423 [M+H]⁺。

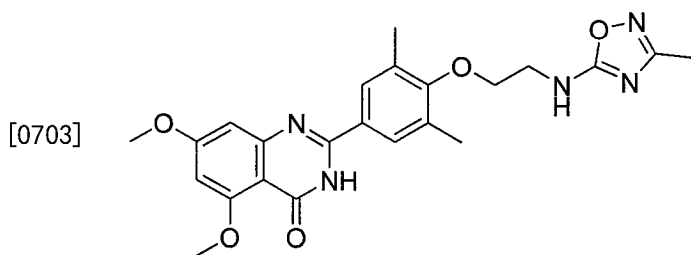
[0698] 实施例35: 5,7-甲氧基-2-{3-甲基-4-[2-(5-苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-乙氧基]-苯基}-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0700] 向2-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮 (0.37g, 1.00mmol) 在无水二氯乙烷 (20mL) 中的溶液中加入苯甲酰基异硫氰酸酯 (0.18g, 1.10mmol)。反应混合物室温下搅拌3小时。除去溶剂, 加入醚 (30mL)。将混合物搅拌30分钟, 滤出固体并干燥得到白色固体状的1-苯甲酰基-3-{2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-2-甲基-苯氧基]-乙基}-硫脲。收率: 0.53g (99%)。

[0701] 向1-苯甲酰基-3-{2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-2-甲基-苯氧基]-乙基}-硫脲 (0.42g, 0.785mmol) 在氯仿 (20mL) 中的溶液中加入胼水合物 (1.30mL, 26.5mmol)。将反应混合物回流搅拌16小时。除去溶剂后, 残留物用制备型HPLC纯化得到白色固体状的标题化合物。收率: 35mg (29%)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 12.26 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.40 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.73 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.51 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.98 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 2.29 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 513.53 (M+1)。

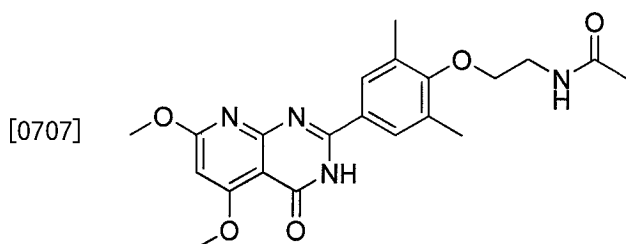
[0702] 实施例36: 2-{3,5-二甲基-4-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基氨基)-乙氧基]-苯基}-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0704] 将乙酰胺脒 (5.00g, 67.5mmol) 和三氯乙酸酐 (49.3mL, 270mmol) 在 120-130℃ 下搅拌 3 小时。然后将混合物真空蒸馏。收集约 50-70℃ / 约 5mmHg 下的级分。将收集到的级分加至冷饱和 NaHCO₃ 水溶液, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。蒸去溶剂得到无色液体状的 3-甲基-5-三氯甲基-[1,2,4] 噁二唑。收率: 7.69g (52%)。

[0705] 3-甲基-5-三氯甲基-[1,2,4] 噁二唑 (56mg, 0.28mmol)、2-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-唑啉-4-酮 (92mg, 0.25mmol) 和碳酸铯 (179mg, 0.55mmol) 在 DMF (3mL) 中的混合物室温氮气下搅拌 3.5 天。加水, 混合物用 MeOH/CH₂Cl₂ 萃取。有机相用盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 柱色谱纯化 (硅胶; 5% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中的容易作为洗脱剂) 得到褐色固体状的标题化合物。收率: 75mg (60%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.68 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 6.82 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.80 (t, J = 5.6Hz, 1H), 4.00-3.97 (m, 5H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.24 (s, 3H)。MS (ES⁺) m/z: 452.57 (M+1)。

[0706] 实施例 37: N-[2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙基]-乙酰胺的制备



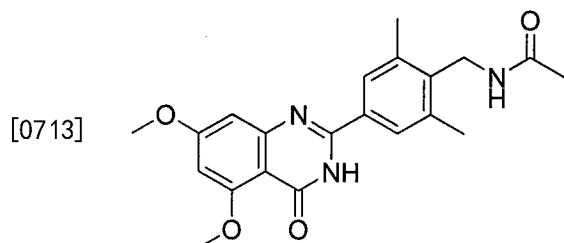
[0708] 向 4-羟基-3,5-二甲基-苯甲醛 (15.0g, 0.10mol) 在无水 DMF (30mL) 中的溶液中加入 60% 氢化钠 (4.80g, 0.12mol), 并将反应混合物保持搅拌 20 分钟。滴加在无水 DMF (30mL) 中的 2-(2-溴-乙基)-异吲哚-1,3-二酮 (25.4g, 0.10mol)。将反应混合物加热至 65℃ 5 小时。加入醋酸 (3mL), 除去 DMF, 将残留物倾入水中 (150mL), 用二氯甲烷 (200mL) 萃取, 粗品化合物用柱色谱纯化 (硅胶 230-400 目; 用乙酸乙酯和己烷 1:1 洗脱) 得到 4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯甲醛。收率: 11.0g (34%)。

[0709] 向 2-氨基-4,6-二甲氧基-烟酰胺 (0.40g, 2.02mmol) 和 4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙氧基]-3,5-二甲基-苯甲醛 (0.65g, 2.02mmol) 在 N,N-二甲基乙酰胺 (30mL) 中的溶液中加入 NaHSO₃ (58.5wt%, 0.40g, 2.20mmol) 和 p-TSA (0.12g, 6.00mmol)。将反应混合物加热至 145℃ 16 小时, 然后冷却至室温。减压除去溶剂。加入碳酸氢钠水溶液 (50mL), 滤过分离出的固体, 并用醚 (50mL) 洗涤。粗品化合物用柱色谱纯化 (硅胶, 230-400 目; 甲醇、乙酸乙酯和二氯甲烷 5:20:75) 得到淡黄色固体状的 2-[2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙基]-异吲哚-1,3-二酮。收率: 0.43g (43%)。

[0710] 将胍水合物 (0.2mL, 4.1mmol) 加至 2-[2-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙基]-异吲哚-1,3-二酮 (0.43g, 0.86mmol) 在乙醇 (10mL) 中的溶液中。将反应化合物加热至 70℃ 4 小时, 除去溶剂, 将残留物用柱色谱纯化 (硅胶, 230-400 目; 用 5% 7N 氨水在甲醇和二氯甲烷中的溶液洗脱) 得到白色固体状的 2-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-4-酮。收率: 0.22g (69%)。

[0711] 向 2-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-4-酮 (0.21g, 0.56mmol) 在吡啶 (4mL) 和二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入乙酰氯 (51mg, 0.65mmol), 将反应混合物室温搅拌 3 小时。减压除去溶剂, 将残留物倾入水 (50mL) 中, 并搅拌 30 分钟。滤出分离的固体, 用冷水和醚洗涤, 然后真空干燥得到白色固体状的标题化合物。收率: 0.19g (81%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.15 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (t, J=5.6Hz, 3H), 3.42 (q, J=5.6Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.84 (s, 3H)。MS (ES) m/z: 411.15 (M-1)。

[0712] 实施例 38: N-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苄基) 乙酰胺的制备



[0714] 将 4-溴-2,6-二甲基苄胺 (4.49g, 22.4mmol)、水 (25mL) 和浓 HCl (8.0mL) 超声, 并冷却至 0℃。20 分钟里加入硝酸钠 (1.67g, 24.2mmol) 在水 (5mL) 中的溶液。混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 加入固体 Na₂CO₃ 调节 pH 至约 7。70℃ 下在 25 分钟的时间里逐份地将液体部分加至氰化铜 (I) (2.42g, 27.0mmol) 和氰化钾 (3.65g, 56.1mmol) 在水 (25mL) 中的溶液, 将混合物 70℃ 下加热 45 分钟。冷却混合物, 并用甲苯 (2×150mL) 萃取。有机相用水 (100mL)、然后用盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄)。滤过, 并蒸发得到棕色的油状物。通过柱色谱纯化 (硅胶 230-400 目; 25% 二氯甲烷在己烷中的溶液作为洗脱剂) 得到橙色固体状的 4-溴-2,6-二甲基苄腈。收率: 2.3g (49%)。

[0715] 在 -78℃ 氮气下向在无水 THF (95mL) 中的 4-溴-2,6-二甲基苄腈 (1.84g, 8.75mmol) 中在 10 分钟里滴加入正丁基锂 (2.5M 在己烷中; 3.85mL, 9.63mmol)。将溶液在 -78℃ 下搅拌 1 小时, 滴加入无水 DMF (1.00mL, 12.91mmol)。混合物在 -78℃ 下搅拌 1 小时, 并在 0℃ 下搅拌 25 分钟。反应用 1M HCl 终止, 至 pH 约为 3。将溶液倾至水中 (370mL), 并用 CHCl₃ (7×100mL) 萃取。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 滤过, 蒸发得到黄色-橙色固体的 4-甲酰基-2,6-二甲基苄腈 (1.20g, 86%)。

[0716] 将 4-甲酰基-2,6-二甲基苄腈 (1.20g, 7.53mmol)、无水 MeOH (80mL)、原甲酸三甲酯 (18.0mL, 164.5mmol) 和樟脑磺酸 (0.050g, 0.215mmol) 室温氮气下搅拌 23 小时。加入三乙胺 (7.5mL), 将溶液蒸发至油状。油用 NaHCO₃ (100mL) 稀释。并用 CHCl₃ (5×75mL) 萃取。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 滤过, 并蒸发得到金色-红色油状的 4-(二甲氧基甲基)-2,6-二甲基苄腈。收率: 1.40g (90%)。

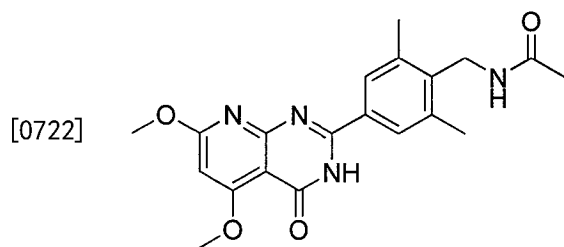
[0717] 向4-(二甲氧基甲基)-2,6-二甲基苄腈(0.86g, 4.18mmol)的无水THF(40mL)溶液中在0℃氮气下在15分钟里逐份地加入固体氢化铝锂(0.34g, 8.94mmol)。混合物在0℃下搅拌30分钟,并在室温下搅拌20小时。将混合物冷却至0℃并用固体 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 终止反应,搅拌10分钟,然后室温下搅拌15分钟。滤出固体,用THF(100mL)洗涤。将滤液蒸发得到金色-棕色半固体状的(4-(二甲氧基甲基)-2,6-二甲基苄基)甲胺。收率:0.87g(100%)。

[0718] 在0℃氮气下,向(4-(二甲氧基甲基)-2,6-二甲基苄基)甲胺(0.87g, 4.18mmol)、无水 CH_2Cl_2 (20mL)、 Et_3N (5.84mL, 41.89mmol)中加入醋酐(0.44mL, 4.65mmol),接着加入DMAP(0.018g, 0.147mmol)。混合物0℃下搅拌15分钟,然后室温下搅拌23小时。混合物被蒸发成固体。将固体与 NaHCO_3 (100mL)和 CHCl_3 (50mL)搅拌15分钟。分出有机相,用 CHCl_3 (4×50mL)萃取水相。合并的有机相用盐水(75mL)洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,滤过,并蒸发得到浅橙色固体状的N-(4-(二甲氧基甲基)-2,6-二甲基苄基)乙酰胺(1.00g, 95%)。

[0719] 0℃下向在 CHCl_3 (65mL)中的N-(4-(二甲氧基甲基)-2,6-二甲基苄基)乙酰胺(0.83g, 3.30mmol)中滴加入三氟乙酸/水(1:1, 10mL)。溶液在0℃下搅拌1.75小时。溶液用水(200mL)稀释,并分出有机相。水相用 CHCl_3 (4×75mL)萃取。合并的有机相用 NaHCO_3 (200mL)洗涤。水相用 CHCl_3 (3×30mL)反萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4),滤过,蒸发得到棕色固体状的N-(4-甲酰基-2,6-二甲基苄基)乙酰胺。收率:0.56g(82%)。

[0720] 将2-氨基-4,6-二甲氧基苯甲酰胺(0.334g, 1.70mmol)、N-(4-甲酰基-2,6-二甲基苄基)乙酰胺(0.35g, 1.70mmol)、无水N,N-二甲基乙酰胺(10mL)、亚硫酸氢钠(58.5wt%, 0.343g, 1.87mmol)和p-TsOH·H₂O(0.065g, 0.341mmol)在120℃下加热19.5小时。溶液真空蒸发,并将残留物用水(50mL)研细。滤出黄色固体。并用水(50mL)洗涤。产物用柱色谱纯化(硅胶, 230-400目; 6%甲醇在二氯甲烷中的溶液作为洗脱剂)并用 Et_2O (6mL)研细得到白色固体状的标题化合物。收率:0.202g(31%)。¹HNMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.89(s, 1H), 7.93(t, $J=4.49\text{Hz}$, 1H), 7.85(s, 2H), 6.74(d, $J=1.95\text{Hz}$, 1H), 6.51(d, $J=1.95\text{Hz}$, 1H), 4.28(d, $J=4.69\text{Hz}$, 2H), 3.87(s, 3H), 3.83(s, 3H), 2.37(s, 6H), 1.80(s, 3H)。MS(ES+) m/z : 382.18(100%), 383.19。

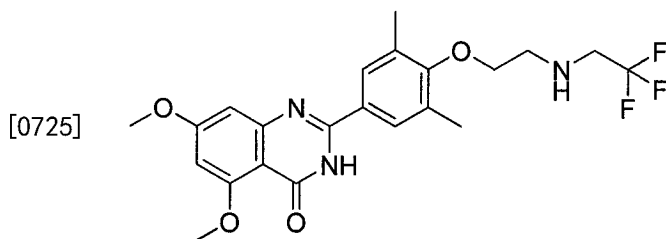
[0721] 实施例39:N-[4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-苄基]-乙酰胺的制备



[0723] 向2-氨基-4,6-二甲氧基-烟酰胺(300mg, 1.52mmol)、N-(4-甲酰基-2,6-二甲基苄基)-乙酰胺(342mg, 1.67mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(5mL)中的溶液中加入亚硫酸氢钠(58.5wt%, 300mg, 1.68mmol)和对甲苯磺酸一水合物(60mg, 0.32mmol)。反应混合物在150℃氮气下搅拌17小时,然后冷却至室温。减压蒸去溶剂至干。加水(50mL),并用二氯甲烷萃取。有机相用无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂,粗品化合物用柱色谱纯化(硅胶230-400目;用5%甲醇在二氯甲烷中的溶液作为洗脱剂)得到白色固体状的标题化合物。收率:78mg(13%)。

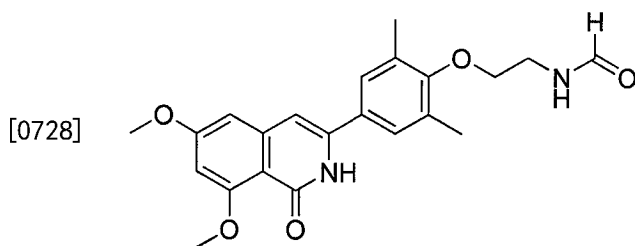
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 7.79 (s, 2H) , 6.40 (s, 1H) , 4.46 (s, 2H) , 4.05 (s, 3H) , 3.98 (s, 3H) , 2.46 (s, 6H) , 1.95 (s, 3H) 。MS (ES^+) m/z : 383.13 ($\text{M}+1$) 。

[0724] 实施例40: 2-[3,5-二甲基-4-[2-(2,2,2-三氟-乙基氨基)-乙氧基]-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0726] 将2-[4-(2-溴-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮 (500mg, 1.15mmol) 和2,2,2-三氟乙胺 (1.14g, 11.53mmol) 和TEA (5mL) 在DMF:THF (10:5mL) 中的溶液在40℃下加热24小时。然后,加水 (100mL),产物用乙酸乙酯 (2×250mL) 萃取。合并的有机层用水、然后用盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥,并蒸发,得到粗品。将粗品用Simpliflash系统纯化,使用2%甲醇在二氯甲烷中的溶液作为洗脱剂,得到白色固体状的标题化合物。收率: 81mg (15%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.44 (s, 1H) , 7.69 (s, 2H) , 6.83 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) , 6.46 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) , 3.97 (s, 3H) , 3.93 (s, 3H) , 3.91 (s, br, 2H) , 3.33 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H) , 3.14 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 2H) , 2.37 (s, 6H) 。MS (ES) m/z : 450.07 ($\text{M}-1$) (100%) 。

[0727] 实施例41: N-[2-[4-(6,8-二甲氧基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙基]-甲酰胺的制备



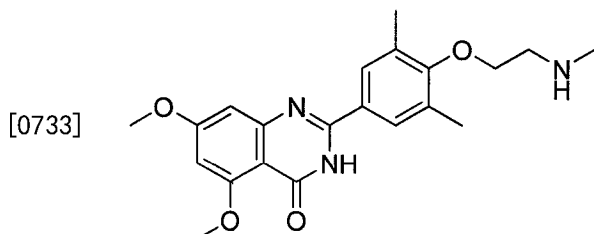
[0729] 向3-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-6,8-二甲氧基-2H-异喹啉-1-酮 (0.80g, 2.16mmol)、异吲哚-1,3-二酮 (0.35g, 2.38mmol) 和三苯基膦 (0.85g, 3.25mmol) 在THF (30mL) 中的混悬液中加入偶氮二甲酸二乙酯 (0.56g, 3.25mmol), 室温下搅拌反应混合物16小时。真空蒸发溶剂,残留物用醚洗涤,得到类白色固体状的2-[2-[4-(6,8-二甲氧基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙基]-异吲哚-1,3-二酮。收率: 1.11g (粗品) 。

[0730] 将胍水合物 (0.29mL, 6.07mmol) 加至2-[2-[4-(6,8-二甲氧基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙基]-异吲哚-1,3-二酮 (1.01g, 2.03mmol) 在乙醇 (20mL) 中的溶液中。将反应混合物70℃下加热5小时。除去溶剂,残留物用Simpliflash系统纯化,使用5%7N氨在甲醇与二氯甲烷中作为洗脱剂,得到白色固体状的3-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-6,8-二甲氧基-2H-异喹啉-1-酮。收率: 0.59g (80.2%) 。

[0731] 向3-[4-(2-氨基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-6,8-二甲氧基-2H-异喹啉-1-酮 (0.30g, 0.8mmol) 在甲酸 (20mL) 中的溶液中,加热回流72小时。将反应混合物冷却至室温,减压除去溶剂。加水至残留物中,并用固体 NaHCO_3 中和。产物用二氯甲烷 (2×200mL) 萃取。

用水、然后盐水洗涤合并的有机层, Na_2SO_4 干燥, 蒸发得到粗品。粗品用 Simpliflash 系统纯化, 使用 5% 7N 氨在甲醇与二氯甲烷中作为洗脱剂, 得到白色固体状的标题化合物。收率: 97mg (30%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.70 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.67 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.45 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.48 (m, 3H), 2.25 (s, 6H)。MS (ES) m/z : 397.11 ($M+1$) (100%)。

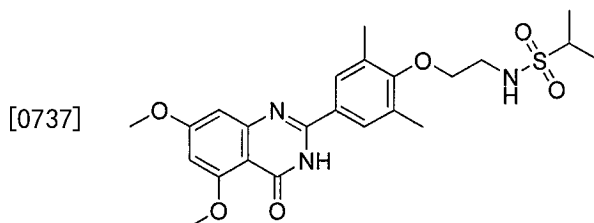
[0732] 实施例42: 2-(3,5-二甲基-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0734] 室温下向 2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮 (2.00g, 5.40mmol) 和 Et_3N (0.977mL, 7.02mmol) 在 CH_2Cl_2 (27.0mL) 中的混合物中缓慢加入 MsCl (0.543mL, 7.02mmol)。1 天后, 再加入 Et_3N (0.977mL, 7.02mmol) 和 MsCl (0.543mL, 7.02mmol), 混合物搅拌 2 小时, 然后用 EtOAc (300mL) 稀释, 并用 10% 枸橼酸水溶液 (3 $\times$ 75mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (75mL) 和盐水 (75mL) 洗涤。滤过收集不溶的白色固体得到 2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基)乙基甲磺酸盐 (0.890g, 37%)。

[0735] 将化合物 2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基-苯氧基)乙基甲磺酸盐 (0.200g, 0.446mmol) 和 33% CH_3NH_2 在 EtOH (5.00mL) 中的溶液的混合物回流加热过夜。减压除去溶剂, 残留物在硅胶上纯化 (12g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$), 产物从 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 中冷冻干燥得到淡黄色固体状的标题化合物 (0.0968g, 57%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.90 (s, 2H), 6.73 (d, $J=2.29\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=2.29\text{Hz}$, 1H), 3.94-3.80 (m, 8H), 2.98 (t, $J=5.46\text{Hz}$, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 8H)。MS (APCI) m/z 384 [$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}$] $^+$ 。

[0736] 实施例43: N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)丙-2-磺酰胺的制备

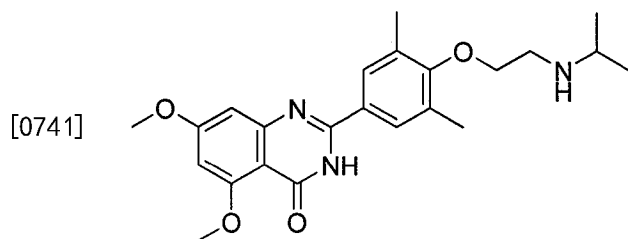


[0738] 将 3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛 (0.600g, 4.00mmol)、N-(2-溴乙基)-邻苯二甲酰亚胺 (1.22g, 4.80mmol)、 K_2CO_3 (0.829g, 6.00mmol)、 NaI (3.00g, 20.0mmol) 在 DMF (40.0mL) 中的混合物在 80℃ 下加热 2.5 小时。将反应冷却至室温, 用 EtOAc (200mL) 稀释, 用 1M NaOH (2 $\times$ 100mL)、1M HCl (2 $\times$ 100mL)、盐水 (75mL) 洗涤, 硫酸钠干燥, 滤过, 并真空浓缩。残留物硅胶色谱 (40g, 己烷/ EtOAc) 处理得到黄色固体状的预期的醚 (0.300g, 23%)。该醚 (0.293g, 0.907mmol)、2-氨基-4,6-二甲氧基苯甲酰胺 (0.178g, 0.907mmol)、 NaHSO_3 (94%, 0.100g, 0.907mmol) 和 $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.0173g, 0.0907mmol) 在 DMA (11.3mL) 中的混合物回流搅拌 1.5

小时,然后冷却至室温。混合物EtOAc (250mL) 稀释,用饱和氯化铵水溶液 (3×75mL)、然后盐水 (75mL) 洗涤,硫酸钠干燥,滤过,并真空浓缩。残留物在硅胶上进行色谱分离 (40g, CH₂Cl₂/CH₃OH) 得到淡黄色固体状的预期产物 (0.075g, 17%)。以上化合物 (0.213g, 0.426mmol) 与 2M 甲胺在 THF (25.0mL) 中的混合物室温搅拌 17 小时。减压除去挥发性物质,分离出白色固体状的 2-(4-(2-氨基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮 (0.036g, 23%)。

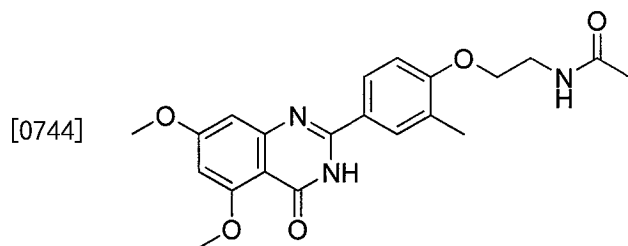
[0739] 将 2-(4-(2-氨基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮 (0.125g, 0.338mmol)、2-丙基磺酰氯 (0.040mL, 0.36mmol) 和 DBU (0.100mL, 0.67mmol) 在 THF (2.5mL) 中的混合物在 60℃ 下搅拌 18 小时。然后,将混合物冷却至室温,并用硅胶色谱纯化,用 92:7:1 CHCl₃/MeOH/浓 NH₄OH 洗脱。混合物进一步用反相 HPLC 纯化,用 10% 至 90% CH₃CN 在加 0.1% TFA 的 H₂O 的溶液中洗脱,得到所需的产物。将产物从 CH₃CN/H₂O 中冷冻干燥得到白色固体状的标题化合物 (0.080g, 50%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11.85 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.33 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.52 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82-3.86 (m, 5H), 3.21-3.39 (m, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.26 (d, J=6.8Hz, 6H)。APCI MS m/z 476 [M+H]⁺。

[0740] 实施例 44: 2-(4-(2-(异丙基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0742] 将 2-(4-(2-氨基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮 (0.200g, 0.54mmol) 在 EtOH (10mL) 和 丙酮 (0.198mL, 2.71mmol) 中的溶液用 PtO₂ (0.050g) 处理。反应混合物在 1 个大气压的氢气下搅拌 48 小时。然后,混合物通过硅藻土过滤,用乙醇洗涤,浓缩,并用硅胶色谱纯化,得到标题化合物 (0.155g, 70%)。产物用反相 HPLC 进一步纯化,用 10% 至 90% CH₃CN 在加 0.1% TFA 的 H₂O 中的溶液洗脱,得到白色固体状的标题化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 7.90 (s, 2H), 6.74 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.52 (s, J=2.3Hz, 1H), 3.83-3.89 (m, 8H), 2.89 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.01 (d, J=6.2Hz, 6H); APCI MS m/z 412 [M+H]⁺。

[0743] 实施例 45: N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2-甲基苯氧基)乙基)乙酰胺的制备

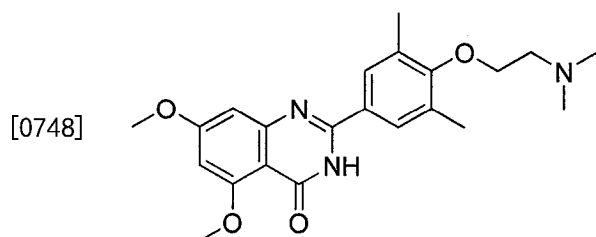


[0745] 2-(4-(2-氨基乙氧基)-3-甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮按照从 3-甲

基-4-羟基苯甲醛制备2-(4-(2-氨基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮的方法合成(见实施例43)。

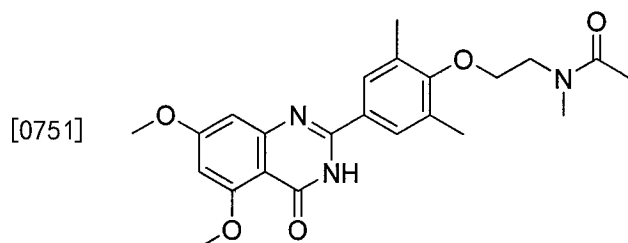
[0746] 2-(4-(2-氨基乙氧基)-3-甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(0.12g, 0.33mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的混悬液用Et₃N(0.05mL, 0.41mmol)和乙酰氯(0.026mL, 0.37mmol)处理,混合物在室温下搅拌3小时。然后,将混合物真空浓缩,残留物用硅胶快速色谱纯化,用97:3在90:10的CH₂Cl₂/MeOH在92:7:1CHCl₃/MeOH/浓NH₄OH中洗脱得到粗品。在反相C₁₈柱上进一步纯化,用10%至90%CH₃CN在加0.05%TFA的H₂O的溶液中洗脱,得到白色固体状的标题化合物(0.080g, 61%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.65(s, 1H), 7.93-8.18(m, 3H), 7.05(d, J=8.4Hz, 1H), 6.71(d, J=2.3Hz, 1H), 6.50(d, J=2.3Hz, 1H), 4.07(t, J=5.6Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.35-3.52(m, 2H), 2.23(s, 3H), 1.83(s, 3H)。APCIMS m/z 398 [M+H]⁺。

[0747] 实施例46:2-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0749] 向2-(4-(2-氨基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(0.150g, 0.41mmol)在MeOH(16mL)和CH₂Cl₂(5mL)中的溶液中加入37%甲醛水溶液(0.300mL, 4.0mmol),混合物搅拌1小时。然后,加入NaBH₄(0.078g, 2.05mmol),反应室温下搅拌16小时。再加入37%甲醛水溶液(1.0mL),此时,再加入NaBH₄(0.100g, 2.63mmol),搅拌1小时。将反应混合物浓缩,再溶于CH₂Cl₂,用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),滤过,并浓缩。残留物用硅胶色谱纯化,用9:1的CH₂Cl₂/MeOH至92:7:1的CHCl₃/MeOH/浓NH₄OH水溶液洗脱。残留物用反相HPLC进一步纯化,用10%至90%CH₃CN在加0.1%TFA的H₂O的溶液中洗脱得到白色固体状的标题化合物(0.070g, 43%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.70(br s, 1H), 7.90(s, 2H), 6.74(d, J=2.3Hz, 1H), 6.52(d, J=2.3Hz, 1H), 3.84-3.89(m, 8H), 2.64(t, J=5.8Hz, 2H), 2.30(s, 6H), 2.24(s, 6H)。APCI MS m/z 398 [M+H]⁺。

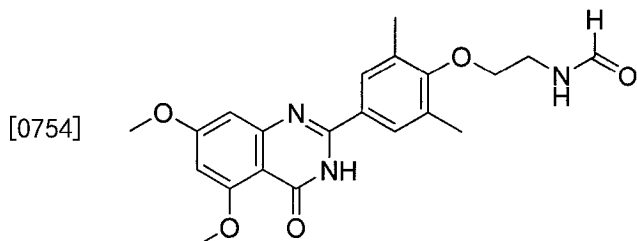
[0750] 实施例47:N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)-N-甲基乙酰胺的制备



[0752] 向2-(3,5-二甲基-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(0.110g, 0.287mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中加入Et₃N(0.080mL, 0.574mmol),接着加入乙酰氯(0.022mL, 0.315mmol)。混合物室温氮气下搅拌10分钟,浓缩,硅胶色谱纯化,用9:

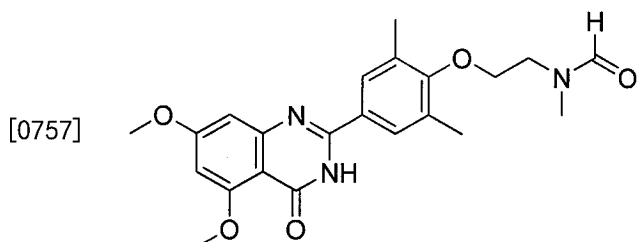
1CH₂Cl₂/MeOH洗脱,之后用反相HPLC纯化,用10%至90%CH₃CN在加0.1%TFA的H₂O的溶液洗脱,得到白色固体状的标题化合物(0.078g,64%)。¹H NMR(酰胺旋转异构体的混合物,300MHz,DMSO-d₆: δ 11.85(s,1H),7.90(d,J=2.7Hz,2H),6.74(d,J=2.2Hz,1H),6.52(d,J=2.2Hz,1H),3.84-3.95(m,8H),3.65-3.74(m,2H),3.12(s,1.5H),2.92(s,1.5H),2.27(d,J=1.1Hz,6H),2.11(s,1.5H),2.03(s,1.5H)。APCI MS m/z 424 [M-H]⁻。

[0753] 实施例48:N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)甲酰胺的制备



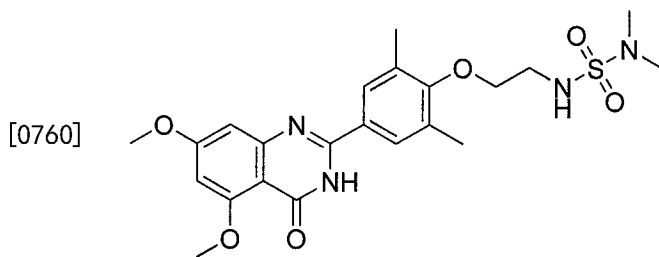
[0755] 将2-(4-(2-氨基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(0.086g,0.23mmol)在乙醇(10mL)和甲酸甲酯(0.028mL,0.46mmol)中的溶液室温搅拌5小时。此时,再加入甲酸甲酯(5mL,80.6mmol),混合物回流加热4天。将混合物浓缩,并用硅胶色谱纯化,用92:7:1的CHCl₃/MeOH/浓NH₄OH洗脱。将产物从CH₃CN/H₂O冷冻干燥,得到白色固体状的标题化合物(0.065g,71%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆: δ 11.84(s,1H),8.29-8.37(m,1H),8.11(d,J=1.3Hz,1H),7.90(s,2H),6.74(d,J=2.3Hz,1H),6.52(d,J=2.3Hz,1H),3.89(s,3H),3.79-3.84(m,5H),3.47-3.53(m,2H),2.29(s,6H)。APCI MS m/z 396 [M-H]⁻。

[0756] 实施例49:N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)-N-甲基甲酰胺的制备



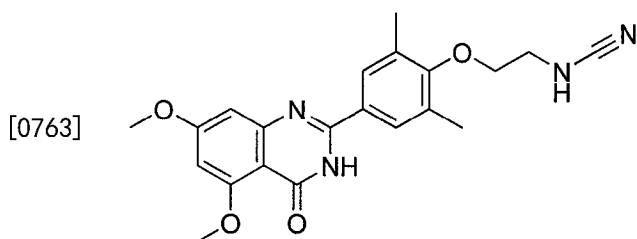
[0758] 向2-(3,5-二甲基-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(0.080g,0.21mmol)在EtOH(15mL)中的溶液中加入甲酸甲酯(5mL)。将混合物回流加热24小时,浓缩,用硅胶色谱纯化,用9:1的CH₂Cl₂/MeOH洗脱,得到白色固体状的标题化合物(0.080g,93%)。¹H NMR(酰胺旋转异构体的混合物,300MHz,DMSO-d₆: δ 11.85(s,1H),8.12(d,J=1.9Hz,1H),7.90(s,2H),6.74(d,J=2.2Hz,1H),6.52(d,J=2.2Hz,1H),3.88-3.93(m,5H),3.84(s,3H),3.62-3.68(m,2H),3.08(s,0.5H),2.88(s,0.5H),2.25-2.35(m,6H);APCI MS m/z 410 [M-H]⁻。

[0759] 实施例50:N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)二甲基氨基-N-磺酰胺的制备



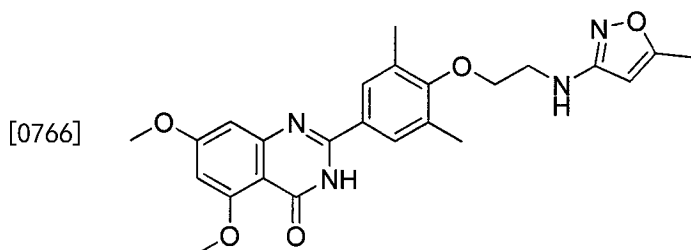
[0761] 将2-(4-(2-氨基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(0.150g, 0.41mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液先用Et₃N(0.083g, 0.82mmol)、然后用二甲基氨磺酰氯(0.065g, 0.45mmol)处理,反应混合物室温氮气下搅拌1小时。然后,加入DBU并在室温下持续搅拌1小时。然后,将反应混合物回流加热18小时,再加入二甲基氨磺酰氯(0.150mL),回流加热再持续2小时。将反应混合物冷却,并用硅胶快速色谱纯化,用100%CH₂Cl₂至100%(92:7:1CHCl₃/MeOH/浓NH₄OH)洗脱。得到的固体用反相HPLC进一步纯化,用10%至90%CH₃CN在加0.1%TFA的H₂O的溶液中洗脱。然后将固体用CH₃CN研细,得到白色固体状的标题化合物。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ9.20(s, 1H), 7.69(s, 2H), 6.82(d, J=2.3Hz, 1H), 6.5(d, J=2.3Hz, 1H), 4.72-4.80(m, 1H), 3.93-3.98(m, 8H), 3.46-3.56(m, 2H), 2.87(s, 6H), 2.38(s, 6H); ESI MS m/z 477 [M+H]⁺。

[0762] 实施例51:N-(2-(4-(5,7-二甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2,6-二甲基苯氧基)乙基)氰胺的制备



[0764] 向2-(4-(2-氨基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(0.150g, 0.41mmol)在MeOH(15mL)中的溶液中加入BrCN(0.043g, 0.41mmol)和NaHCO₃(0.044g, 0.52mmol)。将反应在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩。硅胶快速色谱纯化,用2%至10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱,得到白色固体状的标题化合物(0.120g, 74%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ11.85(s, 1H), 7.82-7.92(m, 2H), 7.03-7.14(m, 1H), 6.72(d, J=1.4Hz, 1H), 6.59(d, J=1.4Hz, 1H), 3.81-3.93(m, 8H), 3.15-3.29(m, 2H), 2.28(s, 6H)。APCI MS m/z 395 [M+H]⁺。

[0765] 实施例52:2-(3,5-二甲基-4-(2-(5-甲基异噁唑-3-基氨基)乙氧基)苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0767] 向5-甲基异噁唑-3-胺(1.0g, 10.2mmol)在CH₂Cl₂中的溶液中加入Et₃N(1.03g, 10.2mmol)和溴乙酰氯(1.60g, 10.2mmol)。混合物在室温下搅拌1小时,用水(100mL)、之后

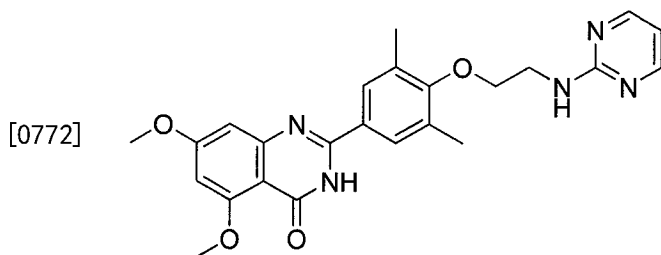
盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),滤过,浓缩,得到白色固体状的2-溴-N-(5-甲基异噁唑-3-基)乙酰胺(1.2g,55%)。

[0768] 氮气下向2-溴-N-(5-甲基异噁唑-3-基)乙酰胺(0.223g,1.0mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入1.0M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (3.0mL,3.0mmol)。反应混合物室温下搅拌18小时,用1M NaOH终止反应,用乙酸乙酯(2×100mL)萃取,无水 Na_2SO_4 干燥,滤过,浓缩。残留物用硅胶快速色谱纯化,用1:1乙酸乙酯/己烷至100%乙酸乙酯洗脱,得到白色固体状的N-(2-溴乙基)-5-甲基异噁唑-3-胺(0.061g,30%)。

[0769] 向4-羟基-3,5-二甲基苯甲醛(0.036g,0.24mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (0.050g,0.36mmol),混合物室温氮气下搅拌30分钟。此时,加入N-(2-溴乙基)-5-甲基异噁唑-3-胺(0.060g,0.29mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液,反应混合物回流加热2小时。将混合物浓缩并用硅胶快速色谱纯化,用1:1乙酸乙酯/庚烷至100%乙酸乙酯洗脱,得到3,5-二甲基-4-(2-(5-甲基异噁唑-3-基氨基)乙氧基)苯甲醛(0.028g,26%)。

[0770] 3,5-二甲基-4-(2-(5-甲基异噁唑-3-基氨基)乙氧基)苯甲醛(0.121g,0.44mmol)、2-氨基-4,6-二甲氧基苯甲酰胺(0.087g,0.44mmol)、 NaHSO_3 (0.050g,0.48mmol)和p-TsOH(0.008g,0.044mmol)在DMA(3mL)中的混合物在155℃氮气下加热9小时。然后,将反应混合物冷却,用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,滤过,浓缩。残留物用硅胶快速色谱纯化,用100% CH_2Cl_2 至100%92:7:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{浓NH}_4\text{OH}$ 洗脱得到标题化合物(0.129g,65%)。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6): δ 11.99(s,1H),7.99(s,2H),6.77(d, $J=2.3\text{Hz}$,1H),6.55(d, $J=2.3\text{Hz}$,1H),5.29(s,1H),4.70-4.72(m,1H),3.90(s,3H),3.85(s,3H),3.55-3.61(m,4H),2.22(s,6H),2.21(s,3H)。APCI MSm/z451 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

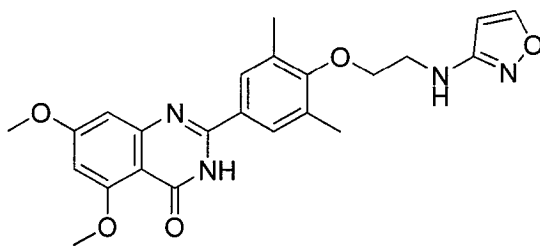
[0771] 实施例53:2-(3,5-二甲基-4-(2-(嘧啶-2-基氨基)乙氧基)苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0773] 向2-(4-(2-氨基乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(0.145g,0.40mmol)在叔丁醇(10mL)中的溶液中加入 Et_3N (0.06mL,0.47mmol)和2-氯嘧啶(0.045g,0.40mmol)。搅拌反应并在回流温度下加热过夜,然后真空浓缩。硅胶快速色谱纯化,用95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 洗脱,得到白色固体状的标题化合物(0.038g,21%)。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6): δ 8.29(d, $J=4.7\text{Hz}$,2H),7.87(s,2H),7.31(t, $J=6.1\text{Hz}$,1H),6.72(d, $J=2.3\text{Hz}$,1H),6.58(t, $J=4.7\text{Hz}$,1H),6.51(s,1H),3.95(t, $J=5.9\text{Hz}$,1H),3.88(s,3H),3.84(s,3H),3.65-3.71(m,2H),2.25(s,6H)。ESI MSm/z448 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0774] 实施例54:2-(4-(2-(异噁唑-3-基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮的制备

[0775]



[0776] 0℃氮气下向异噁唑-3-胺(2.28g, 27.1mmol)在CH₂Cl₂中的溶液中加入Et₃N(2.74g, 27.1mmol),接着加入溴乙酰氯(4.26g, 27.1mmol)。将混合物温热至室温,搅拌2小时,依次用水(200mL)和盐水(200mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),滤过,并浓缩,得到棕褐色固体状的2-溴-N-(异噁唑-3-基)乙酰胺(4.5g, 81%)。

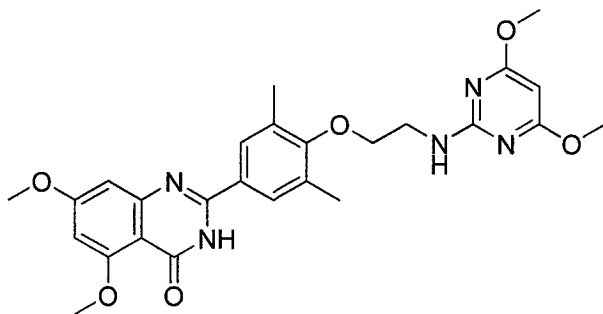
[0777] 氮气下向2-溴-N-(异噁唑-3-基)乙酰胺(1.0g, 4.9mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入1.0M BH₃·THF(14.6mL, 14.6mmol)。混合物室温下搅拌3.5小时,然后再加入一份BH₃·THF(5.0mL, 5.0mmol)。室温再搅拌15小时后,反应用1M NaOH终止,用乙酸乙酯(2×150mL)萃取,干燥(Na₂SO₄),滤过,并浓缩。残留物用硅胶快速色谱纯化,用1:1乙酸乙酯/庚烷至100%乙酸乙酯洗脱,得到N-(2-溴乙基)异噁唑-3-胺(0.133g, 14%)。

[0778] 向4-羟基-3,5-二甲基苯甲醛(0.471g, 3.14mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入K₂CO₃(0.650g, 4.71mmol)。反应混合物室温氮气下搅拌30分钟。然后,加入在DMF(10mL)中的N-(2-溴乙基)异噁唑-3-胺(0.600g, 3.14mmol)。混合物回流加热3小时,浓缩,并用硅胶快速色谱纯化,用30%乙酸乙酯/庚烷至100%乙酸乙酯洗脱,得到白色固体状的4-(2-(异噁唑-3-基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯甲醛(0.260g, 32%)。

[0779] 将4-(2-(异噁唑-3-基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯甲醛(0.253g, 0.97mmol)、2-氨基-4,6-二甲氧基苯甲酰胺(0.190g, 0.97mmol)、NaHSO₃(0.111g, 1.07mmol)和p-TsOH(0.018g, 0.097mmol)在DMA(10mL)中的混合物在150℃氮气下搅拌44小时。然后,将反应混合物浓缩,用乙酸乙酯(200mL)稀释,并用水(150mL)、之后盐水(150mL)洗涤,无水Na₂SO₄干燥,滤过,并浓缩。残留物用硅胶快速色谱纯化,用100%CH₂Cl₂至100%92:7:1CHCl₃/MeOH/浓NH₄OH洗脱,得到标题化合物(0.150g, 35%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ11.82(s, 1H), 8.39(d, J=1.7Hz, 1H), 7.89(s, 2H), 6.73(d, J=2.2Hz, 1H), 6.51(d, J=2.2Hz, 1H), 6.44(t, J=6.1Hz, 1H), 6.02(d, J=1.7Hz, 1H), 3.94(t, J=5.5Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.46-3.51(m, 2H), 2.27(s, 6H)。APCI MS m/z 437 [M+H]⁺。

[0780] 实施例55: 2-(4-(2-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮的制备

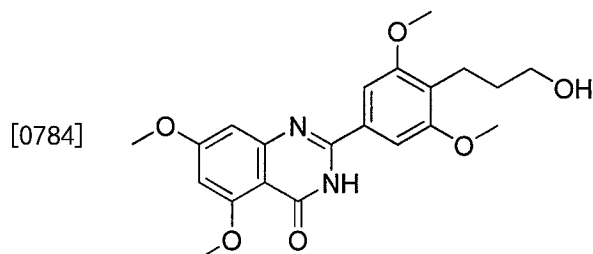
[0781]



[0782] 按照以上实施例51所描述的方法,从2-氯-4,6-二甲氧基嘧啶(0.071g, 0.40mmol)制备标题化合物,收率35%。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ11.82(s, 1H), 7.88(s, 2H), 7.22(t,

$J=6.1\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.90–4.02 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.59–3.72 (m, 2H), 2.27 (s, 6H)。APCI MS m/z 506 $[M-H]^-$ 。

[0783] 实施例56: 2-[4-(3-羟基-丙基)-3,5-二甲氧基苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0785] 在0℃下向搅拌的4-羟基-3,5-二甲氧基苯甲醛 (5.87g, 32.2mmol) 在 CH_2Cl_2 (50mL) 和吡啶 (8.6mL) 中的溶液中, 加入三氟甲磺酸酐 (10.0g, 35.4mmol)。加完后, 搅拌在室温下持续16小时。反应混合物用乙酸乙酯 (150mL) 稀释, 并用水 ($3 \times 100\text{mL}$) 洗涤。分离的有机相用无水硫酸钠干燥, 滤过, 浓缩。粗品三氟甲磺酸4-甲酰基-2,6-二甲氧基苯基酯未进一步纯化用于下一步。收率: 10.0g (98.9%)。

[0786] 室温氮气下向搅拌的三氟甲磺酸4-甲酰基-2,6-二甲氧基苯基酯 (8.00g, 25.4mmol) 在无水DMF (80mL) 中的溶液中依次加入三乙胺 (5.14g, 50.8mmol)、丙烯酸甲酯 (21.9g, 254.0mmol)、1,3-双-(二苯基膦)-丙烷 (0.84g, 2.03mmol) 和醋酸钯 (0.40g, 1.77mmol)。反应混合物在115℃下搅拌16小时。减压除去DMF, 并将残留物吸收在乙酸乙酯 (200mL) 中, 用1N HCl溶液 ($2 \times 50\text{mL}$) 和饱和碳酸氢钠溶液 (100mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 滤过, 浓缩。残留物用柱色谱纯化 (硅胶230–400目; 用己烷/乙酸乙酯=3:1洗脱) 得到3-(4-甲酰基-2,6-二甲氧基苯基)-丙烯酸甲酯。收率: 4.0g (62%)。

[0787] 向3-(4-甲酰基-2,6-二甲氧基苯基)-丙烯酸甲酯 (5.00g, 20.0mmol) 在甲醇 (80mL) 中的溶液中, 加入1.5N氢氧化钠 (45mL)。混悬液室温下搅拌16小时。蒸出甲醇, 并加入醋酸 (4.0mL)。水层用二氯甲烷 (200mL) 萃取, 然后用2N HCl酸化至pH3。滤出固体并用冷水洗涤 (100mL) 得到黄色固体状的3-(4-甲酰基-2,6-二甲氧基苯基)-丙烯酸。收率: 4.20g (89%)。

[0788] 向3-(4-甲酰基-2,6-二甲氧基苯基)-丙烯酸 (4.20g, 17.7mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (3.5mL) 在乙醇 (80mL) 中的溶液中加入Pd/C (400mg, 10wt%)。混悬液在1巴的氢气压力下剧烈搅拌16小时。将混合物用硅藻土垫滤过并将滤液蒸发。残留物倾至冷却的1N HCl (200mL) 中, 滤出固体, 并用冷水 (100mL) 再次洗涤得到白色固体状的3-(4-甲酰基-2,6-二甲氧基苯基)-丙酸和3-(4-羟基甲基-2,6-二甲氧基苯基)-丙酸的混合物。收率: 3.30g。

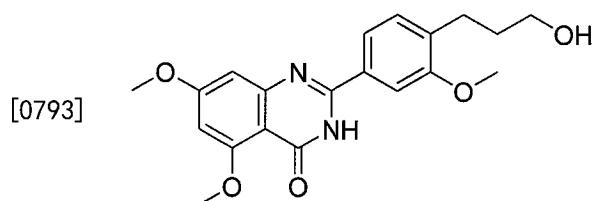
[0789] 向 LiAlH_4 (1.00g, 26.3mmol) 在无水THF (40mL) 中的混悬液中滴加3-(4-甲酰基-2,6-二甲氧基苯基)-丙酸和3-(4-羟基甲基-2,6-二甲氧基苯基)-丙酸 (3.30g, 13.8mmol) 混合物的溶液。加完后, 反应混合物回流搅拌2小时。混悬液用THF (20mL) 稀释, 并再加一份 LiAlH_4 (0.60g, 15.8mmol)。混合物再回流1小时。反应冷却至室温, 仔细用饱和 NH_4Cl 溶液 (8mL) 终止反应, 用2N HCl酸化至pH 1–2, 并用乙酸乙酯 (200mL) 萃取。有机相用硫酸钠干燥, 滤过并浓缩得到无色结晶固体状的3-(4-羟基甲基-2,6-二甲氧基苯基)-丙-1-醇。收

率:3.08g (98.7%)。

[0790] 向3-(4-羟基甲基-2,6-二甲氧基苯基)-丙-1-醇(3.08g,13.6mmol)在乙醇(50mL)中的溶液中加入活化的MnO₂(4.15g,47.6mmol),得到的混悬液回流搅拌16小时。反应混合物用硅藻土垫滤过,将滤液浓缩。残留物用柱色谱纯化(硅胶230-400目;用2:1庚烷和乙酸乙酯洗脱)得到4-(3-羟基-丙基)-3,5-二甲氧基苯甲醛。收率:1.10g (36%)。

[0791] 向2-氨基-4,6-二甲氧基-苯甲酰胺(0.35g,1.78mmol)和4-(3-羟基-丙基)-3,5-二甲基苯甲醛(0.40g,1.78mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(8mL)中的溶液中加入NaHSO₃(0.35g,1.96mmol)和p-TSA(34mg,0.18mmol),反应混合物在115-120℃下加入5小时,然后冷却至室温。减压除去N,N-二甲基乙酰胺。残留物用水(50mL)稀释,加入碳酸氢钠溶液将pH调至7。收集固体,用醚洗涤并与甲醇(30mL)再次混合,搅拌1小时,滤过,真空干燥得到白色固体状的标题化合物。收率:0.25g (35%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 11.13(s,1H),7.30(s,2H),6.86(d,J=2.4Hz,1H),6.47(d,J=2.4Hz,1H),3.98(s,6H),3.95(s,3H),3.94(s,3H),3.52(m,2H),2.86(t,J=6.6Hz,2H),2.27(t,J=6.6Hz,1H),1.81(m,2H)。MS(ES⁺)m/z:401.49(M+1)。

[0792] 实施例57:2-[4-(3-羟基-丙基)-3-甲氧基-苯基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0794] 在0℃向4-羟基-3-甲氧基-苯甲醛(5.00g,32.8mmol)在CH₂Cl₂(50mL)和吡啶(8mL)中的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸酐。加完后,室温下搅拌持续16小时,反应混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,并用水(3×100mL)和盐水(100mL)洗涤。分离的有机层用无水硫酸钠干燥,滤过,浓缩。粗品用柱色谱纯化(硅胶230-400目;20%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱剂)得到三氟甲磺酸4-甲酰基-2-甲氧基-苯基酯。收率:8.00g, (85%)。

[0795] 室温氮气下向三氟甲磺酸4-甲酰基-2-甲氧基-苯基酯(5.00g,17.5mmol)在无水DMF(75mL)中的搅拌溶液中依次加入三乙胺(3.50g,34.5mmol)、丙烯酸乙酯(17.50g,174.7mmol)、1,3-双-(二苯基膦)-丙烷(0.40g,0.96mmol)和醋酸钯(II)(0.20g,0.87mmol)。反应混合物在100℃下搅拌5小时。减压除去DMF,将残留物吸收至乙酸乙酯(200mL)中,用1N HCl溶液(2×50mL)、饱和碳酸氢钠溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机相用硫酸钠干燥,滤过,浓缩。残留物用柱色谱(硅胶230-400目;20%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱剂)得到褐色固体状的3-(4-甲酰基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯。收率:3.00g (73%)。

[0796] 向3-(4-甲酰基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯(3.00g,13.6mmol)和N,N-二异丙基乙胺(3.0mL)在乙醇(100mL)中的溶液中加入Pd/C(10wt%,400mg)。混悬液在25psi压力下氢化5小时。混合物通过硅藻土滤垫滤过,蒸发滤液。残留物倾至冷的1N HCl(200mL)中,滤出固体,并用冷水(100mL)再次洗涤得到褐色固体状的3-(4-羟基甲基-2-甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯。收率:2.80g (93%)。

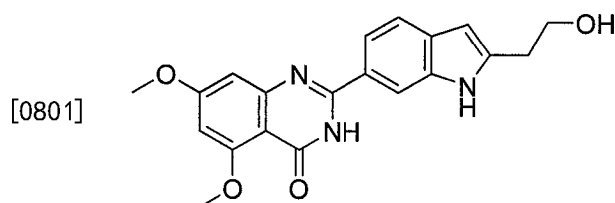
[0797] 向LiAlH₄(0.51g,26.3mmol)在无水THF(100mL)中的混悬液中滴加3-(4-羟基甲

基-2-甲氧基-苯基)-丙酸乙酯 (2.5g, 11.1mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液。加完后, 将反应混合物回流搅拌 3 小时。然后, 将反应冷却至室温, 小心地用饱和 NH_4Cl 水溶液 (8mL) 终止反应, 用 2N HCl 酸化至 pH 约 1-2, 用乙酸乙酯 (200mL) 萃取。有机相用硫酸钠干燥, 滤过, 浓缩, 得到无色结晶固体状的 3-(4-羟基甲基-2-甲氧基-苯基)-丙-1-醇。收率: 1.80g (90%)。

[0798] 向 3-(4-羟基甲基-2-甲氧基-苯基)-丙-1-醇 (1.8g, 9.1mmol) 在乙醇 (50mL) 中的溶液中加入活化的 MnO_2 (2.79g, 32.0mmol), 将得到的混悬液回流搅拌 16 小时。反应混合物通过硅藻土滤垫滤过, 并将滤液浓缩。残留物用柱色谱纯化 (硅胶 230-400 目; 2:1 己烷和乙酸乙酯作为洗脱剂) 得到 4-(3-羟基-丙基)-3-甲氧基-苯甲醛。收率: 1.2g (67%)。

[0799] 向 2-氨基-4,6-二甲氧基-苯甲酰胺 (0.48g, 2.44mmol) 和 4-(3-羟基-丙基)-3-甲氧基-苯甲醛 (0.40g, 2.05mmol) 在 N,N -二甲基乙酰胺 (10mL) 中的溶液中加入 NaHSO_3 (58.5wt%, 0.40g, 2.25mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (78mg, 0.41mmol), 反应混合物在 115 $^\circ\text{C}$ 下加热 15 小时, 然后冷却至室温。减压除去溶剂。残留物用水 (50mL) 稀释, 加入碳酸氢钠溶液将 pH 调节至约 7。滤出固体并用水洗涤。粗品化合物通过柱色谱纯化 (硅胶 230-400 目; 5% 甲醇在二氯甲烷中的溶液作为洗脱剂) 得到类白色固体状的标题化合物。收率: 0.35g (46%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.02 (s, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.28 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 4.48 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.44 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.65 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H)。MS (ES^+) m/z : 371.51 ($M+1$)。

[0800] 实施例 58: 2-[2-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-6-基]-5,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮的制备



[0802] 向甲基-3-氨基-4-吡啶苯甲酸酯 (2.00g, 7.22mmol) 在 5:1 DMF-三乙胺 (30mL) 混合物中的脱气溶液中加入 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.25g, 0.36mmol) 和碘化亚铜(I) (0.41g, 2.16mmol), 将混合物再次脱气。氮气下在 45 分钟的时间里滴加脱气的 2-(3-丁炔氧基) 四氢-2H-吡喃 (1.7mL, 10.83mmol) 在 5:1 DMF-三乙胺 (12mL) 混合物中的脱气溶液。加完后很快地 TLC 显示反应完全。将反应混合物冷却至室温, 减压除去溶剂, 残留物用水 (75mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (3 $\times$ 50mL) 萃取。有机相用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 无水 MgSO_4 干燥。蒸出溶剂, 粗品化合物用柱色谱纯化 (硅胶 230-400 目; 2:1 己烷和乙酸乙酯作为洗脱剂) 得到棕色固体状的 3-氨基-4-[4-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁-1-炔基] 苯甲酸甲酯。收率: 1.70g (78%)。

[0803] 0 $^\circ\text{C}$ 氮气下向 3-氨基-4-[4-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁-1-炔基] 苯甲酸甲酯 (1.68g, 5.55mmol) 在无水吡啶 (5mL) 中的搅拌溶液中加入乙酰氯 (0.43mL, 6.11mmol)。在 0 $^\circ\text{C}$ 下持续搅拌。30 分钟后, TLC 显示反应完全。减压除去吡啶, 残留物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释。得到的混合物用 2N HCl (20mL)、水 (2 $\times$ 15mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。无水 MgSO_4 干燥后, 除去溶剂得到褐色固体状的 3-乙酰基氨基-4-[4-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁-1-炔基] 苯甲酸甲酯。收率: 1.67g (87%)。粗品未进一步纯化用于下一步。

[0804] 室温下将四丁基氟化铵 (9.67mL, 9.67mmol) 在 THF 中的 1.0M 溶液加至 3-乙酰基氨

基-4-[4-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁-1-炔基]苯甲酸甲酯(1.67g,4.83mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中。将得到的红色-棕色溶液回流加热2小时,然后冷却至室温。减压除去溶剂,将残留物吸收至水中(50mL),用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。有机相用水(25mL)、盐水(50mL)洗涤,无水MgSO₄干燥。蒸出溶剂,并将粗品用柱色谱纯化(硅胶230-400目;二氯甲烷作为洗脱剂)得到浅棕色固体状的2-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)乙基]-1H-吡啶-6-甲酸甲酯。收率:1.27g(87%)。

[0805] 在-30℃至-20℃氮气下在15分钟的时间里向氢化铝锂(0.32g,8.37mmol)在无水THF(20mL)的混悬液中滴加2-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)乙基]-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(1.27g,4.19mmol)在无水THF(10mL)中的溶液。使温度温热至室温,并持续搅拌15小时。在0℃下加饱和氯化铵水溶液终止反应,用乙酸乙酯(50mL)稀释,并滤过。固体用乙酸乙酯洗涤。合并的有机相用无水MgSO₄干燥。蒸出溶剂并用Simpliflash系统(3:2乙酸乙酯-己烷作为洗脱剂)纯化得到白色固体状的{2-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)乙基]-1H-吡啶-6-基}-甲醇。收率:0.61g(53%)。

[0806] 将IBX(0.62g,2.21mmol)加至{2-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)乙基]-1H-吡啶-6-基}-甲醇(0.61g,2.21mmol)在DMSO(10mL)中的溶液中。30min后,反应混合物成为澄清的溶液。搅拌在室温持续2小时,在此时,一些固体沉淀。加水(50mL),滤出固体,并用乙酸乙酯洗涤(50mL)。收集滤液,用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。有机相用盐水(30mL)洗涤,并用无水MgSO₄干燥。除去溶剂得到浅棕色固体状的2-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)乙基]-1H-吡啶-6-甲醛。收率:0.60g(99%)。

[0807] 向2-氨基-4,6-二甲氧基-苯甲酰胺(0.48g,2.42mmol)和2-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)乙基]-1H-吡啶-6-甲醛(0.60g,2.20mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(20mL)中的溶液中加入NaHSO₃(58.5wt%,0.60g,3.30mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.17g,0.88mmol)。反应混合物在110℃下加热20小时,然后冷却至室温。减压除去N,N-二甲基乙酰胺。残留物用饱和碳酸钠溶液(50mL)稀释,并用二氯甲烷(4×25mL)萃取。合并的有机相用盐水洗涤,并用无水硫酸镁干燥。除去溶剂,粗品用柱色谱纯化(硅胶230-400目;7%甲醇在二氯甲烷中作为洗脱剂)。收率:0.45g(56%)。化合物用制备型HPLC进一步纯化得到类白色固体的标题化合物。收率:123mg。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.89(s,1H),11.25(s,1H),8.18(s,1H),7.82(d,J=8.40Hz,1H),7.50(d,J=8.40Hz,1H),6.73(d,J=2.4Hz,1H),6.49(d,J=2.0Hz,1H),6.27(s,1H),4.80(t,J=5.2Hz,1H),3.90(s,3H),3.85(s,3H),3.78-3.73(m,2H),2.92(t,J=7.2Hz,2H)。MS(ES+)m/z 366.54(100%,M+1)。

[0808] 实施例59:hIL-6mRNA的定量

[0809] 在本实施例中,对组织培养细胞中的hIL-6mRNA进行定量,以测定当用本发明的化合物处理时hIL-6转录的抑制作用。

[0810] 将人白血病单核细胞淋巴瘤细胞系(U937)点板(3.2×10^5 个细胞/孔)在96-孔板的100 μ L RPMI 1640+10%FBS中,并分化成有PMA(60ng/mL)的巨噬细胞,3天后加入感兴趣的化合物。细胞用在DMSO中的受试化合物预处理1h,之后用1 μ g/mL的大肠埃希菌中的脂多糖刺激。孵育3h后收集细胞。收集时,细胞用200 μ L PBS冲洗。将细胞裂解液(70 μ L)加入细胞10mn,然后按照应用方案使用“mRNA Catcher PLUS板”(Invitrogen)制备。

[0811] 然后将洗脱的分离的mRNA用于一步定量实时PCR反应,使用UltraSense试剂盒的

组分连同Applied Biosystems引物-探针混合物。10 μ L模板用1.75 μ L的IL-6引物探针和1 μ L的h亲环素引物探针扩增,反应多重进行。分析实时PCR数据,将和hIL-6的Ct值标准化为h亲环素,之后测定每种未知样品相对于对照的诱导倍数。

[0812] 表2中,活性化合物是以小于或等于10 μ M浓度引起 $\geq$ IL-6mRNA的20%抑制的化合物。

[0813] 表2.

[0814]

实施例	IL-6表达的抑制
1	活性
2	活性
3	活性
4	活性
5	活性
6	活性
7	活性
8	活性
9	活性
10	活性
11	活性
12	活性
13	活性
14	活性
15	活性
16	活性
17	活性
18	活性
19	活性
20	活性
21	活性
22	活性
23	活性
24	活性
25	活性
26	活性
27	活性

[0815]

28	活性
29	活性
30	活性

31	活性
32	活性
33	活性
34	活性
35	活性
36	活性
37	活性
38	活性
39	活性
40	活性
41	活性
42	活性
43	活性
44	活性
45	活性
46	活性
47	活性
48	活性
49	活性
50	活性
51	活性
52	活性
53	活性
54	活性
55	活性
56	活性
57	活性
58	活性

[0816] 实施例60:hVCAM-1mRNA的定量

[0817] 在本实施例中,对组织培养细胞中的hVCAM-1mRNA进行定量,以测定当用本发明的化合物处理时hVCAM转录的抑制作用。

[0818] 将人脐静脉内皮细胞系(HUV-EC-C)点板(5.0×10^3 个细胞/孔)在96-孔板的100 μ L EGM全基质中,孵育24h后加入感兴趣的化合物。细胞用在DMSO中的受试化合物预处理1h,之后用肿瘤坏死因子- α (10ng/mL) 刺激。细胞再孵育24h,之后收集。收集细胞时,细胞用200 μ L PBS冲洗。将细胞裂解液(70 μ L)加入细胞10min,然后按照应用方案使用“mRNA Catcher PLUS板”(Invitrogen)制备。

[0819] 然后将洗脱的mRNA用于一步定量实时PCR反应,使用UltraSense试剂盒的组分连同Applied Biosystems引物-探针混合物。10 μ L模板用1.75 μ L的hVCAM-1引物探针和1 μ L的h亲环素引物探针扩增,反应多重进行。分析实时PCR数据,将hVCAM-1的Ct值标准化为h亲环

素,之后测定每种未知样品相对于对照的诱导倍数。

[0820] 表3中,活性化合物是以小于或等于10 μ M浓度引起 $\geq$ VCAM-1mRNA20%抑制的化合物。

[0821] 表3.

[0822]

实施例	VCAM-1表达的抑制
3	活性
4	活性
5	活性
7	活性
9	活性
10	活性
15	非活性
17	非活性
18	活性
20	活性
21	非活性
22	活性
23	活性

[0823]

25	活性
26	活性
28	活性
29	活性
30	非活性
31	活性
32	活性
33	活性
34	活性
35	活性
36	活性
37	非活性
38	活性
39	活性
40	活性
42	活性
44	活性
47	活性
51	活性

58	活性
----	----