

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380107417.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/498 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 239/82 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 2 月 8 日

[11] 公开号 CN 1732002A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 417/06 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 239/78 (2006.01)
C07C 49/84 (2006.01)
A61P 5/18 (2006.01)

[22] 申请日 2003.12.22

[21] 申请号 200380107417.8

[30] 优先权

[32] 2002.12.23 [33] GB [31] 0230015.0

[86] 国际申请 PCT/EP2003/014741 2003.12.22

[87] 国际公布 WO2004/056365 英 2004.7.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.23

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 E·阿尔特曼 R·比尔利

M·格施帕赫 J·雷诺 S·韦勒

L·维德勒

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄草生 安佩东

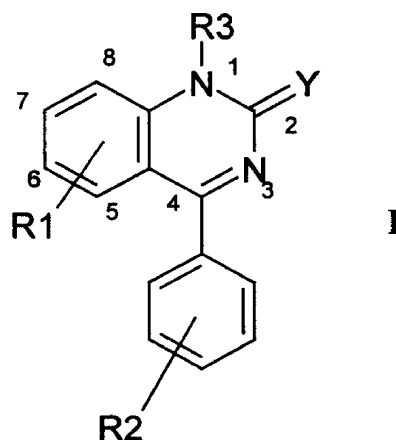
权利要求书 10 页 说明书 166 页

[54] 发明名称

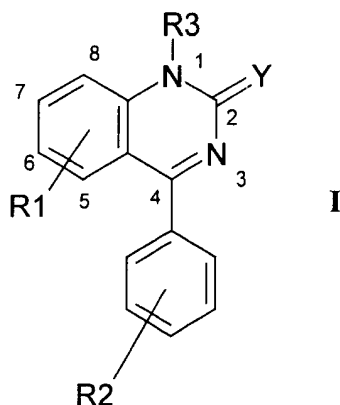
促进甲状旁腺激素释放的芳基 - 喹唑啉/芳基
- 2 - 氨基 - 苯基甲酮衍生物

[57] 摘要

式 I 的化合物, 其中, R1、R2、R3 和 Y 如文中所定义, 或者其可药用和可裂解的酯, 或其酸加成盐, 该化合物可用于促进甲状旁腺激素的释放, 例如用于预防或治疗与钙的消耗或再吸收增加有关的骨疾病或者那些刺激骨形成和骨中钙固定是有利的骨疾病。



1. 式 I 的化合物



其中, Y 为 O 或 S;

R1 表示 1-3 个取代基, 其独立地选自 OH、SH、卤素、NO₂、取代或未取代的(低级烷基、低级烷氧基、低级链烯基、低级链烯氧基、低级链炔基、低级链炔氧基、低级烷酰基、环烷基、低级烷基砜、低级烷基亚砜或氨基);
R2 表示 1-3 个取代基, 选自卤素、取代或未取代的(低级烷基、低级链烯基、环烷基或低级烷氧基);

R3 为

- a) 被 1-3 个取代基取代或未取代的低级烷基, 所述取代基选自环烷基、低级亚烷基、低级烷基、Br、F、CF₃、CN、COOH、低级烷基-羧酸酯、OH、低级烷氧基或-O_x-(CH₂)_y-SO_z-低级烷基, 其中, x 为 0 或 1, y 为 0、1 或 2 且 z 为 0、1 或 2; 或
- b) 苄基, 其
 - a. 被单或二-(优选单-)取代, 所述取代基为-O_x-(CH₂)_y-SO_z-低级烷基或-O_x-(CR, R')_y-COO-R, 其中, x、y 和 z 如前所定义且 R 或 R' 为 H 或低级烷基,
 - b. 被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基选自吗啉代-低级烷氧基、芳基-低级烷氧基、N-低级烷基取代或未取代的芳基氨基-低级烷氧基,

c. 在 2-位上被低级烷基氧基-、羟基-低级烷基氧基-或低级烷基氧基-低级烷基氧基取代,

d. 在其-CH₂-基团上取代; 或

c) 取代或未取代的(芳基-C₂-C₈-烷基、芳基-C₂-C₈-链烯基、杂芳基甲基或 4-杂芳基苄基); 或

当 R1 为 2 个取代基时, 其中之一为 OH, 优选在 6-位, 另一个为取代或未取代的(低级烷基、环烷基-低级-烷基或低级链烯基), 优选在 5-位, R3 为 H 或取代或未取代的(低级烷基、芳基、芳基-低级烷基、芳基环烷基、环烷基-低级烷基、环烯基-低级烷基、杂芳基-低级烷基、杂芳基、或羰基低级烷基); 或

当 R1 为 2-丙炔氧基且 R2 为异丙基时, R3 还可以是被 1-3 个取代基取代的苄基, 所述取代基选自低级烷基、低级烷基氧基、卤素、卤代低级烷基, 如 CF₃; 或

当 R1 为 2-丙炔氧基且 R2 为异丙基时, R3 还可以是被 OH 以及第二个取代基和选择性的第三个取代基取代的苄基, 所述取代基选自低级烷基、低级烷基氧基、卤素、-O-CH(H 或低级烷基)-COO(H 或低级烷基); 或

当 R1 为 2-丙炔氧基且 R2 为环丙基时, R3 还可以是取代或未取代的低级烷基或苄基(优选 R3 还可以是被 1-3 个取代基取代的苄基, 所述取代基选自低级烷基、低级烷基氧基、卤素、-O-CH(H 或低级烷基)-COO(H 或低级烷基)); 或

当 Y 为 S 且 R1 如前所定义但不为甲氧基时, R3 还可以是取代或未取代的苄基; 或者

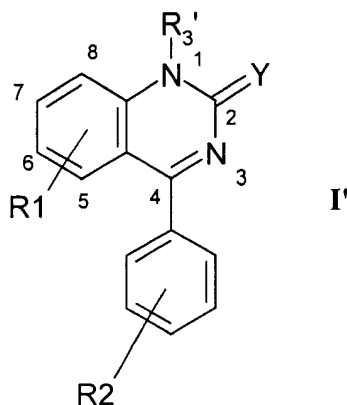
化合物, 选自 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3,4-二氨基-苄基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、1-(2,6-二氯-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、1-苄基-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮; 1-(3,5-二叔丁基-4-羟基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、或 1-[3-(2-羟基-乙氧基)-苄基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮;

或者其可药用和可裂解的酯, 或其酸加成盐; 和

条件是, 当 Y 为 O 且 R₃ 为低级烷基或环烷基时, R₃ 不为异丙基或环戊基;
或

条件是, 式 I 的化合物不为 4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-吡啶-3-基甲基-1.H.-喹唑啉-2-酮、4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-吡啶-2-基甲基-1.H.-喹唑啉-2-酮、1-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1.H.-喹唑啉-2-酮、4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-(5-硝基-呋喃-2-基甲基)-1.H.-喹唑啉-2-酮或 1-[2-(1.H.-吡啶-2-基)-乙基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1.H.-喹唑啉-2-酮、4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-苯乙基-1H-喹唑啉-2-酮、1-(2-羟基-2-苯基-乙基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、甲磺酸 2-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-丙-2-炔氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-苯基酯、或乙酸 2-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-丙-2-炔氧基-2H-喹唑啉-1-基]-1-苯基-乙基酯、5-烯丙基-6-羟基-1-异丙基-4-(4-异丙基-苯基)-1.H.-喹唑啉-2-酮、1-环丙基甲基-4-(邻甲苯基)-6-硝基-2(1H)-喹唑啉酮、1-乙基-4-(邻甲苯基)-6-氯-2(1H)-喹唑啉酮、1-环丙基甲基-4-(邻甲苯基)-6-氯-2(1H)-喹唑啉酮、1-环丙基甲基-4-(邻氯苯基)-6-氯-2(1H)-喹唑啉酮、1-环丙基甲基-4-(间氯苯基)-6-氯-2(1H)-喹唑啉酮、1-环丙基甲基-4-(邻氯苯基)-6-硝基-2(1H)-喹唑啉酮。

2. 根据权利要求 1 式 I' 的化合物



其中, Y 为 O 或 S;

R₁ 和 R₂ 如权利要求 1 所定义;

R3'为

- a) 被 1-3 个取代基取代的低级烷基, 所述取代基独立地选自-S-低级烷基、低级亚烷基、环烷基、Br、F 或 CF₃; 或
- b) 苄基, 其
 - a. 被-O_x-(CH₂)_y-SO_z-低级烷基单或二-(优选单-)取代, 其中, x 为 0 或 1, y 为 0、1 或 2 且 z 为 0、1 或 2,
 - b. 被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基选自吗啉代-低级烷氧基、芳基-低级烷氧基、N-低级烷基取代或未取代的芳基氨基-低级烷氧基,
 - c. 在 2-位上被低级烷氧基-、羟基-低级烷氧基-或低级烷氧基-低级烷氧基取代, 或
- c) 取代或未取代的(芳基乙烯基、芳基乙基、杂芳基甲基或 4-杂芳基苄基); 或

当 R1 为 2 个取代基时, 其中之一为 OH, 优选在 6-位, 另一个为取代或未取代的(低级烷基或低级链烯基), 优选在 5-位, R3 为 H 或取代或未取代的(低级烷基、芳基、芳基-低级烷基、芳基环烷基、环烷基-低级烷基、环烯基-低级烷基、杂芳基-低级烷基、杂芳基、或羰基低级烷基); 或

当 R1 为 2-丙炔基且 R2 为异丙基时, R3 还可以是被 1-3 个取代基取代的苄基, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、卤代低级烷基, 如 CF₃; -O-CH(H 或低级烷基)-COO(H 或低级烷基); 或

当 R1 为 2-丙炔基且 R2 为异丙基时, R3 还可以是被 OH 以及第二个取代基和选择性的第三个取代基取代的苄基, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、-O-CH(H 或低级烷基)-COO(H 或低级烷基); 或

当 R1 为 2-丙炔基且 R2 为环丙基时, R3 还可以是取代或未取代的苄基(优选 R3 还可以是被 1-3 个取代基取代的苄基, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、-O-CH(H 或低级烷基)-COO(H 或低级烷基)); 或

当 X 为 S 且 R1 如前所定义但不为甲氧基时, R3 还可以是取代或未取代的苄基; 或者

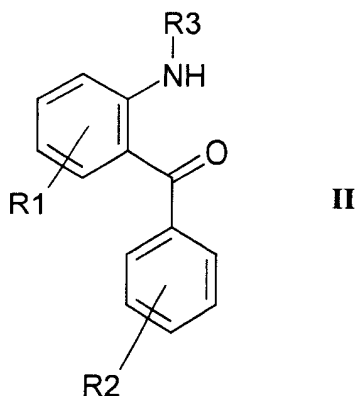
化合物,选自 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3,4-二氨基-苄基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、1-(2,6-二氯-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、1-苄基-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮; 1-(3-二叔丁基-4-羟基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、或 1-[3-(2-羟基-乙氧基)-苄基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮;

或者其可药用和可裂解的酯,或其酸加成盐; 和

条件是,当 X 为 O 且 R3 为低级烷基或环烷基时, R3 不为异丙基或环戊基; 或

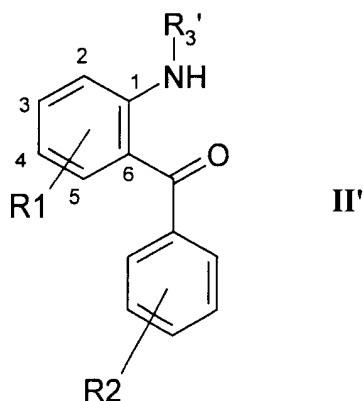
条件是,式 I' 的化合物不为 4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-吡啶-3-基甲基-1H-喹唑啉-2-酮、4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-吡啶-2-基甲基-1H-喹唑啉-2-酮、1-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1H-喹唑啉-2-酮、4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-(5-硝基-呋喃-2-基甲基)-1H-喹唑啉-2-酮或 1-[2-(1H-吡啶-2-基)-乙基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1H-喹唑啉-2-酮、4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-苯乙基-1H-喹唑啉-2-酮、1-(2-羟基-2-苯基-乙基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、甲磺酸 2-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-丙-2-炔氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-苯基酯、或乙酸 2-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-丙-2-炔氧基-2H-喹唑啉-1-基]-1-苯基-乙基酯、5-烯丙基-6-羟基-1-异丙基-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮、1-环丙基甲基-4-(邻甲苯基)-6-硝基-2(1H)-喹唑啉酮、1-乙基-4-(邻甲苯基)-6-氯-2(1H)-喹唑啉酮、1-环丙基甲基-4-(邻甲苯基)-6-氯-2(1H)-喹唑啉酮、1-环丙基甲基-4-(邻氯苯基)-6-氯-2(1H)-喹唑啉酮、1-环丙基甲基-4-(间氯苯基)-6-氯-2(1H)-喹唑啉酮、1-环丙基甲基-4-(邻氯苯基)-6-硝基-2(1H)-喹唑啉酮。

3. 式 II 的化合物



其中, R1、R2 和 R3 如权利要求 1 所定义; 或
 化合物, 选自 {2-[2-(2-羟基-乙氧基)-苄基氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮或 {2-[(2,3-二甲氧基-喹喔啉-6-基甲基)-氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮;
 或者其可药用和可裂解的酯, 或其酸加成盐;
 条件是, 式 II 的化合物不为 {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-4,5-二甲氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮、(4-异丙基-苯基)-{5-甲氧基-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基}-甲酮、(4-异丙基-苯基)-{5-甲氧基-2-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-苯基}-甲酮。

4. 根据权利要求 3 的式 II' 的化合物



其中, R1 和 R2 如权利要求 1 所定义且 R3' 如权利要求 2 所定义; 或选自如下的化合物: {2-[2-(2-羟基-乙氧基)-苄基氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-(4-异丙

基-苯基)-甲酮或{2-[(2,3-二甲氧基-喹啉-6-基甲基)-氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮;

或者其可药用和可裂解的酯,或其酸加成盐;

条件是,式 II'的化合物不为{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-4,5-二甲氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮、(4-异丙基-苯基)-{5-甲氧基-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基}-甲酮、(4-异丙基-苯基)-{5-甲氧基-2-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-苯基}-甲酮。

5. 用作药物的权利要求 1、2、3 或 4 的化合物。

6. 权利要求 1、2、3 或 4 的化合物在制备用于预防或治疗下述疾病的药物中的用途,所述疾病为:

与钙的消耗或再吸收增加有关的骨疾病或者那些刺激骨形成和骨中钙固定是有利的骨疾病;或

癫痫发作、中风、头外伤、脊髓损伤、低氧引起的神经细胞损伤、癫痫、神经变性性疾病、老年性痴呆、杭廷顿氏舞蹈病和帕金森氏病、痴呆、肌紧张、抑郁症、焦虑、恐慌性疾病、强迫症、外伤后紧张性疾病、精神分裂症、精神安定剂诱发的恶性综合征、充血性心力衰竭;高血压;肠动力疾病、腹泻、痉挛性结肠疾病、皮肤病、烧伤、溃疡、创伤;骨质疏松症、幼年型骨质疏松症、绝经期骨质疏松、绝经后骨质疏松、创伤后骨质疏松、骨折、骨病、骨质软化症、牙周骨损失或关节炎或骨关节炎引起的骨损失,或

甲状旁腺功能减退。

7. 一种预防或治疗下述疾病的方法,所述疾病为:

与钙的消耗或再吸收增加有关的骨疾病或者那些刺激骨形成和骨中钙固定是有利的骨疾病;或

癫痫发作、中风、头外伤、脊髓损伤、低氧引起的神经细胞损伤、癫痫、神经变性疾病、老年性痴呆、杭廷顿氏舞蹈病和帕金森氏病、痴呆、肌紧张、抑郁症、焦虑、恐慌性疾病、强迫症、外伤后紧张性疾病、精神分裂症、精神安定剂诱发的恶性综合征、充血性心力衰竭；高血压；肠动力疾病、腹泻、痉挛性结肠疾病、皮肤病、烧伤、溃疡、创伤；骨质疏松症、幼年型骨质疏松症、绝经期骨质疏松、绝经后骨质疏松、创伤后骨质疏松、骨折、骨病、骨质软化症、牙周骨损失或关节炎或骨关节炎引起的骨损失，或

甲状旁腺功能减退；

其中，将有效量的权利要求 1、2、3 或 4 的化合物给药于需要这种治疗的患者。

8. 一种用于预防或治疗下述疾病的药物组合物，所述疾病为：

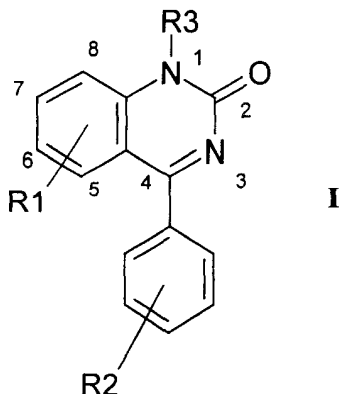
与钙的消耗或再吸收增加有关的骨疾病或者那些刺激骨形成和骨中钙固定是有利的骨疾病；或

癫痫发作、中风、头外伤、脊髓损伤、低氧引起的神经细胞损伤、癫痫、神经变性疾病、老年性痴呆、杭廷顿氏舞蹈病和帕金森氏病、痴呆、肌紧张、抑郁症、焦虑、恐慌性疾病、强迫症、外伤后紧张性疾病、精神分裂症、精神安定剂诱发的恶性综合征、充血性心力衰竭；高血压；肠动力疾病、腹泻、痉挛性结肠疾病、皮肤病、烧伤、溃疡、创伤；骨质疏松症、幼年型骨质疏松症、绝经期骨质疏松、绝经后骨质疏松、创伤后骨质疏松、骨折、骨病、骨质软化症、牙周骨损失或关节炎或骨关节炎引起的骨损失，或

甲状旁腺功能减退；

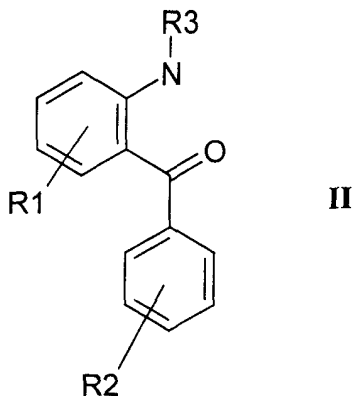
该组合物包含权利要求 1、2、3 或 4 的化合物，以及可药用赋形剂、稀释剂或载体。

9. 权利要求 1 的化合物的制备方法



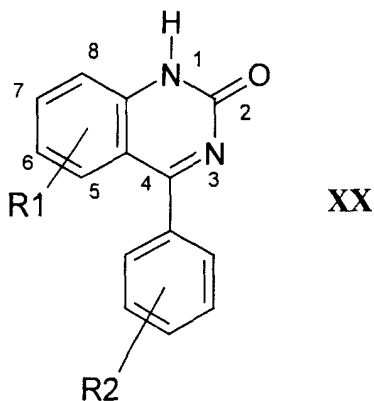
其中, 各符号如权利要求 1 所定义, 包括

a) 环化式 II 的化合物



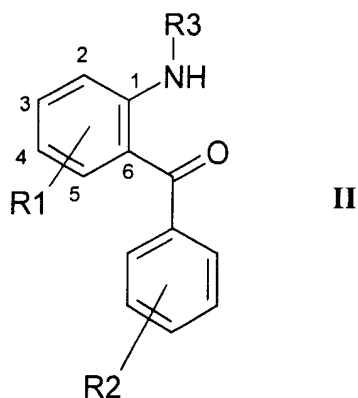
采用缩合剂如氯磺酰基异氰酸酯(ClSO_2NCO)或氰酸钠或硫氰酸钠; 或

b) 对于其中 R3 为取代或未取代的芳基-低级烷基的式 I 的本发明试剂, 用相应的取代或未取代的烷基卤化物将式 XX 的化合物在 1-位上烷基化

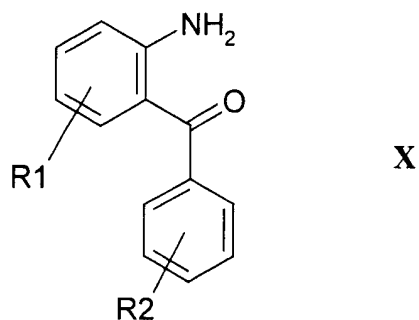


并且, 如果需要的话, 将 R1、R2 或 R3 残基转化成另一种 R1、R2 或 R3 残基, 得到另一种式 I 的化合物。

10. 式 II 化合物的制备方法



其中, R1、R2 和 R3 如权利要求 1 所定义,
包括使式 X 的相应的氨基二苯酮化合物烷基化



其中, R1 和 R2 如权利要求 1 所定义, 然后, 如果需要的话, 将 R1、R2 或 R3 残基转化成另一种 R1、R2 或 R3 残基, 得到另一种式 II 的化合物。

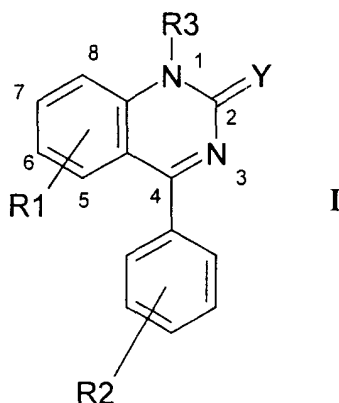
促进甲状旁腺激素释放的芳基-喹唑啉/芳基-2-氨基-苯基甲酮衍生物

本发明涉及 4-芳基-2(1H)-喹唑啉酮衍生物和芳基-(2-氨基-苯基)-甲酮衍生物及其药物用途。

在共同未决的国际专利申请 WO 02/102782 中,已描述了 4-芳基-2(1H)-喹唑啉酮衍生物和 2-取代的-4-芳基-喹唑啉衍生物及其作为 PTH(甲状旁腺激素)释放促进剂的用途。

现在,我们又合成了新的 4-芳基-2(1H)-喹唑啉酮衍生物和芳基-(2-氨基-苯基)-甲酮衍生物,其也具有 PTH 释放促进剂活性。

从而,本发明提供了式 I 的化合物



其中, Y 为 O 或 S;

R1 表示 1-3 个取代基,其独立地选自 OH、SH、卤素、NO₂、取代或未取代的(低级烷基、低级烷氧基、低级链烯基、低级链烯氧基、低级链炔基、低级链炔氧基、低级烷酰基、环烷基、低级烷基砜、低级烷基亚砜或氨基);
R2 表示 1-3 个取代基,选自卤素、取代或未取代的(低级烷基、低级链烯基、环烷基或低级烷氧基);

R3 为

- a) 被 1-3 个取代基取代或未取代的低级烷基,所述取代基选自环烷基、低级亚烷基、低级烷基、Br、F、CF₃、CN、COOH、低级烷

基-羧酸酯(carboxylate)、OH、低级烷氧基或 $-O_x-(CH_2)_y-SO_z$ -低级烷基, 其中, x 为 0 或 1, y 为 0、1 或 2 且 z 为 0、1 或 2; 或

b) 苄基, 其

- a. 被单或二-(优选单-)取代, 所述取代基为 $-O_x-(CH_2)_y-SO_z$ -低级烷基或 $-O_x-(CR, R')_y-COO-R''$, 其中, x 、 y 和 z 如前所定义且 R 、 R' 或 R'' 为 H 或低级烷基(优选 $x=0$, $y=1$, R 、 R' 或 $R''=H$),
 - b. 被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基选自吗啉代-低级烷氧基、芳基-低级烷氧基、N-低级烷基取代或未取代的芳基氨基-低级烷氧基,
 - c. 在 2-位上被低级烷氧基-、羟基-低级烷氧基-或低级烷氧基-低级烷氧基取代,
 - d. 在其 $-CH_2$ -基团上取代; 或
- c) 取代或未取代的(芳基- C_2-C_8 -烷基、芳基- C_2-C_8 -链烯基、杂芳基甲基或 4-杂芳基苄基); 或

当 R_1 为 2 个取代基时, 其中之一为 OH, 优选在 6-位, 另一个为取代或未取代的(低级烷基、环烷基-低级-烷基或低级链烯基), 优选在 5-位, R_3 为 H 或取代或未取代的(低级烷基、芳基、芳基-低级烷基、芳基环烷基、环烷基-低级烷基、环烯基-低级烷基、杂芳基-低级烷基、杂芳基、或羰基低级烷基); 或

当 R_1 为 2-丙炔氧基且 R_2 为异丙基时, R_3 还可以是被 1-3 个取代基取代的苄基, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、卤代低级烷基, 如 CF_3 ; 或

当 R_1 为 2-丙炔氧基且 R_2 为异丙基时, R_3 还可以是被 OH 以及第二个取代基和选择性的第三个取代基取代的苄基, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、 $-O-CH(H \text{ 或 低级烷基})-COO(H \text{ 或 低级烷基})$; 或

当 R_1 为 2-丙炔氧基且 R_2 为环丙基时, R_3 还可以是取代或未取代的低级烷基或苄基(优选 R_3 还可以是被 1-3 个取代基取代的苄基, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、 $-O-CH(H \text{ 或 低级烷基})-COO(H \text{ 或 低级烷基})$); 或

基)); 或

当 Y 为 S 且 R1 如前所定义但不为甲氧基时, R3 还可以是取代或未取代的苄基; 或者

化合物, 选自 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3,4-二氨基-苄基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、1-(2,6-二氯-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、1-苄基-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮; 1-(3,5-二叔丁基-4-羟基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、或 1-[3-(2-羟基-乙氧基)-苄基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮;

或者其可药用和可裂解的酯, 或其酸加成盐; 和

条件是, 当 Y 为 O 且 R3 为低级烷基或环烷基时, R3 不为异丙基或环戊基; 或

条件是, 式 I 的化合物不为 4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-吡啶-3-基甲基-1.H.-喹唑啉-2-酮、4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-吡啶-2-基甲基-1.H.-喹唑啉-2-酮、1-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1.H.-喹唑啉-2-酮、4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-(5-硝基-呋喃-2-基甲基)-1.H.-喹唑啉-2-酮或 1-[2-(1.H.-吡啶-2-基)-乙基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1.H.-喹唑啉-2-酮、4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-苯乙基-1H-喹唑啉-2-酮、1-(2-羟基-2-苯基-乙基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、甲磺酸 2-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-丙-2-炔氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-苯基酯、或乙酸 2-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-丙-2-炔氧基-2H-喹唑啉-1-基]-1-苯基-乙基酯、5-烯丙基-6-羟基-1-异丙基-4-(4-异丙基-苯基)-1.H.-喹唑啉-2-酮、1-环丙基甲基-4-(邻甲苯基)-6-硝基-2(1H)-喹唑啉酮、1-乙基-4-(邻甲苯基)-6-氯-2(1H)-喹唑啉酮、1-环丙基甲基-4-(邻甲苯基)-6-氯-2(1H)-喹唑啉酮、1-环丙基甲基-4-(邻氯苯基)-6-氯-2(1H)-喹唑啉酮、1-环丙基甲基-4-(间氯苯基)-6-氯-2(1H)-喹唑啉酮、1-环丙基甲基-4-(邻氯苯基)-6-硝基-2(1H)-喹唑啉酮。

在本发明上文和其它处的说明中,下列术语具有以下的含义:卤素代表 I、Br、Cl 或 F。在上文及下文中分别与有机基团或化合物一起被提及的术语“低级”是指具有至多并包括 7 个碳原子、优选至多并包括 4 个碳原子、并优选 1 或 2 个碳原子的支链或直链。低级烷基为支链或直链的且包含 1-7 个碳原子,优选 1-4 个碳原子。低级烷基代表例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基或叔丁基。卤代低级烷基为被至多 6 个卤原子取代的 C_1-C_7 低级烷基。低级烷氧基为支链或直链的且包含 1-7 个碳原子,优选 1-4 个碳原子。低级烷氧基例如表示甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、异丁氧基或叔丁氧基。低级烯烃、链烯基或链烯氧基为支链或直链的且包含 2-7 个碳原子,优选 1-4 个碳原子并包含至少一个碳-碳双键。低级烯烃、低级链烯基或低级链烯氧基例如表示乙烯基、丙-1-烯基、烯丙基、丁烯基、异丙烯基或异丁烯基和其氧基等价物。低级炔烃、链炔基或链炔氧基为支链或直链的且包含 2-7 个碳原子,优选 1-4 个碳原子并包含至少一个碳-碳三键。低级炔烃或链炔基例如表示乙炔基、丙-1-炔基、炔丙基、丁炔基、异丙炔基或异丁炔基和其氧基等价物。(在本说明书中,含氧取代基如烷氧基、链烯氧基、链炔氧基、羰基等包括其含硫类似物,如硫代烷氧基、硫代链烯氧基、硫代链炔氧基、硫羰基、砜、亚砜等)。芳基表示碳环或杂环芳基。碳环芳基表示单环、二环或三环芳基,例如苯基或被 1、2 或 3 个基团单-、二-或三-取代的苯基,所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、芳基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、低级亚烷二氧基和氧基- C_2-C_3 -亚烷基;或 1-或 2-萘基;或 1-或 2-菲基。低级亚烷二氧基为与苯基的两个相邻的碳原子连接的二价取代基,如亚甲二氧基或亚乙二氧基。氧- C_2-C_3 -亚烷基也可以是与苯基的两个相邻的碳原子连接的二价取代基,如氧亚乙基或氧亚丙基。氧- C_2-C_3 -亚烷基-苯基的实例为 2,3-二氢苯并呋喃-5-基。

优选的碳环芳基为萘基、苯基或被下述基团单-、二-或三取代的苯基:低级烷氧基、苯基、卤素、低级烷基或三氟甲基,特别是苯基或被下述基团单-或二取代的苯基:低级烷氧基、卤素或三氟甲基,特别是苯基。

杂环芳基表示单环或二环杂芳基,例如吡啶基、吡咯基、喹啉基、

喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并噻二唑基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基，或者任一种被取代的所述基团，特别是按照前述定义被单-或二-取代的基团。

优选地，杂环芳基为吡啶基、嘧啶基、吲哚基、喹喔啉基、喹啉基、苯并噻二唑基、吡咯基、噻唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基，或者任一种被取代的所述基团，特别是按照前述定义被单-或二-取代的基团。

环烷基表示饱和环烃，其可被低级烷基取代或未取代，并包含 3-10 个环碳原子，优选其为被低级烷基取代或未取代的环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。

R1 可表示 1-3 个取代基；但更优选表示 1 或 2 个取代基。R1 取代基可表示在 5、6、7 或 8 中任一位置；例如，在 5、6 或 7 位，如当 R1 表示 2 个取代基时，它们是在 5 和 6 或 6 和 7 位。优选 R1 取代基之一在 6 位。作为取代或未取代的(低级烷基、低级烷氧基、低级链烯基、低级链烯氧基、低级链炔基、低级链炔氧基、低级烷酰基或氨基)的 R1 可被 1 或 2 个取代基独立地取代，所述取代基选自卤素、如 Cl，低级烷基、如乙基或甲基、低级链烯基、低级链炔基、环烷基、如 C₃-C₆ 环烷基或氰基。

在具体的实施方案中，R1 为 2 个取代基，其中之一为 OH，优选在 6-位，另一个为取代或未取代的(低级烷基、环烷基低级烷基或低级链烯基)，如乙基、丙基、环丙基甲基或烯丙基，优选在 5-位。

R1 特别优选为炔丙氧基、羟基、甲氧基、乙氧基、烯丙氧基、2-氯乙氧基、异丙氧基、正丙氧基、环丙基甲氧基、3-氯丙氧基、2-甲基-烯丙氧基、正丁氧基、烯丙基、氨基、乙腈氧基、甲基氨基、二甲基氨基、炔丙基氨基、或烯丙基氨基；特别是，如在以下实施例中所描述的那些。

R2 表示 1、2 或 3；例如 1 个取代基，在 2-位或 3-位，更优选在 4-位，选自卤素、取代或未取代的(低级烷基或氨基)，其中，低级烷基优选未取代的，如支链低级烷基，氨基优选被低级烷基单或二-取代。

R2 优选包括甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基或氯。首选 R2 为在 4-位的异丙基。

R3 作为被 $-\text{O}_x-(\text{CH}_2)_y-\text{SO}_z$ -低级烷基取代的烷基，可被 $-\text{SO}_z$ -低级烷基，如 $-\text{S}$ -低级烷基取代。

R3 作为被 $-\text{O}_x-(\text{CH}_2)_y-\text{SO}_z$ -低级烷基单或二-(优选单-)取代的苄基可为被 $-\text{SO}_z$ -低级烷基，如 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{CH}_3$ 单取代的苄基。

R3 作为苄基可在其 $-\text{CH}_2$ -基团上被 1 或 2 取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、OH、低级烷基，如甲基，或低级烷氧基，如甲氧基。

R3 作为取代或未取代的(芳基- C_2 - C_8 -烷基、芳基- C_2 - C_8 -链烯基、杂芳基甲基或 4-杂芳基苄基)可被至多 8 个，典型至多 5 个，通常 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、硝基、氰基、氨基、OH、SH、低级烷基、低级烷氧基、低级硫代烷氧基、低级烷氧基羰基、低级烷基磺酰基、低级烷氧基磺酰基、低级烷基羰基氧基、三氟甲基、选择性卤代的芳基、选择性氧代的吡咯烷基或 $-\text{X}-\text{A}-\text{Z}$ ，

其中

$-\text{X}-$ 为 $-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}_5-$ 、 $-\text{NR}_5-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}_5-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{SO}-\text{NR}_5-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}_5-$ 、 $-\text{NR}_5-\text{CO}-$ 、 $\text{NR}_5\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{NR}_5\text{S}(\text{O}_2)-$ 或 $-\text{O}-\text{CO}-$ ，其中， R_5 为 H 或取代或未取代的(低级烷基、低级链烯基、低级烷氧基-低级烷基、芳基低级烷基或选择性单或二-低级烷基-取代的氨基低级烷基)，

$-\text{A}-$ 为

C_1 - C_{10} 烷基，优选 C_3 - C_8 烷基，其选择性地被一个或多个，如至多 4 个，优选 1、2 或 3 个 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}_5-$ 中断，或者

$\text{HO}-(\text{低级烷氧基})_p-$ ，如 $\text{HO}(\text{乙氧基})_p$ ，或低级烷氧基 $-(\text{低级烷氧基})_p-$ ，如甲氧基 $-(\text{乙氧基})_p$ ，其中， p 为 1-10、包括 10 的整数，优选 1-4、包括 4，和

Z 为 H、卤素、羟基、低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、 $-\text{NR}_5\text{R}_5'$ 、 $-\text{N}^+\text{R}_5\text{R}_5'\text{R}_5''$ 、 $-\text{COOH}$ 、咪唑基、选择性 R_5 取代的-哌嗪基、 $-\text{CH}(\text{COOH})_2$ 、

-SO₃⁻、-NR⁵-(CH₂)_n-CH₂-NR⁵R^{5'}、-NR⁵-(CH₂)_n-CH₂-OR⁵、吗啉代或四氢吡喃基,

其中, R⁵、R^{5'}和 R^{5''}独立地为 H 或取代或未取代的(低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或芳基低级烷基, 如吲哚基乙基), 或者

R⁵、R^{5'}或 R^{5''}可连接在一起为取代或未取代的 N-杂环, 其包含 3-8 个环原子, 其中一个或多个可进一步包含选自 O、S 或-NR⁵-的杂原子, 其中, R⁵ 如前所定义。

R³ 作为取代或未取代的(芳基-C₂-C₈-烷基)可以为碳环芳基-C₂-C₈-烷基, 如苯基-C₂-C₈-烷基或杂环芳基-C₂-C₈-烷基, 如吡啶基-C₂-C₈-烷基, 它们均可被取代或未被取代。

R³ 作为取代或未取代的(芳基-C₂-C₈-烷基)可以为芳基乙基、芳基丙基、芳基丁基等, 如苯基乙基或吡啶基乙基, 它们均可被取代或未被取代。

R³ 作为取代或未取代的(芳基-C₂-C₈-链烯基)可以为碳环芳基-C₂-C₈-链烯基, 如苯基-C₂-C₈-链烯基或杂环芳基-C₂-C₈-链烯基, 如吡啶基-C₂-C₈-链烯基, 它们均可被取代或未被取代。

R³ 作为取代或未取代的(芳基-C₂-C₈-链烯基)可以为芳基乙烯基、芳基丙烯基、芳基丁烯基等, 如苯乙烯基或吡啶基乙烯基, 它们均可被取代或未被取代。

R³ 作为取代或未取代的(芳基-C₂-C₈-烷基和芳基-C₂-C₈-链烯基)可以在芳环上优选被 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、硝基、氰基、氨基、OH、SH、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基-SO_z-(CH₂)_y-O_x-, 其中, x 为 0 或 1, y 为 0、1 或 2 且 z 为 0、1 或 2, 或如前所定义的-X-A-Z、HO-(低级烷氧基)_p-或低级烷氧基-(低级烷氧基)_p。

R³ 作为取代或未取代的(芳基-C₂-C₈-烷基和芳基-C₂-C₈-链烯基)在 C₂-C₈-烷基或在 C₂-C₈-链烯基上被 1-6 个, 优选 1、2 或 3 个取代基取代或未被取代, 所述取代基独立地选自卤素、硝基、氰基、氨基、OH、SH、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基-SO_z-(CH₂)_y-O_x-, 其中, x 为 0 或 1, y 为 0、1 或 2 且 z 为 0、1 或 2, 或如前所定义的-X-A-Z、HO-(低级烷氧基)_p-或低

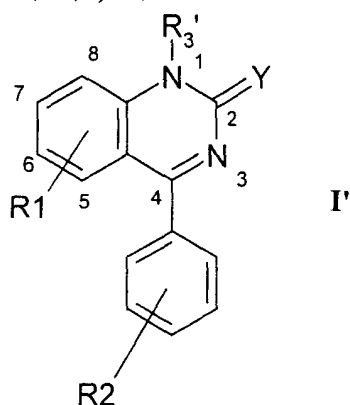
级烷氧基-(低级烷氧基)_p。例如,当 C₂-C₈-烷基为乙基时,其可以为取代的,如在 2-位,优选被 1 或 2 个选自下述的取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、OH、低级烷基,如甲基,或低级烷氧基,如甲氧基。

R₃ 作为杂芳基甲基优选为吡啶基甲基,如吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基或吡啶-4-基甲基,咪唑基甲基,如咪唑-4-基甲基,喹喔啉基甲基,如喹喔啉-6-基甲基,噻吩基甲基,如噻吩-2-基甲基,吡唑基甲基,如吡唑-3-基甲基,嘧啶基甲基,如嘧啶-5-基甲基,吡啶基甲基,或呋喃基甲基,如呋喃-2-基甲基。

R₃ 作为杂芳基甲基在杂芳基环上被 1、2 或 3 个取代基取代或未被取代,所述取代基独立地选自卤素、硝基、氰基、氨基(被低级烷基取代或未被取代)、OH、SH、低级烷基(被卤素、硝基、氨基、OH 或 SH 取代或未被取代)、低级烷氧基、低级硫代烷氧基、羟基-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、羟基-低级烷氧基-低级烷氧基或芳基、或如前所定义的-X-A-Z、HO-(低级烷氧基)_p-或低级烷氧基-(低级烷氧基)_p。

R₃ 作为 4-杂芳基苄基可包含 4-吡嗪基苄基,如 4-吡嗪-2-基苄基或 4-三唑基苄基,如 4-(1,2,3)三唑-2-基苄基。

从而,在具体的实施方案中,本发明提供了式 I' 的化合物



其中, Y 为 O 或 S;

R₁ 和 R₂ 如上对式 I 所定义;

R₃' 为

- a) 被 1-3 个取代基取代的低级烷基, 取代基独立地选自-S-低级烷基、低级亚烷基、环烷基、Br、F 或 CF₃; 或

b) 苄基, 其

- a. 被单或二-(优选单-)取代, 所述取代基为 $-O_x-(CH_2)_y-SO_z$ -低级烷基, 其中, x 为 0 或 1, y 为 0、1 或 2 且 z 为 0、1 或 2,
- b. 被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基选自吗啉代-低级烷氧基、芳基-低级烷氧基、N-低级烷基取代或未取代的芳基氨基-低级烷氧基,
- c. 在 2-位上被低级烷氧基-、羟基-低级烷氧基-或低级烷氧基-低级烷氧基取代, 或

c) 取代或未取代的(芳基乙烯基、芳基乙基、杂芳基甲基或 4-杂芳基苄基); 或

当 R1 为 2 个取代基时, 其中之一为 OH, 优选在 6-位, 另一个为取代或未取代的(低级烷基或低级链烯基), 优选在 5-位, R3' 为 H 或取代或未取代的(低级烷基、芳基、芳基-低级烷基、芳基环烷基、环烷基-低级烷基、环烯基-低级烷基、杂芳基-低级烷基、杂芳基、或羰基低级烷基); 或

当 R1 为 2-丙炔基且 R2 为异丙基时, R3' 也可以是被 1-3 个取代基取代的苄基, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、卤代低级烷基, 如 CF_3 ; $-O-CH(H \text{ 或 低级烷基})-COO(H \text{ 或 低级烷基})$; 或

当 R1 为 2-丙炔基且 R2 为异丙基时, R3' 也可以是被 OH 以及第二个取代基和选择性的第三个取代基取代的苄基, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、 $-O-CH(H \text{ 或 低级烷基})-COO(H \text{ 或 低级烷基})$; 或

当 R1 为 2-丙炔基且 R2 为环丙基时, R3' 也为取代或未取代的苄基(优选 R3' 也可以是被 1-3 个取代基取代的苄基, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、 $-O-CH(H \text{ 或 低级烷基})-COO(H \text{ 或 低级烷基})$); 或

当 X 为 S 且 R1 如前所定义但不为甲氧基时, R3' 也为取代或未取代的苄基; 或者

化合物, 选自 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3,4-二氨基-苄基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、1-(2,6-二氯-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、1-苄基-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮; 1-(3-二叔丁基-4-羟基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉

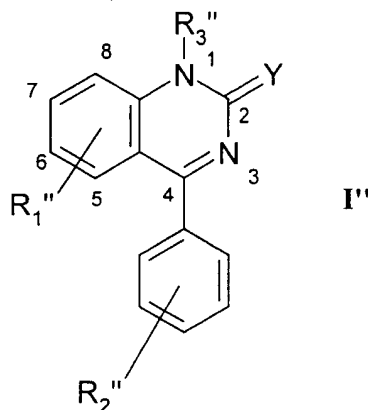
-2-酮、或 1-[3-(2-羟基-乙氧基)-苄基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮;

或者其可药用和可裂解的酯, 或其酸加成盐; 和

条件是, 当 Y 为 O 且 R3' 为低级烷基或环烷基时, R3' 不为异丙基或环戊基; 或

条件是, 式 I' 的化合物不为 4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-吡啶-3-基甲基-1H-喹唑啉-2-酮、4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-吡啶-2-基甲基-1H-喹唑啉-2-酮、1-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1H-喹唑啉-2-酮、4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-(5-硝基-呋喃-2-基甲基)-1H-喹唑啉-2-酮或 1-[2-(1H-吡啶-2-基)-乙基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1H-喹唑啉-2-酮、4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1-苯乙基-1H-喹唑啉-2-酮、1-(2-羟基-2-苯基-乙基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、甲磺酸 2-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-丙-2-炔氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-苯基酯、或乙酸 2-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-丙-2-炔氧基-2H-喹唑啉-1-基]-1-苯基-乙基酯、5-烯丙基-6-羟基-1-异丙基-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮、1-环丙基甲基-4-(邻甲苯基)-6-硝基-2(1H)-喹唑啉酮、1-乙基-4-(邻甲苯基)-6-氯-2(1H)-喹唑啉酮、1-环丙基甲基-4-(邻甲苯基)-6-氯-2(1H)-喹唑啉酮、1-环丙基甲基-4-(间氯苯基)-6-氯-2(1H)-喹唑啉酮、1-环丙基甲基-4-(邻氯苯基)-6-硝基-2(1H)-喹唑啉酮。

从而, 在具体的实施方案中, 本发明提供了式 I'' 的化合物



其中, Y 为 O 或 S;

R1''为 2 个取代基,其中之一为 **OH**, 优选在 6-位, 而另一个为取代或未取代的(低级烷基或低级链烯基), 优选在 5-位; 或 **R1''**为 2-丙炔氧基, 优选在 6-位;

R2''为异丙基、叔丁基或环丙基;

R3''为被 1-3 个取代基取代的苄基, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、卤代低级烷基, 如 CF_3 , $-\text{CH}(\text{H 或低级烷基})-\text{COO}(\text{H 或低级烷基})$; $-\text{COO}(\text{H 或低级烷基})$; 或

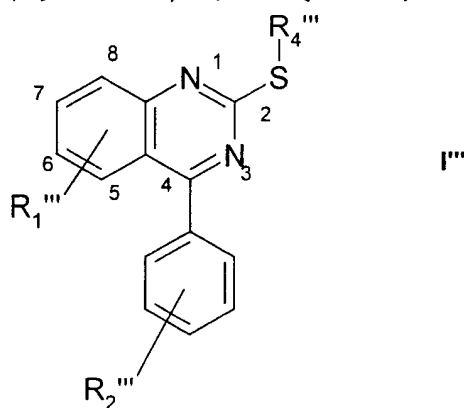
R3''为被 **OH**、第二个取代基和选择性的第三个取代基取代的苄基, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、 $-\text{CH}(\text{H 或低级烷基})-\text{COO}(\text{H 或低级烷基})$; 或

当 **R1''**为 2-丙炔基且 **R2''**为环丙基时, **R3''**为被 1-3 个取代基取代的苄基, 所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、 $-\text{CH}(\text{H 或低级烷基})-\text{COO}(\text{H 或低级烷基})$); 或

当 **X** 为 **S** 且 **R1''**如前所定义但不为甲氧基时, **R3''**也为取代或未取代的苄基; 或

其可药用和可裂解的酯, 或其酸加成盐。

进而, 本发明的另一个实施方案为如式 **I'''** 的化合物



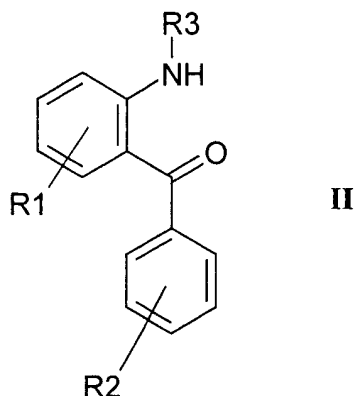
其中, **R1'''**为 1-2 个取代基, 选自低级烷氧基、低级链烯氧基、低级链炔氧基、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、**OH** 或卤素(优选 **R1'''**为丙炔氧基, 优选在 6 位);

R2'''为 1-3 个取代基, 选自卤素、低级烷基或低级烷氧基, 条件是, 其中一个取代基为异丙基、叔丁基或环丙基;

R4'''为取代或未取代的(芳基-低级烷基、芳基、杂芳基、杂芳基-低级烷基、

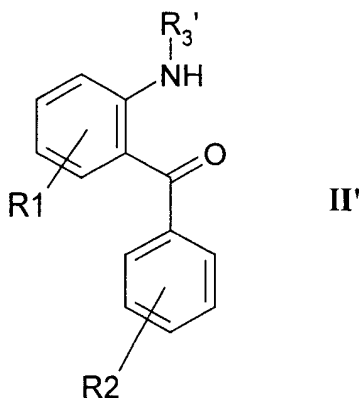
低级烷基、环烷基、环烷基-低级烷基、低级链烯基、低级链炔基); 或其可药用和可裂解的酯, 或其酸加成盐; 条件是, 式 I'' 的化合物不为 4-(4-异丙基-苯基)-2-异丙基硫基-6,7-二甲氧基-喹唑啉。

本文所述式 I 化合物可以通过环化式 II 的化合物来制备



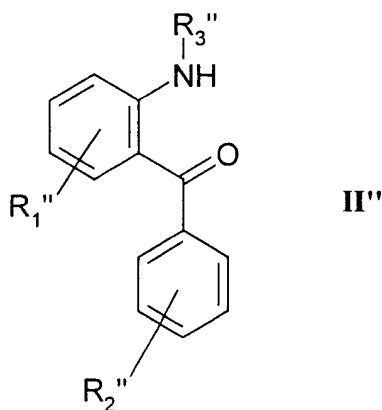
其中, R1、R2 和 R3 如前所定义。式 II 化合物具有 PTH 释放促进剂活性, 也包括在本发明内, 例如用作 PTH 释放促进剂。

本文所述式 I' 化合物可以通过环化式 II' 的化合物来制备



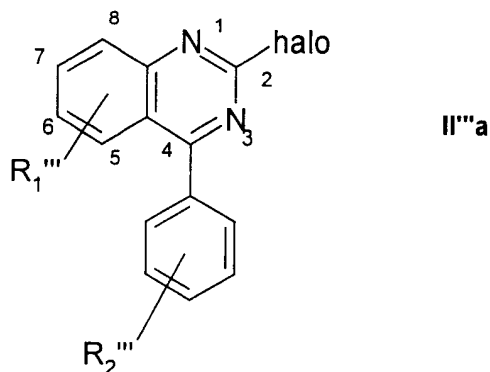
其中, R1、R2 和 R3' 如前所定义。式 II' 化合物具有 PTH 释放促进剂活性, 也包括在本发明内, 例如用作 PTH 释放促进剂。

本文所述式 I'' 化合物可以通过环化式 II'' 的化合物来制备



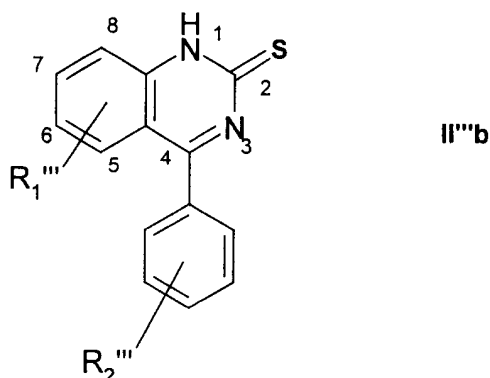
其中, R1''、R2''和 R3''如前所定义。式 II'化合物具有 PTH 释放促进剂活性, 也包括在本发明内, 例如用作 PTH 释放促进剂。

本文所述式 I'''化合物可以通过使式 II'''a 的化合物



其中, R1'''和 R3'''如前所定义, 与 HS-R4'''反应来制备, 其中, R4'''如前所定义。

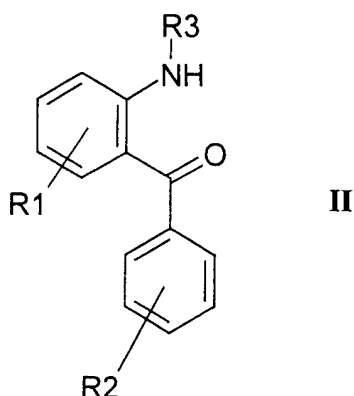
或者, 式 I'''化合物可以通过使式 II'''b 化合物



其中, R1'''和 R2'''如前所定义, 与卤素-R4'''反应来制备, 其中, R4'''如前所定义。

式 II'''a 化合物或式 II'''b 化合物具有 PTH 释放促进剂活性, 也包括在本发明内, 例如用作 PTH 释放促进剂。

从而, 另一方面, 本发明提供了式 II 的化合物



其中, R1、R2 和 R3 如前所定义;

条件是, 式 II 的化合物不为 {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-4,5-二甲氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮、(4-异丙基-苯基)-{5-甲氧基-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基}-甲酮、(4-异丙基-苯基)-{5-甲氧基-2-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-苯基}-甲酮; 或

化合物, 选自 {2-[2-(2-羟基-乙氧基)-苄基氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮或 {2-[(2,3-二甲氧基-喹啉-6-基甲基)-氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮;

或者其可药用和可裂解的酯, 或其酸加成盐。

在式 II 中 R1、R2 和 R3 优选的含义如上面对式 I 中 R1、R2 和 R3 所述。

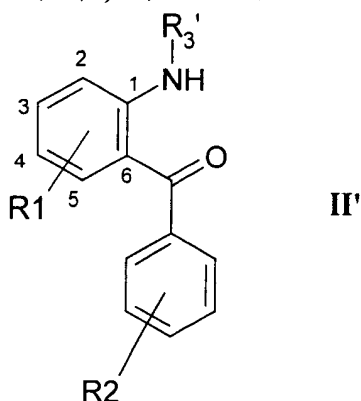
式 II 中 R3 的具体含义包括:

取代或未取代的芳基-C₂-C₈-烷基; 例如, 取代或未取代的苯基乙基, 如选择性单或二-低级烷氧基取代的苯基乙基, 其中, 乙基选择性地被卤素、OH、低级烷基(如甲基)或低级烷氧基(如甲氧基)选择性单-或二-取代(如在 2-位);

取代或未取代的杂芳基甲基; 例如, 取代或未取代的吡啶基甲基或喹啉基甲基, 如被卤素、OH、低级烷基(如甲基)、低级烷氧基(如甲氧基)、羟基-低级烷氧基(如羟基-乙氧基)或低级烷氧基-低级烷氧基(如甲氧基-乙氧基)选择性单或二-取代; 和

在 2-位被低级烷氧基-、羟基-低级烷氧基-或低级烷氧基-低级烷氧基取代的苄基, 如 2-(2-羟基-乙氧基)-苄基。

从而,在具体的实施方案中,本发明提供了式 II' 的化合物



其中, R1 和 R2 如前对式 I 所定义;

R3' 如前对式 I' 所定义

条件是, 式 II' 的化合物不为 {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-4,5-二甲氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮、(4-异丙基-苯基)-{5-甲氧基-2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基}-甲酮、(4-异丙基-苯基)-{5-甲氧基-2-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-苯基}-甲酮; 或

化合物, 选自 {2-[2-(2-羟基-乙氧基)-苄基氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮或 {2-[(2,3-二甲氧基-喹啉-6-基甲基)-氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮;

或者其可药用和可裂解的酯, 或其酸加成盐。

在 R3' 上的取代基和选择性的取代基如以上对 R3 的选择性取代基的描述, 包括其优选的含义。

具体而言, 本发明包括描述在实施例中的式 I 和式 II 的化合物, 或者其可药用和可裂解的酯, 或其酸加成盐。

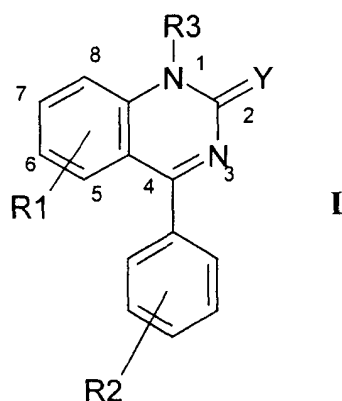
式 I 和 II 的化合物、其盐和酯, 特别是在实施例中所标明的化合物在本发明中也称之为本发明的试剂。

本发明包含游离羟基的试剂也可以可药用、生理上可裂解的酯的形式使用, 它们自身如果是新的也包括在本发明的范围内。这种可药用酯优选为前药酯衍生物, 可在生理条件下通过溶剂分解或裂解而转化成相应的含游离羟基的本发明试剂。适宜的可药用前药酯为得自下述酸的那些: 羧酸、碳酸单酯和氨基甲酸, 有利地得自取代或未取代的低级链烷酸或芳基羧酸的酯。

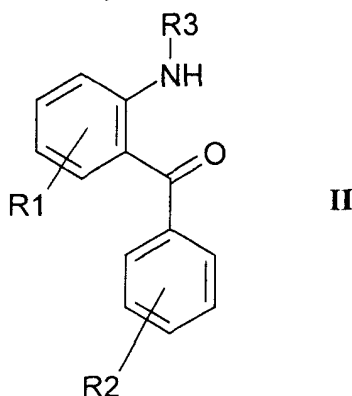
本发明的试剂也可以可药用盐的形式存在，它们自身如果是新的也包括在本发明的范围内。可药用盐包括与常规酸的酸加成盐，例如，无机酸，如盐酸、硫酸或磷酸，或者有机酸，例如脂族或芳族羧酸或磺酸，如乙酸、三氟乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、富马酸、羟基马来酸、丙酮酸、双羧萘酸、甲磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、磺胺酸或环己基氨基磺酸；以及氨基酸，如精氨酸和赖氨酸。对具有酸性基团如游离羧基的本发明化合物，可药用盐也表示金属或铵盐，如碱金属或碱土金属盐，如钠、钾、镁或钙盐，以及铵盐，其是与氨或适宜的有机胺形成的。

式 I 和 II 的本发明试剂可按照下述过程制备：

式 I 的本发明试剂



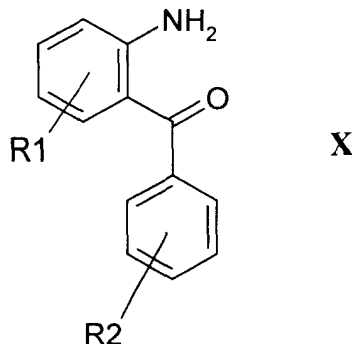
其中，R1、R2 和 R3 如前所定义，可以通过环化式 II 的化合物来制备



反应采用缩合剂如氯磺酰基异氰酸酯(ClSO_2NCO)、氰酸钠、苯甲酰基异硫氰酸酯在 THF 中进行，随后用 K_2CO_3 /甲醇或硫氰酸钠和乙酸处理，此后，如果需要，将 R1、R2 或 R3 残基转化成另一种 R1、R2 或 R3 残基，得到

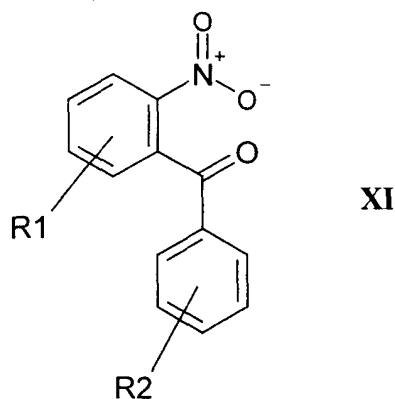
另一种式 II 的化合物。例如，在环化反应中，将式 II 的二苯酮溶液用氰酸钠在例如乙酸中在室温下处理。

式 II 的二苯酮化合物可通过采用相应的卤化物，如溴化物， R_3Br 和适宜的碱如 K_2CO_3 处理式 X 的相应的胺制备



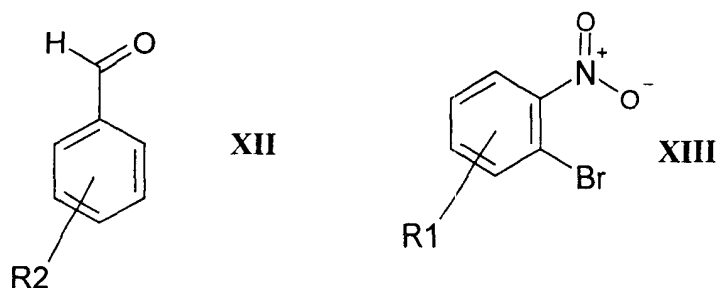
具体而言，其中 R_1 为在 6 位的 OH 并且 R_1 也为 2-丙烯基、环丙基-甲基或丙基的式 X 的化合物可以按照例如在实施列中关于化合物 5-烯丙基-1-苄基-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮的描述来制备。

或者，式 II 的化合物可通过还原胺化反应制备，即用胺 X 使相应的醛还原胺化，采用 $Ti(Oi\text{-}pr)_4$ 或分子筛作为脱水剂并采用 $NaBH(OAc)_3$ 或 $NaCNBH_3$ 作为还原剂。胺 X 可通过还原反应得自相应的硝基衍生物(参见以下式 XI 化合物)，如在乙酸中采用铁还原。



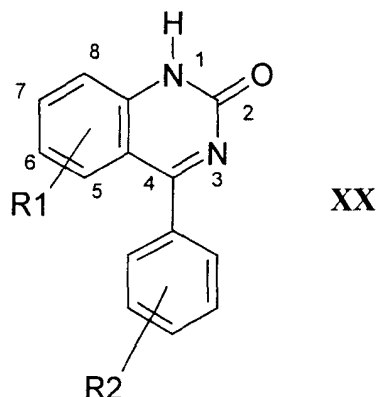
其中， R_2 如前所定义且 R_1 为活化基团。

式 XI 化合物又通过对相应的醇氧化获得，如采用 Jones 试剂，所述醇又可以通过将得自式 XIII 的相应溴化物的有机金属化合物与式 XII 的醛偶联制得；例如在实施列中所述的那样



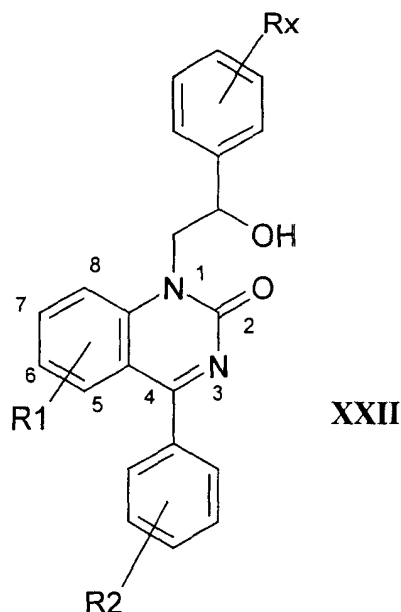
在另一种方式中，式 II 的化合物，特别是其中 R3 为取代的吡啶基-甲基的化合物，可通过将相应的醇 R3-OH，如吡啶基-甲基-氢氧化物与式 X 的相应胺反应来制备，反应在 Hünig 碱和甲磺酰氯存在下进行；例如在实施例中所述的那样。

在式 II 的另一种本发明试剂的情形下，其中，R3 为取代或未取代的芳基-低级烷基，该试剂可通过用相应的取代或未取代的芳基-低级烷基卤化物在 1-位烷基化式 XX 的本发明试剂来制备

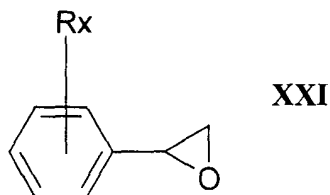


例如，在诸如 LiHMDS 和 NaI 存在下，在诸如 THF/DMF 溶液中进行，并进行温和的加热。

或者，式 XXII 化合物



其中, R_x 为卤素、低级烷基或低级烷氧基, 可通过使式 XX 化合物与相应的式 XXI 的环氧乙烷反应来制备

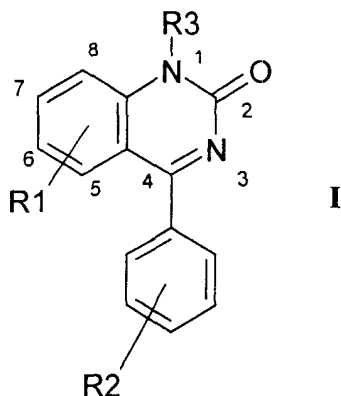


其中, R_x 为在苯环上的选择性取代基; 反应例如在苄基三乙基氯化铵和碳酸钾存在下进行, 如以下实施例所述。相应的式 II 化合物, 其中 R_3 为取代或未取代的苯乙烯基, 可以通过用诸如三氟甲磺酸酐的试剂处理式 XXII 的化合物来制备。

式 XX 化合物可通过用缩合剂如氰酸钠处理相应的式 II 的化合物(其中 R_3 为 H)来制备。

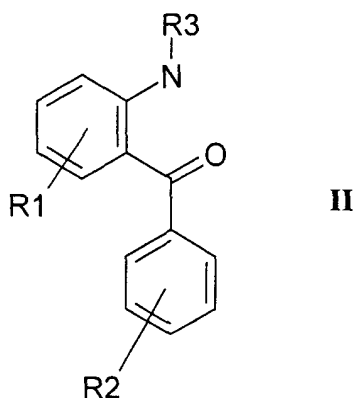
式 II 的本发明试剂可为作为在制备式 I 的本发明试剂过程中的中间体制备, 如前所述, 或者如以下实施例所述。

本发明也包括式 I 的本发明试剂的制备方法



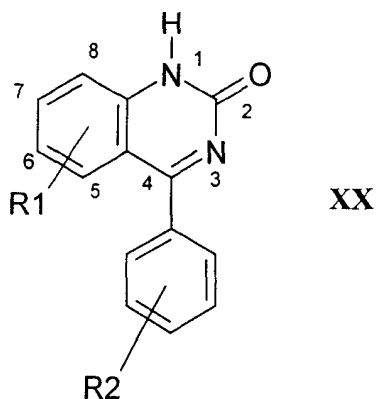
其中,各符号如前所定义,包括

a) 采用缩合剂如氯磺酰基异氰酸酯(ClSO_2NCO)或氰酸钠或硫氰酸钠环化式 II 的化合物



或

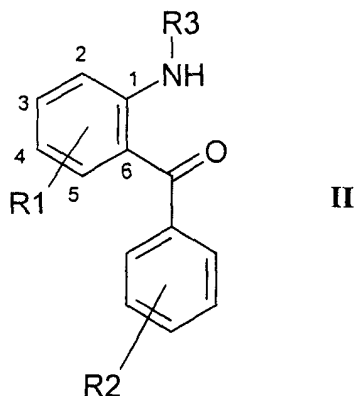
b) 对于其中 R3 为取代或未取代的芳基-低级烷基的式 I 的本发明的试剂,用相应的取代或未取代的烷基卤化物将式 XX 的化合物在 1-位上烷基化



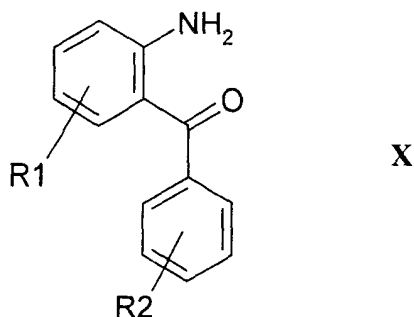
并且,如果需要的话,将 R1、R2 或 R3 残基转化成另一种 R1、R2 或 R3 残基,得到另一种式 I 的化合物。

上述式 II 的本发明试剂的制备方法也包括在本发明中。

从而,本发明的另一个方面提供了式 II 的本发明试剂的制备方法



其中, R1、R2 和 R3 如前所定义, 包括使式 X 的相应的氨基二苯酮化合物烷基化

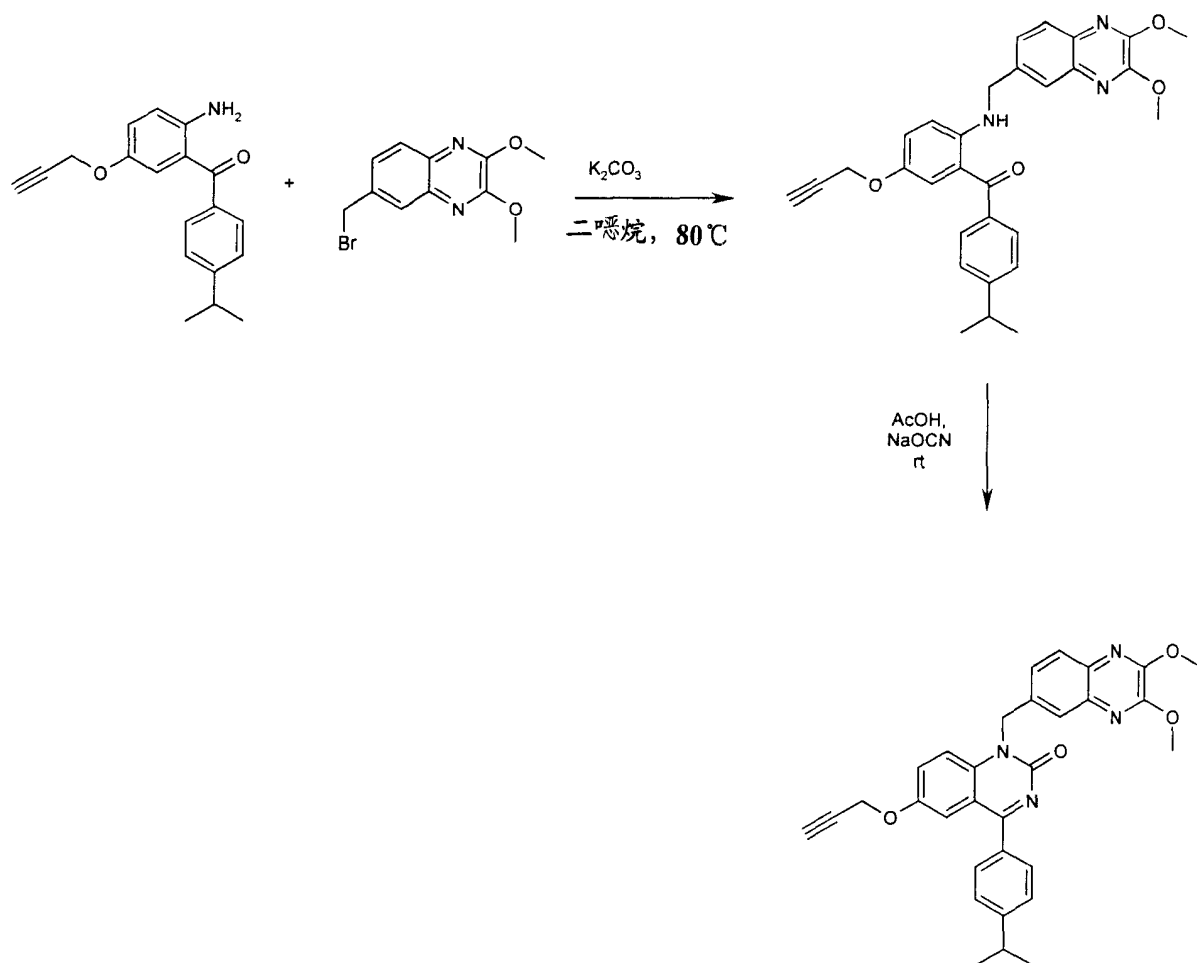


其中, R1 和 R2 如权利要求 1 所定义, 然后, 如果需要的话, 将 R1、R2 或 R3 残基转化成另一种 R1、R2 或 R3 残基, 得到另一种式 II 的化合物。

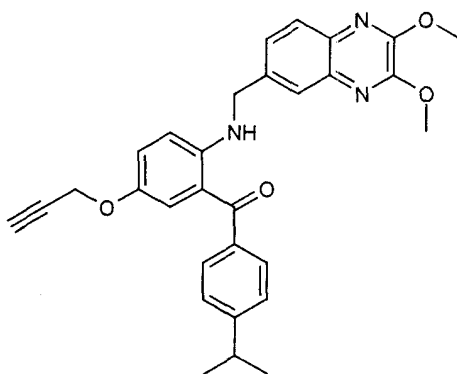
通过下述非限定性实施例说明本发明, 这些实施例涉及式 I 和 II 的本发明的化合物的制备。

实施例

实施例 1: 1-(2,3-二甲氧基-喹啉-6-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



A. {2-[(2,3-二甲氧基-喹喔啉-6-基甲基)-氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成

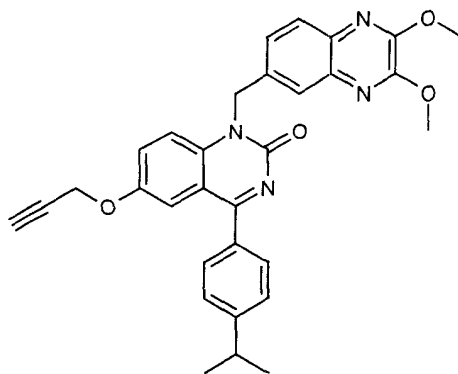


向 82mg (0.280mmol) (2-氨基-5-炔丙氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮的 3ml 二噁烷溶液中加入 193mg (1.40mmol) 碳酸钾和 119mg (0.419mmol) 6-溴甲基-2,3-二甲氧基-喹喔啉。将混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌 2 天, 用水稀释并用二氯甲烷萃取。将粗产物用色谱法纯化(乙酸乙酯/己烷 1:1), 得到黄色油。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.04-7.60 (m, 10H), 4.94 (s, 2H), 4.52 (d, 2H), 4.26 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 2.96 (七重峰, 1H), 2.48 (t, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS: 496 ($\text{M}+1$)⁺

B. 1-(2,3-二甲氧基-喹啉-6-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮的合成

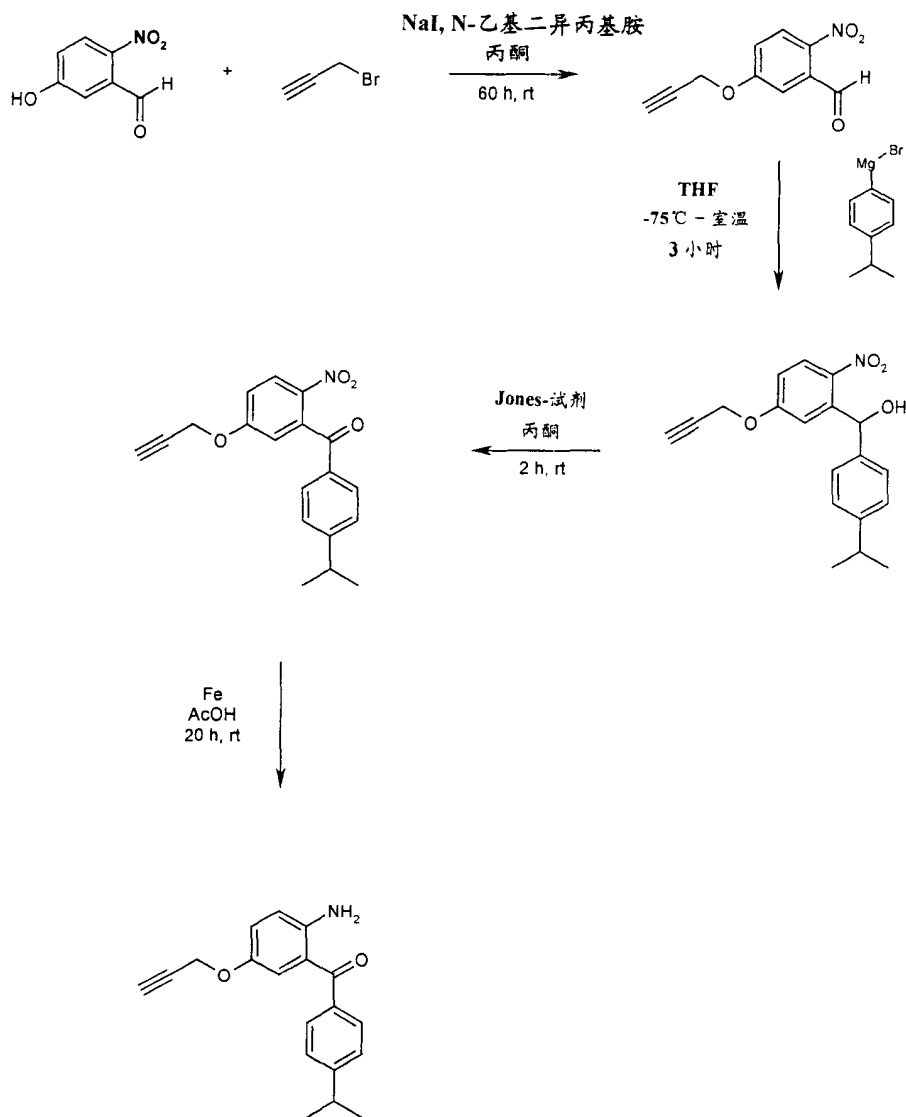


向 52mg (0.105mmol) {2-[(2,3-二甲氧基-喹啉-6-基甲基)-氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮的 1ml 乙酸溶液中加入 14mg (0.210mmol) 氰酸钠。搅拌 2 小时后, 真空除去溶剂并将残余物在二氯甲烷与水间分配。将有机层用 2M 氢氧化钠萃取并蒸发。对粗产物进行快速色谱纯化(乙酸乙酯/己烷 9:1), 得到一种黄色油。

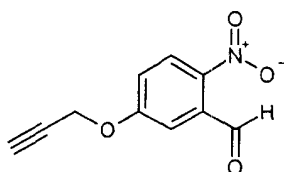
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.78 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.14-7.51 (m, 6H), 6.10 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 521 ($\text{M}+1$)⁺

按照下述过程制备(2-氨基-5-炔丙氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮结构单元:



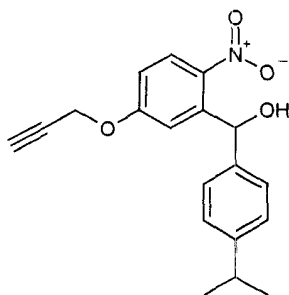
A. 2-硝基-5-炔丙氧基-苯甲醛的合成



将 25g (150mmol) 5-羟基-2-硝基-苯甲醛、44.9g (299mmol)碘化钠、44.5g 炔丙基溴(80%的甲苯溶液)、42ml N-乙基-二异丙基胺和 400ml 丙酮的混合物在室温下搅拌 6 天。将反应混合物过滤，浓缩，吸收于 1M 盐酸中并用乙酸乙酯萃取，获得 2-硝基-5-炔丙氧基-苯甲醛。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 10.49 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 4.85 (s, 2H), 2.60 (s, 1H)。

B. (4-异丙基-苯基)-(2-硝基-5-炔丙氧基-苯基)-甲醇的合成

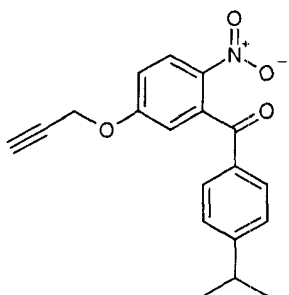


在-75°C下,在40分钟内,向30.7g (150mmol) 2-硝基-5-炔丙氧基-苯甲醛的200ml THF溶液中加入200ml (175mmol)的0.88 M 4-异丙基溴化镁的THF溶液。在-75°C下搅拌1小时后,加入饱和氯化铵水溶液并将反应混合物用乙酸乙酯萃取几次。蒸发有机相,获得(4-异丙基-苯基)-(2-硝基-5-炔丙氧基-苯基)-甲醇。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.09 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.98 (dd, 1H), 6.52 (宽峰, 1H), 4.80 (d, 2H), 2.88 (七重峰, 1H), 2.71 (宽峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.23 (d, 6H)。

MS: 308 (100) ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$, 294 (50)

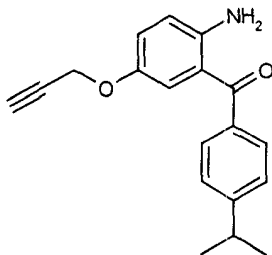
C. (4-异丙基-苯基)-(2-硝基-5-炔丙氧基-苯基)-甲酮的合成



向冰冷却下的(4-异丙基-苯基)-(2-硝基-5-炔丙氧基-苯基)-甲醇的200ml 丙酮溶液中滴加入60ml Jones试剂。在室温下搅拌2小时后,加入异丙醇和亚硫酸氢钠溶液(40%)使反应停止。用二氯甲烷萃取,得到(4-异丙基-苯基)-(2-硝基-5-炔丙氧基-苯基)-甲酮。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.27 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.81 (d, 2H), 2.96 (七重峰, 1H), 2.59 (t, 1H), 1.27 (d, 6H)。

D. (2-氨基-5-炔丙氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成

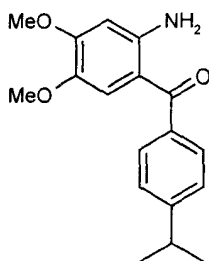


向 10.59g (30.7mmol) (4-异丙基-苯基)-(2-硝基-5-炔丙氧基-苯基)-甲酮的 250ml 乙酸溶液中加入 13.6g (246mmol) 铁粉。在室温下搅拌 20 小时后, 将反应混合物用 2M 氢氧化钠溶液碱化, 过滤并用二氯甲烷萃取。用色谱纯化, 采用己烷/乙酸乙酯(7:3)作为洗脱剂, 获得(2-氨基-5-炔丙氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮。

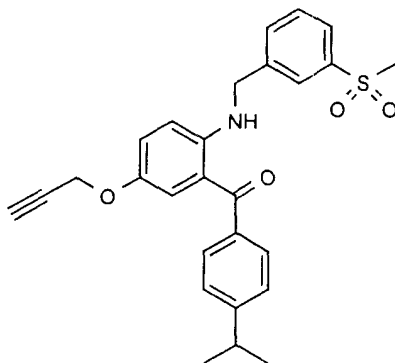
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.64 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.71 (宽峰, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.98 (七重峰, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.30 (d, 6H)。

MS: 294 ($\text{M}+1$)⁺

按照上面描述的过程合成(2-氨基-4,5-二甲氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮结构单元。



实施例 2: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3-甲磺酰基-苄基)-5-炔丙氧基-苯基-甲酮



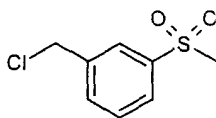
将 100mg (0.34mmol) (2-氨基-5-炔丙氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮、80mg (0.58mmol)碳酸钾和 77mg (0.375mmol) 1-氯甲基-3-甲磺酰基-苯在 1ml 二甲基甲酰胺中的混合物在 80°C 下搅拌 6 小时并在 100°C 下搅拌 3 小时。然后, 将反应混合物倒至水上并用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物用硅胶快速色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=2:1), 获得标题化合物, 为黄色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): 8.34 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.61-4.53 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)。

MS: 462 (M+1)⁺

原料按照下述过程制备:

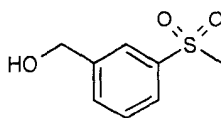
A. 1-氯甲基-3-甲磺酰基-苯的合成



将 0.267ml (3.45mmol)甲磺酰氯加至 584mg (3.14mmol) (3-甲磺酰基-苯基)-甲醇和 0.66ml (4.71mmol)三乙胺的 6ml 二氯甲烷溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时并在 50°C 下再搅拌 3 小时。然后, 将反应混合物倒入水中并用二氯甲烷萃取两次。将合并后的有机层用水和盐水洗涤, 干燥, 过滤并真空浓缩, 获得标题化合物, 其不经纯化即可用于下一步骤。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): 7.98 (宽单峰, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.64 (t, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.21 (s, 3H)。

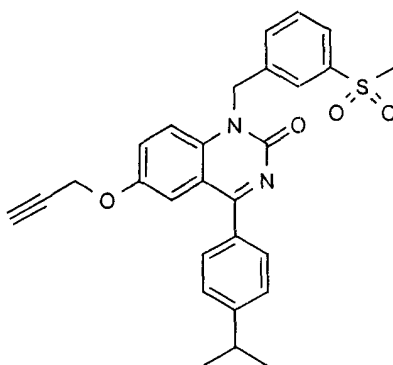
B. (3-甲磺酰基-苯基)-甲醇的合成



将 NaBH_4 加至 750mg (4.08mmol) 3-甲磺酰基-苯甲醛的 20ml 乙醇溶液中(参见 P.L. Ornstein, T.J. Bleisch, M.B. Arnold, R.A. Wright, B.G. Johnson, J.P. Tizzano, D.R.Helton, M.J. Kallman, D.D. Schoepp, M. Herin, J. Med. Chem. 1998, 41(3), 358-378 或 B. Eistert, W. Schade, H. Selzer, Ber. 1964, 97(5), 1470-81)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将合并后的有机层用水和盐水洗涤, 干燥, 过滤并真空浓缩, 获得标题化合物, 其不经纯化即可用于下一步骤。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): 7.85 (宽单峰, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.59 (t, 1H), 5.45 (t, 3H), 4.58 (d, 2H), 3.19 (s, 3H)。

实施例 3: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3-甲磺酰基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮。

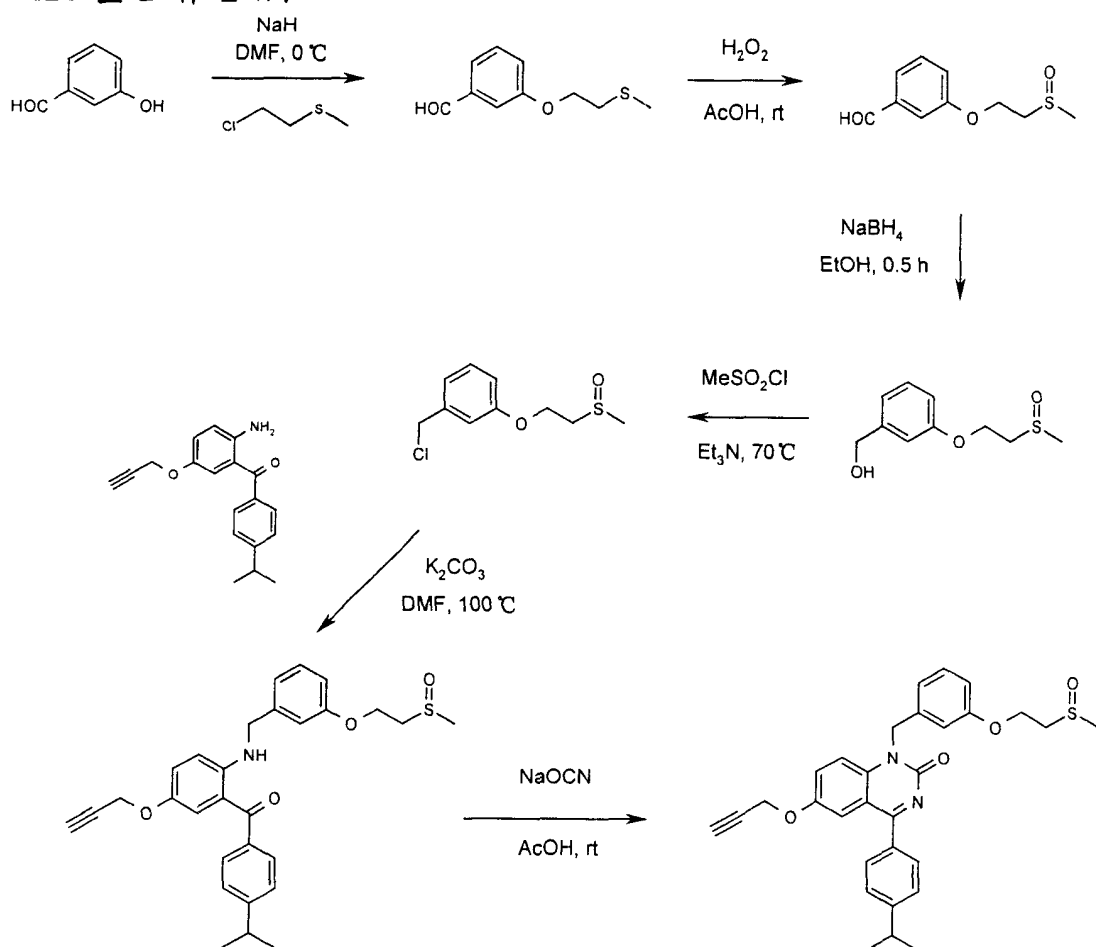


将 97mg (0.21mmol) 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3-甲磺酰基-苄基)-5-炔丙氧基-苯基-甲酮和 17mg (0.25mmol) 氰酸钠在 3ml 乙酸中的混合物在室温下搅拌 72 小时。然后, 将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物用硅胶快速色谱纯化(己烷:乙酸乙酯 1:3), 获得标题化合物, 为黄色泡沫。

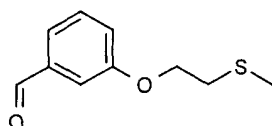
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (m, 1H), 5.59 (宽单峰, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)。

MS: 487 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 4: 4-(4-异丙基-苯基)-1-[3-(2-甲基亚磺酰基-乙氧基)-苄基]-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



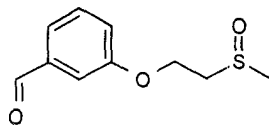
A. 3-(2-甲硫基-乙氧基)-苯甲醛的合成



在 0 °C 下, 将 NaH (1.3 g, 54mmol) 加至 5.0g (41mmol) 3-羟基苯甲醛的 30ml DMF 溶液中。搅拌 1 小时后, 加入 4.44ml (45mmol) 2-氯乙基甲基硫。将反应混合物升至室温并继续搅拌 16 小时。然后, 将反应混合物倒至水上并用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物用硅胶快速色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=3:1), 获得标题化合物, 为无色油。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.94 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (bs, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.18 (s, 3H)。

B. 3-(2-甲基亚磺酰基-乙氧基)-苯甲醛的合成

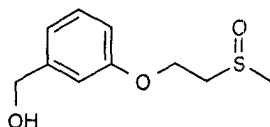


在室温下, 将 1.6g (8.15mmol) 3-(2-甲基亚磺酰基-乙氧基)-苯甲醛和 1ml (9.78mmol)过氧化氢的 30ml 乙酸溶液搅拌 2 小时。然后, 将反应混合物倒至 4N NaOH 中并用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机层用亚硫酸氢钠溶液、水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物, 为无色固体, 足够纯以用于下一步骤。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 9.96 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.30 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.26 和 3.08 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)。

MS: 213 (M+1) $^+$

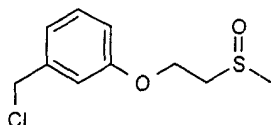
C. [3-(2-甲基亚磺酰基-乙氧基)-苯基]-甲醇的合成



向 1.1g (5.18mmol) 3-(2-甲基亚磺酰基-乙氧基)-苯甲醛的 20ml 乙醇(无水)溶液中加入 NaBH_4 (0.215 g, 5.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时。然后, 将其倒至水上并用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物, 为无色油, 足够纯以用于下一步骤。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7.20 (t, 1H), 6.90 (bs, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.18 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.25 和 3.04 (m, 2H), 2.61(s, 3H)。

D. 1-氯甲基-3-(2-甲基亚磺酰基-乙氧基)-苯的合成

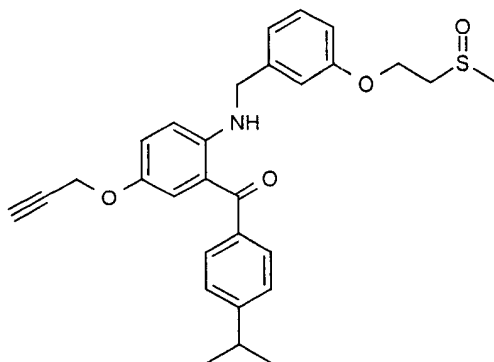


在 0°C 下, 向 0.7g (3.27mmol) 和 1.7ml 三乙胺的 30ml 二氯甲烷溶液中加入 MeSO_2Cl (0.315ml, 4mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 1 小时并在室温下搅拌 70 小时。此后, 将反应混合物倒至水上并用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物用硅胶快速色谱纯化(二氯甲烷/甲醇=9:1), 获得标题化合物, 为无色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 7.28 (t, 1H), 7.04 (bs, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.26 和 3.04 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)

MS: 233 ($\text{M}+1$)⁺

E. (4-异丙基-苯基)-{2-[3-(2-甲基亚磺酰基-乙氧基)-苄基氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-甲酮的合成

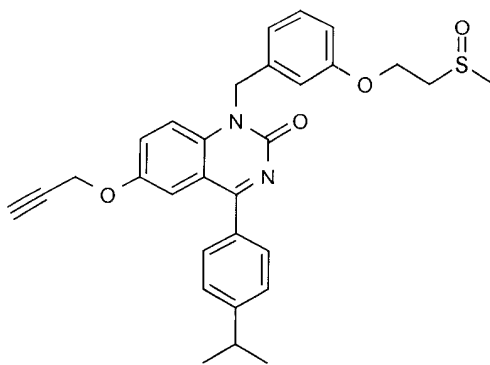


按照实施例 2 所述的制备方法, 由 2-氨基-5-炔丙氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮和 1-氯甲基-3-(2-甲基亚磺酰基-乙氧基)-苄制备标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 8.32 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.00 (bs, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.24-3.00 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.24 (d, 6H)。

MS: 490 ($\text{M}+1$)⁺

F. 4-(4-异丙基-苯基)-1-[3-(2-甲基亚磺酰基-乙氧基)-苄基]-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮的合成。

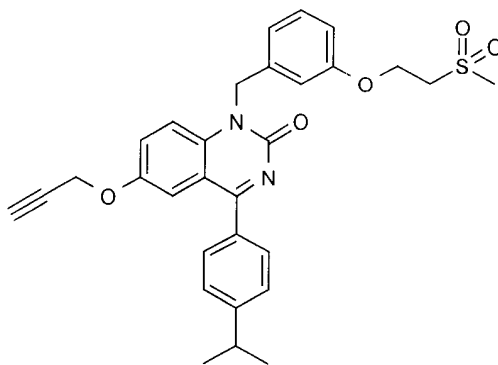


按照实施例 3 所述的制备方法, 由(4-异丙基-苯基)-{2-[3-(2-甲基亚磺酰基-乙氧基)-苄基氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-甲酮和氰酸钠制备标题化合物(黄色油)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 7.72 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.35 (bs, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (bs, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.46 (bs, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.24-3.00 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.29 (d, 6H)。

MS: 515 (M+1)⁺

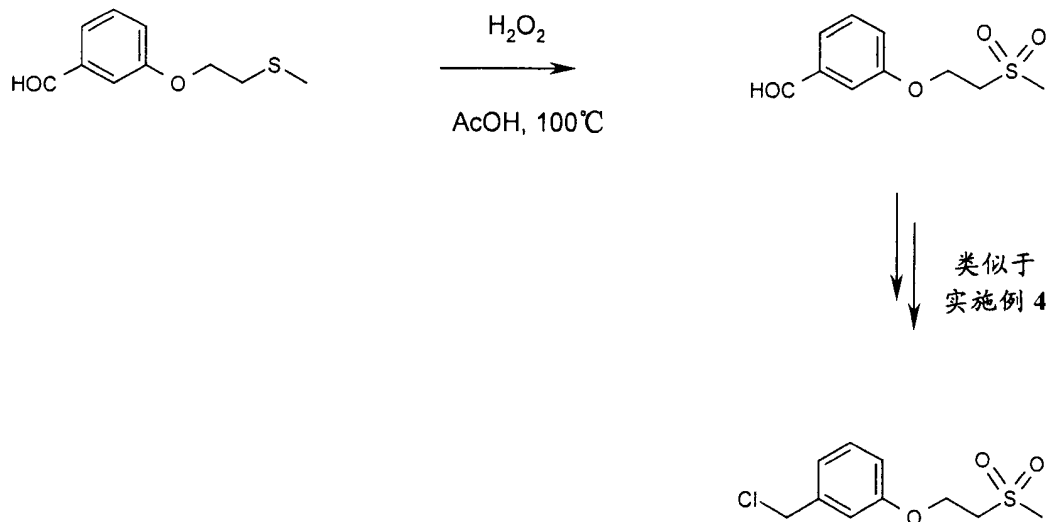
实施例 5: 4-(4-异丙基-苯基)-1-[3-(2-甲磺酰基-乙氧基)-苄基]-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮。



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 7.66 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.30 (bs, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.95 (bs, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.56 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 1.24 (d, 6H)。

MS: 531 (M+1)⁺

如制备 1-氯甲基-3-(2-甲基亚磺酰基-乙氧基)-苯(实施例 4B)的方法所述, 由 3-(2-甲磺酰基-乙氧基)-苯甲醛制备 1-氯甲基-3-(2-甲磺酰基-乙氧基)-苯。

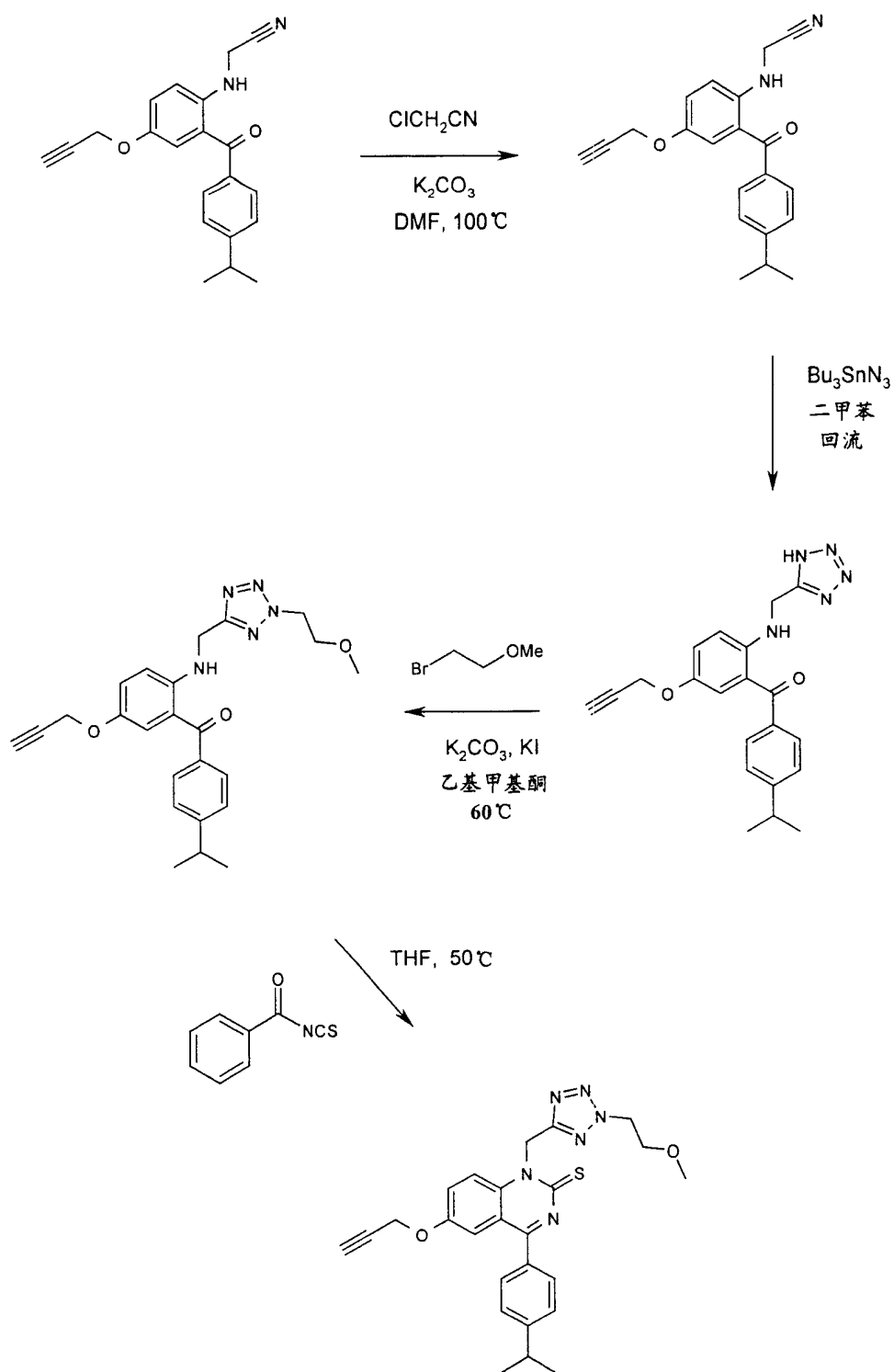


将 2.0g (10.2mmol) 3-(2-甲磺基-乙氧基)-苯甲醛和 2.3ml (22.4mmol) 过氧化氢溶液的 10ml 乙酸溶液在 100°C 下搅拌 2 小时。然后, 将反应混合物倒至 2N NaOH 中并用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机层用亚硫酸氢钠溶液、水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物用硅胶快速色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=3:1), 获得标题化合物, 为白色结晶化合物。

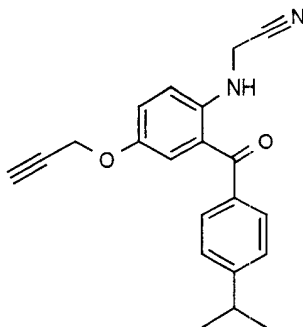
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 9.96 (s, 1H), 7.54 (2d, 2H), 7.46 (bs, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.06 (s, 3H)

MS: 229 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 6: 4-(4-异丙基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-四唑-5-基甲基]-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮。



A. [2-(4-异丙基-苯甲酰基)-4-丙-2-炔氧基-苯基氨基]-乙腈的合成

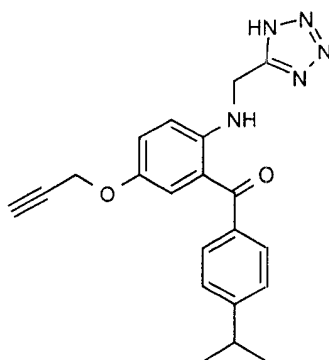


将 2.0g (6.83mmol) 2-氨基-5-炔丙氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮、0.516g (7.5mmol) 氯乙腈和 1.6 g 碳酸钾的 20ml DMF 溶液加热至 100°C 并在该温度下搅拌 20 小时。将反应混合物冷却至室温然后倒至水上, 用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物用硅胶快速色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=3:1), 得到 1.26g 的标题化合物, 为黄色结晶固体。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7.60 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 3.59 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)。

MS: 333 (M+1) $^+$

B. (4-异丙基-苯基)-{5-丙-2-炔氧基-2-[(1H-四唑-5-基甲基)-氨基]-苯基}-甲酮的合成



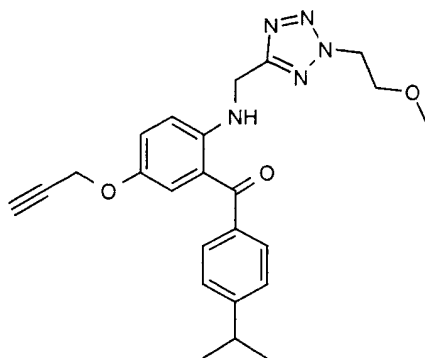
将 0.82g (2.47mmol) [2-(4-异丙基-苯甲酰基)-4-丙-2-炔氧基-苯基氨基]-乙腈和 0.8ml (3.31mmol) Bu_3SnN_3 的 20ml 间二甲苯溶液在回流温度下搅拌 5 小时。然后, 将反应混合物冷却至室温然后加入 15ml 2N 氢氧化钾和 2ml 甲醇。将该混合物剧烈搅拌 15 分钟。此后, 进行相分离, 向水层中加入 4 N HCl 直至 pH ~1。将水层用二氯甲烷/异丙醇=3:1 萃取。将合并后的

有机层用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将形成的固体悬浮于乙醚中,搅拌0.5小时,过滤并干燥,得到0.89g的标题化合物,为黄色结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 8.22 (t, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.81 (d, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.59 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)。

MS: 376 ($\text{M}+1$)⁺

C. (4-异丙基-苯基)-(2-{[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-四唑-5-基甲基]-氨基}-5-丙-2-炔氧基-苯基)-甲酮的合成。

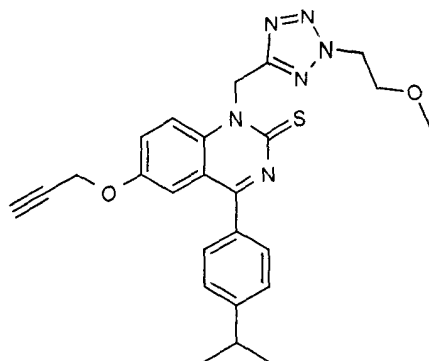


将1.04g (2.77mmol) (4-异丙基-苯基)-{5-丙-2-炔氧基-2-[(1H-四唑-5-基甲基)-氨基]-苯基}-甲酮、0.85g 碳酸钾、0.25g 碘化钾和0.41g (2.95mmol) 氯乙腈和40ml 乙基甲基酮在60°C下搅拌20小时。将反应混合物冷却至室温然后倒至水上,用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机层用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物用硅胶快速色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=2:1),得到0.65g的(4-异丙基-苯基)-(2-{[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-四唑-5-基甲基]-氨基}-5-丙-2-炔氧基-苯基)-甲酮(黄色油,标题化合物)和0.3g的(4-异丙基-苯基)-(2-{[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-四唑-5-基甲基]-氨基}-5-丙-2-炔氧基-苯基)-甲酮(黄色油)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 8.32 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.02 (bs, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.78 (t, 2H), 4.72 (d, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 1.24 (d, 6H)。

MS: 434 ($\text{M}+1$)⁺

D. 4-(4-异丙基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-四唑-5-基甲基]-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮的合成。



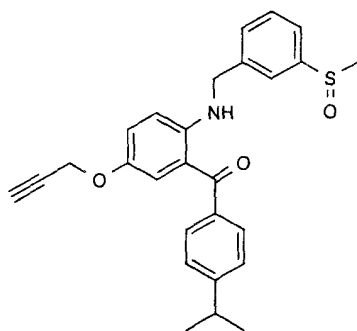
如制备实施例 111 的方法所述, 由(4-异丙基-苯基)-(2-{[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-四唑-5-基甲基]-氨基}-5-丙-2-炔氧基-苯基)-甲酮和苯甲酰基异硫氰酸酯制备标题化合物(红色泡沫)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 7.74 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.41 (m, 1H), 6.40 (bs, 2H), 4.88 (bs, 2H), 4.77 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.00 (m 1H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 475 ($\text{M}+1$)⁺

按照类似方法制备下述实施例的化合物:

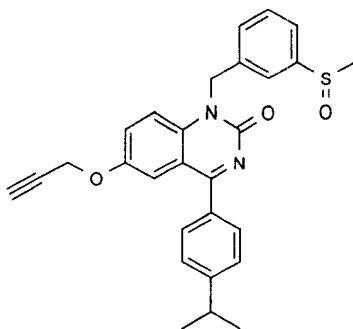
实施例 7: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3-甲磺酰基-苄基)-5-炔丙氧基-苯基-甲酮



采用 1-氯甲基-3-甲基亚磺酰基-苯, 采用下文所述的合成方法可制备标题化合物(参见 S.A. Laufer, G.K. Wagner J. Med. Chem. 2002, 45(13), 2733-40)。

MS: 446 ($\text{M}+1$)⁺

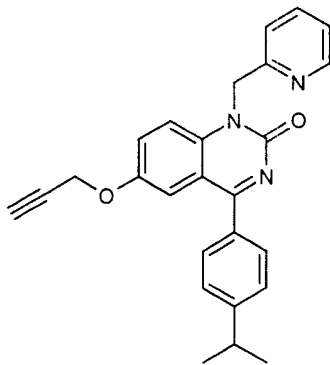
实施例 8: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3-甲基亚磺酰基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): 7.70 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.58-7.44 (m, 6H), 7.39 (宽单峰, 1H), 7.35 (宽单峰, 1H), 5.59 (宽单峰, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.67 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.72 (s, 3H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 471 (M+1)⁺

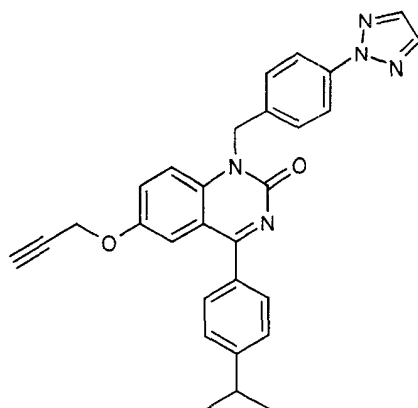
实施例 9: 4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1-吡啶-2-基甲基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃): 8.58 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.20-7.70 (m, 8H), 5.68 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 410 (M+1)⁺

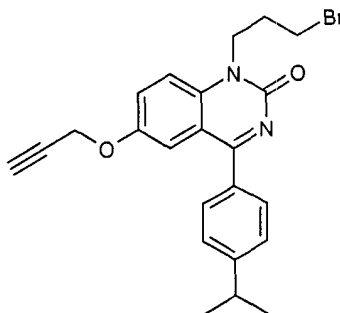
实施例 10: 4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1-(4-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.04 (d, 2H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.20-7.52 (m, 8H), 5.60 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 476 ($\text{M}+1$)⁺

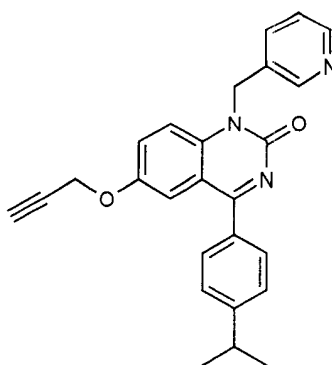
实施例 11: 1-(3-溴-丙基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.69 (d, 2H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.30 (d, 6H).

MS: 441 ($\text{M}+1$)⁺

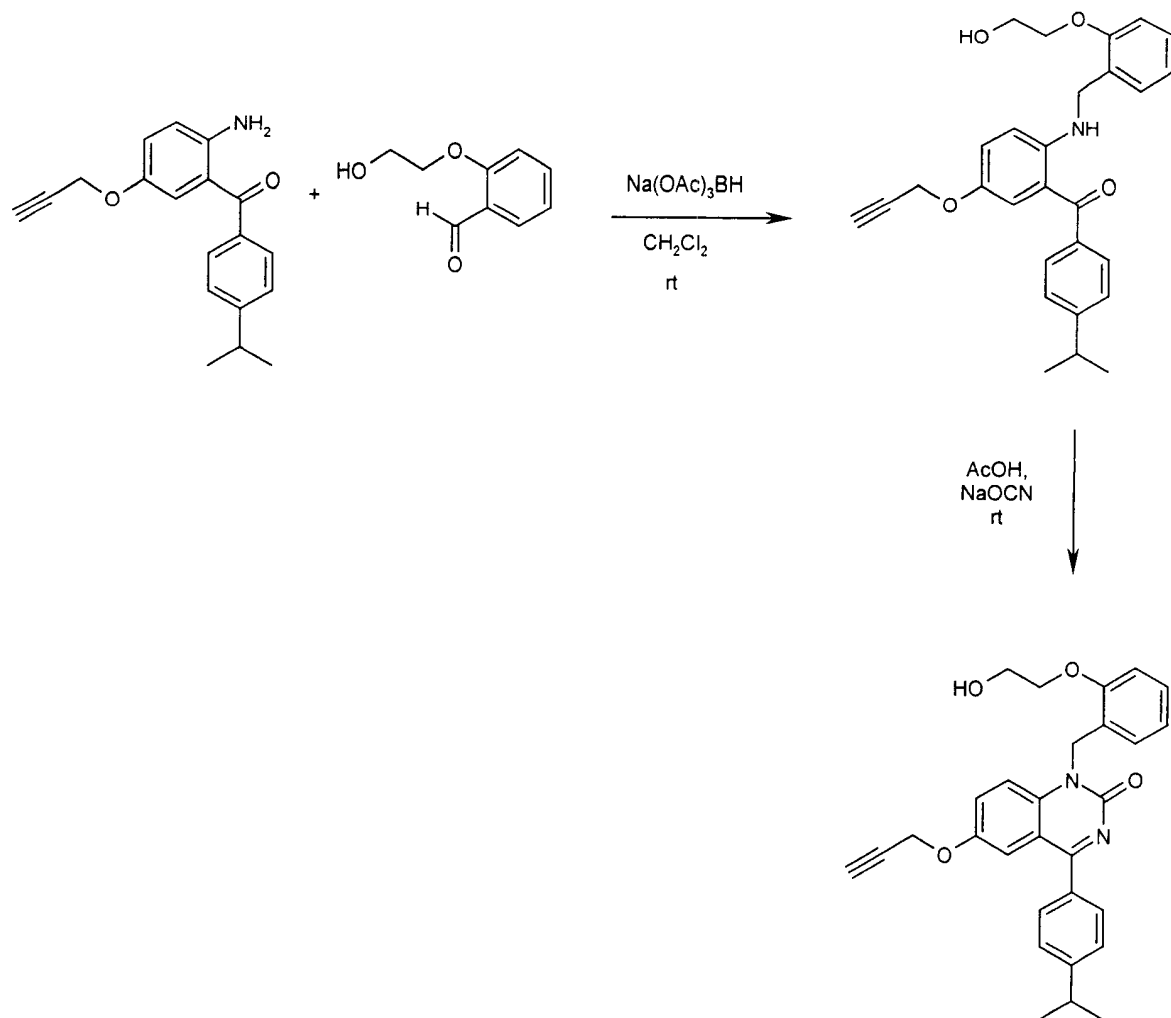
实施例 12: 4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1-吡啶-3-基甲基-1H-喹唑啉-2-酮



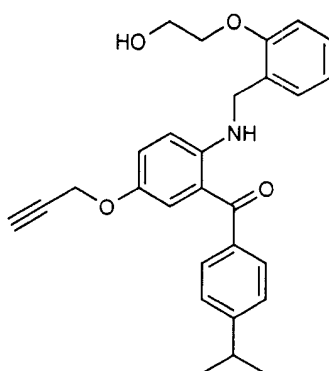
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.78 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.26-7.44 (m, 5H), 5.60 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 410 (M+1)⁺

实施例 13: 1-[2-(2-羟基-乙氧基)-苄基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



A. {2-[2-(2-羟基-乙氧基)-苄基氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成



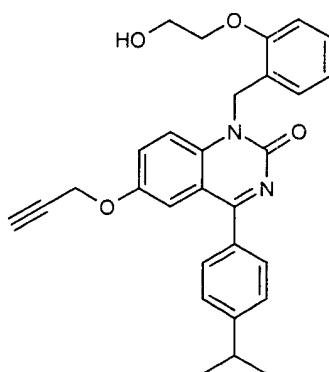
向 100mg (0.341mmol) (2-氨基-5-炔丙氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮的 1.5ml 二氯甲烷溶液中加入 61mg (0.36mmol) 2-(2-羟基乙氧基)苯甲醛和 84mg (0.38mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠。将混合物在室温下搅拌 2 天, 用水稀释并用二氯甲烷萃取。将粗产物用色谱法纯化(乙酸乙酯/己烷 1:1), 得

到黄色固体。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.56 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.16-7.30 (m, 2H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.84-7.00 (m, 3H), 4.50-4.54 (m, 4H), 4.12 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.92 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 444 ($\text{M}+1$)⁺

B. 1-[2-(2-羟基-乙氧基)-苄基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮的合成

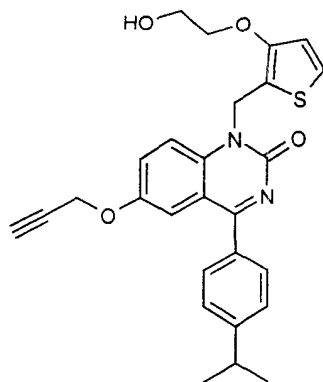


向 85mg (0.192mmol) {2-[2-(2-羟基-乙氧基)-苄基氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮的 2ml 乙酸溶液中加入 25mg (0.383mmol) 氰酸钠。搅拌 2 小时后，真空除去溶剂并将残余物在二氯甲烷与水间分配。将有机层用 2M 氢氧化钠溶液萃取。蒸发有机相获得产物，为黄色油。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.20-7.56 (m, 6H), 6.94 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 469 ($\text{M}+1$)⁺

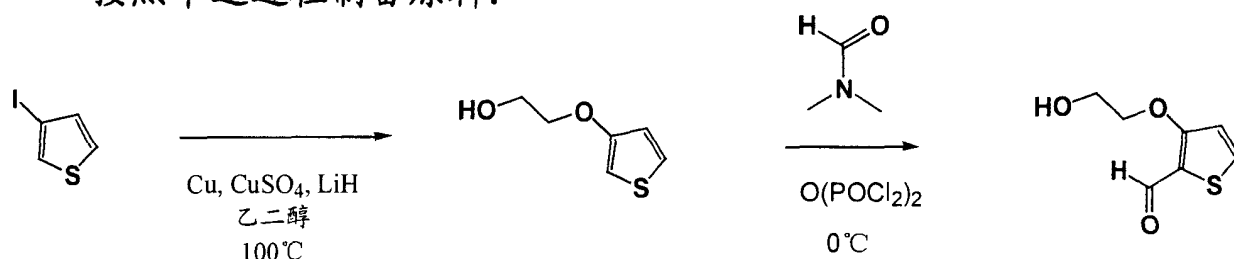
实施例 14: 1-[3-(2-羟基-乙氧基)-噻吩-2-基甲基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮。



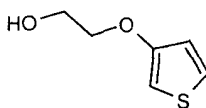
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.64-7.84 (m, 3H), 7.22-7.50 (m, 4H), 7.12 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.58 (s, 2 H), 4.62 (d, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.42 (宽单峰, 1H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS: 475 ($\text{M}+1$)⁺

按照下述过程制备原料:



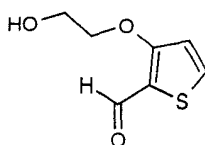
A. 2-(噻吩-3-基氧基)-乙醇的合成



向 1.0g (4.76mmol) 3-碘噻吩的 5ml 乙二醇溶液中加入 109mg (1.71mmol)铜粉、114mg (0.714mmol)硫酸铜(II)和 151mg (19.0mmol)氢化锂。将反应混合物在密封瓶中在 100°C 下过夜加热。将反应混合物通过硅藻土过滤并蒸发。然后,将形成的油通过 50g 二氧化硅垫过滤,用乙酸乙酯/己烷(7:3)洗脱,蒸发后得到 750mg 的橙色液体,其不经纯化直接用于下一步骤。

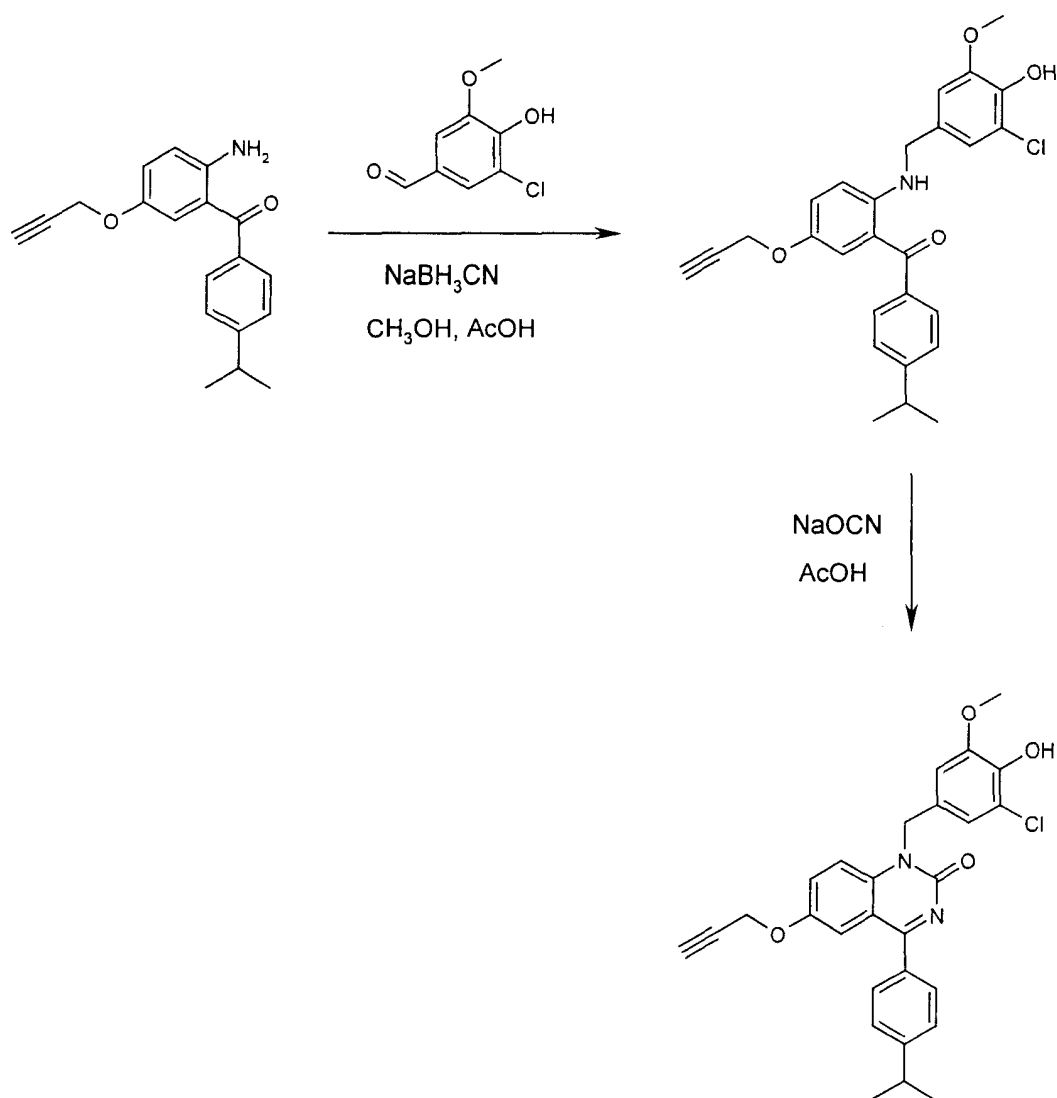
HPLC-MS: $t = 1.31$ 分钟。(($\text{M}+1$)⁺ = 145)

B. 3-(2-羟基-乙氧基)-噻吩-2-甲醛的合成

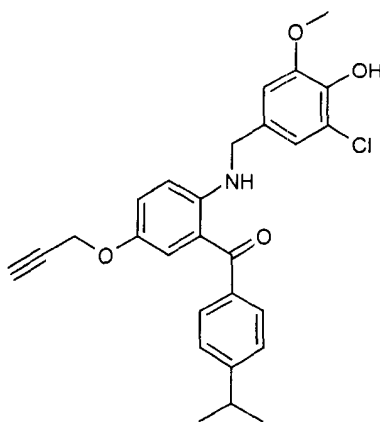


在 0°C 下, 将上面获得的粗产物(750mg)滴加至 1.15ml (8.32mmol) 焦磷酸氯(diphosphoryl chloride)和 1ml (13mmol) DMF 的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。加入 50ml 冷却的 2N 碳酸氢钠溶液并将形成的混合物用二氯甲烷萃取, 干燥, 用硅藻土过滤并真空蒸发。进行快速色谱处理(己烷/乙酸乙酯), 得到黄色油, 其不经纯化即可用于还原胺化反应。

实施例 15: 1-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



A. [2-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基-苄基氨基)-5-丙-2-炔氧基-苯基]-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成

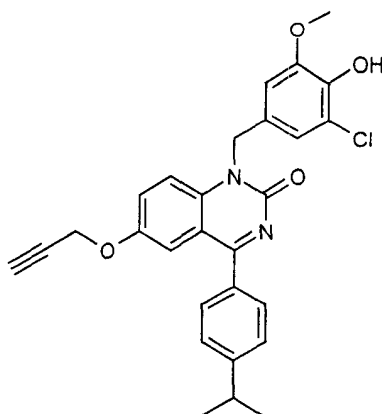


向搅拌中的 146.7mg (0.5mmol) (2-氨基-5-丙-2-炔氧基-苯基)-4-异丙基-苯基)-甲酮和 28.6 μ l (0.5mmol) 乙酸在 1.5ml 甲醇中的混合物中加入 93.3mg (0.5mmol) 5-氯香草醛, 再加入 31.4mg (0.5mmol) 的氰基硼氢化钠。在室温下搅拌 40 小时后, 用 1N HCl 使反应停止, 随后用 1N 氢氧化钠水溶液碱化。真空除去甲醇、将残余物用水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并后的有机层干燥(硫酸钠)并蒸发。将残余物进行快速色谱处理(SiO₂, 己烷/乙酸乙酯), 得到标题化合物, 为黄色固体。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.28 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.34 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.54 (t, 1H), 2.97 (m, 1H), 1.24 (d, 6H).

MS: 464 (M+1)⁺

B. 1-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮的合成



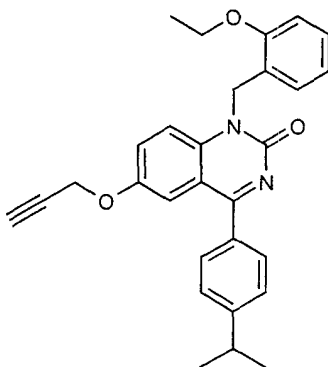
向 43.1mg (0.093mmol) [2-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基-苄基-氨基)-5-丙-2-炔氧基-苯基]-(4-异丙基-苯基)-甲酮在 1ml 乙酸中的混合物中加入 12.1mg (0.186mmol)的氰酸钠。在室温下搅拌 12 小时后,真空除去溶剂并将残余物在饱和碳酸氢钠溶液与乙酸乙酯间分配。分离有机层并将水相用乙酸乙酯萃取两次。将合并后的有机萃取液干燥(硫酸钠)并真空蒸发。快速色谱处理(SiO_2 , 己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物,为无定形黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.41 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.48-7.58 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.39 (宽单峰, 2H), 4.81 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.29 (d, 6H)。

MS: 489 ($\text{M}+1$)⁺

以类似的方式制备下述实施例的化合物。

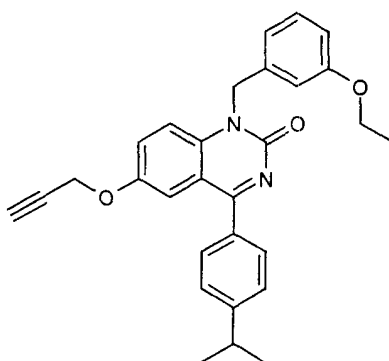
实施例 16: 1-(2-乙氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.73 (d, 2H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (dt, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.76-6.83 (m, 2H), 5.39 (宽单峰, 2H), 4.79 (d, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.41 (t, 3H), 1.29 (d, 6H)。

MS: 453 (M+1) $^+$

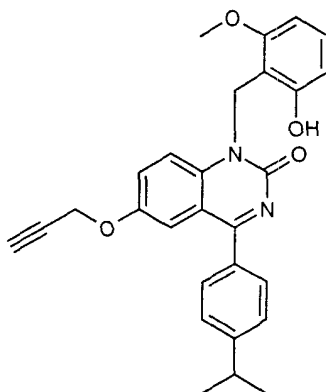
实施例 17: 1-(3-乙氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.72 (d, 2H), 7.46-7.50 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 2H), 5.45 (宽单峰, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.66 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.26-1.30 (m, 9H)。

MS: 453 (M+1) $^+$

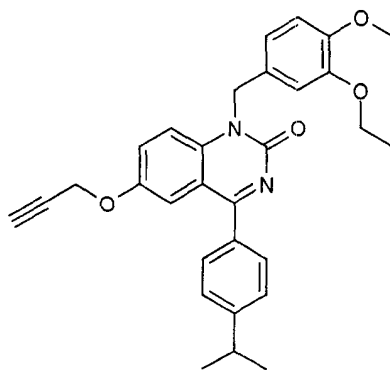
实施例 18: 1-(2-羟基-6-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9.90 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.61(d, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.43 (d, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.75 (d, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (t, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.27 (d, 6H).

MS: 455 (M+1) $^+$

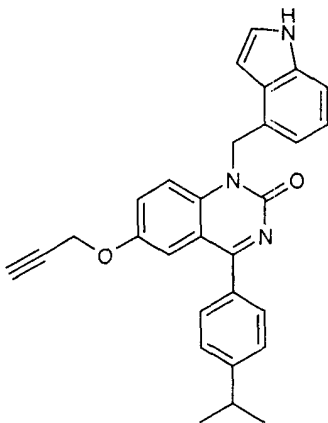
实施例 19: 1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.71 (d, 2H), 7.47-7.55 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 5.41 (宽单峰, 2H), 4.79 (d, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.26-1.32 (m, 9H).

MS: 483 (M+1) $^+$

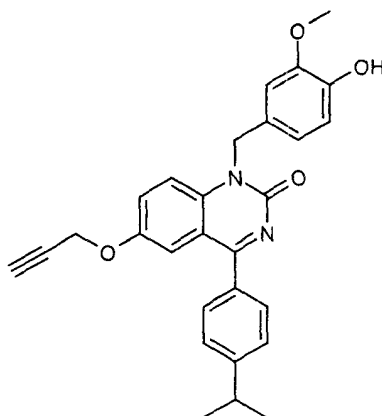
实施例 20: 1-(1H-吲哚-4-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 11.10 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.29-7.42 (m, 5H), 6.96 (t, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.74 (宽单峰, 2H), 4.76 (d, 2H), 3.65 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.29 (d, 6H)。

MS: 448 (M+1) $^+$

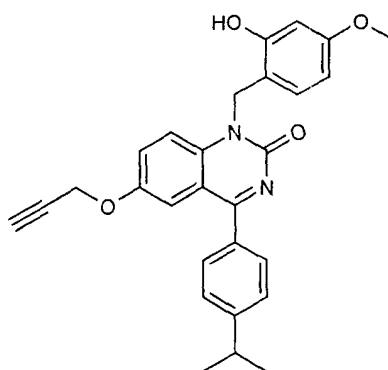
实施例 21: 1-(4-羟基-3-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.70 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.61-6.69 (m, 2H), 5.37 (宽单峰, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 455 (M+1) $^+$

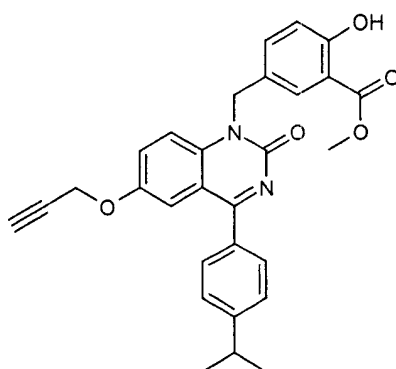
实施例 22: 1-(2-羟基-4-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.05 (宽单峰, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 5.29 (宽单峰, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 455 (M+1) $^+$

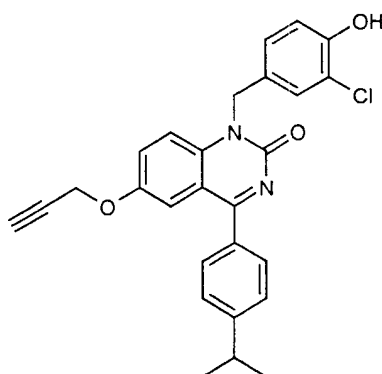
实施例 23: 2-羟基-5-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-丙-2-炔氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-苯甲酸甲酯



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.44 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.47-7.56 (m, 5H), 7.35 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.44 (宽单峰, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 483 (M+1) $^+$

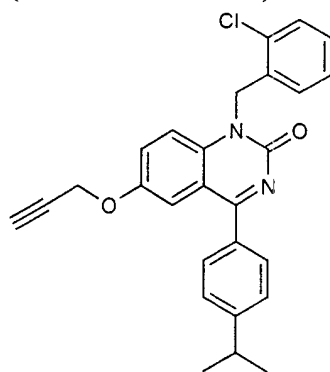
实施例 24: 1-(3-氯-4-羟基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.15 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.46-7.54 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.37 (宽单峰, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.66 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 459 ($\text{M}+1$) $^+$

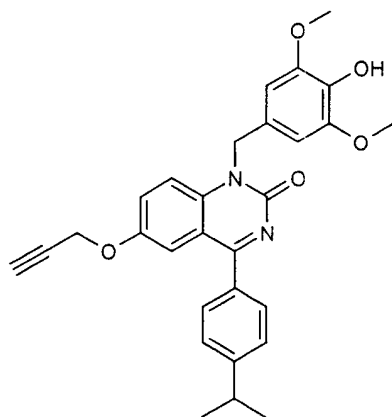
实施例 25: 1-(2-氯-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.74 (d, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (dt, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (dt, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.48 (宽单峰, 2H), 4.80 (d, 2H), 3.69 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.29 (d, 6H)。

MS: 443 ($\text{M}+1$) $^+$

实施例 26: 1-(4-羟基-3,5-二甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮

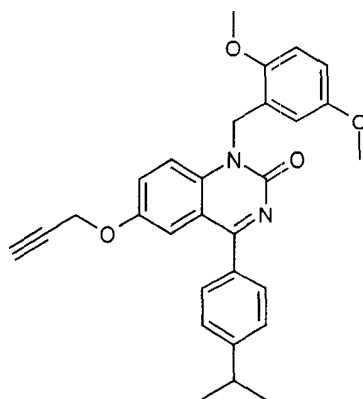


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.34 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.37 (宽单峰, 2H), 4.78 (d, 2H),

3.68 (s, 6H), 3.66 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 485 (M+1)⁺

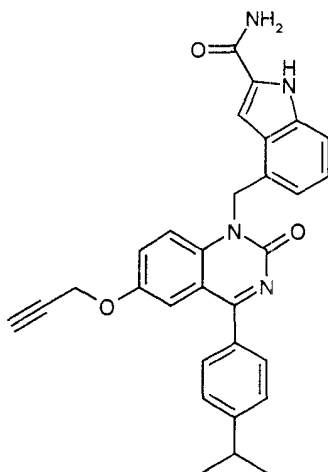
实施例 27: 1-(2,5-二甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.72 (d, 2H), 7.46-7.49 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.35 (宽单峰, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (t, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 469 (M+1)⁺

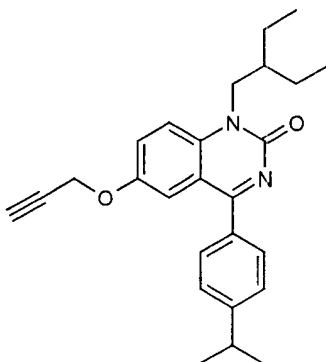
实施例 28: 4-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-丙-2-炔氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-1H-吲哚-2-甲酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 11.50 (s, 1H), 8.03 (宽单峰, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.47 (d, 2H), 5.72 (宽单峰, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.29 (d, 6H).

MS: 491 (M+1) $^+$

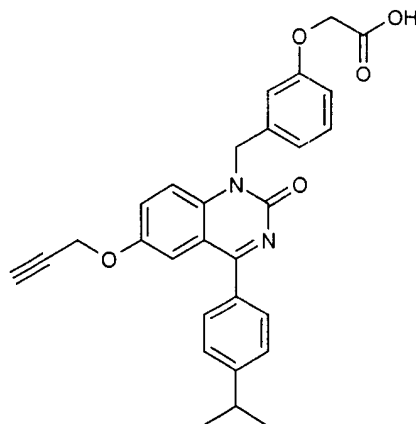
实施例 29: 1-(2-乙基-丁基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.68 (d, 2H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.69 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.30-1.38 (m, 4H), 1.28 (d, 6H), 0.87 (t, 6H).

MS: 403 (M+1) $^+$

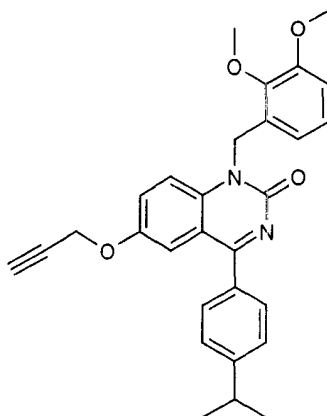
实施例 30: {3-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-丙-2-炔氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-苯氧基}-乙酸



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.71 (d, 2H), 7.45-7.48 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.81 (宽单峰, 1H), 6.69-6.76 (m, 2H), 5.43 (宽单峰, 2H), 4.77 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 483 (M+1) $^+$

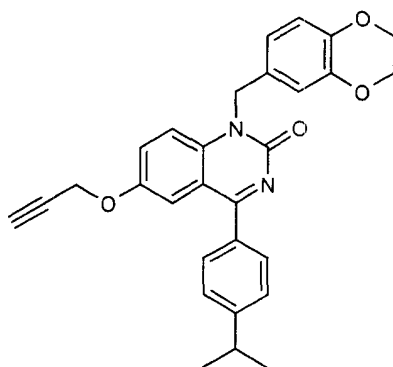
实施例 31: 1-(2,3-二甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.72 (d, 2H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 6.41 (dd, 1H), 5.45 (宽单峰, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 469 (M+1) $^+$

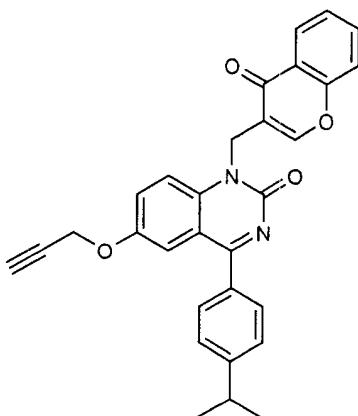
实施例 32: 1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.70 (d, 2H), 7.46-7.51 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 6.77-6.82 (m, 3H), 5.37 (宽单峰, 2H), 4.18 (s, 4H), 3.66 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 467 (M+1) $^+$

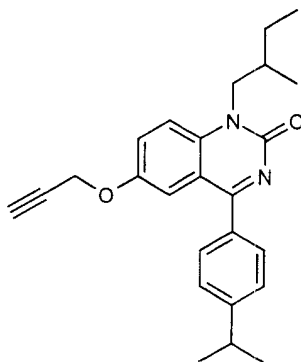
实施例 33: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(4-氧代-4H-苯并吡喃-3-基甲基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.23 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.82 (dt, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.80 (d, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 477 (M+1) $^+$

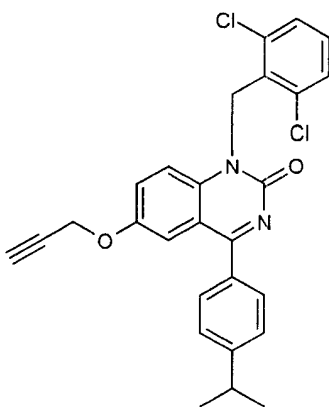
实施例 34: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(2-甲基-丁基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.62-7.68 (m, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.68 (t, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H), 1.37-1.45 (m, 1H), 1.27 (d, 6H), 1.18-1.26 (m, 1H), 0.88 (m, 6H)。

MS: 389 (M+1)⁺

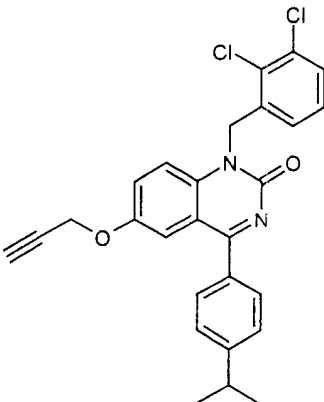
实施例 35: 1-(2,6-二氯-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.78 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.15-7.40 (m, 5H), 5.90 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.31 (d, 6H)。

MS: 477 (M+1)⁺

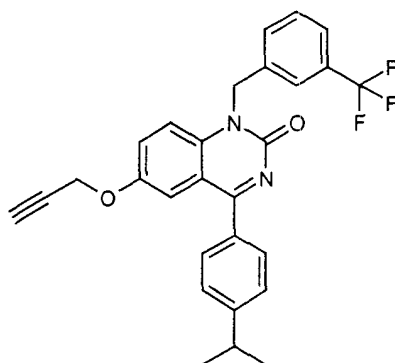
实施例 36: 1-(2,3-二氯-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.74 (d, 2H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.80 (d, 2H), 3.69 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.29 (d, 6H).

MS: 477/479 (M+1) $^+$

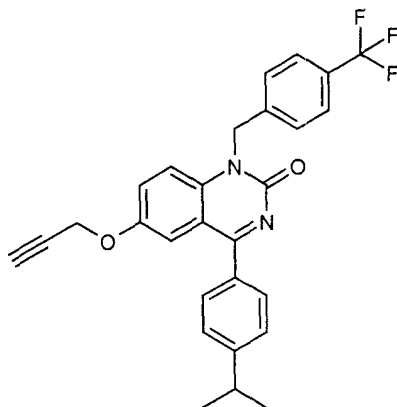
实施例 37: 4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1-(3-三氟甲基-苄基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.47-7.58 (m, 6H), 7.38 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.79 (d, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS: 477 (M+1) $^+$

实施例 38: 4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1-(4-三氟甲基-苄基)-1H-喹唑啉-2-酮

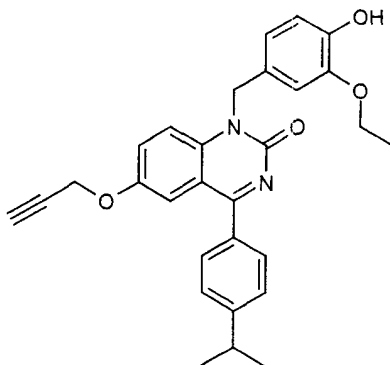


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.71 (m, 4H), 7.43-7.51 (m, 6H), 7.37 (d, 1H), 5.59 (宽单峰, 2H), 4.79 (d, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d,

6H)。

MS: 477 (M+1)⁺

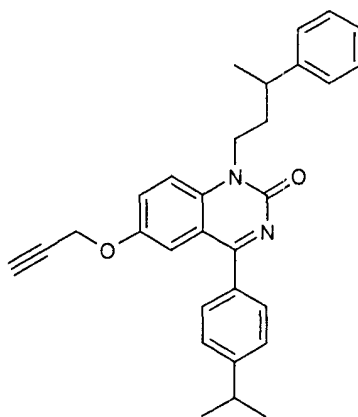
实施例 39: 1-(3-乙氧基-4-羟基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.86 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.46-7.55 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.63-6.70 (m, 2H), 5.36 (宽单峰, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.65 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.29 (t, 3H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 469 (M+1)⁺

实施例 40: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3-苯基-丁基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮

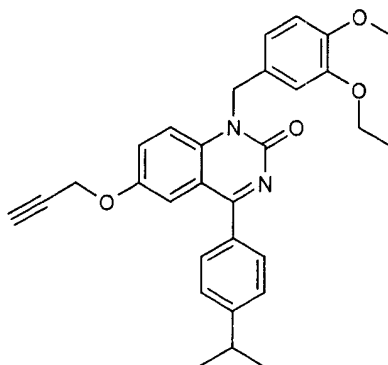


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.63 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.28-7.32 (m, 5H), 7.17-7.21 (m, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 3.68 (t, 1H), 2.91-3.03 (m, 2H),

1.86-2.01 (m, 2H), 1.27 (m, 9H).

MS: 451 (M+1)⁺

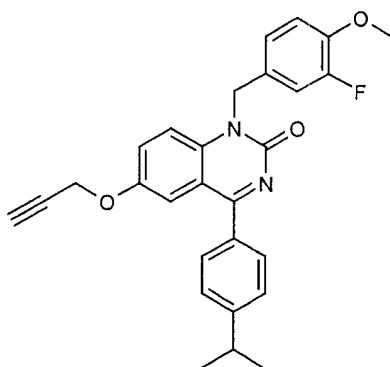
实施例 41: 1-(3,4-二乙氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.70 (d, 2H), 7.46-7.54 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.39 (宽单峰, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.91-4.00 (m, 4H), 3.65 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.25-1.30 (m, 12H).

MS: 497 (M+1)⁺

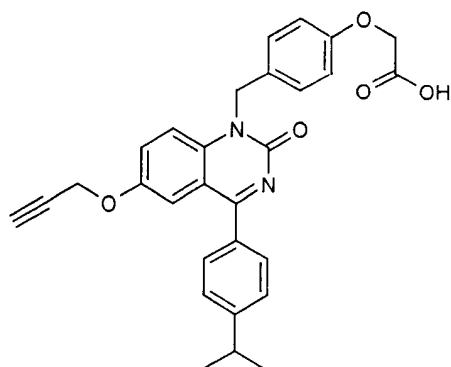
实施例 42: 1-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.71 (d, 2H), 7.47-7.53 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 5.42 (宽单峰, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS: 457 (M+1)⁺

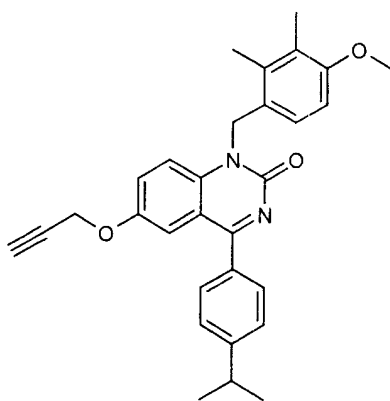
实施例 43: {4-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-丙-2-炔氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-苯氧基}-乙酸



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.69 (d, 2H), 7.45-7.52 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 5.40 (宽单峰, 2H), 4.77 (d, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.65 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 483 (M+1) $^+$

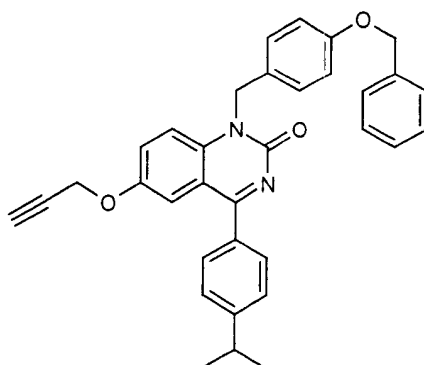
实施例 44: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(4-甲氧基-2,3-二甲基-苄基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.74 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.37 (宽单峰, 2H), 4.79 (d, 2H), 3.69 (t, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.29 (d, 6H)。

MS: 467 (M+1) $^+$

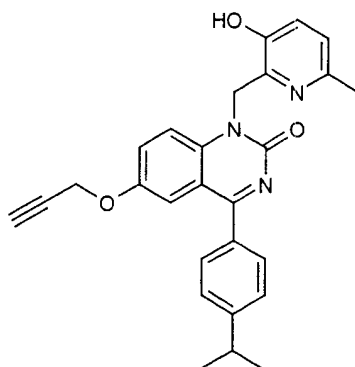
实施例 45: 1-(4-苄氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.71 (d, 2H), 7.47-7.53 (m, 4H), 7.24-7.53 (m, 8H), 6.97 (d, 2H), 5.43 (宽单峰, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 515 (M+1) $^+$

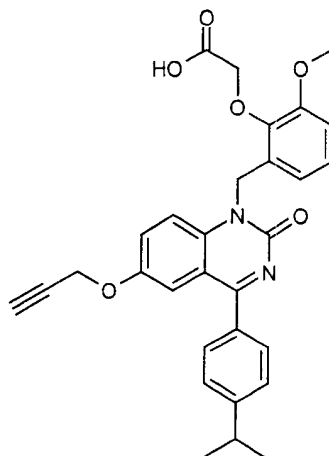
实施例 46: 1-(3-羟基-6-甲基-吡啶-2-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.06 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.44-7.49 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.46 (宽单峰, 2H), 4.79 (d, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 440 (M+1) $^+$

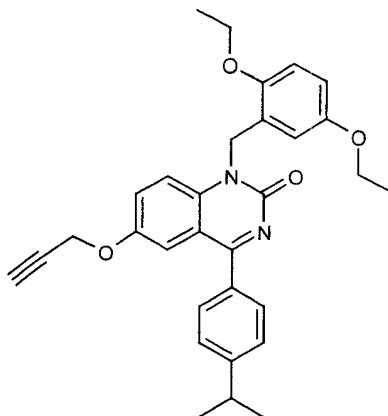
实施例 47: {2-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-丙-2-炔氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-6-甲氧基-苯氧基}-乙酸



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.71 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.68 (宽单峰, 2H), 4.78 (d, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS: 513 (M+1) $^+$

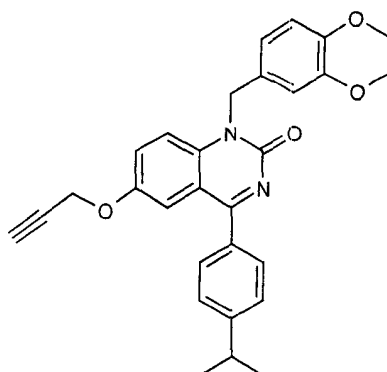
实施例 48: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3-甲氧基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.20-7.34 (m, 3H), 6.76-6.92 (m, 3H), 5.53 (宽峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 439 (M+1) $^+$

实施例 49: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

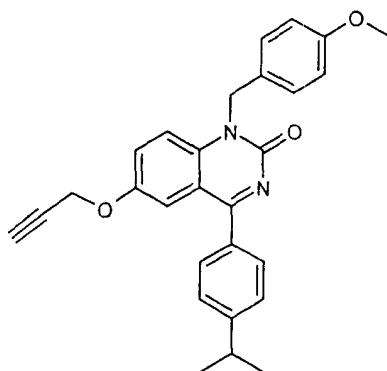


m.p. 97°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.75 (d, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.48 (宽峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.65 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 469 (M+1)⁺

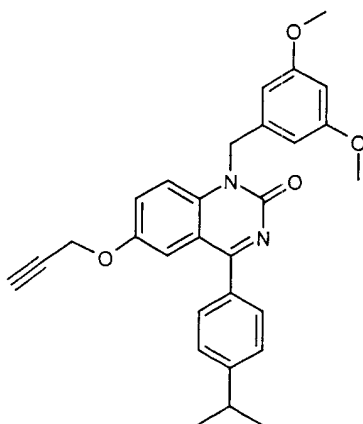
实施例 50: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(4-甲氧基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.48 (宽单峰, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.24-7.34 (m, 4H), 6.85 (d, 2H), 5.49 (宽峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 439 (M+1)⁺

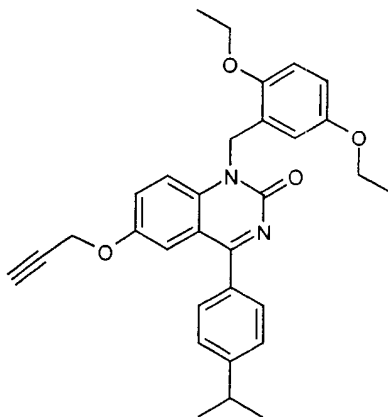
实施例 51: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3,5-二甲氧基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.46 (d, 2H), 6.35 (t, 1H), 5.48 (宽峰, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 469 ($\text{M}+1$) $^+$

实施例 52: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3,5-二甲氧基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

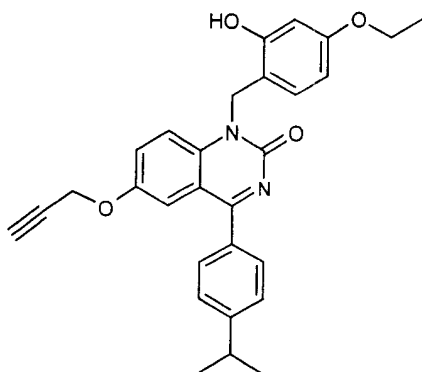


m.p. 77-78°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.54 (宽峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.85 (q, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.49 (t, 3H), 1.33 (d, 6H), 1.28 (t, 3H).

MS: 497 (M+1)⁺

实施例 53: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(4-乙氧基-2-羟基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

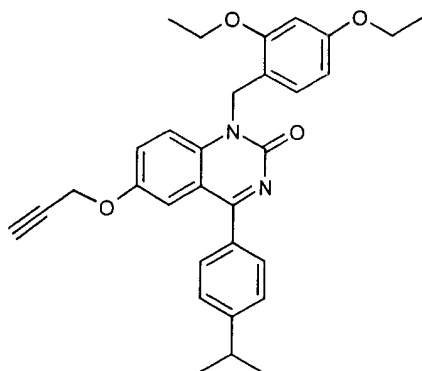


m.p. 186-187°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 10.13 (宽峰, OH), 7.88 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34-7.40 (m, 3H), 6.51 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.41 (宽峰, 2H), 4.68 (d, 2H), 3.98 (q, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.38 (t, 3H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 469 (M+1)⁺

实施例 54: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(2,4-二乙氧基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

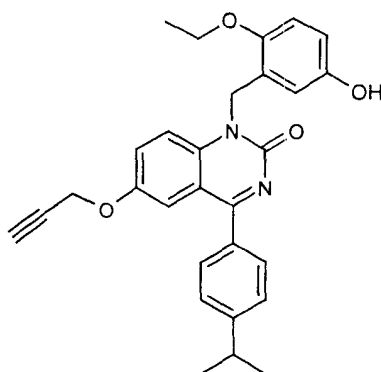


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 5.49 (宽峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.96 (q, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (t,

1H), 1.51 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS: 497(M+1)⁺

实施例 55: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(2,4-二乙氧基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

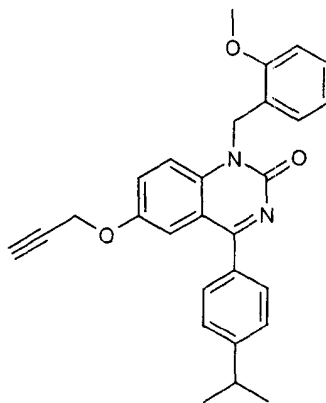


m.p. 199-201°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.15 (宽峰, OH), 7.85 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 5.44 (宽峰, 2H), 4.68 (d, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.39 (t, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS: 469 (M+1)⁺

实施例 56: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(2-甲氧基-苄基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮

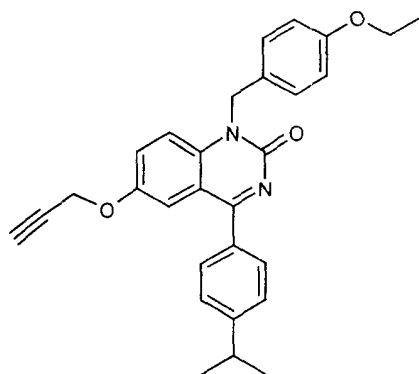


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.76 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.18-7.32 (m, 3H), 6.76-7.02 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.96 (s, 3H),

3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 439 (M+1)⁺

实施例 57: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(4-乙氧基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

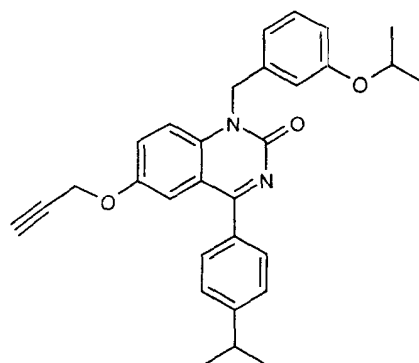


m.p. 181-183°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.73 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 6.83 (d, 2H), 5.47 (宽峰, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.98 (q, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.53 (宽峰, 1H), 1.38 (t, 3H), 1.31 (d, 6H)。

MS: 453 (M+1)⁺

实施例 58: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3-异丙氧基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



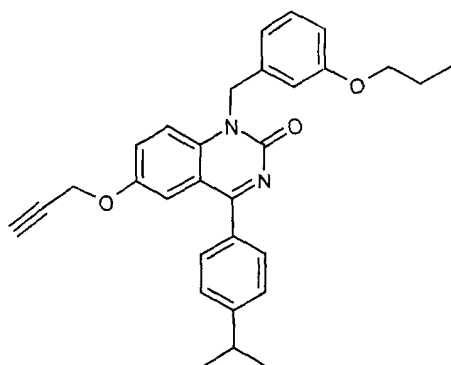
m.p. 69°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.28 (td, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.74-6.88 (m, 3H), 5.50 (宽峰, 2H),

4.63 (d, 2H), 4.50 (七重峰, 1H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.32 (d, 6H), 1.29 (d, 6H)。

MS: 467 (M+1)⁺

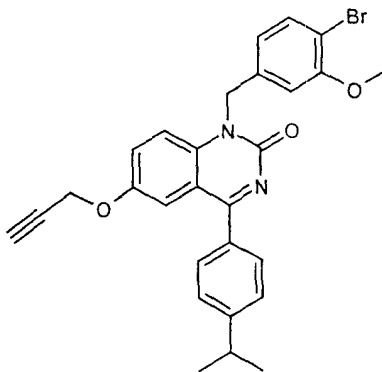
实施例 59: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(2,4-二乙氧基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.75-6.80 (m, 1H), 5.51 (宽峰, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.76 (hex, 2H), 1.32 (d, 6H), 1.00 (t, 3H)。

MS: 467 (M+1)⁺

实施例 60: 1-(4-溴-3-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



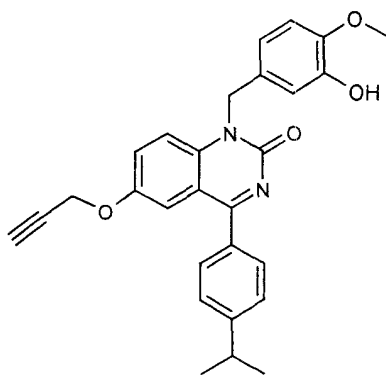
m.p. 72-74°C。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.76 (d, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.38 (d,

2H), 7.32 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.53 (宽单峰, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 517/519 (M+1)⁺

实施例 61: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3-羟基-4-甲氧基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

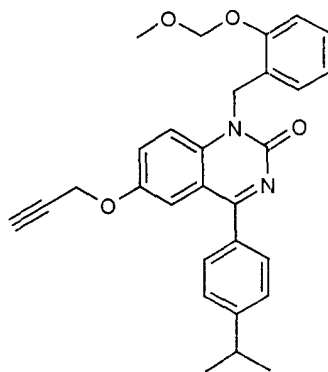


m.p. 112°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.73 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.60 (s, OH), 5.45 (宽单峰, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 455 (M+1)⁺

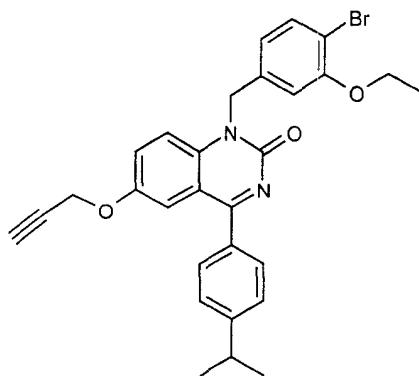
实施例 62: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(2-甲氧基甲氧基-苄基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.10-7.32 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 469 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 63: 1-(4-溴-3-乙氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

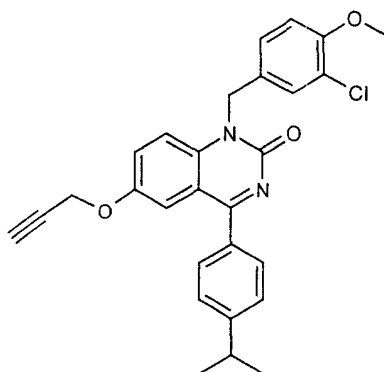


m.p. 144-146°C.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.77 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.53 (宽单峰, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.84 (q, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H), 1.28 (t, 3H)。

MS: 532 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 64: 1-(4-氯-4-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

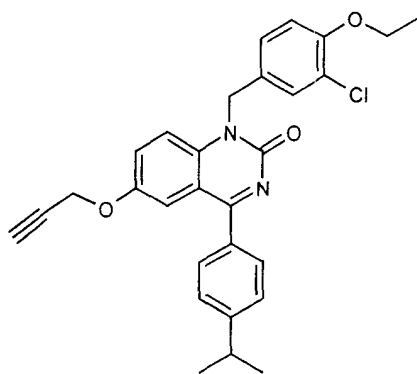


m.p. 159-161°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.17-7.28 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.45 (宽单峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 487 (M+1)⁺

实施例 65: 1-(3-氯-4-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

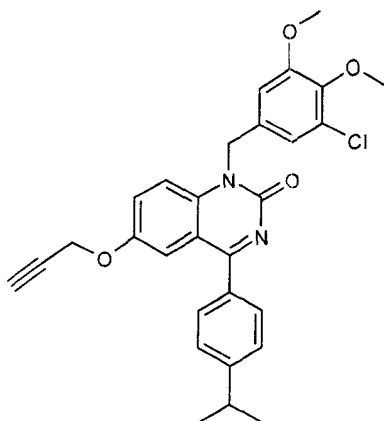


m.p. 147-149°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37(d, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.44 (宽单峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.07 (q, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS: 473 (M+1)⁺

实施例 66: 1-(3-氯-4,5-二甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

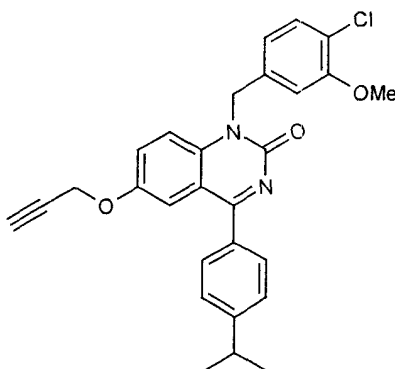


m.p. 80°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (dd, 2H), 5.43 (宽单峰, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 503, 505 ($\text{M}+1$)⁺

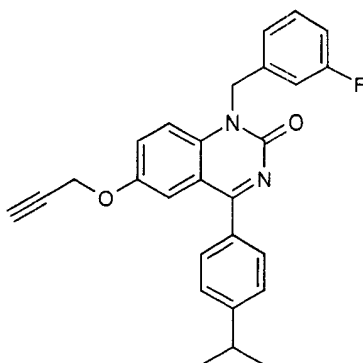
实施例 67: 1-(4-氯-3-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



m.p. 133-135°C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.22-7.36 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 5.49 (宽单峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

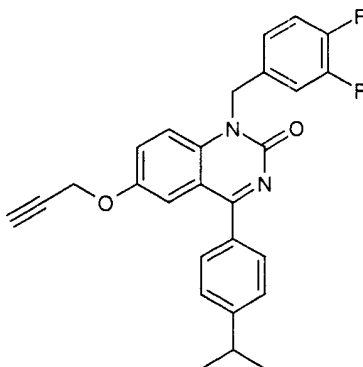
MS: 473 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 68: 1-(3-氟-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

m.p. 72-73°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.30 (td, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.90-7.02 (m, 2H), 5.53 (宽单峰, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.31 (d, 6H).

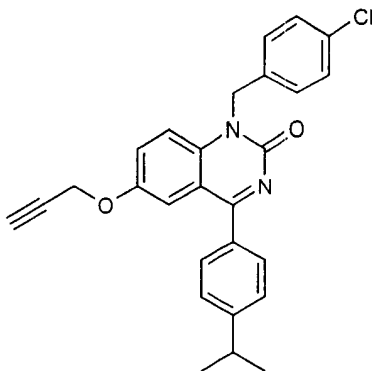
MS: 427 (M+1)⁺

实施例 69: 1-(3,4-二氟-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

m.p. 84°C.

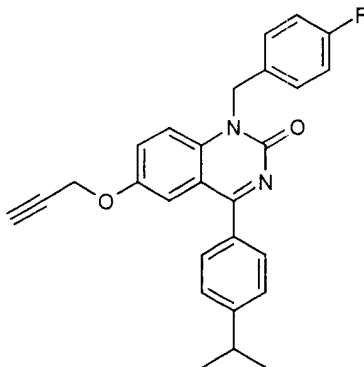
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.02-7.22 (m, 4H), 5.48 (宽单峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 445 (M+1)⁺

实施例 70: 1-(4-氯-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.02-7.22 (m, 4H), 5.48 (宽单峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 443, 445 ($\text{M}+1$)⁺

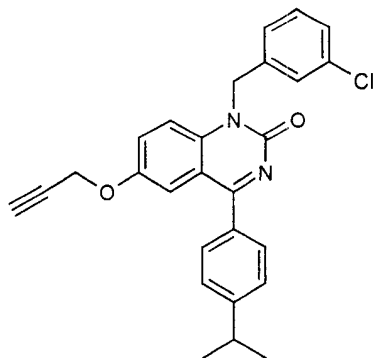
实施例 71: 1-(4-氟-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

m.p. 71-73°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.73 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.20-7.34 (m, 4H), 7.00 (t, 2H), 5.50 (宽单峰, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (宽三峰, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 427 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 72: 1-(3-氯-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

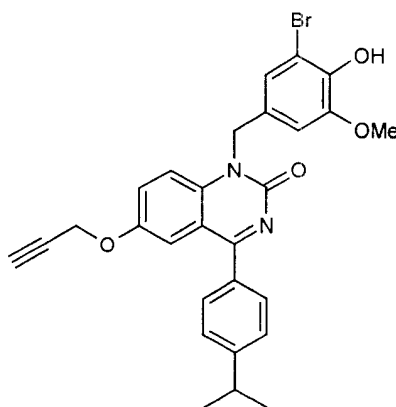


m.p. 110-112°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.21-7.35 (m, 4H), 7.18 (d, 2H), 5.51 (宽单峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (宽三峰, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 443, 445 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 73: 1-(3-溴-4-羟基-5-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

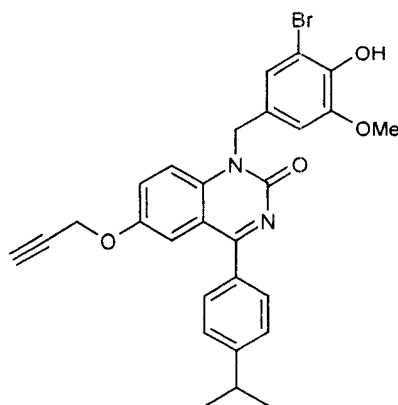


m.p. 175-177°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.07 (宽双峰, 1H), 6.89 (宽双峰, 1H), 5.42 (宽单峰, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (宽三峰, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 533, 535 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 74: 1-(3-溴-4-羟基-5-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

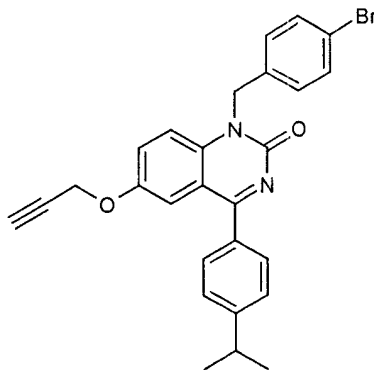


m.p. 175-177°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.07 (宽双峰, 1H), 6.89 (宽双峰, 1H), 5.42 (宽单峰, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (宽三峰, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 533, 535 (M+1)⁺

实施例 75: 1-(4-溴-4-羟基-5-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

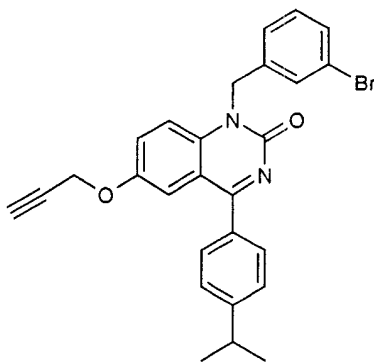


m.p. 122-123°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 5.49 (宽单峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (宽三峰, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 487, 489 (M+1)⁺

实施例 76: 1-(3-溴-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

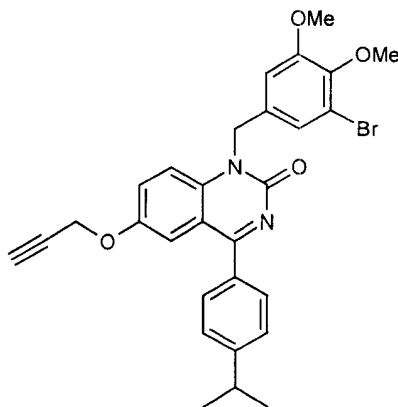


m.p. 144-146°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (宽单峰, 1H), 7.28-7.41 (m, 4H), 7.14-7.25 (m, 3H), 5.51 (宽单峰, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (宽三峰, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 487, 489 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 77: 1-(3-溴-4,5-二甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

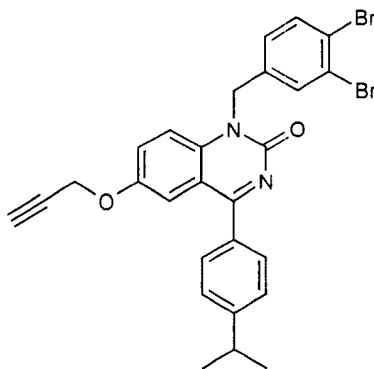


m.p. 132-142°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.80 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.12 (br d, 1H), 5.48 (宽单峰, 2H), 4.70 (d, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.06 (七重峰, 1H), 2.60 (宽三峰, 1H), 1.36 (d, 6H).

MS: 546, 548 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 78: 1-(3,4-二溴-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

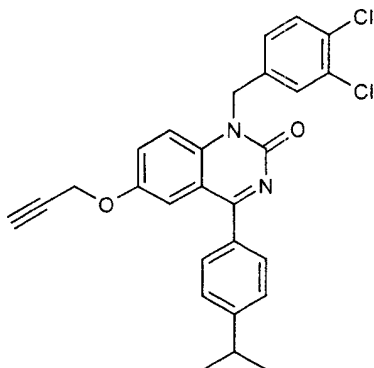


m.p. 86-88°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, 2H), 7.50-7.61 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.10-7.19 (m, 2H), 5.46 (宽单峰, 2H), 4.66 (宽单峰, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (宽峰, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 565, 567, 569 ($\text{M}+1$)⁺ (Br_2 -同位素模式)

实施例 79: 1-(3,4-二氯-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

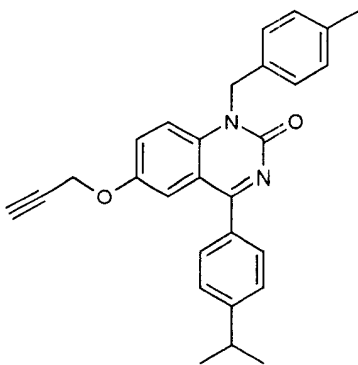


m.p. 73-74°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.31-7.44 (m, 5H), 7.16 (d, 2H), 5.48 (宽单峰, 2H), 4.65 (宽双峰, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (宽峰, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 477, 479, 481 ($\text{M}+1$)⁺ (Cl_2 -同位素模式)

实施例 80: 1-(4-甲基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

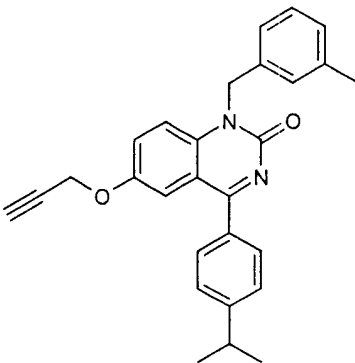


m.p. 92-93°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 5.51 (宽单峰, 2H), 4.63 (宽双峰, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (宽峰, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 423 (M+1)⁺

实施例 81: 1-(3-甲基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

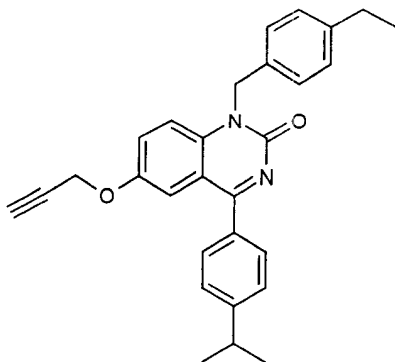


m.p. 115-116°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.75 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 5.51 (宽单峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.54 (宽峰, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 423 (M+1)⁺

实施例 82: 1-(4-乙基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

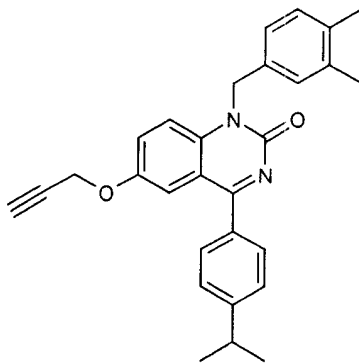


m.p. 75-76°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 5.52 (宽单峰, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.61 (q, 2H), 2.54 (宽三峰, 1H), 1.32 (d, 6H), 1.20 (t, 3H).

MS: 437 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 83: 1-(3,4-二甲基-苄基)-4-(4-异丙基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

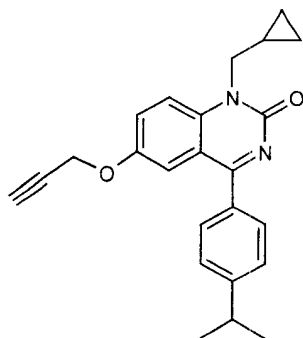


m.p. 143-144°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.31 (宽双峰, 2H), 7.02-7.12 (m, 3H), 5.48 (宽单峰, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (宽三峰, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.32 (d, 6H).

MS: 437 ($\text{M}+1$)⁺

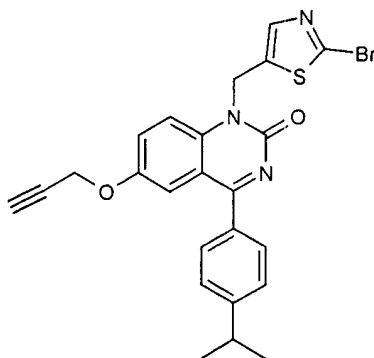
实施例 84: 1-环丙基甲基-4-(4-异丙基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.70 (d, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.67 (d, 2H), 4.26 (d, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.30 (d, 6H), 0.52-0.67 (m, 4H)。

MS: 373 ($\text{M}+1$) $^+$

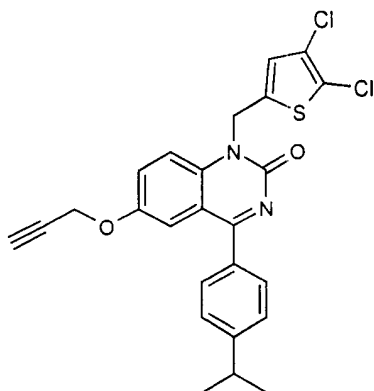
实施例 85: 1-(2-溴-噻唑-5-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-噻唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.66-7.72 (m, 3H), 7.32-7.52 (m, 5H), 5.54 (s, 2 H), 4.66 (d, 2 H), 2.98 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 496 ($\text{M}+1$) $^+$

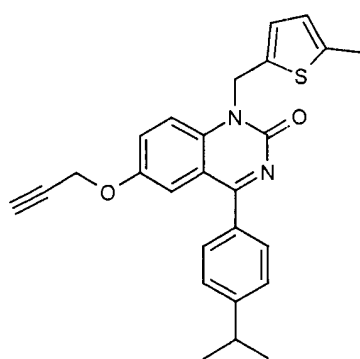
实施例 86: 1-(4,5-二氯-噻吩-2-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-噻唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.36-7.54 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 483 ($\text{M}+1$)⁺

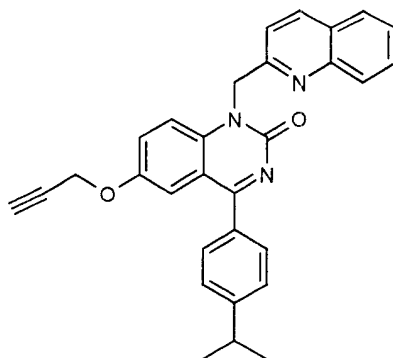
实施例 87: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-6-丙-2-炔氧基-1H-噻唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 2H), 7.30-7.60 (m, 5H), 6.96 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.30 (d, 6H)。

MS: 429 ($\text{M}+1$)⁺

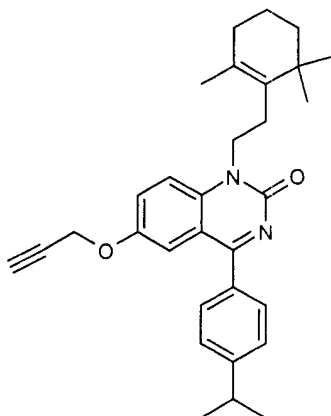
实施例 88: 4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1-噻唑啉-2-基甲基-1H-噻唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.16 (d, 2H), 7.62-7.82 (m, 5H), 7.56 (d, 2H), 7.26-7.52 (d, 4H), 5.92 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.52 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 460 ($\text{M}+1$)⁺

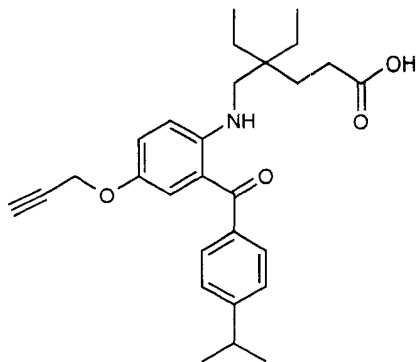
实施例 89: 4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1-[2-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-乙基]-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 2H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.42 (d, 2H), 4.68 (d, 2H), 4.26 (t, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 2.50 (t, 2H), 1.98 (t, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.62 (d, 2H), 1.48 (d, 2H), 1.32 (d, 6H), 1.16 (s, 3H)。

MS: 469 ($\text{M}+1$)⁺

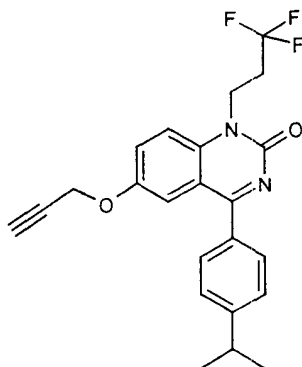
实施例 90: 4-乙基-4-{[2-(4-异丙基-苯甲酰基)-4-丙-2-炔氧基-苯基氨基]-甲基}-己酸



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.62 (d, 2H), 7.36-7.82 (m, 5H), 4.58 (d, 2H), 2.84-3.08 (m, 3H), 2.48 (t, 1H), 2.32 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.32 (d, 6H), 0.82 (m, 6H)。

MS: 450 ($\text{M}+1$) $^+$

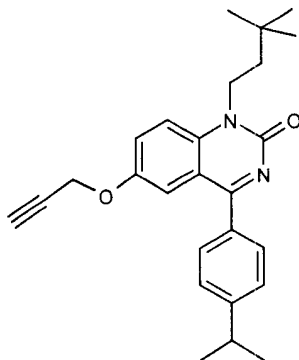
实施例 91: 4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1-(3,3,3-三氟-丙基)-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.69 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.47-4.56 (m, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.60-2.78 (m, 2H), 2.57 (t, 1H), 1.31 (d, 6H)。

MS: 415 ($\text{M}+1$) $^+$

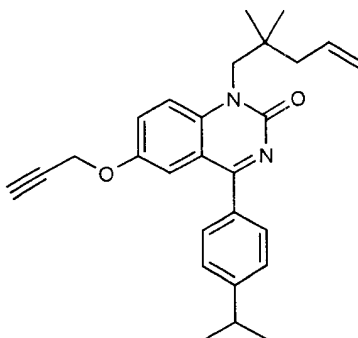
实施例 92: 1-(3,3-二甲基-丁基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.68 (d, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.25-4.35 (m, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.31 (d, 6H), 1.10 (s, 9H). m. p. 69°C

MS: 403 ($\text{M}+1$) $^+$

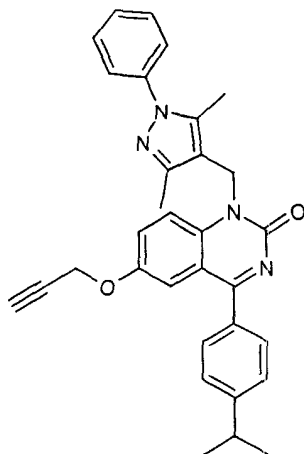
实施例 93: 1-(2,2-二甲基-戊-4-烯基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.78 (d, 2H), 7.36-7.52 (m, 5H), 5.90 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.68 (d, 2H), 4.32 (宽单峰, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.18 (d, 2H), 1.32 (d, 6H), 1.02 (s, 6H).

MS: 415 ($\text{M}+1$) $^+$

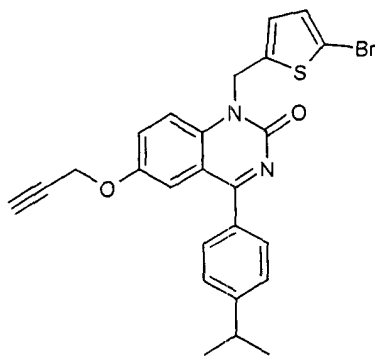
实施例 94: 1-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.78 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.26-7.50 (m, 9H), 5.48 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 503 ($\text{M}+1$)⁺

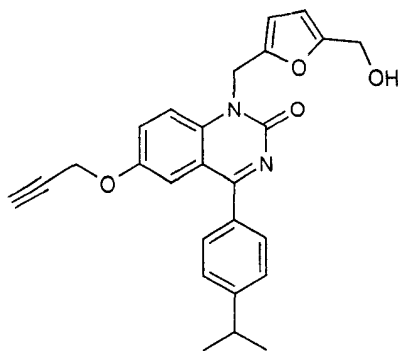
实施例 95: 1-(5-溴-噻吩-2-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.68 (d, 2H), 7.31-7.50 (m, 5H), 7.34 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.30 (d, 6H)。

MS: 495 ($\text{M}+1$)⁺

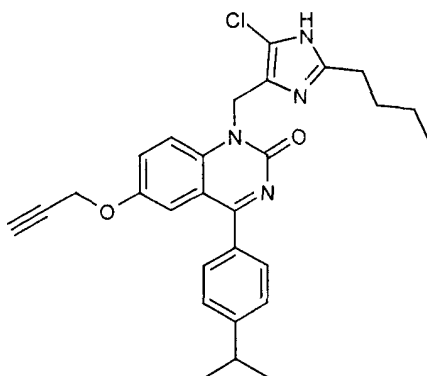
实施例 96: 1-(5-羟基甲基-呋喃-2-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.52-4.70 (m, 4H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 429 ($\text{M}+1$)⁺

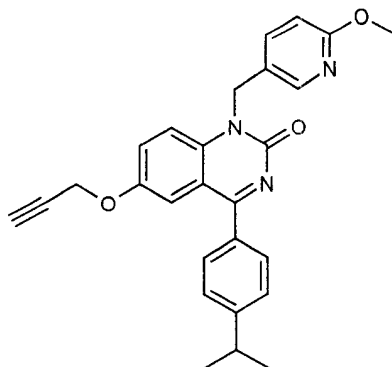
实施例 97: 1-(2-丁基-5-氯-1H-咪唑-4-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 1H), 7.46-7.60 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.56 (t, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.30 (d, 6H), 0.86 (t, 3H)。

MS: 489 ($\text{M}+1$)⁺

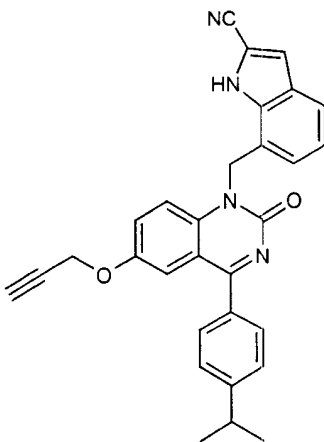
实施例 98: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.22 (m, 1H), 7.64-7.78 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.30-7.42 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 440 ($\text{M}+1$) $^+$

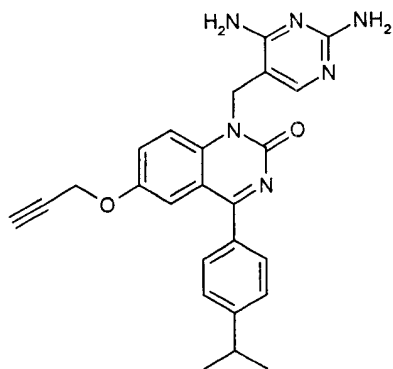
实施例 99: 7-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-丙-2-炔氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-1H-吲哚-2-甲腈



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 11.52 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.64 (t, 2H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.12-7.26 (m, 2H), 6.76 (宽单峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 473 ($\text{M}+1$) $^+$

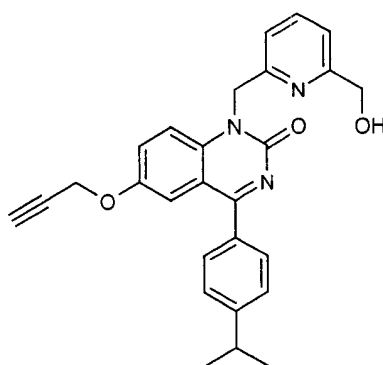
实施例 100: 1-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.40-7.80 (m, 8H), 5.36 (s, 2H), 4.74 (d, 2H), 2.98-3.12 (m, 2H), 1.32 (d, 6H).

MS: 441 ($\text{M}+1$)⁺

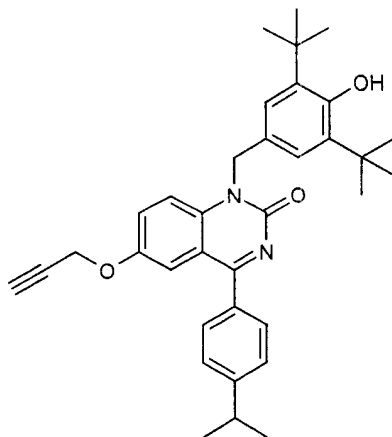
实施例 101: 1-(6-羟基甲基-吡啶-2-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-噻唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.20-7.52 (m, 6H), 7.16 (d, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 440 ($\text{M}+1$)

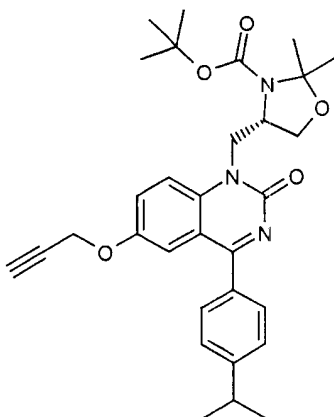
实施例 102: 1-(3,5-二叔丁基-4-羟基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-噻唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.30-7.52 (m, 5H), 7.16 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS: 537 ($\text{M}+1$)⁺

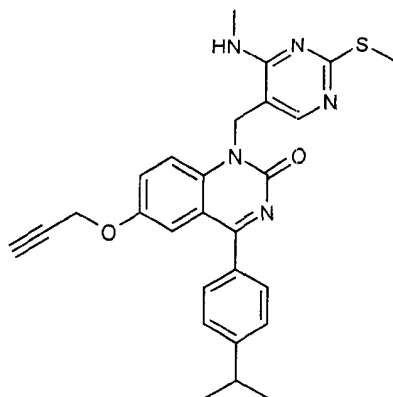
实施例 103: 4-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-丙-2-炔氧基-2H-噻唑啉-1-基甲基]-2,2-二甲基-噁唑烷-3-甲酸叔丁基酯



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.20 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.30-7.58 (m, 4H), 4.94 (dd, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.31 (d, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.40-1.64 (m, 15 H), 1.32 (d, 6H).

MS: 532 ($\text{M}+1$)⁺

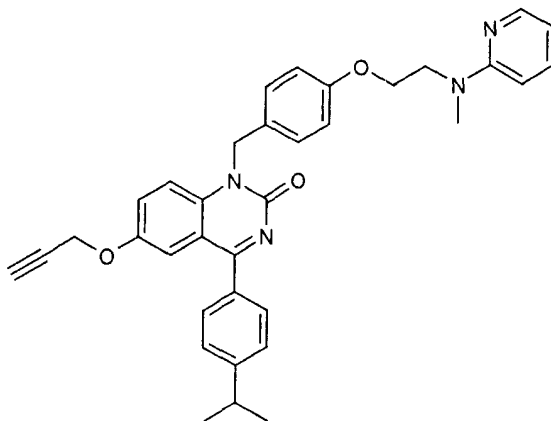
实施例 104: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(4-甲基氨基-2-甲硫基-嘧啶-5-基甲基)-6-丙-2-炔氧基-1H-噻唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 5.34 (宽单峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.96 (d, 3H), 2.58 (t, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS: 486 ($\text{M}+1$) $^+$

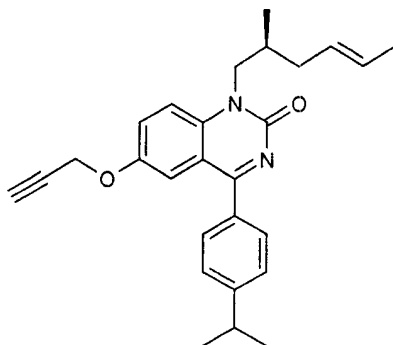
实施例 105: 4-(4-异丙基-苯基)-1-{4-[2-(甲基-吡啶-2-基-氨基)-乙氧基]-苄基}-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.12 (dd, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.20-7.50 (m, 7H), 6.84 (d, 2H), 6.46-6.56 (m, 2H), 5.46 (宽单峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.36 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.40-1.64 (m, 15 H), 1.32 (d, 6H).

MS: 559 ($\text{M}+1$) $^+$

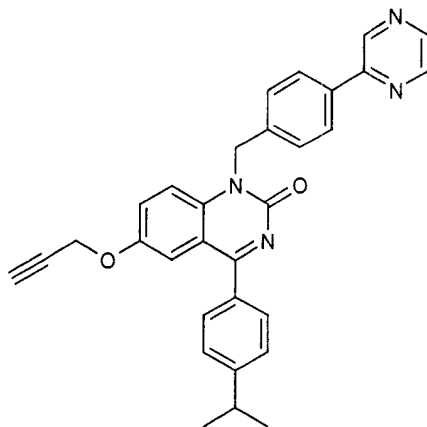
实施例 106: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(2-甲基-己-4-烯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 2H), 7.30-7.52 (m, 5H), 5.42 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.00-2.22 (m, 3 H), 1.62 (d, 3H), 1.30 (d, 6H), 0.98 (d, 3H)。

MS: 415 ($\text{M}+1$)⁺

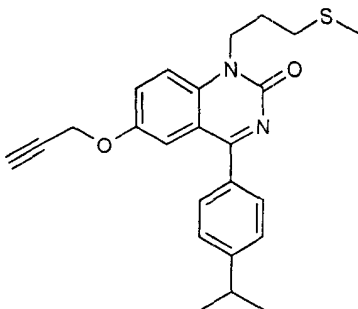
实施例 107: 4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1-(4-吡嗪-2-基-苄基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.20-7.58 (m, 6H), 5.62 (宽单峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 487 ($\text{M}+1$)⁺

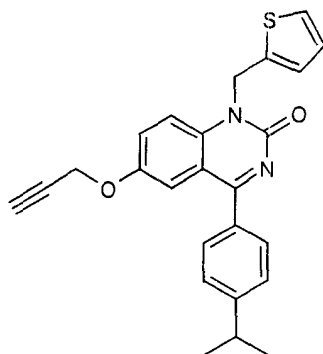
实施例 108: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3-甲硫基-丙基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 2H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 4.43 (dd, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.03 (七重峰, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.08-2.32 (m, 5H), 1.31 (d, 6H)。

MS: 407 ($\text{M}+1$)⁺

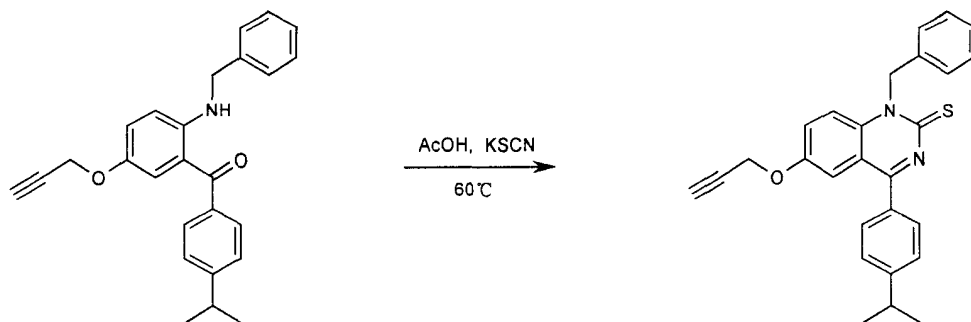
实施例 109: 4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1-噻吩-2-基甲基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 2H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.31 (d, 6H)。

MS: 415 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 110: 1-苄基-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮

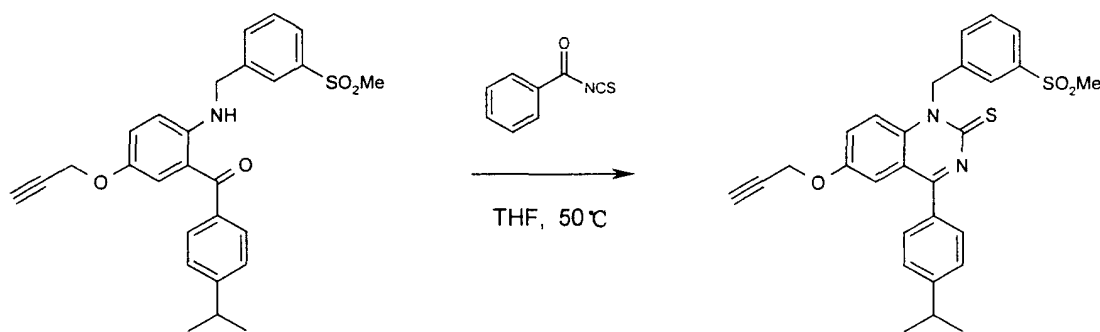


向 140mg (0.365mmol) (2-苄基氨基-5-炔丙氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮的 5ml 乙酸溶液中加入 68mg (0.695mmol) 硫氰酸钾。将反应混合物在 60°C 下搅拌 2 天。除去溶剂并将残余物用水/二氯甲烷萃取。蒸发有机相后, 将粗产物进行快速色谱纯化(甲醇/二氯甲烷, 1:9), 得到 25mg (16%) 的黄色油。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.82 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.20–7.43 (m, 9H), 6.22 (宽单峰, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 425 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 111: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3-甲磺酰基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮。



将 1.87g (4.06mmol) 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3-甲磺酰基-苄基)-5-炔丙氧基-苯基-甲酮 (实施例 2) 和 0.72g (4.42mmol) 苯甲酰基异硫氰酸酯的 9ml THF 溶液在 50°C 下搅拌 2 小时。然后, 将反应混合物冷却至室温然后加入碳酸钾(1.2g, 悬浮于 17ml 甲醇中), 继续搅拌 20 小时。此后, 将反应混合物倒至水上并用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机层用水和盐水洗涤, 用

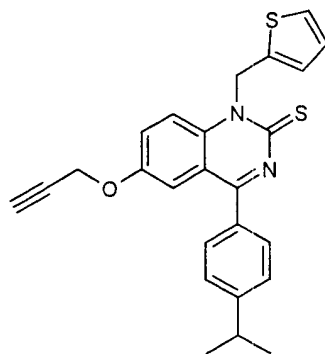
硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物用硅胶快速色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=1:1), 获得标题化合物, 为深黄色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.58-7.38 (m, 7H), 4.80 (s, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 1.22 (d, 6H)。

MS: 503 ($\text{M}+1$)⁺

采用类似的方法制备下述实施例的化合物:

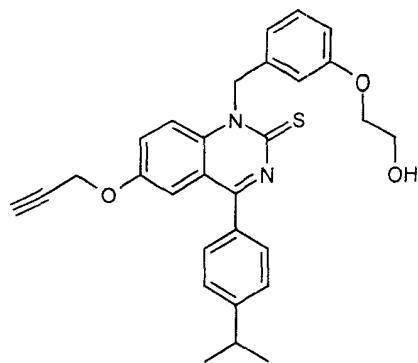
实施例 112: 4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1-噻吩-2-基甲基-1H 喹唑啉-2-硫酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.12-7.30 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.32 (宽单峰, 2H), 4.68 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 431 ($\text{M}+1$)⁺

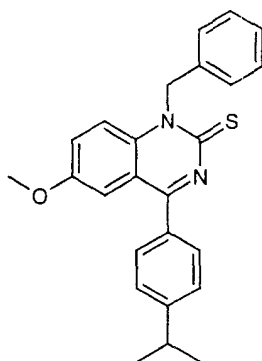
实施例 113: 1-[3-(2-羟基-乙氧基)-苄基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.82 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H), 6.76-6.94 (m, 3H), 6.18 (宽单峰, 2 H), 4.66 (d, 2 H), 4.03 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.30 (d, 6H)。

MS: 485 ($\text{M}+1$)⁺

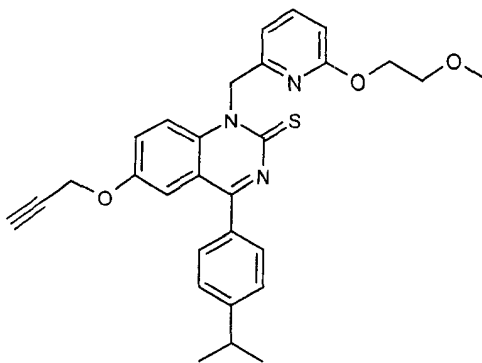
实施例 114: 1-苄基-4-(4-异丙基-苯基)-6-甲氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.39-7.23 (m, 10H), 6.21 (s, 宽峰, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.00 (七重峰, 1H), 1.30 (d, 6H)。

MS: 401 ($\text{M}+1$)⁺

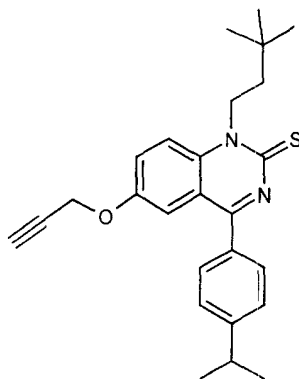
实施例 115: 4-(4-异丙基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-6-炔丙氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS: 500 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 116: 4-(4-异丙基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-6-炔丙氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮

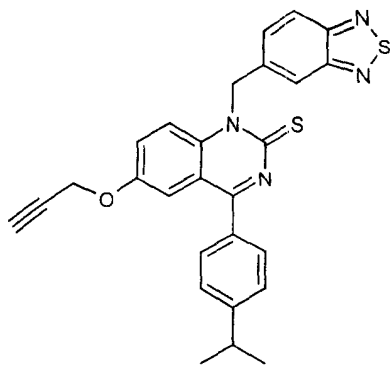


m.p. 174-175°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 2H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.85 (very 宽峰, 2H), 1.29 (d, 6H), 1.12 (s, 9H).

MS: 419 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 117: 1-苯并[1,2,5]噻二唑-5-基甲基-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮

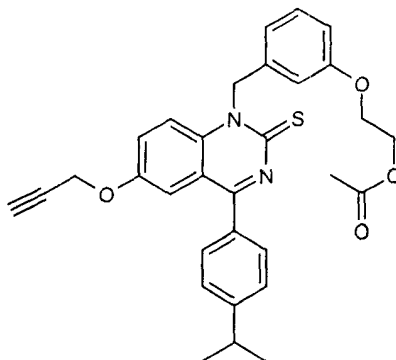


m.p. 102-106°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.02 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.70 (宽单峰, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 483 ($\text{M}+1$)⁺

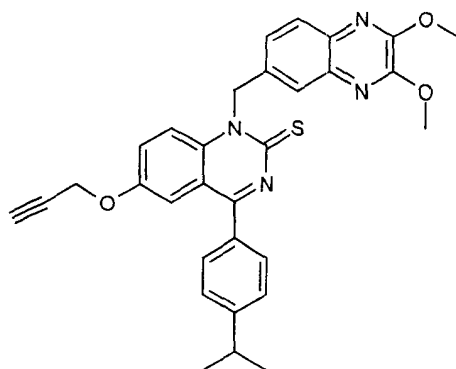
实施例 118: 乙酸 2-{3-[4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-2-硫代-2H-喹唑啉-1-基甲基]-苯氧基}-乙基酯



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.79 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.21-7.41 (m, 5H), 6.76-6.93 (m, 3H), 6.18 (bs, 2 H), 4.66 (d, 2 H), 4.37 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.04 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 527 ($\text{M}+1$)⁺

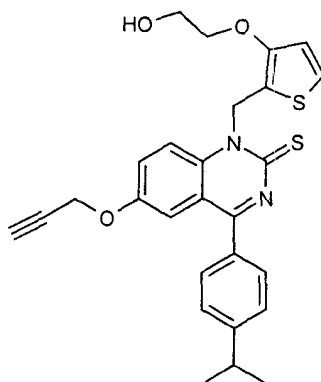
实施例 119: 1-(2,3-二甲氧基-喹喔啉-6-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.80 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.16-7.40 (m, 6H), 6.76 (bs, 2H), 4.64 (d, 2 H), 4.22 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.52 (t, 1H), 1.30 (d, 6H)。

MS: 537 ($\text{M}+1$)⁺

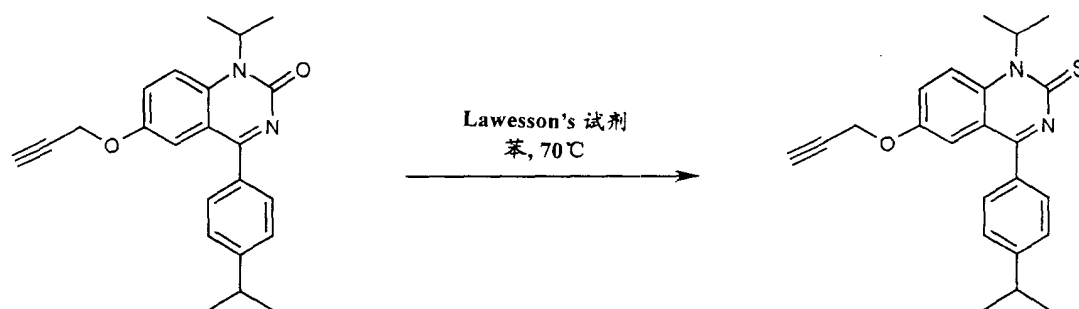
实施例 120: 1-[3-(2-羟基-乙氧基)-噻吩-2-基甲基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.02 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.22 (bs, 2 H), 4.64 (d, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.30 (d, 6H)。

MS: 491 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 121: 1-异丙基-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮。

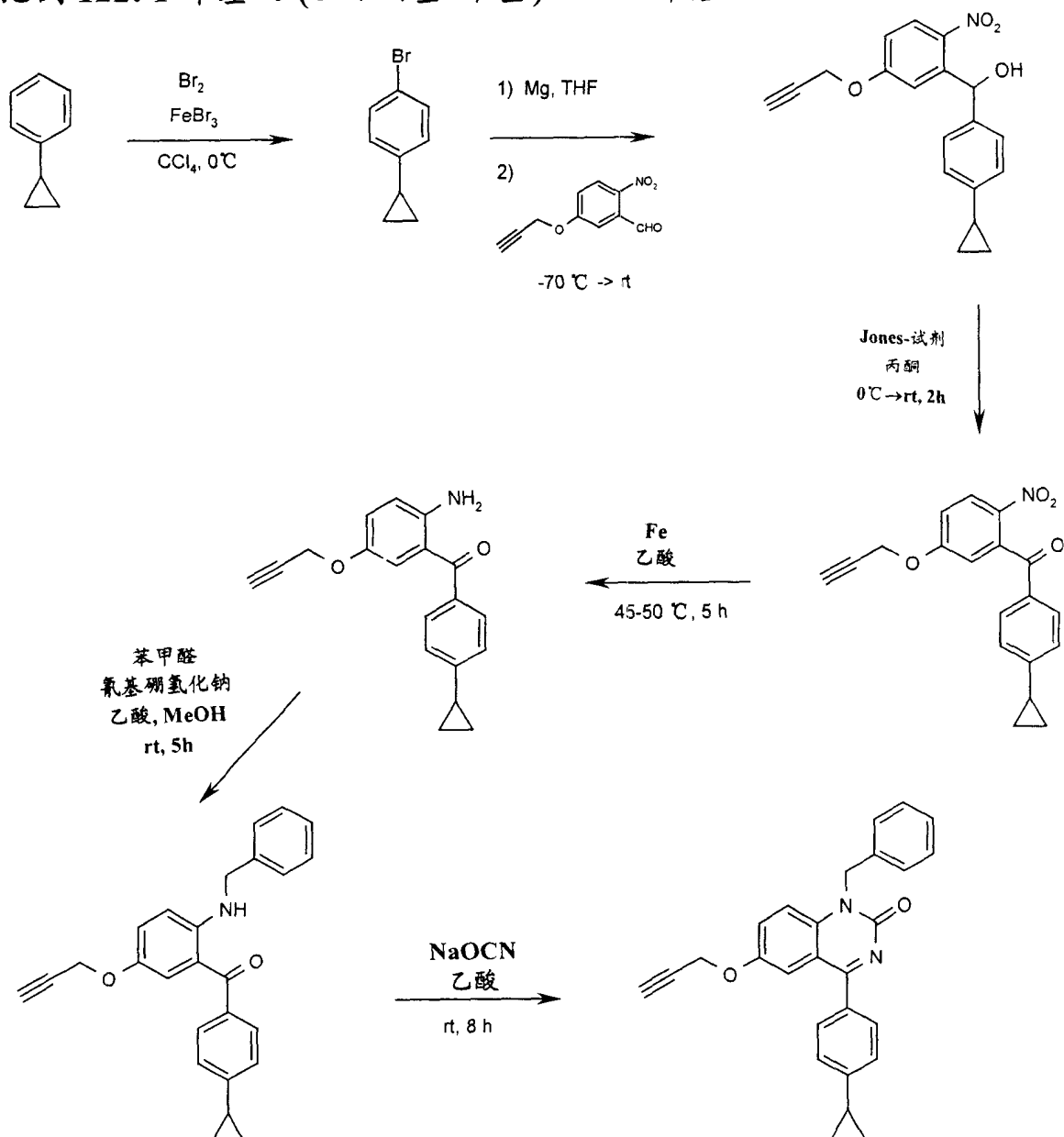


将 50mg (0.139mmol) 1-异丙基-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮和 56mg (0.139mmol) Lawesson 试剂在 2ml 苯中的悬浮液在 70°C 下加热过夜。将反应混合物萃取(水/二氯甲烷), 将有机层干燥并蒸发。进行快速色谱处理(己烷/乙酸乙酯), 获得产物, 为橙色油。

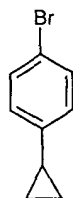
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.78 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 6.52 (七重峰, 1H), 4.72 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.78 (d, 6H), 1.30 (d, 6H).

MS: 377 (M+1)⁺

实施例 122: 1-苄基-4-(4-环丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



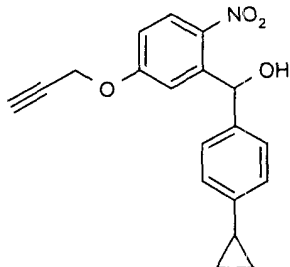
A. 1-溴-4-环丙基-苯的合成



将 5.0g (42.3mmol) 环丙基苯和 300mg 的催化剂溴化铁(III)的 30ml 四氯化碳溶液冷却至 0°C 并用 6.76g (42.3mmol) 溴(用等体积的四氯化碳稀释)滴加处理。半小时后溴化反应完成。用二氯甲烷和硫代硫酸钠水溶液萃取, 得到一种黄色油, 将其进行快速色谱纯化(石油醚), 获得浅黄色液体。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.35 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 1.80-1.90 (m, 1H), 0.94-1.01 (m, 2H), 0.63-0.70 (m, 2H).

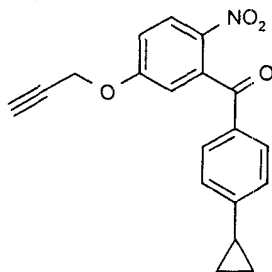
B. (2-硝基-5-炔丙氧基苯基)-(4-环丙基-苯基)-甲醇的合成



将 407mg (16.7mmol) 镁屑的 5ml 无水 THF 悬浮液用 1-溴-4-环丙基-苯的 20ml THF 溶液处理, 处理速度应保持温和的回流。加完后再搅拌半个小时。然后, 在 -75°C 下, 将形成的格利雅试剂缓慢地加至 2-硝基-5-炔丙氧基-苯甲醛的 30ml THF 溶液中。在整个加入过程中, 将反应混合物保持在 -75°C 至 -65°C , 然后缓慢地升至室温。然后, 将混合物倒入饱和氯化铵水溶液中并用乙醚萃取。将粗产物进行快速色谱纯化(己烷/二氯甲烷), 获得黄褐色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.06 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.97 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 2.68 (d, OH), 2.55 (t, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 0.91-0.99 (m, 2H), 0.64-0.70 (m, 2H).

C. (2-硝基-5-炔丙氧基苯基)-(4-环丙基-苯基)-甲酮的合成



将 2.8g (8.66mmol) 步骤 B 制备的醇的 20ml 丙酮溶液用 4.3ml 2.6 M Jones 试剂进行滴加处理。发生放热反应且混合物变暗。2 小时后, 分离出

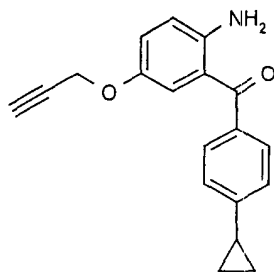
形成的铬盐,用二氯甲烷冲洗几次。将合并的有机相浓缩并将获得的粗产物进行色谱纯化(己烷/二氯甲烷),获得白色结晶。

m.p. 107°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.24 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.03-1.12 (m, 2H), 0.75-0.83 (m, 2H).

MS: 322 ($\text{M}+1$)⁺

D. (2-氨基-5-炔丙氧基苯基)-(4-环丙基-苯基)-甲酮的合成

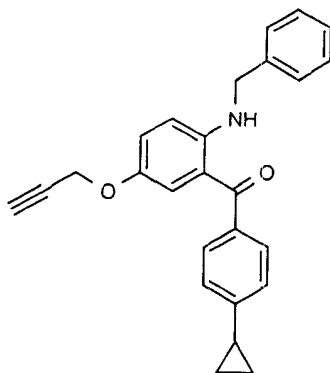


将 2.2g (6.85mmol) (2-硝基-5-炔丙氧基苯基)-(4-环丙基-苯基)-甲醇(以上步骤 C)的 40ml 冰醋酸溶液加热至 50°C 并用 3.06g (8 当量)铁粉处理。在该温度下搅拌 5 小时后,反应完成。将绿-灰色的悬浮液冷却至室温,加入 500ml 水和 200ml 乙酸乙酯稀释并通过硅藻土垫过滤。分层并将有机相用水和饱和碳酸氢盐溶液洗涤。将黄色的粘稠粗产物进行色谱纯化(二氯甲烷/甲醇),获得粘稠黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.60 (d, 2H), 7.07-7.14 (m, 3H), 7.04 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.67 (宽峰, 2H), 4.53 (d, 2H), 2.48 (t, 1H), 1.91-1.2.01 (m, 1H), 1.02-1.11 (m, 2H), 0.76-0.83 (m, 2H).

MS: 292 ($\text{M}+1$)⁺

E. (2-苄基氨基-5-炔丙氧基苯基)-(4-环丙基-苯基)-甲酮的合成

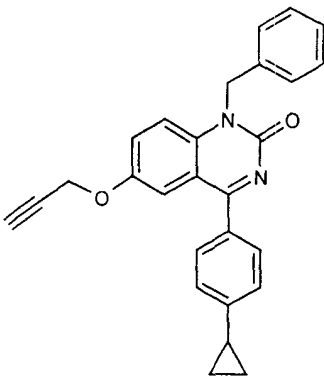


将步骤D制备的490mg (1.68mmol)苯胺、256 μ l 苯甲醛和150 μ l AcOH在5ml 甲醇中的混合物用200mg 95%氰基硼氢化钠处理。通过冷却浴将温度保持在大约室温下。5小时后,将反应混合物在水与乙酸乙酯间分配。将真空浓缩后获得的粗橙色油进行色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),获得黄色固体。m.p. 116-118°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.24 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.03-1.10 (m, 2H), 0.76-0.83 (m, 2H)。

MS: 382 ($\text{M}+1$)⁺

F. 1-苄基-4-(4-环丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮的合成



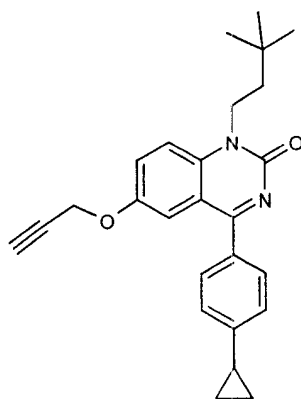
将460mg (1.21mmol) (2-苄基氨基-5-炔丙氧基苯基)-(4-环丙基-苯基)-甲酮(步骤E)和118mg (1.81mmol)氰酸钠的20ml 冰醋酸溶液在室温下搅拌8小时。然后,将混合物用水和乙酸乙酯稀释。分层并将有机相用水和碳酸氢盐溶液洗涤。将粗产物进行色谱处理(二氯甲烷/甲醇),得到一种黄色泡沫。m.p. 112-113°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.18-7.35 (m, 9H), 5.56 (宽峰, 2H), 4.63 (d, 2H), 2.55 (t, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.05-1.12 (m, 2H), 0.79-0.86 (m, 2H).

MS: 407 ($\text{M}+1$)⁺

采用类似的方法制备下述实施例的化合物:

实施例 123: 4-(4-环丙基-苯基)-1-(3,3-二甲基-丁基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

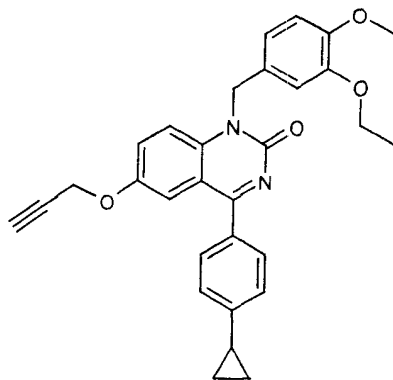


m.p. 159-160°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.65 (d, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.26-4.34 (m, 2H), 2.56 (t, 1H), 1.92-2.04 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.10 (s, 9H), 1.02-1.08 (m, 2H), 0.76-0.83 (m, 2H).

MS: 401 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 124: 4-(4-环丙基-苯基)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苄基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

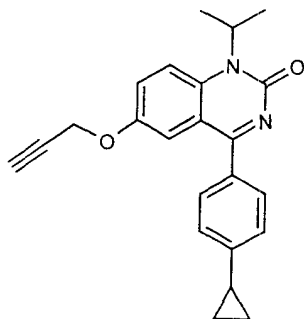


m.p. 66-68°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.70 (d, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.45 (宽峰, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.04 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.54 (t, 1H), 1.93-2.04 (m, 1H), 1.41 (t, 3H), 1.03-1.11 (m, 2H), 0.77-0.84 (m, 2H)。

MS: 481 (M+1)⁺

实施例 125: 4-(4-环丙基-苯基)-1-异丙基-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

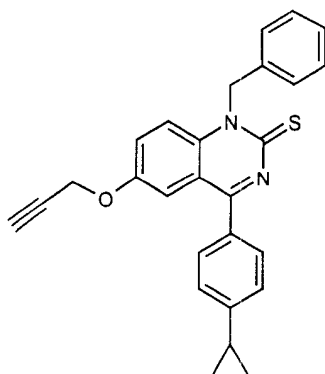


m.p. 124-125°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.68 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 5.20 (宽七重峰, 1H), 4.66 (d, 2H), 2.56 (t, 1H), 1.93-2.04 (m, 1H), 1.69 (d, 6H), 1.03-1.11 (m, 2H), 0.77-0.83 (m, 2H)。

MS: 359 (M+1)⁺

实施例 126: 1-苄基-4-(4-环丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮

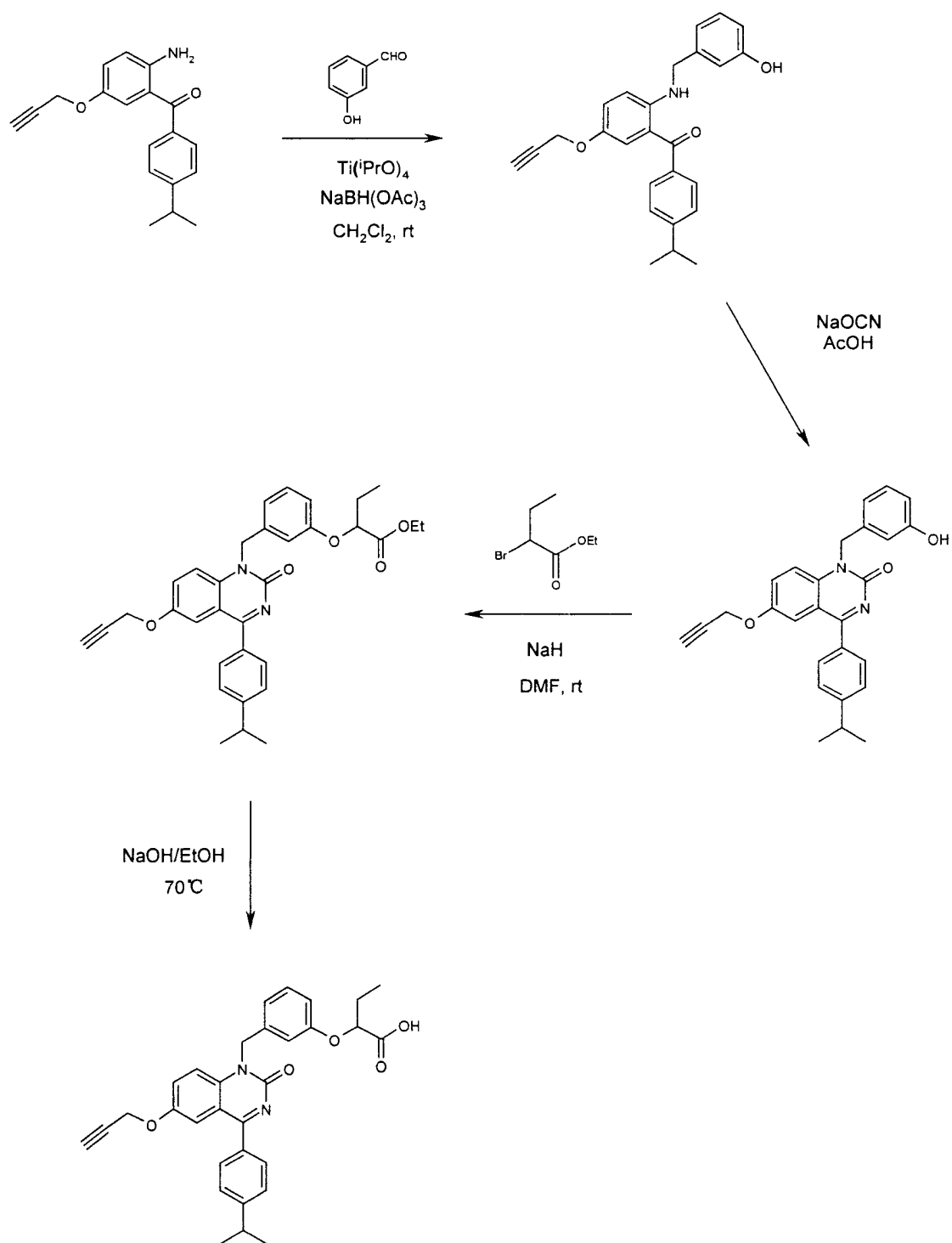


m.p. 104-106°C.

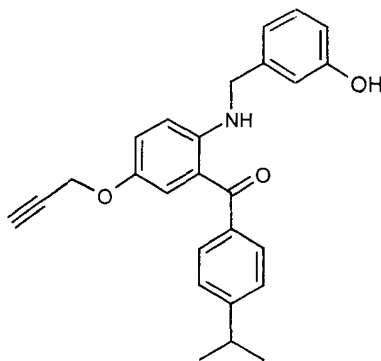
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.77 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.23-7.37 (m, 7H), 7.20 (d, 2H), 6.22 (宽峰, 2H), 4.66 (d, 2H), 2.57 (t, 1H), 1.94-2.05 (m, 1H), 1.05-1.13 (m, 2H), 0.78-0.85 (m, 2H)。

MS: 423 (M+1)⁺

实施例 127: 2-{3-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-炔丙氧基-2H-噻唑啉-1-基甲基]-苯氧基}-丁酸



A. [2-(3-羟基-苄基氨基)-5-炔丙氧基-苯基]-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成

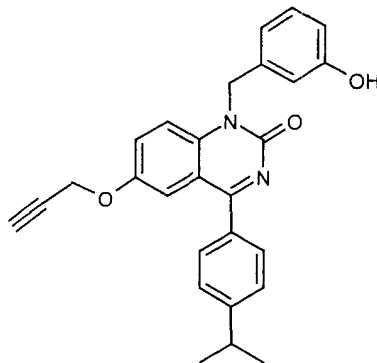


向 267mg (0.91mmol) [2-(3-羟基-苄基氨基)-5-炔丙氧基-苯基]-(4-异丙基-苯基)-甲酮的 5ml 二氯甲烷溶液中加入 122mg (1.00mmol) 3-羟基-苯甲醛和 404 μ l (1.37mmol) 四-异丙氧基-钛。将深红色溶液在室温下搅拌 6 小时。然后, 加入 289mg (1.37mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠和 200ml EtOH 并继续搅拌过夜。将形成的黄色-橙色悬浮液在水和二氯甲烷间分配。通过 Hiflo 过滤有机层, 再用碳酸氢盐溶液洗涤, 真空浓缩, 将粗产物进行色谱纯化(己烷/乙酸乙酯), 获得红色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.57 (宽三峰, NH), 7.61 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.84 (宽单峰, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.78 (宽单峰, OH), 4.51-4.53 (m, 2H), 4.43 (d, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.47 (t, 1H), 1.39 (d, 6H)。

MS: $(\text{M}+1)^+$

B. 1-(3-羟基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮的合成



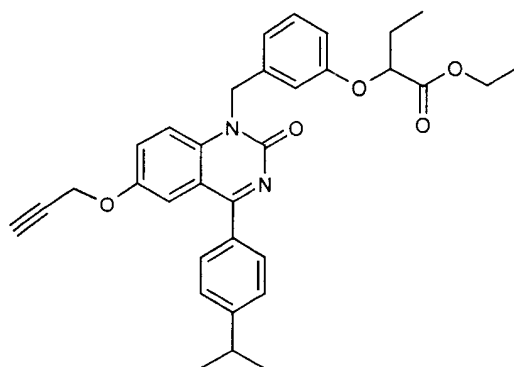
将步骤 A 制备的 3.0g (7.51mmol) 产物的 45ml AcOH 溶液用 732mg (11.3mmol) 氰酸钠处理。将深红色溶液在室温下搅拌 2 小时。将形成的黄

色-橙色悬浮液用水稀释并过滤。将橙色产物用水和乙醚充分洗涤,获得橙色固体。m.p. 230°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 9.36 (宽峰, OH), 7.68 (d, 2H), 7.36-7.49 (m, 4H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.39 (宽单峰, 2H), 4.76 (d, 2H), 3.65 (t, 1H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.47 (t, 1H), 1.26 (d, 6H)。

MS: 539 ($\text{M}+1$)⁺

C. 2-{3-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-炔丙氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-苯氧基}-丁酸乙酯的合成

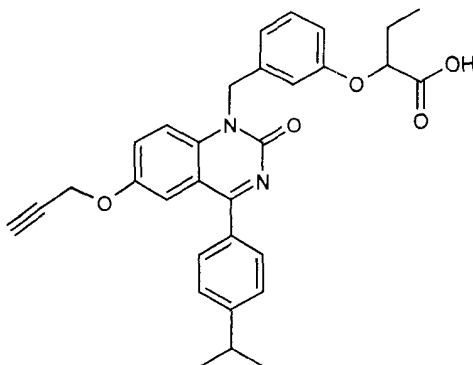


将步骤 B 制备的 200mg (0.47mmol) 酚的 3ml DMF 悬浮液用冰/水浴冷却并用 27mg (0.61mmol) 氢氧化钠处理。15 分钟后,向形成的黄色溶液中加入 83 μl (0.56mmol) 2-溴-丁酸乙酯。快速反应开始,在 15 分钟后,加入 2ml 水和 5ml 乙酸乙酯使反应混合物水解。进行萃取处理,得到一种黄色树脂,将其进行色谱处理(己烷/乙酸乙酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.85 (宽单峰, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.50 (宽峰, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.51 (t, 1H), 4.14 (q, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.94 (五重峰, 2H), 1.32 (d, 6H), 1.20 (t, 3H), 1.05 (t, 3H)。

MS: 539 ($\text{M}+1$)⁺

D. 2-{3-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-炔丙氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-苯氧基}-丁酸的合成



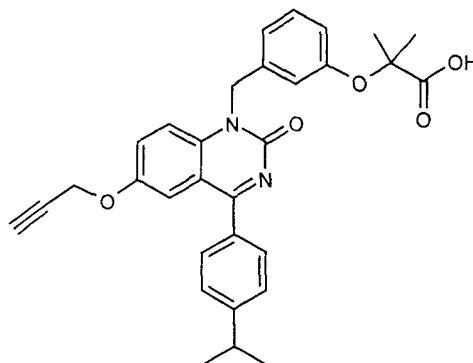
将步骤 D 制备的 140mg (0.26mmol) 酯的 3ml 甲醇溶液用 2ml 2N NaOH 处理。在 70°C 下搅拌 2 小时，将反应混合物在乙酸乙酯和水间分配。加入 1N 盐酸使水相的 pH 值调节至 1。将粗产物进行色谱处理(甲醇/二氯甲烷)，得到相应的酸。m.p. 189°C(分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): 7.70 (d, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.34 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.77 (宽单峰, 1H), 6.69 (t, 2H), 5.40 (宽峰, 2H), 4.76 (d, 2H), 4.29 (宽三峰, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 1.67-1.86 (m, 1H), 1.27 (d, 6H), 0.92 (t, 3H)。

MS: 511 (M+1)⁺

按照类似的方法制备下述实施例的化合物:

实施例 128: 2-{3-[4-(4-异丙基-苯基)-2-氧代-6-炔丙氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸

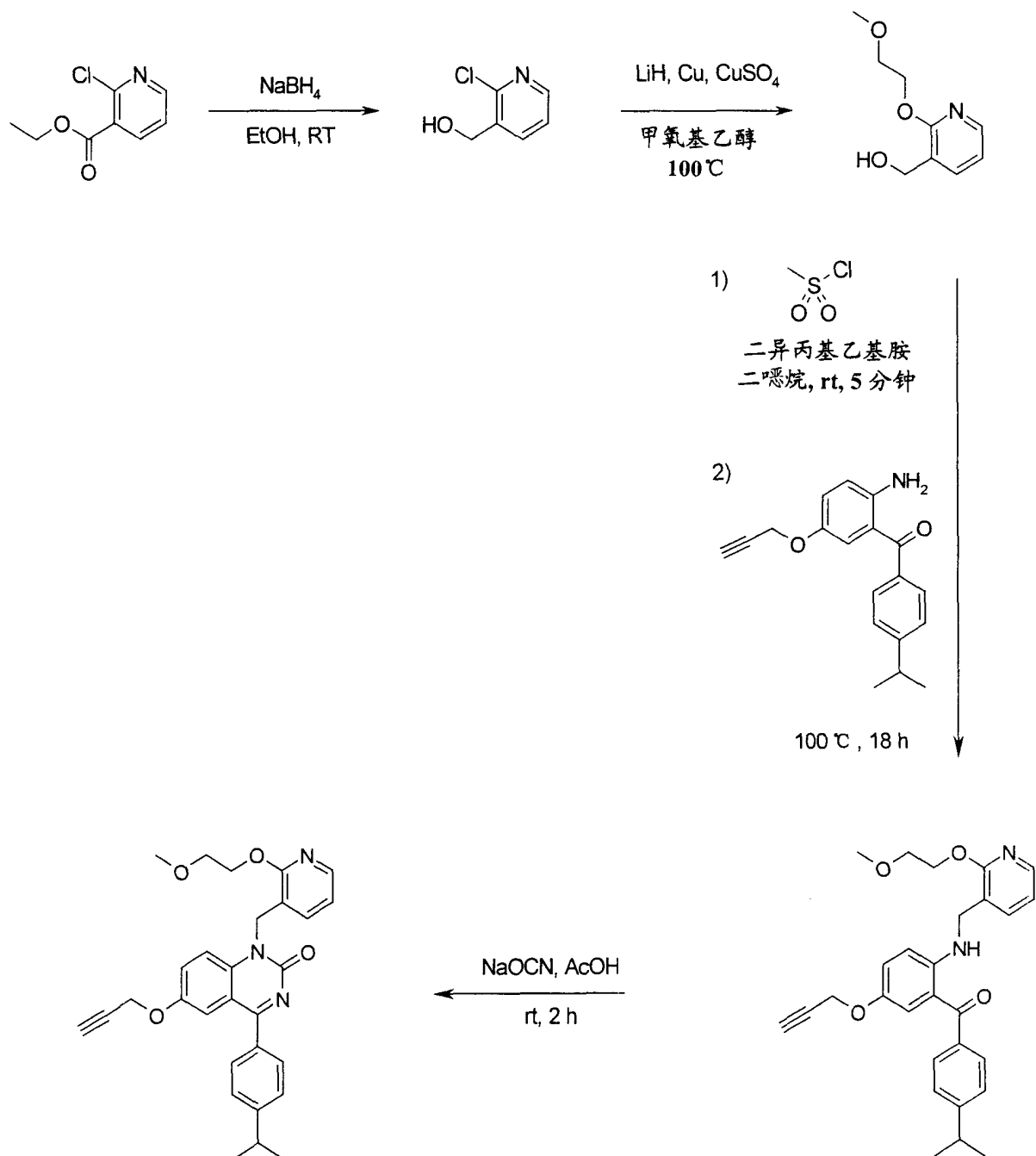


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.73 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.37 (d, 2H),

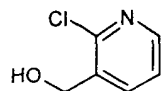
7.30 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.85 (宽单峰, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.47 (宽峰, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.53 (宽三峰, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.31 (d, 6H)。

MS: 511 (M+1)⁺

实施例 129: 4-(4-异丙基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



A. (2-氯-吡啶-3-基)-甲醇的合成

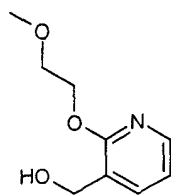


在室温下, 在 30 分钟内, 分批向 2-氯烟酸乙酯(1g, 5.39mmol)的 10ml EtOH 溶液中加入 2.04g (53.9mmol) NaBH₄。将溶液搅拌。加入甲醇使过量的硼氢化物分解。蒸发溶剂并将残余物在二氯甲烷和水间进行分配。将水相用 10ml 二氯甲烷萃取 3 次。将合并后的有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发, 获得浅黄色油。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.42 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 5.41 (s, 3H) 4.82 (s, 2H)。

MS: 144 (M+1)⁺

B. [2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基]-甲醇的合成

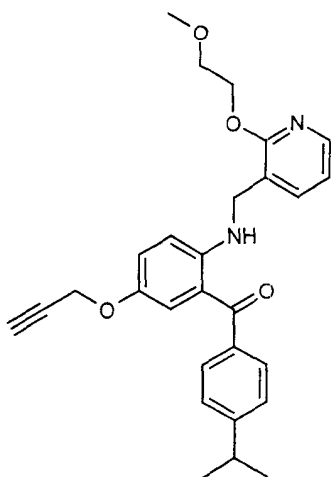


将 153mg (19.2mmol) LiH 加至 10ml 甲氧基乙醇中并将混合物搅拌 5 分钟直至气体释放停止。加入 690mg (4.81mmol) (2-氯-吡啶-3-基)-甲醇、再加入 110mg (1.73mmol) Cu 和 115mg (0.721mmol) CuSO₄ 并将混合物在 100°C 下搅拌。2 天后, 将反应混合物冷却至室温然后在借助甲醇过滤。在蒸发后, 向残余物中加入醚, 并用盐水萃取两次, 然后用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发 直至达到恒重。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.22 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.44 (s, 3H) 4.82 (d, 2H), 4.68 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.58 (s, 3H)。

MS: 184 (M+1)⁺

C. (4-异丙基-苯基)-(2-{[2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-氨基}-5-丙-2-炔氧基-苯基)-甲酮的合成

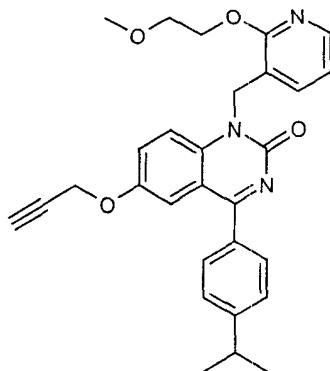


在室温下,向 400mg (2.18mmol) [2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基]-甲醇的 4ml 二噁烷溶液中加入 1.12ml (6.55mmol) Hünig 碱,再加入 170 μ l (2.18mmol) 甲磺酰氯并将混合物搅拌 5 分钟。将 641mg (2.18mmol) (2-氨基-5-炔丙氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮加至该混合物中,同时加入 1ml 的二噁烷。然后,将反应混合物加热至 100°C 并搅拌过夜。将混合物在乙醚/水间分配并将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。进行快速色谱处理(乙酸乙酯/乙醚 1:1),获得黄色油。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.04 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.98 (七重峰, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 459 ($\text{M}+1$)⁺

D. 4-(4-异丙基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮的合成

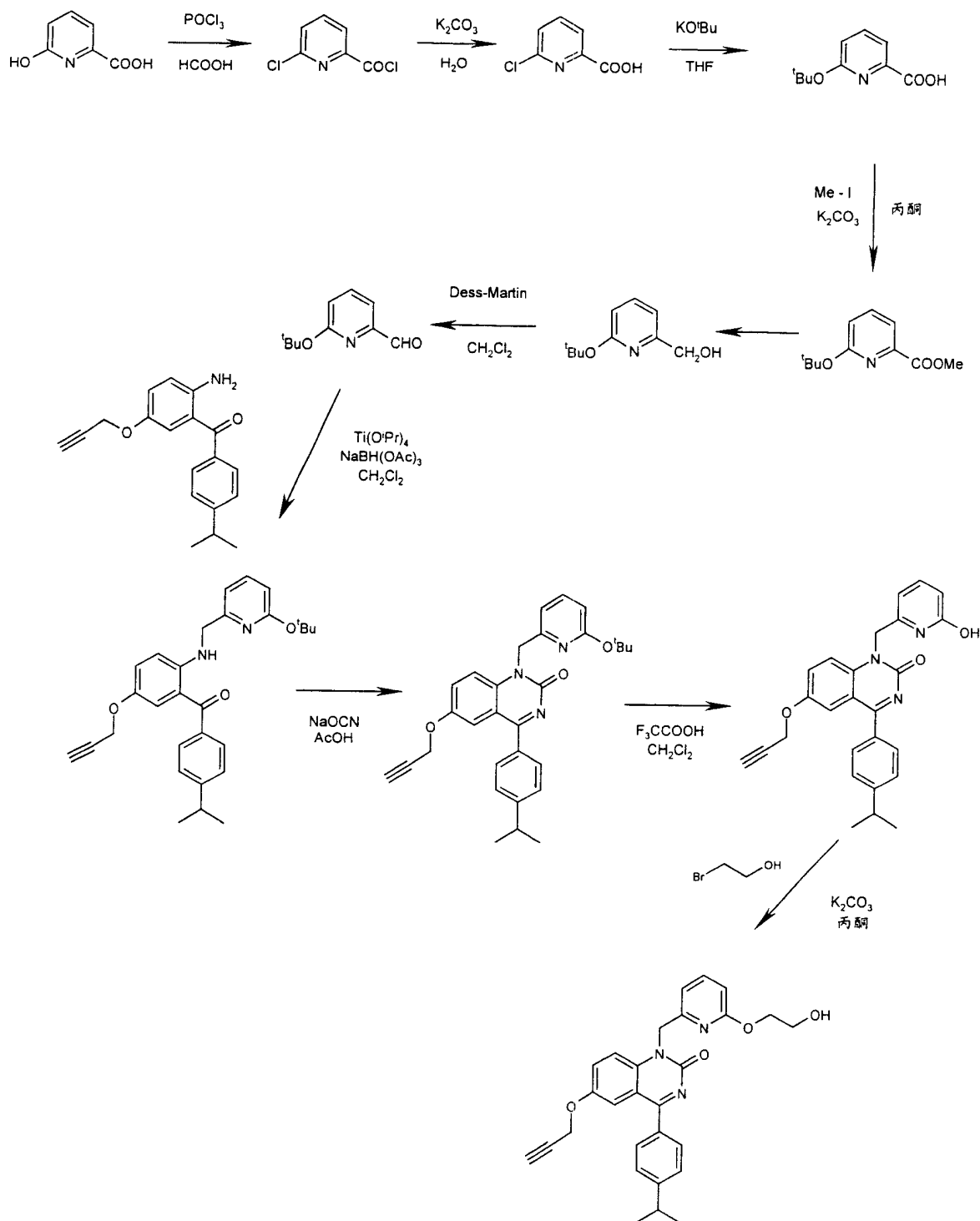


向 200mg (0.436mmol) (4-异丙基-苯基)-(2-{[2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-氨基}-5-丙-2-炔氧基-苯基)-甲酮的 1.5ml 乙酸溶液中加入 28mg (0.436mmol) 氰酸钠。搅拌 2 小时后, 真空除去溶剂并将残余物在二氯甲烷与水间分配。将有机层干燥并蒸发。对粗产物进行快速色谱纯化(二氯甲烷/乙醚 3:7), 得到黄色油。

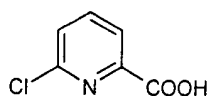
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.06 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.30-7.52 (m, 6H), 6.78 (dd, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.62-4.66 (m, 4H), 3.84n(dd, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 484 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 130: 1-[6-(2-羟基-乙氧基)-吡啶-2-基甲基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮的合成



A. 6-氯-吡啶-2-甲酸的合成



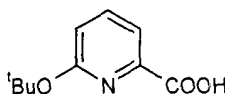
将 4.0g (28.8mmol) 6-羟基吡啶甲酸、6.0ml 磷酰氯和 20 g 五氯化磷的悬浮液缓慢地在 1.5 小时内加热至 90°C。继续搅拌 12 小时。冷却至室温

后,小心地加入 1.4ml 甲酸使混合物停止反应。高真空下浓缩,得到 5.36g 的深色固体,将其在 5.56g (40mmol)碳酸钾存在下于水(50ml)中水解。用石油醚/水萃取,真空浓缩,得到浅黄色固体。m.p. 188-190°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.17 (dd, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.62 (dd, 1H)。

MS: 158 ($\text{M}+1$)⁺

B. 6-叔丁氧基-吡啶-2-甲酸的合成

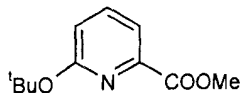


将 2.70g (17.1mmol) 6-叔丁氧基-吡啶-2-甲酸的 200ml THF 溶液加热回流 19 小时。然后,将混合物倒入水中并加入柠檬酸调节 pH 至中性。用乙酸乙酯萃取,获得浅黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H), 1.64 (s, 9H)。

MS: 140 [$\text{M}+1$]⁺-丁烯]

C. 6-叔丁氧基-吡啶-2-甲酸甲酯的合成

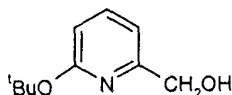


在室温下,用 2.64g (18.6mmol)碘甲烷处理 2.60g (13.3mmol) 2-叔丁氧基-吡啶-2-甲酸和 2.8g (20mmol)碳酸钾在 40ml 丙酮中的黄色悬浮液。在 40°C 下搅拌 4 小时,将混合物在水与乙酸乙酯间分配。浓缩有机层,得到一种黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.58-7.64 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.64 (s, 9H)。

MS: 154 [$\text{M}+1$]⁺-丁烯]

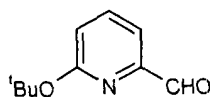
D. (6-叔丁氧基-吡啶-2-基)-甲醇的合成



将 2.32g (11.1mmol) 步骤 C 的酯的 25ml 乙醇溶液通过分批加入 2.09g (55.4mmol) 硼氢化钠还原。在室温下搅拌 12 小时后经 HPLC 分析表明反应完成。将混合物用甲醇稀释并用乙酸乙酯/水萃取, 获得黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.61 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 4.65 (d, 2H), 3.42 (t, 1H), 1.60 (s, 9H)。

E. 6-叔丁氧基-吡啶-2-甲醛的合成

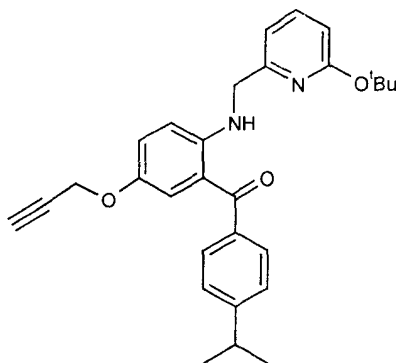


将 1.65g (9.10mmol) 步骤 D 获得的醇在 50ml 二氯甲烷中用 3.86g (9.10mmol) Dess-Martin periodinane 氧化。12 小时后反应完成。将反应混合物用乙酸乙酯/硫代硫酸钠水溶液萃取, 将有机层真空浓缩, 对粗产物进行快速色谱(石油醚/乙酸乙酯), 得到黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 9.91 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 1.66 (s, 9H)。

MS: 124 $[(\text{M}+1)^+ - \text{丁烯}]$

F. {2-[(6-叔丁氧基-吡啶-2-基甲基)-氨基]-5-炔丙氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成



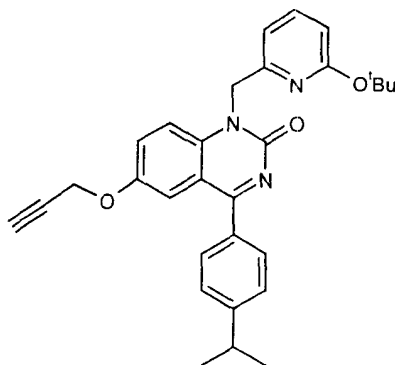
将 600mg (2.05mmol) (2-氨基-5-炔丙氧基-苯基)-4-异丙基-苯基-甲酮和 403mg (2.25mmol) 上述步骤获得的醛的 18ml 二氯甲烷溶液用 872mg (3.07mmol) 异丙醇钛(IV)处理。将搅拌过夜获得的亚胺用 650mg (3.07mmol)

三乙酰氧基硼氢化钠在 2.4ml EtOH 存在下还原。用乙酸乙酯/石油醚萃取后获得的粗产物用快速色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚), 获得黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.61 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.04-7.11 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.48 (d, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.48 (t, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.34 (d, 6H)。

MS: 457 ($\text{M}+1$)⁺

G. 1-[(6-叔丁氧基-吡啶-2-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮的合成

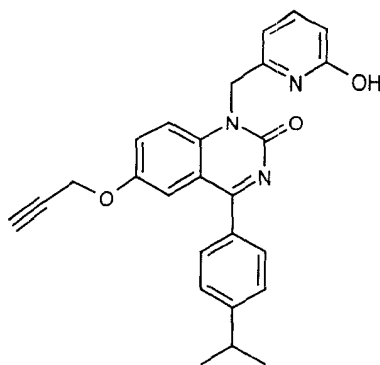


将 120mg (0.26mmol) 原料(步骤 F)的 3ml 乙酸溶液用 21mg (0.315mmol) 氰酸钠环化过夜, 快速色谱(己烷/乙酸乙酯)后, 得到喹唑啉酮。m.p. 62-65°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 2H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.56 (宽单峰, 2H), 3.03 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (d, 6H)。

MS: 482 ($\text{M}+1$)⁺

H. 1-[(6-羟基-2-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮的合成

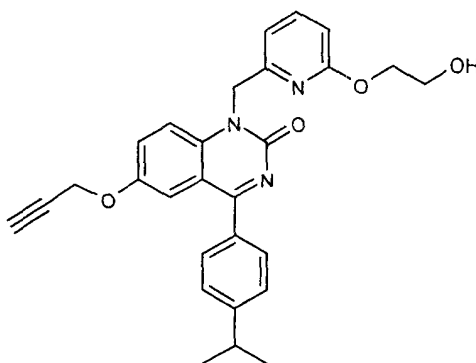


将 60mg (0.13mmol)叔丁基醚(步骤 G)在 6ml 二氯甲烷中的混合物用 15 μ l 三氟乙酸处理并在室温下搅拌过夜。用碳酸氢钠水溶液/二氯甲烷萃取, 获得黄色固体。m.p. 219-222°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.32-7.48 (m, 5H), 6.50 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.38 (宽单峰, 2H), 4.69 (d, 2H), 3.04 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.34 (d, 6H)。

MS: 426 ($\text{M}+1$) $^+$

I. 1-[6-(2-羟基-乙氧基)-吡啶-2-基甲基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮的合成



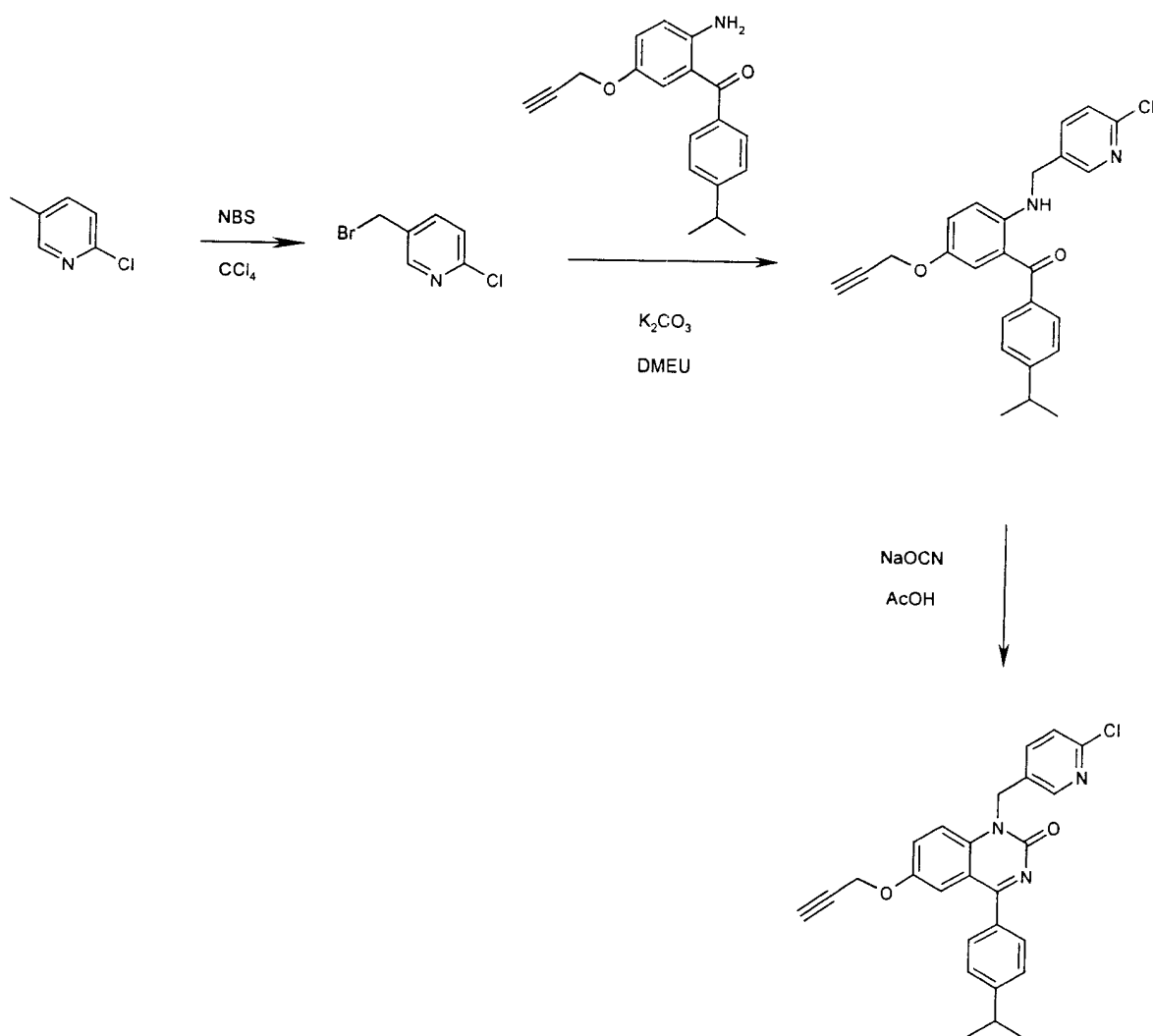
将步骤 H 获得的 40mg (0.094mmol)吡啶基醇、16mg (0.132mmol) 2-溴乙醇和 19mg (0.141mmol)碳酸钾在 4ml 丙酮中的悬浮液在 70°C 下搅拌过夜。将获得的粗产物用乙酸乙酯/水萃取, 用快速色谱纯化(己烷/乙酸乙酯), 获得黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.32-7.56 (m, 6H), 6.92 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.53 (宽单峰, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.38-4.52 (m, 2H), 3.91

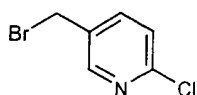
(宽峰, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.75 (宽峰, OH), 2.56 (t, 1H), 1.33 (d, 6H)。

MS: 470 (M+1)⁺

实施例 131: 1-[6-氯-吡啶-3-基甲基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



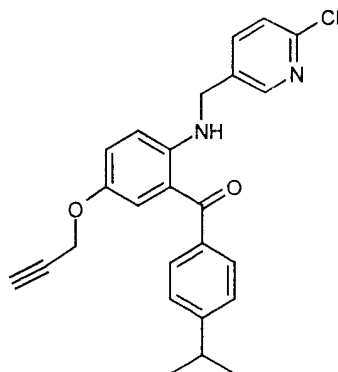
A. 2-溴甲基-2-氯-吡啶的合成



将 1.28g (10.0mmol) 2-氯-5-甲基-吡啶的 25ml 四氯化碳溶液用 1.79g (10.0mmol) 新鲜重结晶的 N-溴琥珀酰亚胺和 30mg 苯甲酰基过氧化物处理。将混合物加热回流 17 小时并过滤。将滤液用水洗涤并浓缩。进行快速色谱处理(己烷/乙酸乙酯)得到白色低熔点固体。m.p. 40-43°C。

MS: 210 (2), 208 (100), 206 (75) (氯-溴同位素模式) (M+1)⁺

B. {2-[(6-氯-吡啶-3-基甲基)-氨基]-5-炔丙氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成

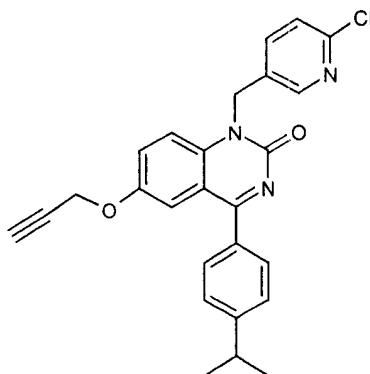


向 323mg (1.10mmol) (2-氨基-5-炔丙氧基-苯基)-4-异丙基-苯基)-甲酮和 250mg (1.21mmol) 2-溴甲基-2-氯-吡啶(步骤 A)的 2ml 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMEU)的溶液中加入 213mg (1.54mmol)的碳酸钾。在 60°C 下搅拌 2 小时后反应完成。将冷却后的黄色悬浮液在乙酸乙酯和碳酸氢盐溶液间分配。快速色谱处理(己烷/乙酸乙酯), 得到黄色固体。m.p. 96°C。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.49 (t, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.48 (d, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.48 (t, 1H), 1.31 (d, 6H)。

MS: 419 (M+1)⁺

C. 1-[(6-氯-吡啶-3-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮的合成

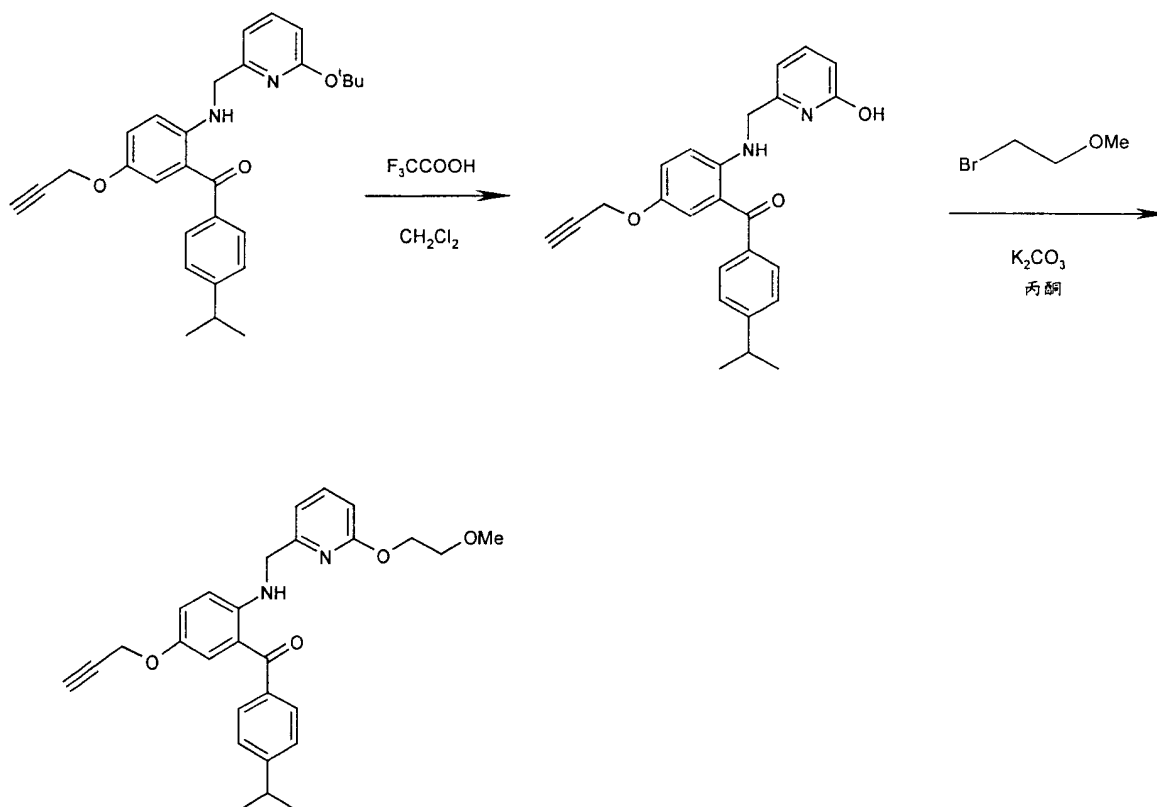


将 320mg (0.764mmol) 原料(步骤 B)的 4ml 乙酸溶液用 74mg (1.15mmol) 氰酸钠环化。3 小时后形成粘稠悬浮液。使其在乙酸乙酯和碳酸氢盐水溶液间分配, 浓缩有机层并将粗产物进行快速色谱处理(己烷/乙酸乙酯), 获得标题喹唑啉酮, 为黄色固体。m.p. 210°C。

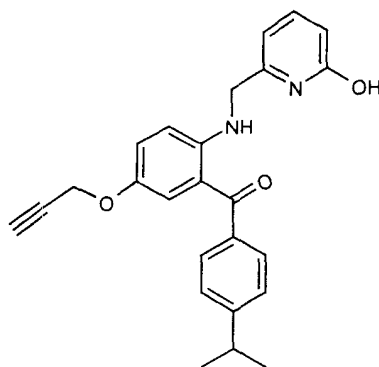
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.44 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.51 (宽峰, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.31 (d, 6H)。

MS: 444 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 132: (4-异丙基-苯基)-(2-{[6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基甲基]-氨基}-5-炔丙氧基-苯基)-甲酮



A. {2-[(6-羟基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-5-炔丙氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成

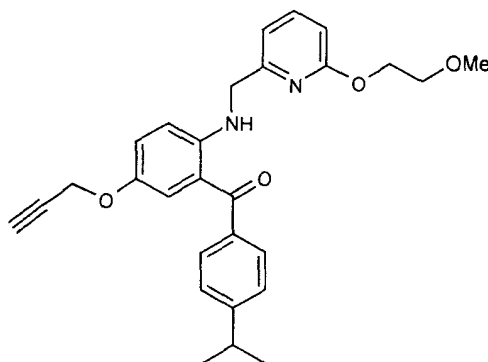


将 120mg (0.263mmol) {2-[(6-叔丁氧基-吡啶-2-基甲基)-氨基]-5-炔丙氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮 (参见上面)的 3ml 二氯甲烷溶液用 30 μ l 三氟乙酸处理并搅拌过夜。用乙酸乙酯和碳酸氢盐水溶液处理, 对粗产物进行快速色谱处理, 形成黄色固体。m.p. 189-193°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.65 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.55 (d, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.49 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 401 ($\text{M}+1$)⁺

B. (4-异丙基-苯基)-(2-{[6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基甲基]-氨基}-5-炔丙氧基-苯基)-甲酮的合成

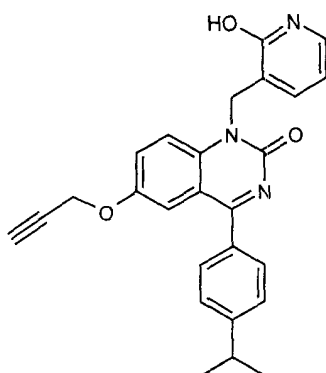


将步骤 A 获得的 50mg (0.125mmol)吡啶基醇、13 μ l (0.137mmol) 2-溴乙基甲基醚和 26mg (0.187mmol)碳酸钾的 6ml 丙酮悬浮液在 70°C 下搅拌过夜。用乙酸乙酯/水萃取后得到的粗产物通过快速色谱纯化(己烷/乙酸乙酯), 获得黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.83 (t, NH), 7.62 (d, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.69 (dd, 2H), 4.60 (dd, 2H), 4.53 (d, 2H), 4.48 (d, 2H), 3.78 (dd, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.48 (t, 1H), 1.31 (d, 6H)。

MS: 459 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 133: 1-(2-羟基-吡啶-3-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



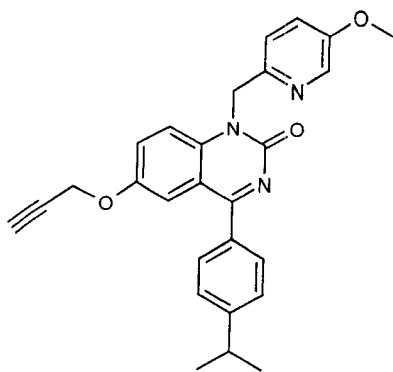
使 290mg (0.635mmol) {2-[(2-叔丁氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-5-炔丙氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮的 7ml 乙酸溶液与 50mg (0.762mmol) 氰酸钠反应。过夜搅拌后, 将混合物在乙酸乙酯和碳酸氢盐水溶液间分配。将有机层浓缩, 获得标题化合物, 为黄色固体。m.p. 121-123°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 4H), 6.26 (t, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.66 (t, 1H), 1.33 (d, 6H)。

MS: 426 ($\text{M}+1$)⁺

采用与上述实施例类似的方法制备下述实施例的化合物:

实施例 134: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(5-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

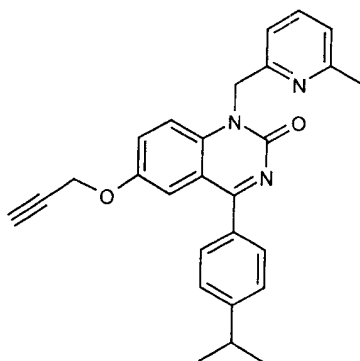


m. p. 136-137°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.25 (dd, 1H), 7.68-7.74 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H), 5.60 (宽峰, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.65 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 440 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 135: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮

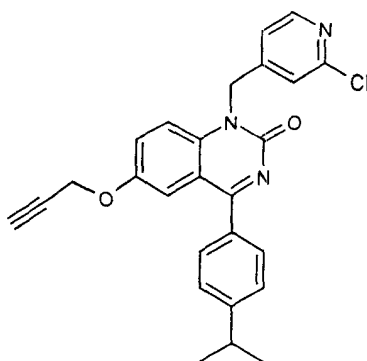


m. p. 165-166°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, 2H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.62 (宽峰, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 424 ($\text{M}+1$)⁺

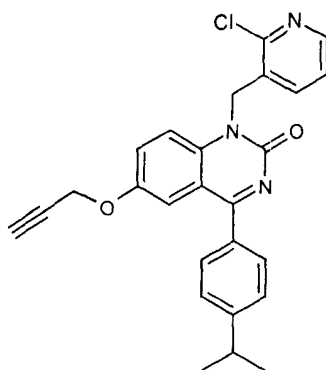
实施例 136: 1-(2-氯-吡啶-4-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.35 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.62 (宽单峰, 2H), 4.67 (d, 2H), 3.04 (七重峰, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.34 (d, 6H)。

MS: 444 ($\text{M}+1$)⁺

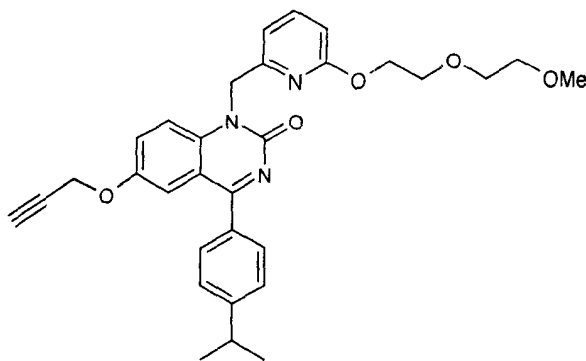
实施例 137: 1-(2-氯-吡啶-3-基甲基)-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-噻唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.84 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.67 (d, 2H), 3.91 (宽峰, 2H), 3.04 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.33 (d, 6H)。

MS: 444 ($\text{M}+1$)⁺

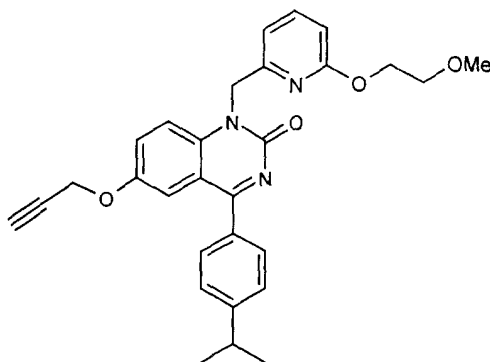
实施例 138: 4-(4-异丙基-苯基)-1-{6-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-吡啶-2-基甲基}-6-炔丙氧基-1H-噻唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.47-7.65 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.52 (宽峰, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.41 (dd, 2H), 3.78 (dd, 2H), 3.79 (dd, 2H), 3.65-3.71 (m, 2H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.33 (d, 6H)。

MS: 528 ($\text{M}+1$)⁺

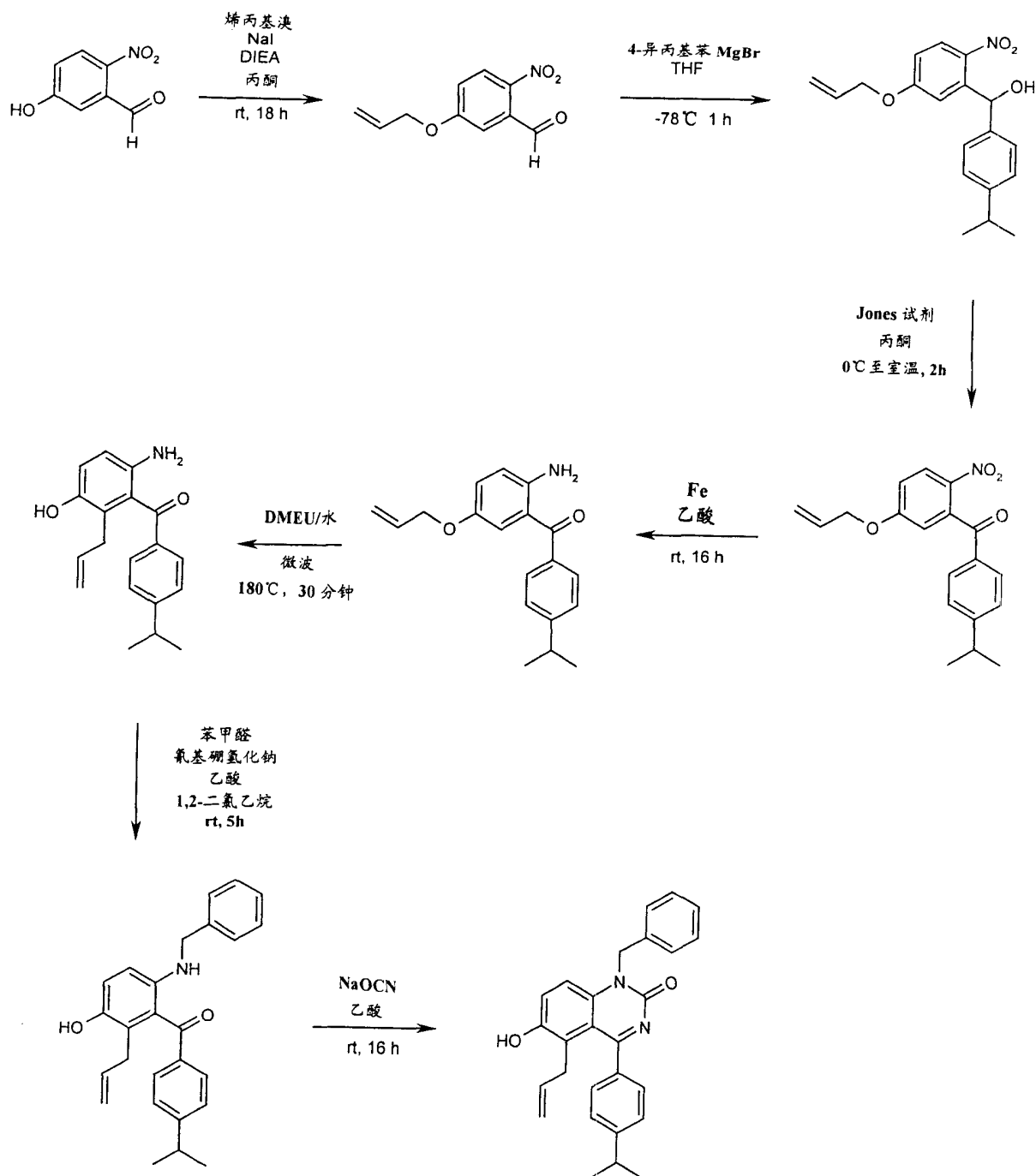
实施例 139: 4-(4-异丙基-苯基)-1-[6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基甲基]-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



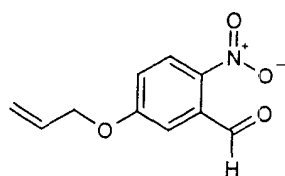
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.47-7.63 (m, 3H), 7.39 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.53 (宽峰, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.38-4.43 (m, 2H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.33 (d, 6H)。

MS: 484 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 140: 5-烯丙基-1-苄基-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



A. 5-烯丙氧基-2-硝基-苯甲醛的合成

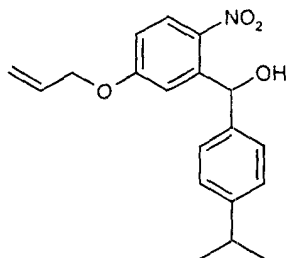


向 25g (150mmol) 5-羟基-2-硝基-苯甲醛和 44.8g (299mmol)碘化钠的 400ml 丙酮溶液中加入 51.2ml (299mmol) N-乙基二异丙基胺和 25.3ml

(299mmol) 烯丙基溴。室温下搅拌 18 小时后, 将反应混合物过滤并将溶剂蒸发。将残余物用 1M 盐酸/二氯甲烷萃取, 再进行色谱处理(己烷/乙酸乙酯), 获得 5-烯丙基氧基-2-硝基-苯甲醛。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 10.45 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.03 (ddt, 1H), 5.45 (dq, 1H), 5.37 (dq, 1H), 4.69 (dt, 2H)。

B. (5-烯丙基氧基-2-硝基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲醇的合成

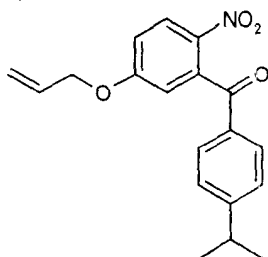


在 -78°C 下, 将由 2.35g (96.5mmol) 镁和 18.15g (96.5mmol) 1-溴-4-异丙基苯制备的 4-异丙基苯基溴化镁的 80ml THF 溶液缓慢地加至 20g (96.5mmol) 5-烯丙基氧基-2-硝基-苯甲醛的 200ml THF 溶液中。在将反应混合物升温至室温后, 加入饱和氯化铵水溶液。用乙酸乙酯萃取, 再进行硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯), 获得(5-烯丙基氧基-2-硝基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲醇。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.05 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.01 (ddt, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.62 (d, 2H), 2.88 (七重峰, 1H), 1.22 (d, 6H)。

MS: 310 (M-OH) $^+$

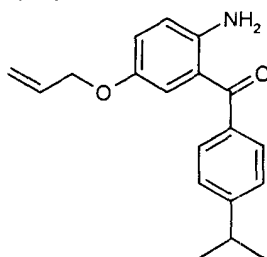
C. (5-烯丙基氧基-2-硝基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成



将 16.38g (50mmol) (5-烯丙基氧基-2-硝基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲醇的 60ml 丙酮溶液在 0°C 下用 20ml (53.4mmol) Jones 试剂处理。在室温下搅拌 2 小时后,加入异丙醇、亚硫酸氢钠水溶液和饱和氯化铵水溶液。用二氯甲烷萃取,得到(5-烯丙基氧基-2-硝基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.24 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.03 (ddt, 1H), 5.43 (dq, 1H), 5.36 (dq, 1H), 4.65 (dt, 2H), 2.97 (七重峰, 1H), 1.27 (d, 6H)。

D. (5-烯丙基氧基-2-氨基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成

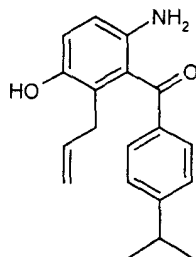


向冰冷却下的 16g (5-烯丙基氧基-2-硝基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮的 65ml 乙酸溶液中加入 21.8g 铁粉。再加入乙酸使形成的沉淀溶解于溶液中。在室温下搅拌 16 小时后,将反应混合物过滤并加入氢氧化钾水溶液碱化。用二氯甲烷萃取,获得(5-烯丙基氧基-2-氨基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.62 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 5.98 (ddt, 1H), 5.32 (dd, 1H), 5.25 (dd, 1H), 4.39 (d, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 1.31 (d, 6H)。

MS: 296 ($\text{M}+1$)⁺

E. (2-烯丙基-6-氨基-3-羟基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成

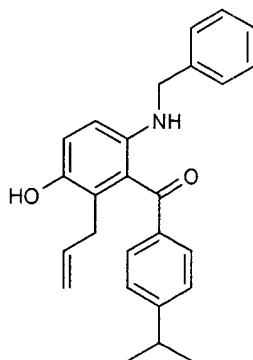


在密封管中, 将 50mg (0.17mmol) (5-烯丙基氧基-2-硝基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮、1ml DMEU 和 1ml 水的混合物通过微波辐射加热, 在 180°C 下加热 30 分钟。蒸出水, 将形成的溶液通过反相制备 HPLC 纯化, 获得重排产物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.79 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.80 (ddt, 1H), 5.03 (dq, 1H), 5.01 (dq, 1H), 3.16 (dt, 2H), 2.97 (七重峰, 1H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 296 ($\text{M}+1$)⁺

F. (2-烯丙基-6-苄基氨基-3-羟基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成

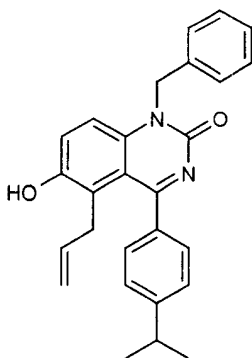


向 39mg (0.13mmol) (2-烯丙基-6-氨基-3-羟基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮和 13.34 μl (13mmol) 苯甲醛的 1.3ml 1,2-二氯乙烷溶液中加入 0.3 g 分子筛(4 Å 孔径), 1 小时后加入 13mg (0.18mmol) 氰基硼氢化钠和 7.55 μl 乙酸(0.13mmol)。在室温下搅拌 16 小时后, 加入 1M 盐酸以破坏过量的氢化物等效物。加入 1M NaOH 将混合物碱化。将获得的粗产物用二氯甲烷萃取, 通过反相制备色谱纯化。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.78 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.28-7.16 (m, 5H), 6.82 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.79 (ddt, 1H), 5.02 (dd, 1H), 5.01 (dd, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.17 (d, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 1.30 (d, 6H)。

MS: 386 ($\text{M}+1$)⁺

G. 5-烯丙基-1-苄基-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮的合成



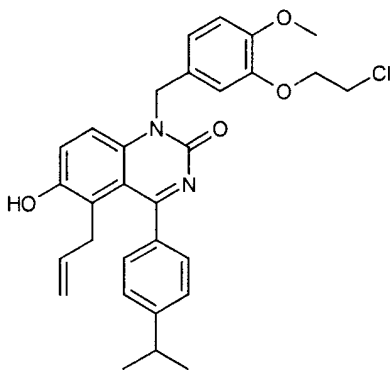
将 15mg (39 μ mol) (2-烯丙基-6-苄基氨基-3-羟基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮和 2.5mg 氰酸钠的 0.2ml 乙酸溶液在室温下搅拌 16 小时。加入氢氧化钠水溶液, 将产物用二氯甲烷萃取。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.48 (d, 2H), 7.33-7.24 (m, 8H), 7.14 (d, 1H), 5.65 (ddt, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.10 (dd, 1H), 4.95 (dd, 1H), 3.20 (d, 2H), 2.97 (七重峰, 1H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 411 ($\text{M}+1$) $^+$

采用与上述实施例类似的方法制备下述实施例的化合物:

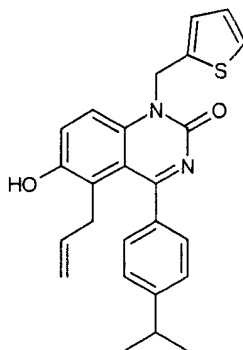
实施例 141: 5-烯丙基-1-[3-(2-氯-乙氧基)-4-甲氧基-苄基]-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮的合成



^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO): 9.66 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.25 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.47-5.32 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (d, 2H), 2.94 (七重峰, 1H), 1.21 (d, 6H)。

MS: 519 ($\text{M}+1$) $^+$ (同位素模式, 针对一个氯原子)

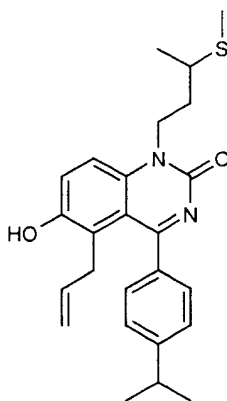
实施例 142: 5-烯丙基-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-1-噻吩-2-基甲基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.45 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.20 (dd, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 5.69-5.60 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.13 (dt, 1H), 5.00 (dt, 1H), 3.17 (d, 2H), 2.95 (七重峰, 1H), 1.26 (d, 6H).

MS: 417 ($\text{M}+1$) $^+$

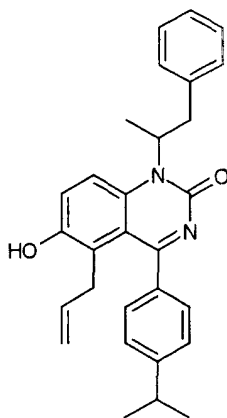
实施例 143: 5-烯丙基-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-1-(3-甲硫基-丁基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.47 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.35 (s, 宽峰, 1H), 5.63 (ddt, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.20 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.94 (七重峰, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.11-1.87 (m, 2H), 1.88 (d, 3H), 1.25 (d, 6H).

MS: 423 ($\text{M}+1$) $^+$

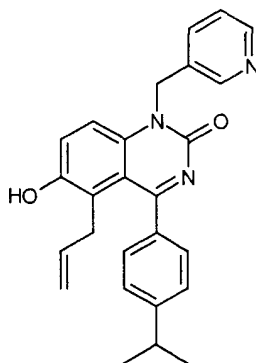
实施例 144: 5-烯丙基-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-1-(1-甲基-2-苯基-乙基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.47-7.43 (m, 3H), 7.32-7.11 (m, 8H), 6.88 (宽峰, 1H), 5.63 (ddt, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.83 (dd, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.94 (七重峰, 1H), 1.71 (d, 3H), 1.26 (d, 6H)。

MS: 439 ($\text{M}+1$)⁺

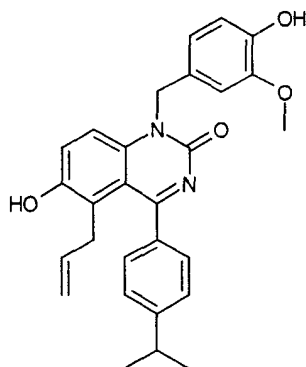
实施例 145: 5-烯丙基-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-1-吡啶-3-基甲基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO): 9.74 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.61 (dt, 1H), 7.39-7.31 (m, 7H), 5.51-5.41 (m, 3H), 4.70 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 3.08 (d, 2H), 2.98 (七重峰, 1H), 1.25 (d, 6H)。

MS: 412 ($\text{M}+1$)⁺

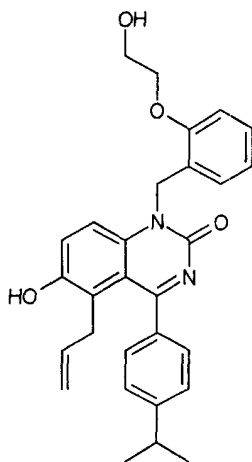
实施例 146: 5-烯丙基-6-羟基-1-(4-羟基-3-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO): 9.71 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 6H), 6.95 (s, 1H), 6.68-6.57 (m, 2H), 5.44 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 1.25 (d, 6H).

MS: 457 ($\text{M}+1$) $^+$

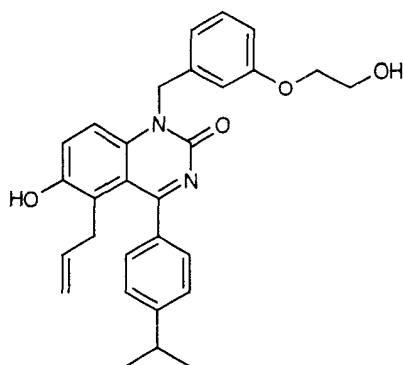
实施例 147: 5-烯丙基-6-羟基-1-[2-(2-羟基-乙氧基)-苄基]-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300MHz, d_6DMSO): 9.70 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (td, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.74 (dd, 1H), 5.47 (ddt, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.70 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.79 (q, 2H), 3.09 (d, 2H), 2.98 (七重峰, 1H), 1.25 (d, 6H).

MS: 471 ($\text{M}+1$) $^+$

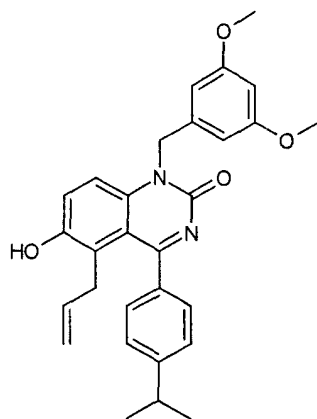
实施例 148: 5-烯丙基-6-羟基-1-[3-(2-羟基-乙氧基)-苄基]-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO): 9.71 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.82-6.76 (m, 3H), 5.46 (ddt, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.83 (t, 1H), 4.70 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.66 (q, 2H), 3.08 (d, 2H), 2.98 (七重峰, 1H), 1.25 (d, 6H).

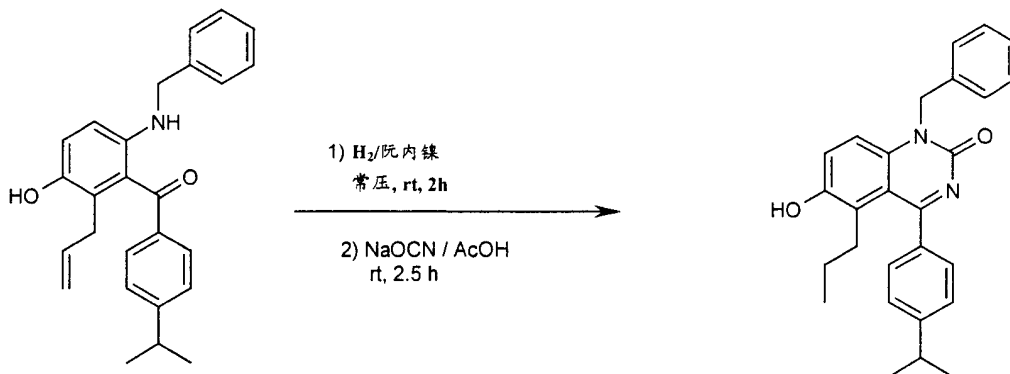
MS: 471 ($\text{M}+1$) $^+$

实施例 149: 5-烯丙基-1-(3,5-二甲氧基-苄基)-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO): 9.72 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.36 (m, 3H), 5.47 (ddt, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.70 (dd, 1H), 4.34 (dd, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.08 (d, 2H), 2.98 (七重峰, 1H), 1.25 (d, 6H).

MS: 471 ($\text{M}+1$) $^+$

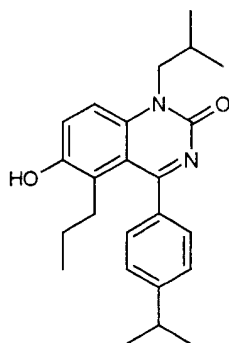
实施例 150: 1-苄基-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-5-丙基-1H-喹唑啉-2-酮

在常压下, 在阮内镍催化剂存在下, 将 200mg (519 μmol) (2-烯丙基-6-苄基氨基-3-羟基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮的 6ml 甲醇溶液氢化 2 小时。滤除催化剂并将滤液蒸发。将 100mg 残余物溶解于 0.6ml 乙酸中并用 16.7mg (258 μmol) 氰酸钠在室温下处理 2.5 小时。将获得的粗产物用二氯甲烷/碳酸氢钠水溶液萃取后, 用包含少量甲醇的乙醚和二氯甲烷研制。

^1H NMR (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$): 9.58 (s, 1H), 7.41-7.16 (m, 11H), 5.43 (s, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.18 (m, 2H), 0.36 (t, 3H)。

MS: 413 ($\text{M}+1$)⁺

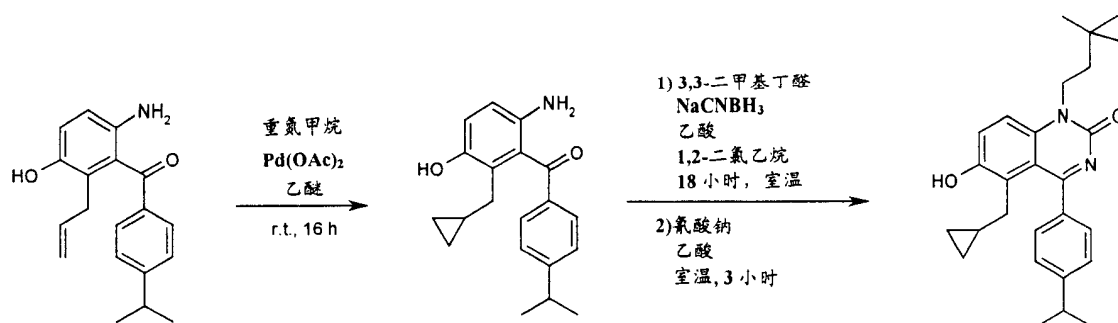
按照与上述实施例类似的方法制备下述实施例的化合物:

实施例 151: 6-羟基-1-异丁基-4-(4-异丙基-苯基)-5-丙基-1H-喹唑啉-2-酮

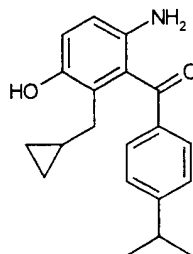
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.44 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 5.7 (宽峰, 1H), 4.17 (d, 2H), 2.96 (七重峰, 1H), 2.86 (dd, 2H), 2.26 (七重峰, 1H), 1.31-1.19 (m, 2H), 1.27 (d, 6H), 1.01 (d, 6H), 0.46 (t, 3H)。

MS: 379 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 152: 5-环丙基甲基-1-(3,3-二甲基-丁基)-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



A. (6-氨基-2-环丙基甲基-3-羟基-苯基)-(4-异丙基-苯基)甲酮的合成

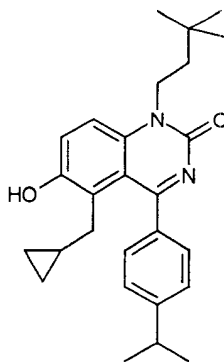


在 5°C 下, 将 515mg (5mmol) N-亚硝基-N-甲基脲分少量多批加至搅拌中的 50ml 乙醚和 17.5ml 40%氢氧化钾溶液的混合物中制备重氮甲烷溶液。最后一次加完 10 分钟后, 将有机层分离并用氢氧化钾固体干燥。将该重氮甲烷溶液加至包含 152mg (0.68mmol) Pd(OAc)₂ 的 1.00g (3.39mmol) (2-烯丙基-6-氨基-3-羟基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮的乙醚溶液中。在室温下搅拌 16 小时后, 将反应混合物过滤, 蒸发至干并进行快速柱色谱纯化。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.78 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.40 (宽峰, 2H), 2.96 (七重峰, 1H), 2.35 (d, 2H), 1.27 (d, 6H), 0.88 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), 0.09 (m, 2H)。

MS: 310 (M+1)⁺

B. 5-环丙基甲基-1-(3,3-二甲基-丁基)-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮的合成



将 100mg (0.32mmol) (6-氨基-2-环丙基甲基-3-羟基-苯基)-(4-异丙基-苯基)甲酮、40.5 μ l (0.32mmol) 3,3-二甲基丁醛和 28.5mg (0.45mmol) NaCNBH₃ 在包含 18.5 μ l (0.32mmol) 乙酸的 0.5ml 1,2-二氯乙烷中的混合物在室温下搅拌 18 小时。为破坏过量的氢化物, 先加入 0.1M 的盐酸, 再加入 0.1M 氢氧化钠水溶液使混合物碱化。将中间体用二氯甲烷萃取, 并通过制备反相 HPLC 纯化。

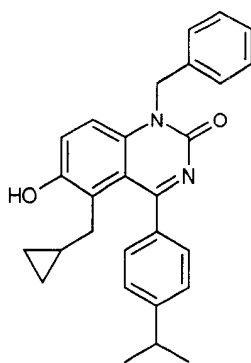
将 50mg (0.13mmol) 的这种中间体溶解于 0.1ml 乙酸中并用 8.3mg (0.13mmol) 氰酸钠处理。室温下搅拌 3 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷和碳酸氢盐溶液萃取。将蒸发有机相后获得的残余物用乙醚研制, 获得纯标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.44 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 2.96 (七重峰, 1H), 2.34 (d, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.09 (s, 9H), 0.70 (m, 1H), 0.35 (m, 2H), -0.08 (m, 2H)。

MS: 419 (M+1)⁺

采用与上述实施例类似的方法制备下述实施例的化合物:

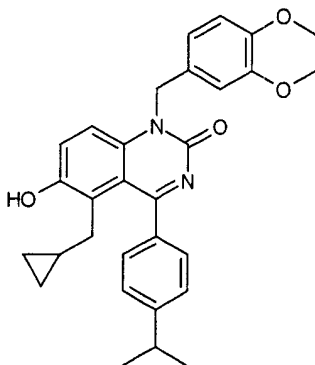
实施例 153: 1-苄基-5-环丙基甲基-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.0 (宽峰, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.29-7.22 (m, 8H), 7.01 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.96 (七重峰, 1H), 2.36 (d, 2H), 1.27 (d, 6H), 0.69 (m, 1H), 0.17 (m, 2H), -0.18 (m, 2H).

MS: 425 ($\text{M}+1$)⁺

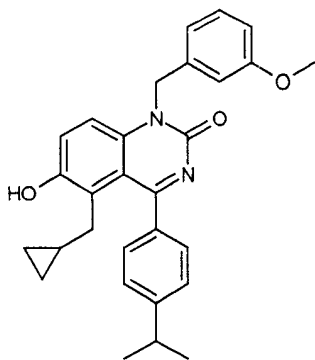
实施例 154: 5-环丙基甲基-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO): 9.58 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.27 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.95 (七重峰, 1H), 2.20 (d, 2H), 1.22 (d, 6H), 0.60 (m, 1H), 0.05 (m, 2H), -0.36 (m, 2H).

MS: 485 ($\text{M}+1$)⁺

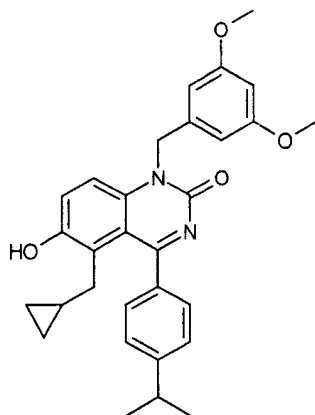
实施例 155: 5-环丙基甲基-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO): 9.60 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.82-6.74 (m, 3H), 5.87 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.96 (七重峰, 1H), 2.21 (d, 2H), 1.22 (d, 6H), 0.61 (m, 1H), 0.05 (m, 2H), -0.35 (m, 2H)。

MS: 455 ($\text{M}+1$)⁺

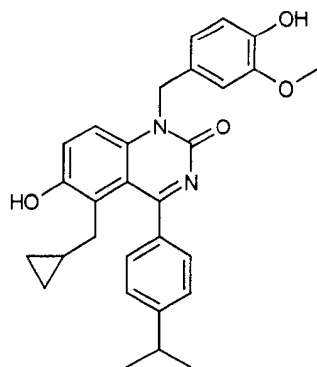
实施例 156: 5-环丙基甲基-1-(3,5-二甲氧基-苄基)-6-羟基-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300MHz, d_6DMSO): 9.60 (s, 1H), 7.34 (s, 4H), 7.28 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.35 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.95 (七重峰, 1H), 2.21 (d, 2H), 1.22 (d, 6H), 0.61 (m, 1H), 0.05 (m, 2H), -0.36 (m, 2H)。

MS: 485 ($\text{M}+1$)⁺

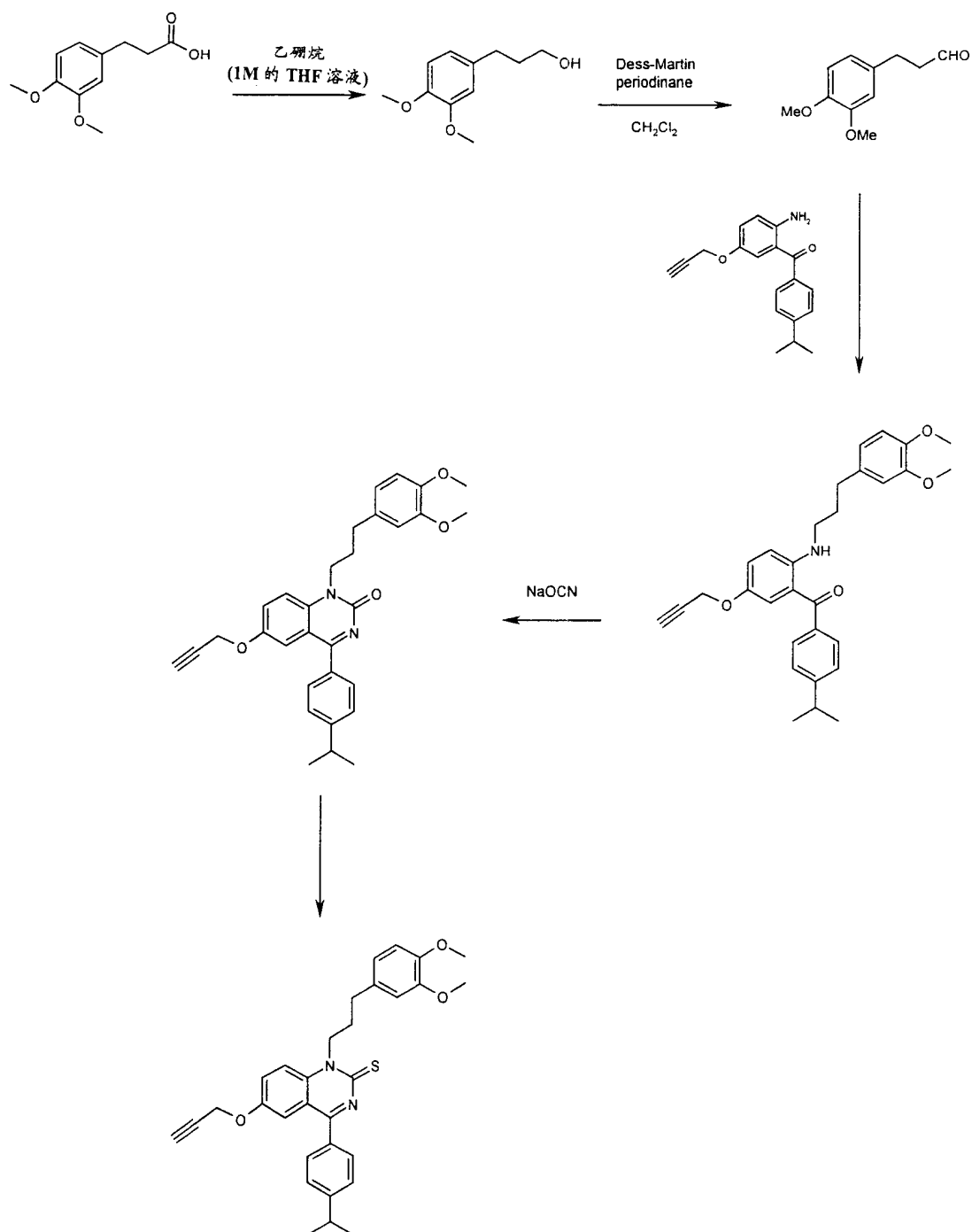
实施例 157: 5-环丙基甲基-6-羟基-1-(4-羟基-3-甲氧基-苄基)-4-(4-异丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



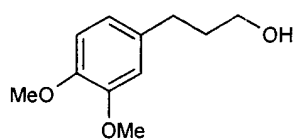
¹H NMR (300 MHz, d₆DMSO): 9.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.28 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.95 (七重峰, 1H), 2.20 (d, 2H), 1.22 (d, 6H), 0.60 (m, 1H), 0.04 (m, 2H), -0.36 (m, 2H)。

MS: 471 (M+1)⁺

实施例 158: 1-[(3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙基)]-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



A. 3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙-1-醇的合成



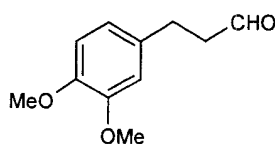
将 6.0g (28.5mmol) 3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙酸的 120ml 无水 THF 溶液冷却至 0°C 并在 15 分钟内用 42.75ml 硼烷 THF 配合物(1M 溶液)处理。

在室温下继续搅拌过夜。将形成的澄清溶液用冰/水浴冷却并通过加入 100ml 饱和氯化铵溶液水解。用乙醚萃取, 得到无色油, 将其进行色谱纯化(己烷/乙酸乙酯), 获得无色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 6.76-6.80 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (t, 2H), 2.62-2.69 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H)。

MS: 197 ($\text{M}+1$)⁺

B. 3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙醛的合成

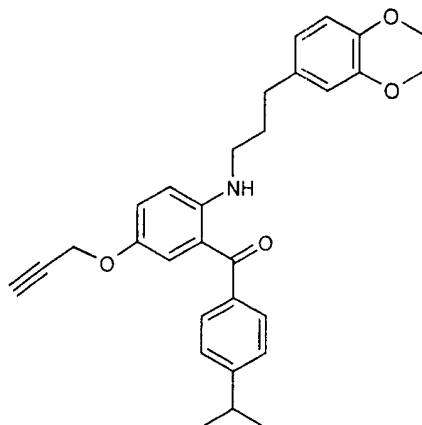


通过加入 4.32g (10.2mmol) Dess-Martin periodinane, 在暗处氧化步骤 A 制备的 2.0g (10.2mmol) 醛的 40ml 二氯甲烷溶液。30 分钟后反应完成。将形成的悬浮液置于 50ml 二氯甲烷中, 用碳酸氢钠和 20% 硫代硫酸钠溶液洗涤两次。浓缩有机层, 得到一种浅褐色粗产物, 对其进行色谱纯化(己烷/乙酸乙酯), 获得黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 9.80 (t, 1H), 6.70-6.81 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.87-3.94 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 2H)。

MS: 193 ($\text{M}+1$)⁺

C. {2-[3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙基氨基]-5-炔丙氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成

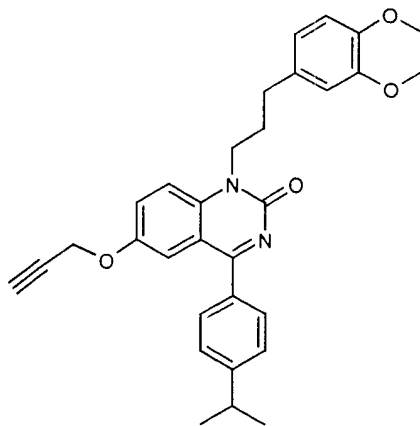


向 298mg (1.02mmol) (2-氨基-炔丙氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮的 6ml 二氯甲烷溶液中加入 217mg (1.12mmol) 3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙醛和 450 μ l (1.52mmol) 四-异丙醇钛。将深红色溶液在室温下搅拌 7 小时。然后, 加入 323mg (1.52mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠和 300 μ l EtOH, 继续搅拌过夜。将反应混合物用水和二氯甲烷萃取, 真空浓缩, 将粗产物进行色谱纯化(己烷/乙酸乙酯), 获得黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.24 (宽三峰, NH), 7.67 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.65-6.80 (m, 4H), 4.51(d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.22 (q, 2H), 2.97 (七重峰, 1H), 2.72 (t, 2H), 2.46 (t, 1H), 2.00 (五重峰, 2H), 1.28 (d, 6H)。

MS: 472 ($\text{M}+1$) $^+$

D. 1-[3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮的合成



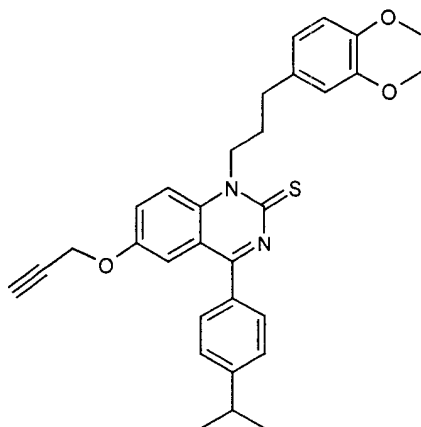
将步骤 C 制备的 338mg (0.72mmol) 产物的 6ml AcOH 溶液用 70mg (1.1mmol) 氰酸钠处理。将混合物在室温下搅拌 1.5 小时。在用乙酸乙酯/水处理后形成黄色产物, 将其进行色谱纯化(二氯甲烷/甲醇), 得到黄色泡沫。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.67 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.74-6.80 (m, 3H), 4.64 (d, 2H), 4.25-4.33 (宽多峰, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.55 (t, 1H),

2.14 (五重峰, 2H), 1.30 (d, 6H).

MS: 497 (M+1)⁺

E. 1-[3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮的合成



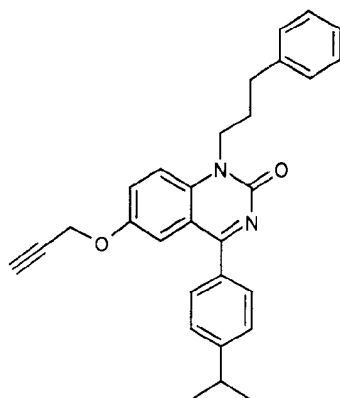
将步骤 D 制得的 130mg (0.26mmol) 喹唑啉酮和 122mg (0.30mmol) Lawesson 试剂在 5ml 苯中的混合物在 70°C 下搅拌 2 小时。溶液变成浅红色。在总共 3 和 5 小时后, 加入等量的 Lawesson 试剂, 但反应仍然不完全。在用乙酸乙酯和水萃取后, 对粗产物进行色谱处理(己烷/乙酸乙酯), 获得中间体, 为黄色油。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.71 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.67 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.57 (t, 1H), 2.28 (宽峰, 2H), 1.29 (d, 6H).

MS: 513 (M+1)⁺

按照类似的方法制备下述实施例的化合物:

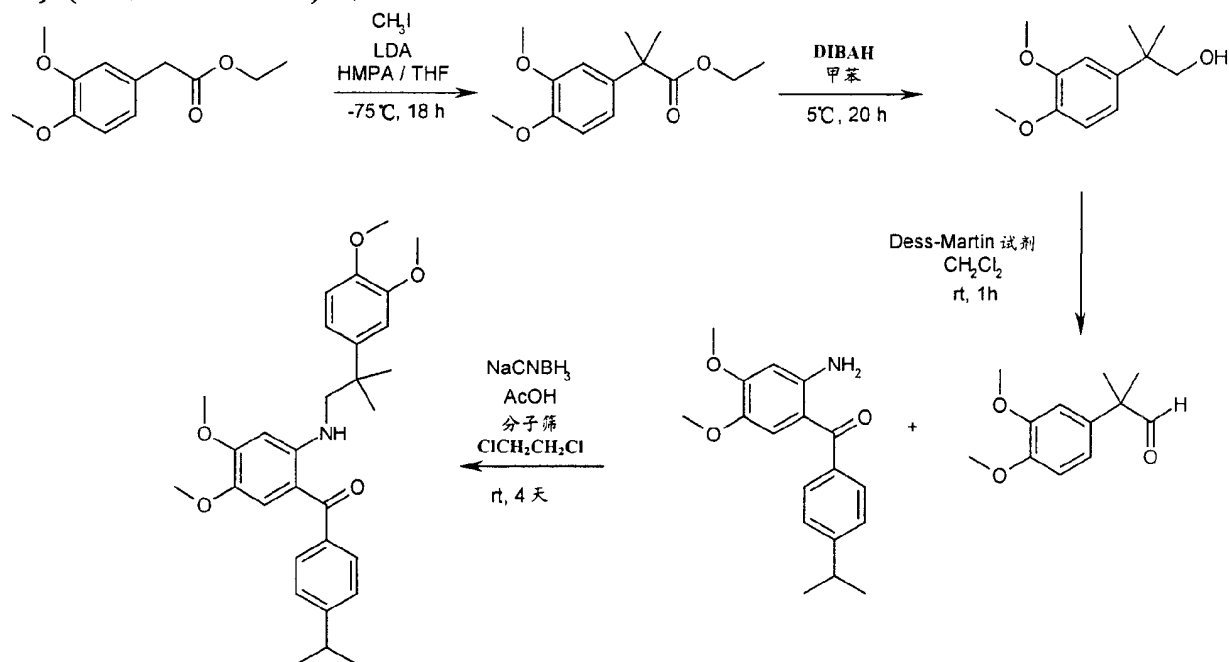
实施例 159: 4-(4-异丙基-苯基)-1-(3-苯基-丙基)-6-炔丙氧基-1H-喹唑啉-2-酮



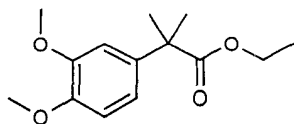
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.69 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.26-4.34 (m, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.84 (t, 2H), 2.55 (t, 1H), 2.16 (五重峰, 2H), 1.31 (d, 6H).

MS: 437 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 160: {2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-4,5-二甲氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮



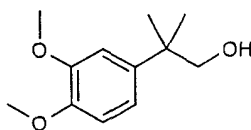
A. 2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯的合成



在 -75°C 下,将 2.00g (8.92mmol) 乙基-3,4-二甲氧基苯基乙酸酯、2.85ml (17.84mmol) HMPA 和 3.34ml (53.52mmol) 甲基碘的 50ml THF 溶液用 51.9ml (35.7mmol) LDA 的 THF 溶液处理。在 -75°C 下搅拌 18 小时后,将冷却的反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液中,用乙酸乙酯萃取。蒸发后,获得仍然包含一些 HMPA 的粗二甲基化的化合物,将其直接用于如下所述的转化过程。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 6.88 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.20 (t, 3H)。

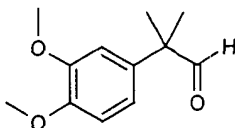
B. 2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙-1-醇的合成



在 5°C 下,将 909mg (约 2mmol) 如上所述粗产物的 5ml 甲苯溶液用 2.69ml (3.2mmol) 的 1.2M DIBALH 的甲苯溶液处理两次。搅拌 20 小时后,加入饱和氯化铵溶液。将反应混合物过滤并用乙醚萃取,蒸出溶剂后,获得 2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙-1-醇。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 6.94-6.91 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 1.34 (s, 6H)。

C. 2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙醛的合成

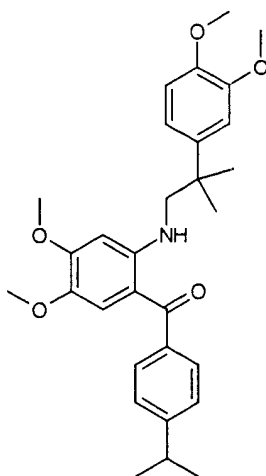


将 100mg (0.476mmol) 2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙-1-醇的 1ml 二氯甲烷溶液用 202mg (0.476mmol) Dess-Martin 试剂在室温下处理。1 小时后,加入碳酸氢钠水溶液和硫代硫酸钠溶液,将产物用二氯甲烷萃取。将有

机层蒸发, 获得的醛的纯度足以用于还原胺化。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 9.44 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 3.88 (s, 6H), 1.46 (s, 6H)。

D. {2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-4,5-二甲氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成



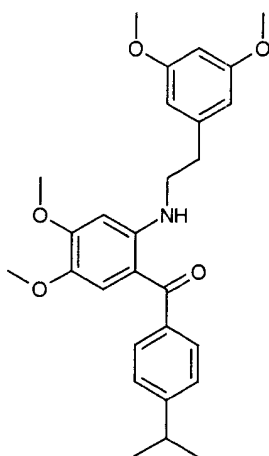
将 143mg (0.476mmol) (2-氨基-4,5-二甲氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮、98mg (0.476mmol) 2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙醛、1.1g 分子筛(4 Å 孔径), 5ml 1,2-二氯乙烷和 31 μl (0.476mmol) 乙酸的混合物搅拌 1 小时后, 加入 41mg (0.666mmol) NaCNBH_3 。在 4 天之内, 三次加入 31 μl 乙酸 (0.476mmol) 和 41mg NaCNBH_3 (0.666mmol)。加入 1M 盐酸以破坏过量的氢化物, 加入 1M 氢氧化钠将反应混合物碱化。通过过滤、再用二氯甲烷萃取以及反相制备 HPLC, 分离出 {2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-4,5-二甲氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.50 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.13-7.00 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.97 (七重峰, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.29 (d, 6H)。

MS: 492 ($\text{M}+1$)⁺

按照与上述实施例类似的方法制备下述实施例的化合物。

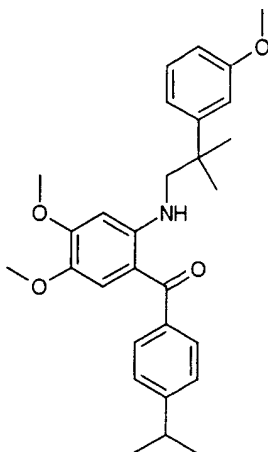
实施例 161: {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙基氨基]-4,5-二甲氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.53 (d, H), 7.30 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.46 (d, 2H), 6.35 (t, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.03-2.94 (m, 3H), 1.31 (d, 6H).

MS: 464 ($\text{M}+1$)⁺

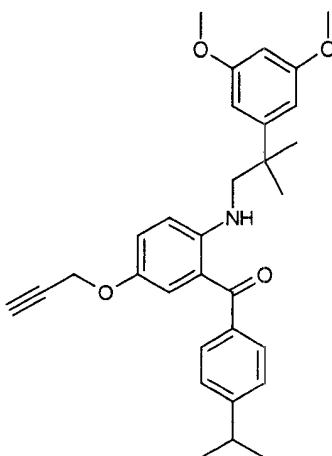
实施例 162: {4,5-二甲氧基-2-[2-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.51 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.30 (d, 6H).

MS: 462 ($\text{M}+1$)⁺

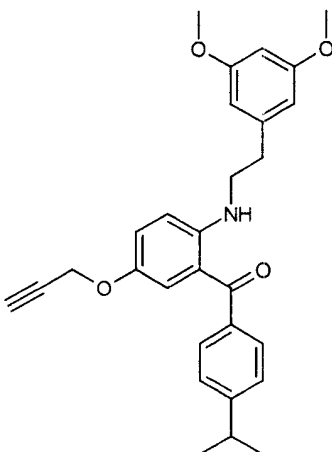
实施例 163: {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.56 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 2.98 (七重峰, 1H), 2.48 (t, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.30 (d, 6H).

MS: 486 ($\text{M}+1$) $^+$

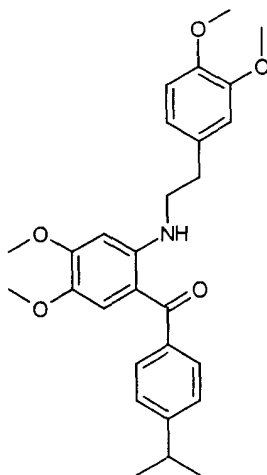
实施例 164: {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙基氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.59 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.44 (d, 2H), 6.84 (t, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.48 (t, 2H), 3.03-2.93 (m, 3H), 2.49 (t, 1H), 1.31 (d, H).

MS: 458 ($\text{M}+1$) $^+$

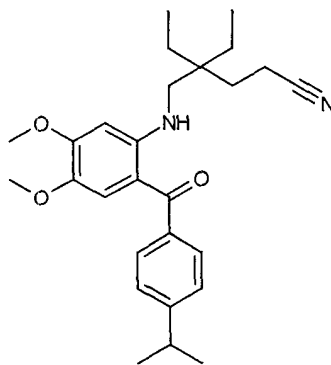
实施例 165: {2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基氨基]-4,5-二甲氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.56 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.84-6.83 (m, 3H), 6.67 (宽峰, 1H), 3.97 (s, 3H); 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), (3.72 s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 1.31 (d, 6H)。

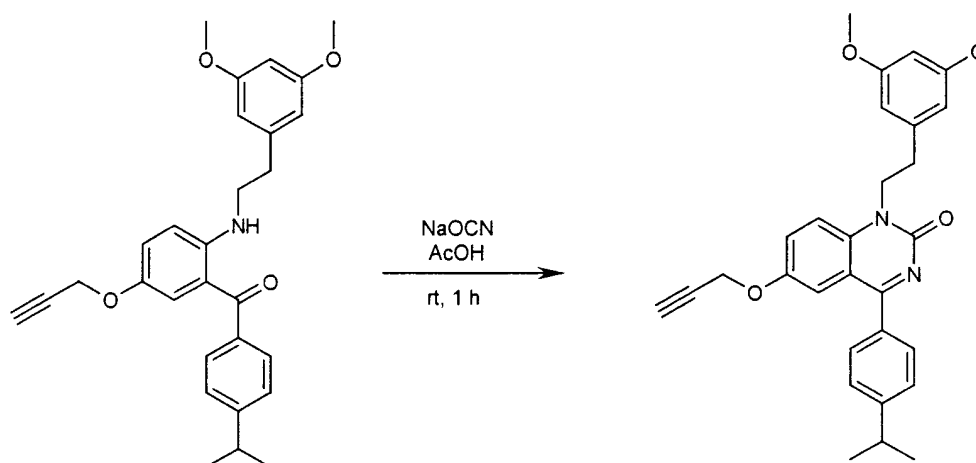
MS: 464 ($\text{M}+1$) $^+$

实施例 166: 4-乙基-4-{[2-(4-异丙基-苯甲酰基)-4,5-二甲氧基-苯基氨基]-甲基}-己腈



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 9.18 (m, 宽峰, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.01 (d, 2H), 2.97 (七重峰, 1H), 2.34-2.28 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.49 (q, 4H), 1.29 (d, 6H), 0.88 (t, 6H)。

实施例 167: 1-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮

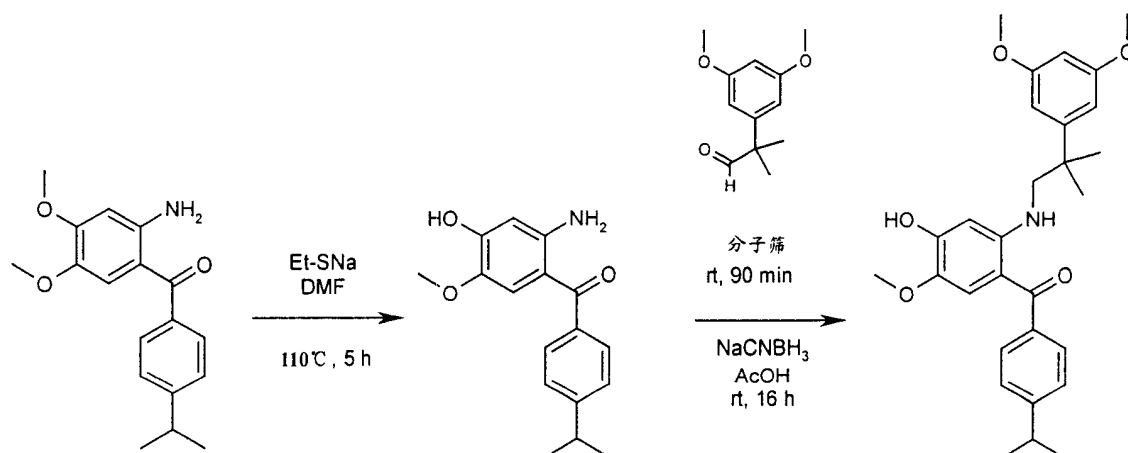


将 15mg (33 μ mol) {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙基氨基]-5-丙-2-炔氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮和 2.1mg (33 μ mol) NaOCN 的 300 μ l 乙酸溶液在室温下搅拌 1 小时。蒸出溶剂，将产物用二氯甲烷/乙醚重结晶。

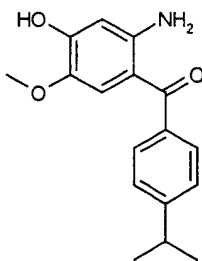
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.70 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 6.50 (d, 2H), 6.36 (t, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.48 (dd, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.09-2.97 (m, 3H), 2.57 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS: 483 ($\text{M}+1$) $^+$

实施例 168: {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-4-羟基-5-甲氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮



A. (2-氨基-4-羟基-5-甲氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成

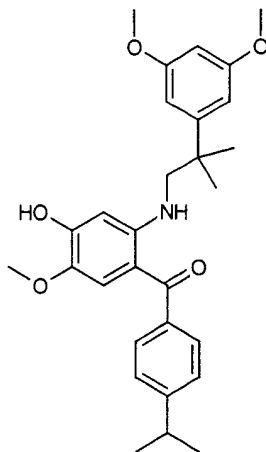


将 1.34g (4.48mmol) (2-氨基-4,5-二甲氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮、1.88 g 乙硫醇钠和 10ml DMF 的混合物在 110°C 下加热 5 小时。加入饱和碳酸氢盐溶液(10ml)和 100ml 水。将产物用二氯甲烷萃取并进行硅胶色谱处理(己烷/乙酸乙酯)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.56 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.30 (d, 6H)。

MS: 286 ($\text{M}+1$)⁺

B. {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-4-羟基-5-甲氧基-苯基}-(4-异丙基-苯基)-甲酮的合成



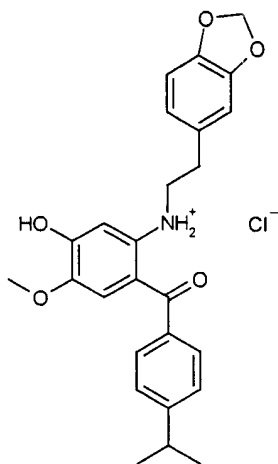
将 41.1mg (144 μmol) (2-氨基-4-羟基-5-甲氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮、45mg (216 μmol) 2-(3,5-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙醛、180mg 分子筛(孔径 4Å)和 0.50ml 二氯甲烷的混合物搅拌 90 分钟, 然后加入 8.23 μl (144 μmol)和 22mg NaCNBH_3 。16 小时后, 加入 1M 盐酸破坏过量的还原剂, 将混合物用 1M 氢氧化钠溶液碱化。产物用二氯甲烷萃取并用反相制备 HPLC 纯化。

^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO): 10.07 (s, 1H), 8.71 (t, 宽峰, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.33 (t, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (d, 2H), 2.94 (七重峰, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.23 (d, 6H).

MS: 478 ($\text{M}+1$)⁺

按照与上述实施例类似的方法制备下述实施例的化合物:

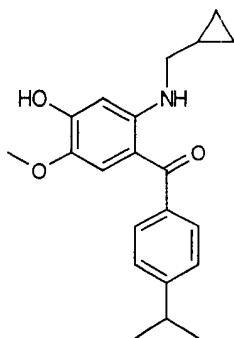
实施例 169: 氯化(2-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-乙基)-[5-羟基-2-(4-异丙基-苯甲酰基)-4-甲氧基-苯基]-铵



^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.71 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.08-2.99 (m, 3H), 1.32 (d, 6H).

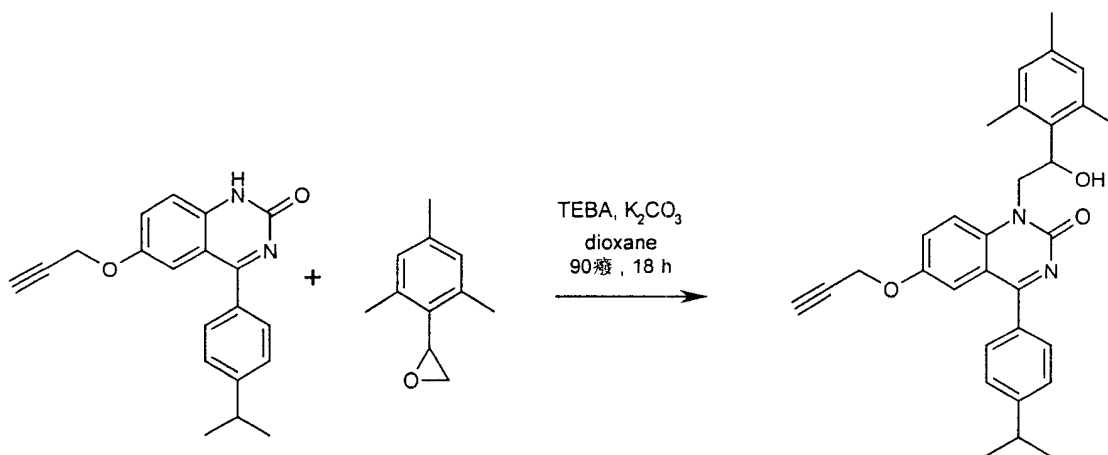
MS: 434 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 170: [2-(环丙基甲基-氨基)-4-羟基-5-甲氧基-苯基]-(4-异丙基-苯基)-甲酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 9.17 (宽峰, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.07 (d, 2H), 2.98 (七重峰, 1H), 1.30 (d, 6H), 1.19 (m, 1H), 0.60 (m, 2H), 0.31 (m, 2H)。

实施例 171: 1-[2-羟基-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



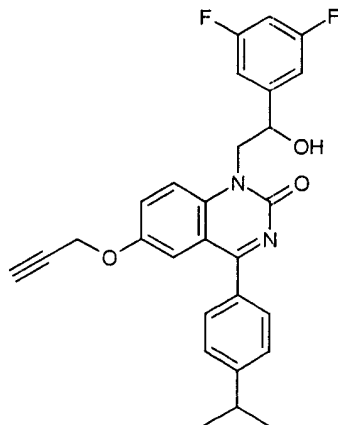
将 0.5g (1.57mmol) 4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮、0.254g (1.57mmol) 2,4,6-三甲苯基环氧乙烷、35.7mg (0.157mmol) 苄基三乙基氯化铵和 21.7mg (0.157mmol) 碳酸钾在 1ml 二噁烷中的混合物在 90°C 下搅拌 6 天。将反应混合物用水/二氯甲烷萃取, 蒸发有机相后, 将残余物通过制备型反相 HPLC 纯化。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 6.88 (s, 2H), 5.66 (dd, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.37 (dd, 1H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.60 (s, 6H), 2.57 (t, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.33 (d, 6H)。

MS: 481 ($\text{M}+1$)⁺

按照与上述实施例类似的方法制备下述实施例的化合物:

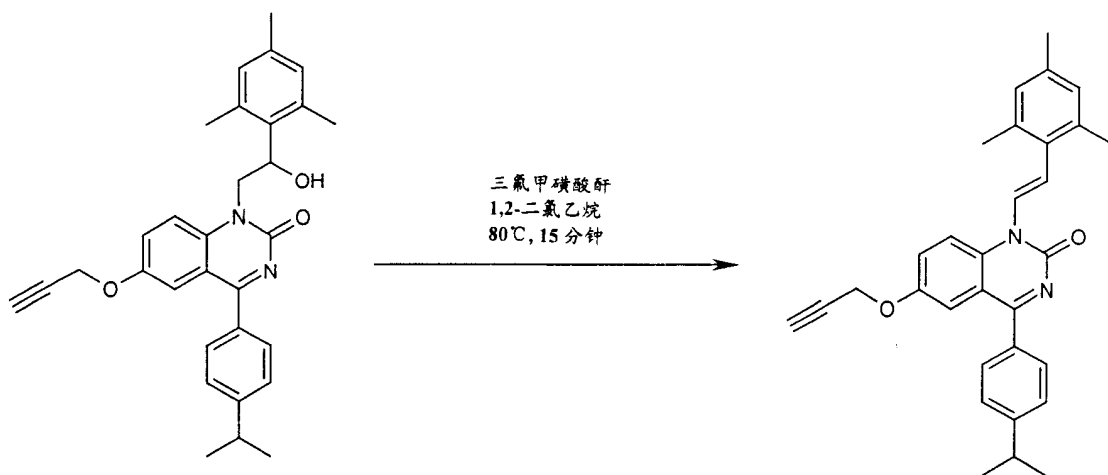
实施例 172: 1-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.67 (d, 2H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.74 (tt, 1H), 5.81 (dd, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.51 (dd, 2H), 4.38 (dd, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 475 ($\text{M}+1$) $^+$

实施例 173: 4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1-[(E)-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙烯基]-1H-喹唑啉-2-酮



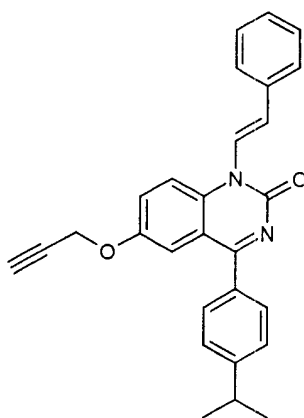
将 50mg (0.104mmol) 1-[2-羟基-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮和 34.3 μl (0.208mmol) 三氟甲磺酸酐的 0.5ml 1,2-二氯乙烷溶液在 80°C 下加热 15 分钟。用二氯甲烷/碳酸氢钠水溶液萃取, 再进行制备型反相 HPLC, 得到标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 4.69 (d, 2H), 3.03 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (d, 6H)。

MS: 463 ($\text{M}+1$)⁺

采用类似于上述实施例所述的方法制备下述实施例的化合物:

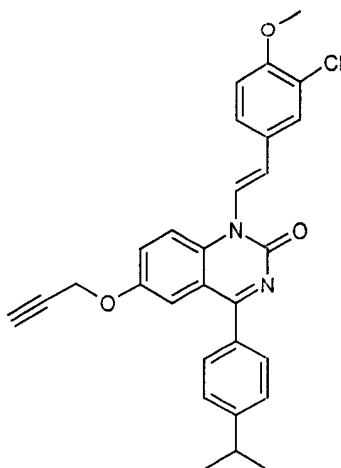
实施例 174: 4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1-((E)-苯乙烯基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.78 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 6H), 7.25 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.70 (d, 2H), 3.03 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.34 (d, 6H)。

MS: 421 ($\text{M}+1$)⁺

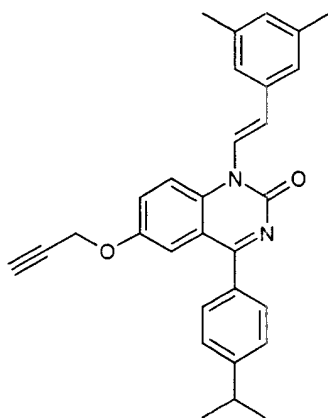
实施例 175: 1-[(E)-2-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-乙烯基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.77 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41-7.37 (m, 4H), 7.13 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.70 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.03 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.33 (d, 6H)。

MS: 487 (30), 485 (100) ($\text{M}+1$)⁺ (氯同位素模式)

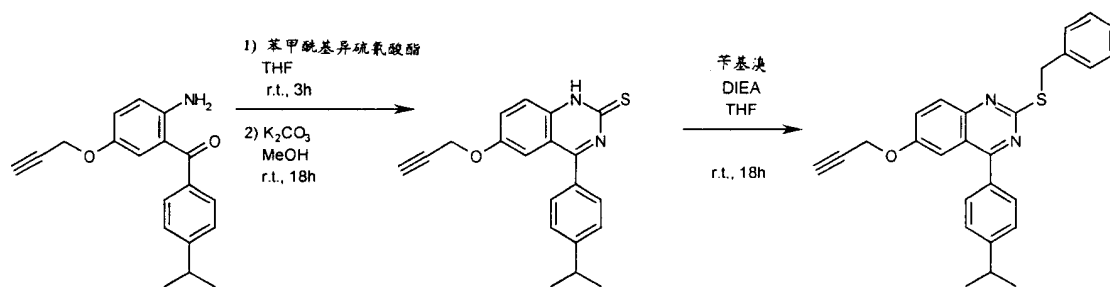
实施例 176: 1-[(E)-2-(3,5-二甲基-苯基)-乙炔基]-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-噻唑啉-2-酮



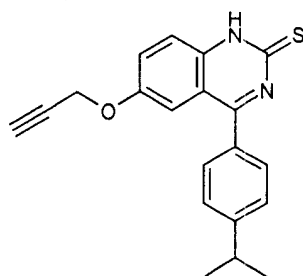
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.78 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.69 (d, 2H), 3.03 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.33 (d, 6H)。

MS: 449 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 177: 2-苄硫基-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-噻唑啉



A. 4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮的合成

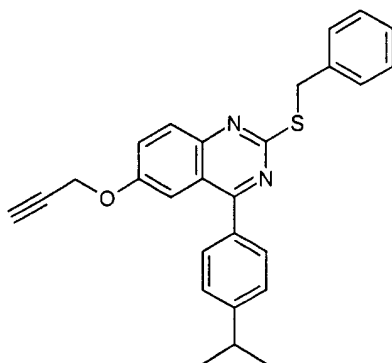


将 0.5g (1.71mmol) (2-氨基-5-丙-2-炔氧基-苯基)-(4-异丙基-苯基)-甲酮和 0.23ml (1.71mmol) 苯甲酰基异硫氰酸酯的 5ml THF 溶液在室温下搅拌 3 小时, 然后加入 0.235 g 碳酸钾和 5ml 甲醇。搅拌 18 小时, 将反应混合物用 0.1 M 盐酸酸化并用二氯甲烷萃取。蒸发有机相后, 将残余物用乙醚研制, 得到标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, d_6DMSO): 13.79 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.69 (s, 1H), 2.99 (七重峰, 1H), 1.24 (d, 6H)。

MS: 335 ($\text{M}+1$) $^+$

B. 2-苄硫基-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-喹唑啉的合成

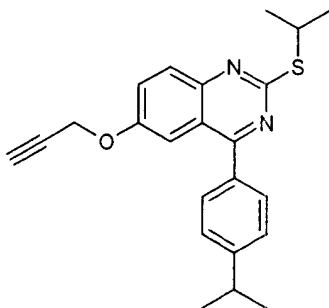


向 100mg (299 μmol) 4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮的 2ml THF 溶液中加入 35.5 μl (299 μmol) 苄基溴和 76 μl (448 μmol) DIEA。在室温下搅拌 18 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷和水萃取。蒸发有机层, 将粗产物进行快速色谱纯化, 采用己烷/乙酸乙酯 20:1 作为洗脱剂。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.88 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.53-7.48 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.32-7.19 (m, 3H), 4.71 (d, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.33 (d, 6H)。

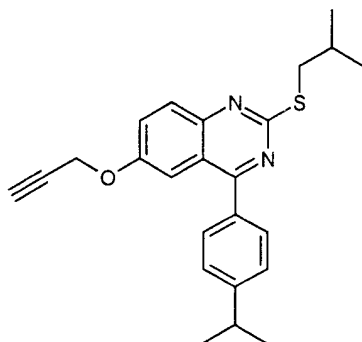
采用与上述实施例类似的方法制备下述实施例的化合物:

实施例 178: 4-(4-异丙基-苯基)-2-异丙基硫基-6-丙-2-炔氧基-喹唑啉



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.83 (dm, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.70 (d, 2H), 4.13 (七重峰, 1H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.50 (d, 6H), 1.32 (d, 6H)。

实施例 179: 2-异丁基硫基-4-(4-异丙基-苯基)-6-丙-2-炔氧基-喹唑啉



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.84 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 4.72 (d, 2H), 3.22 (d, 2H), 3.03 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.08 (九重峰, 1H), 1.34 (d, 6H), 1.10 (d, 6H)。

游离形式或可药用酸加成盐形式的如上所定义的本发明的试剂、例如式 I 和 II 的试剂, 特别是例举的那些, 均显示出药理学活性并可用作药物, 如用于治疗如下给出的疾病。

磷酸肌醇形成试验:

为测定在人甲状旁腺钙感受体(PcaR)的拮抗活性, 对化合物进行功能试验, 在用人 PcaR 稳定转染的 CCL39 成纤维细胞中测量对钙诱导的磷酸肌醇形成的抑制作用。

将细胞接种于 24 孔板并生长至融合。然后, 将培养物用 [^3H]肌醇(74 Mbq/ml)在无血清的培养基中标记 24 小时。标记后, 将细胞用改良的 Hepes 缓冲盐溶液(mHBS: 130mM NaCl, 5.4mM KCl, 0.5mM CaCl_2 , 0.9mM MgSO_4 , 10mM 葡萄糖, 20mM HEPES, pH 7.4)洗涤一次并在 37°C 下、在 20mM LiCl 的存在下用 mHBS 进行培养, 以阻断肌醇单磷酸酶的活性。在用 5.5mM 钙刺激 PcaR 之前 3 分钟加入试验化合物, 并继续培养 20 分钟。此后, 将细胞用 10mM 冰冷的甲酸进行萃取, 并用阴离子交换色谱法和液相闪烁计数法测定形成的磷酸肌醇。

细胞内游离钙试验:

另一种测定对 PcaR 拮抗作用的方法包括测量对由细胞外钙刺激的细胞内钙瞬时变化的抑制作用。

将用人 PcaR 稳定转染的 CCL39 成纤维细胞以 40'000 细胞/孔接种至 96 孔 Viewplates 并培养 24 小时。然后, 除去培养基, 代之以新鲜的培养基, 该新鲜培养基含有 2 μM Fluo-3 AM (Molecular Probes, Leiden, 荷兰)。在常规实验中, 将细胞在 37°C, 5% CO_2 下培养 1 小时。此后, 将板用 mHBS

洗涤两次,然后向孔中重新加入 100 μ l 包含试验化合物的 mHBS。在室温下继续培养 15 分钟。为记录细胞内游离钙的变化,将板转移至荧光成像板读数器(Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)上。记录由 5 次测量值(每次 0.4 秒)组成的基线(激发激光 488nm)。然后,将细胞用钙(2.5mM 终浓度)刺激,记录在 3 分钟内的荧光变化。

当在上述试验中进行测量时,本发明试剂的 IC₅₀ 值通常为约 50 μ M 至约 10nM 或更低。

现在已经确认,用甲状旁腺激素(PTH)和其类似物和片段对患者进行控制治疗可对骨形成产生显著的合成代谢功效。因此,能够促进 PTH 释放的化合物,如本发明的试剂,可用于预防或治疗与钙的消耗或再吸收增加有关的骨疾病,或者那些刺激骨形成和骨中钙固定是有利的骨疾病。

因此,本发明的另一个方面包括一种用于预防或治疗与钙的消耗或再吸收增加有关的骨疾病或者那些希望刺激骨形成和骨中钙固定的骨疾病的方法,其中,将有效量的本发明的试剂给药于需要这种治疗的患者。

另一方面,本发明包括一种用于预防或治疗与钙的消耗或再吸收增加有关的骨疾病或者那些刺激骨形成和骨中钙固定是有利的骨疾病的药物组合物,其包含本发明的试剂,以及可药用赋形剂、稀释剂或载体。

因此,本发明的试剂显示可用于预防或治疗所有与钙的消耗或再吸收增加有关的骨疾病或者那些刺激骨形成和骨中钙固定是有利的骨疾病,如各种起因的骨质疏松症(例如少年型、绝经期、绝经后、创伤后、由年老引起的或由于皮质类固醇治疗或不运动引起的)、骨折、骨病,包括与骨骼去矿化作用有关的急性期和慢性期、骨质软化症、牙周骨损失或由于关节炎或骨关节炎造成的骨损失,或用于治疗甲状旁腺机能减退。

其它可预防或治疗的疾病和病症包括,例如,癫痫发作、中风、头外伤、脊髓损伤、低氧引起的神经细胞损伤(如心搏停止或新生儿窘迫)、癫痫症、神经变性性疾病(如早老性痴呆、杭廷顿氏舞蹈病和帕金森氏病)、痴呆、肌紧张、抑郁症、焦虑、恐慌性疾病、强迫症、外伤后紧张性疾病、精神分裂症、精神安定剂诱发的恶性综合征、充血性心力衰竭;高血压;肠

动力疾病(如腹泻)、结肠痉挛和皮肤病性疾病,如组织愈合,例如烧伤、溃疡和创伤。

本发明的试剂特别适用于预防或治疗各种起因的骨质疏松症。

对于所有上述应用来说,指示的日剂量为约 0.03 至约 300mg,优选 0.03 至 30,更优选 0.1 至 10 mg 本发明化合物。本发明的试剂可一天给药两次或一周给药两次。

本发明的试剂可以游离形式或可药用盐的形式给药。该盐可按照常规方式制备,并显示出与游离化合物大致相当的活性。本发明还提供了一种药物组合物,其包含游离碱形式或可药用盐形式的本发明试剂,以及可药用的稀释剂或载体。该组合物可以常规方式配制。本发明的试剂可以任一种常规途径给药,例如非肠道给药,如以注射溶液或混悬液的形式给药;肠内给药,如口服给药,例如以片剂或胶囊的形式给药;或者以透皮形式、经鼻给药形式或栓剂的形式给药。

因而,本发明进一步提供了:

- a) 用作药物的本发明的试剂或其可药用盐;
- b) 在需要进行治疗的患者中预防或治疗上述疾病的方法,该方法包括向所述患者施用有效量的本发明的试剂或其可药用盐;
- c) 用于制备例如在上述方法 b)中使用的药物组合物的本发明的试剂或其可药用盐。

根据本发明的另一个实施方案,本发明的试剂可用做其它治疗方法的助剂或辅剂,如采用骨吸收抑制剂的疗法,例如在骨质疏松症的治疗中、特别是采用钙、降钙素或其类似物或衍生物(如鲑鱼、鳗鱼或人降钙素)、甾体激素如雌激素、部分雌激素激动剂或雌激素-孕酮联用、SERM(选择性雌激素受体调节剂),如雷洛昔芬、lasofoxifene、TSE-424、FC1271、替勃龙(Livial®)、维生素 D 或其类似物或 PTH、PTH 片断或 PTH 衍生物,如 PTH (1-84)、PTH (1-34)、PTH (1-36)、PTH (1-38)、PTH (1-31)NH₂ 或 PTS 893 的治疗中。

当本发明的试剂作为辅剂与骨吸收抑制疗法联合给药时，共同给药的抑制剂的剂量当然取决于所采用抑制剂药物的类型，例如，其是否为甾体化合物或降钙素，并且还取决于所治疗的疾病、是治愈性的治疗还是预防性的治疗，以及给药方案等。