



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106146410 B

(45)授权公告日 2018.10.12

(21)申请号 201510155966.7

CN 102666540 A,2012.09.12,

(22)申请日 2015.04.03

CN 101631784 A,2010.01.20,

(65)同一申请的已公布的文献号

WO 2004054985 A1,2004.07.01,

申请公布号 CN 106146410 A

CN 102666540 A,2012.09.12,

CN 101899011 A,2010.12.01,

(43)申请公布日 2016.11.23

ACS,STN Registry数据库.RN:569648-35-

(73)专利权人 中南大学

7,RN:569648-31-3,RN:569648-26-6,RN:

地址 410083 湖南省长沙市麓山南路932号

569648-24-4,RN:569648-23-3.《ACS,STN

(72)发明人 蒋玉仁 王希 肖丹丹 杜阳森

Registry数据库》.2003,

ACS,STN Registry数据库.RN:1100342-93-

(51)Int.Cl.

5,RN:1100342-88-8.《ACS,STN Registry数据

C07D 239/88(2006.01)

库》.2009,

C07D 239/90(2006.01)

审查员 李小宏

A61P 25/28(2006.01)

(56)对比文件

CN 1720238 A,2006.01.11,

CN 101357905 A,2009.02.04,

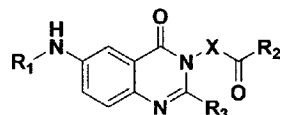
权利要求书4页 说明书11页

(54)发明名称

6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮衍生物及其合成方法和用途

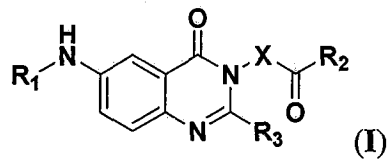
(57)摘要

6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮衍生物及其合成方法和用途,本发明属药物合成技术领域,涉及通式(I)为:X为(CH₂)_{n-1},n=1-10;涉及通式(I)R₁,R₂,R₃为不同取代基的6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮衍生物及其合成方法在医学上的应用。本发明公开了这些化合物结构和合成方法及体外乙酰胆碱酯酶抑制活性,可进一步研制开发成为治疗阿尔茨海默病的新型药物。



(I)。

1. 一种6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮衍生物,其特征是具有通式(I)的结构;



其中X为 $(\text{CH}_2)_{n-1}$, $n=1-10$;

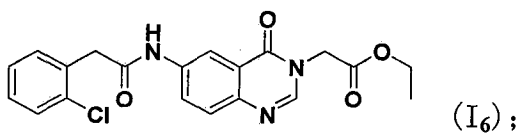
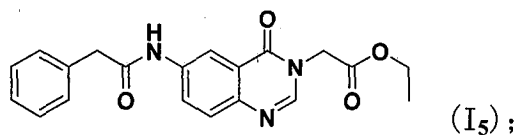
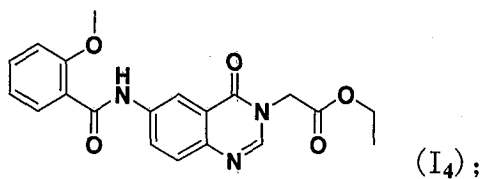
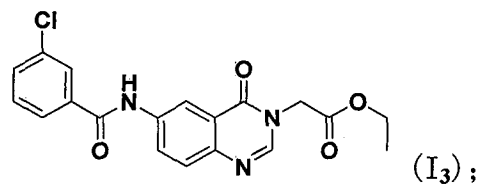
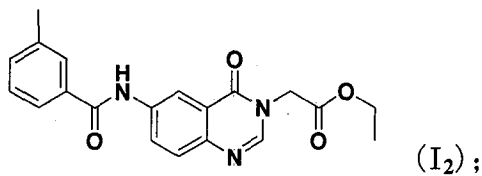
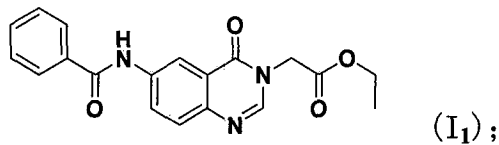
R_1 为各自独立的选自Y-苯甲酰基、Y-苯乙酰基、Y-3-苯基丙酰基;

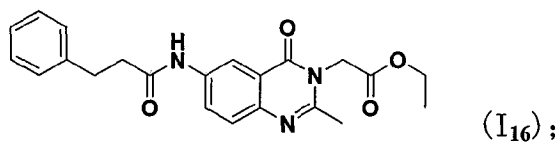
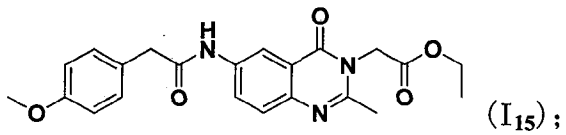
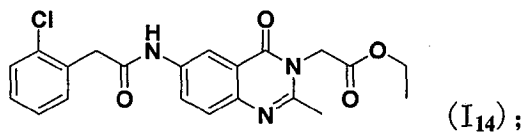
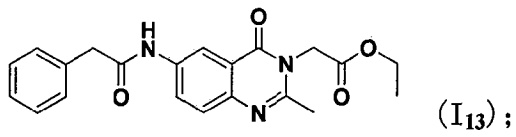
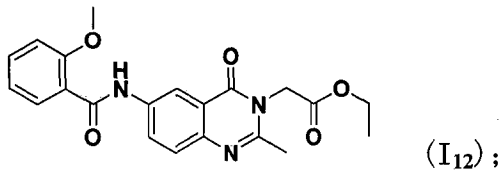
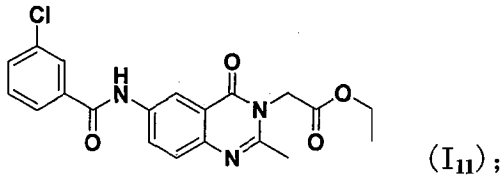
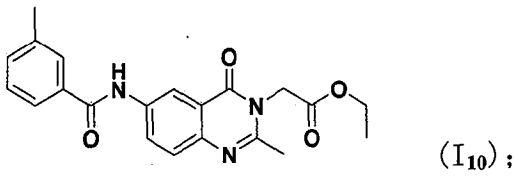
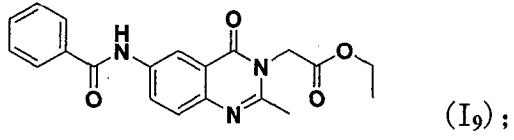
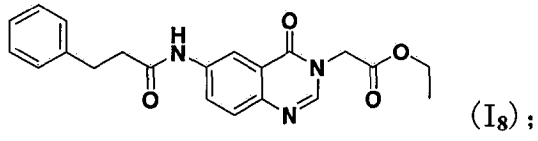
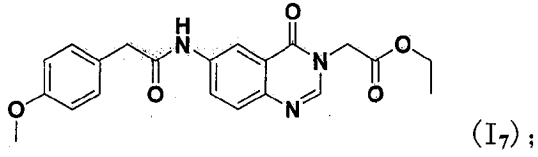
R_2 为各自独立的选自 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}\text{O}$, $n=1-10$ 、Y-PhO、Y-PhNH、Y- $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$ 、 $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1})_2\text{N}$, $n=1-10$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}\text{NH}$, $n=1-10$;

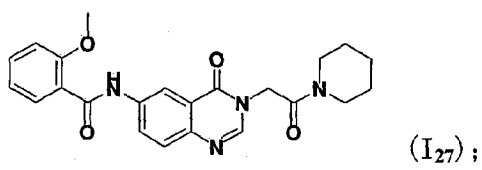
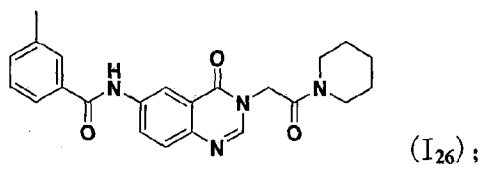
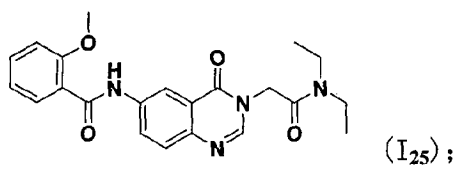
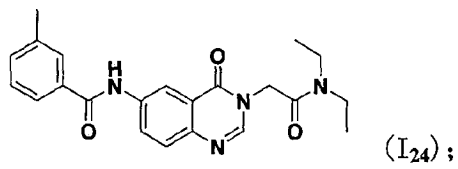
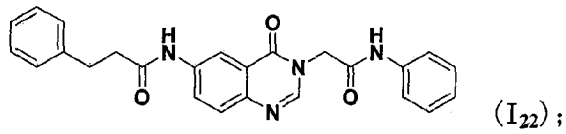
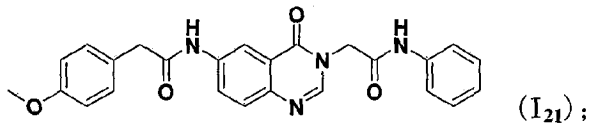
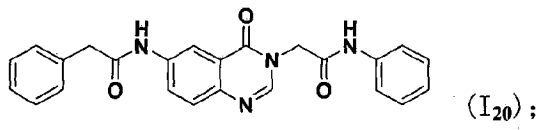
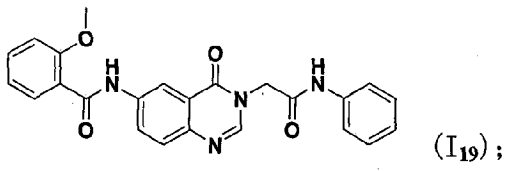
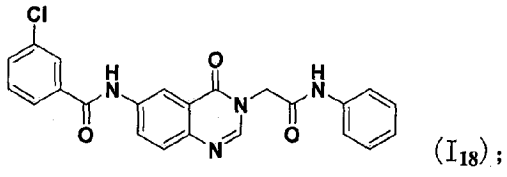
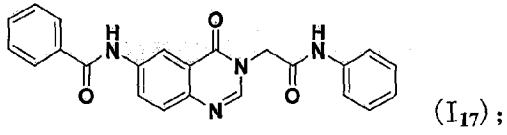
R_3 为各自独立的选自H、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}$, $n=1-10$ 、Y-Ph、Y-Ph CH_2 ;

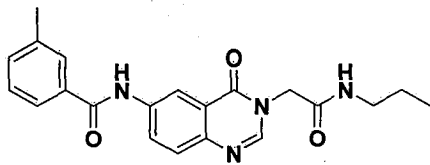
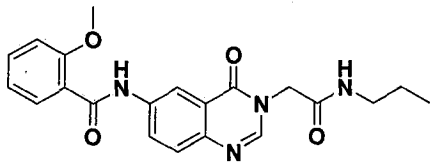
Y是各自独立的选自H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、OH、SH、 NH_2 、 C_{1-5} 烷基、 OC_{1-5} 烷基、 SC_{1-5} 烷基、 NHC_{1-5} 烷基、 $\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{烷基})_2$ 、 OCOC_{0-5} 烷基、 SCOC_{0-5} 烷基、 NHCOC_{0-5} 烷基。

2. 根据权利要求1所述的6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮衍生物,其特征是具有下述结构的化合物 $\text{I}_1 \sim \text{I}_{29}$ 中的任一化合物;





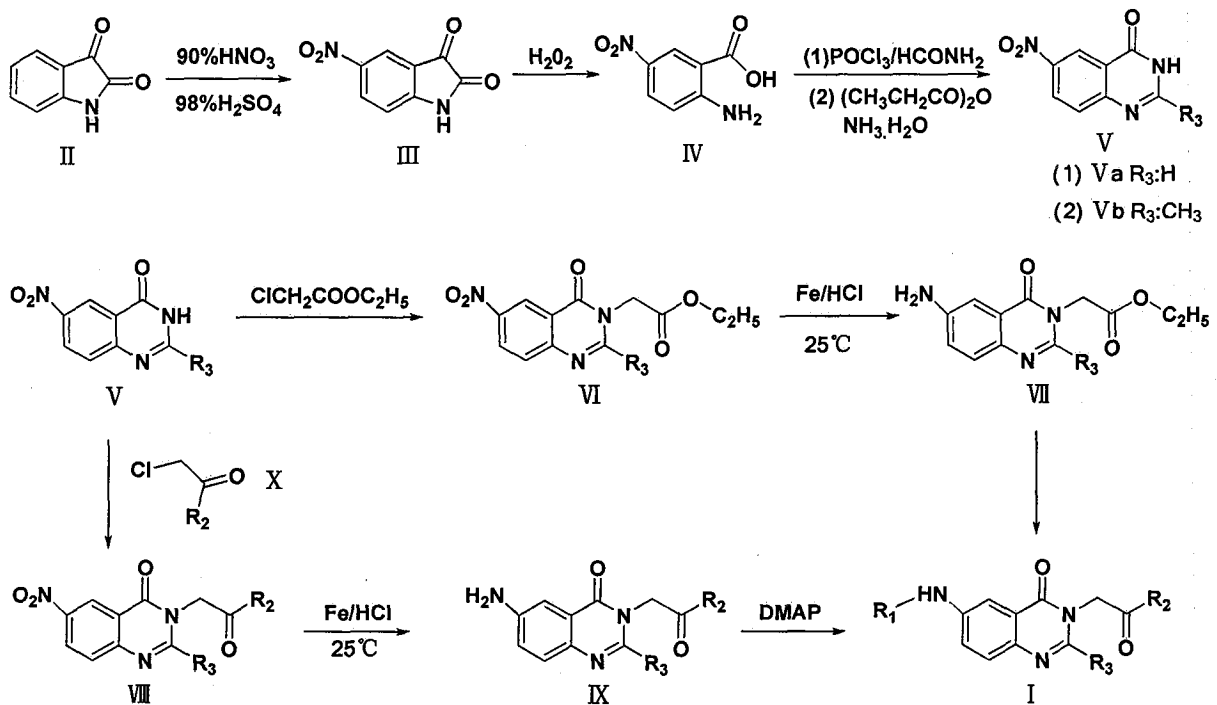


(I₂₈);(I₂₉)。

3. 权利要求1或2所述的化合物用于制备乙酰胆碱酯酶抑制剂的用途。

4. 权利要求1或2所述的化合物用于制备治疗阿尔茨海默病药物的用途。

5. 一种权利要求1或2所述化合物的制备方法,其特征是在于:采用靛红为原料,经过硝化、过氧化氢氧化并酸化、Niementowski反应或者与醋酐、氨水反应生成母环V,然后与氯乙酸乙酯或N-取代-2-氯乙酰胺反应及硝基还原得到含有内酰胺结构N-取代化合物,最后苯胺结构的N原子再与对应酰氯反应得到相应的产物,其反应步骤如下:



6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮衍生物及其合成方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属药物合成技术领域,涉及一类结构新颖的6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮衍生物及其合成方法和在医学上的应用。

技术背景

[0002] 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)又称老年性痴呆症,目前已成为老年人群最为常见的痴呆类型,其在解剖与临床事件中所占的比例达到50%-56%,也是目前在世界范围内导致老年人死亡的一大重要原因。阿尔茨海默病是一种神经退行性疾病,目前已超过3500万人口罹患该病,到2050年时预估全球每85人就有一人罹患本病,这些病人在确诊后3到9年的时间内会发生死亡。年龄增长是导致患病最主要的因素,65岁以上的老年人每增长5岁,其发病率增大一倍,85岁以上的老年人发病率高达1/3(Querfurth H W, LaFerla F M.NEnglJMed,2010,362:329.)。

[0003] 目前,除了1%~5%的病患可以找到基因差异,大部分病患罹患阿尔茨海默病的原因仍然不明,现有几种不同的假说试图解释阿尔茨海默病的病因,其中包括 β -样淀粉蛋白沉积说、胆碱能假说、自由基损伤假说、Tau蛋白过度磷酸化假说、 Ca^{2+} 离子失衡假说、基因错义突变假说等。基于上述假说,目前成功开发了两类药物:乙酰胆碱酯酶抑制剂与NMDA受体拮抗剂。乙酰胆碱酯酶抑制剂主要有包括他克林(tacrine, **Cognex**[®]) (Davis K L, Powchick P.The Lancet,1995,345:625.)、多奈哌齐(donepezil, **Aricept**[®]) (Kawakami Y, Inoue A,Kawai T,Wakita M,Sugimoto H,Hopfinger A.J Bioorg Med Chem 1996,4:1429)、利伐斯的明(rivastigmine, **Exleon**[®]) (Enz A,Boddeke H,Gray J,Spiegel R,Prclin R.Ann NYAcad Sci,1991,640:272)和加兰他敏(galanthamine, **Reminyl**[®]) (Greenblatt, H.M.,Kryger,G.,Lewis,T.,Silman,I.,&Sussman,J.L.Febs Letters,1999,463:321.)。NMDA受体拮抗剂主要是美金刚(memantine, **Ebla**[®])。石杉碱甲(huperzineA,哈伯因[®]) (Cheng D H, Ren H, Tang X C.Neuroreport,1996,8:97.)是由中国政府批准的抗AD药物,除了有乙酰胆碱酯酶抑制作用还有一定的拮抗NMDA受体的能力。乙酰胆碱酯酶抑制剂主要用于治疗轻、中度AD,其中多奈哌齐还能治疗重度AD。但由于上述乙酰胆碱酯酶只能减轻AD症状,且持续单一用药会带来疗效下降及副作用增加的后果,所以迫切需要继续发现和开发新型高效低毒的乙酰胆碱酯酶抑制剂(Bullock R.Br JPsychiatry,2002,180:135.)。

[0004] 2003年,WO 2004/054985A1公开了4(3H)-喹唑啉酮衍生物的合成方法以及作为单胺氧化酶选择性抑制剂的用途。2006年,中国专利CN1720238A公开了一种神经活性化合物及其制备方法和作为药物或兽药用途,其中公开了8-羟基-4(3H)-喹唑啉酮,并进行了治疗AD的I期临床试验,发现能够降低血浆中的 $A\beta$ 。2009年,姜勇等(CN101357905A)公开了4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯胺基]-6-取代氨基-喹唑啉衍生物的制备方法。上述三篇相关性较强的专利中虽然公开了4(3H)-喹唑啉酮衍生物或喹唑啉衍生物,但并未涉及6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮类衍生物,也会涉及其乙酰胆碱酯酶的抑制活性。

[0005] 本发明公开了一类结构新颖的6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮类衍生物及其合成方法

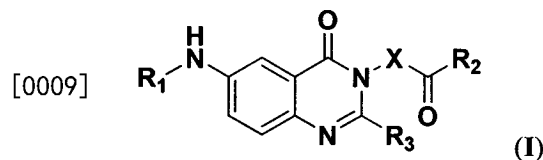
和用途。通过在4(3H)-喹唑啉酮的6位引入氨基,可方便的衍生出多样性结构的化合物,具有三段式结构特征,其中两端分别与AChE的PAS位点及CAS位点有良好的相互作用力,中间的喹唑啉酮结构能与AChE的活性口袋峡谷通道有良好的相互作用力,因而对AChE具有良好的抑制活性,可进一步开发为同时作用于乙酰胆碱酯酶催化位点和外周阴离子位点的高效抗AD药物。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一系列具有良好的乙酰胆碱酯酶抑制活性的新型6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮衍生物,具体是三段式芳香结构的6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮衍生物。

[0007] 本发明的另一目的为提供上述具有三段式结构特点的6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮衍生物的制备方法。

[0008] 本发明的三段式芳香结构的6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮衍生物,具有通式(I)的结构。



[0010] X为 $(\text{CH}_2)_{n-1}$, $n=1-10$;

[0011] R_1 为 CH_3 、 $(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CO}$, $n=1-10$ 、Y-苯甲酰基、Y-苯乙酰基、Y-3-苯基丙酰基;

[0012] R_2 为 CH_3 、 $(\text{CH}_2)_{n-1}\text{O}$, $n=1-10$ 、Y-PhO、Y-PhNH、Y- $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$ 、 $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1})_2\text{N}$, $n=1-10$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}\text{NH}$, $1n=1-10$;

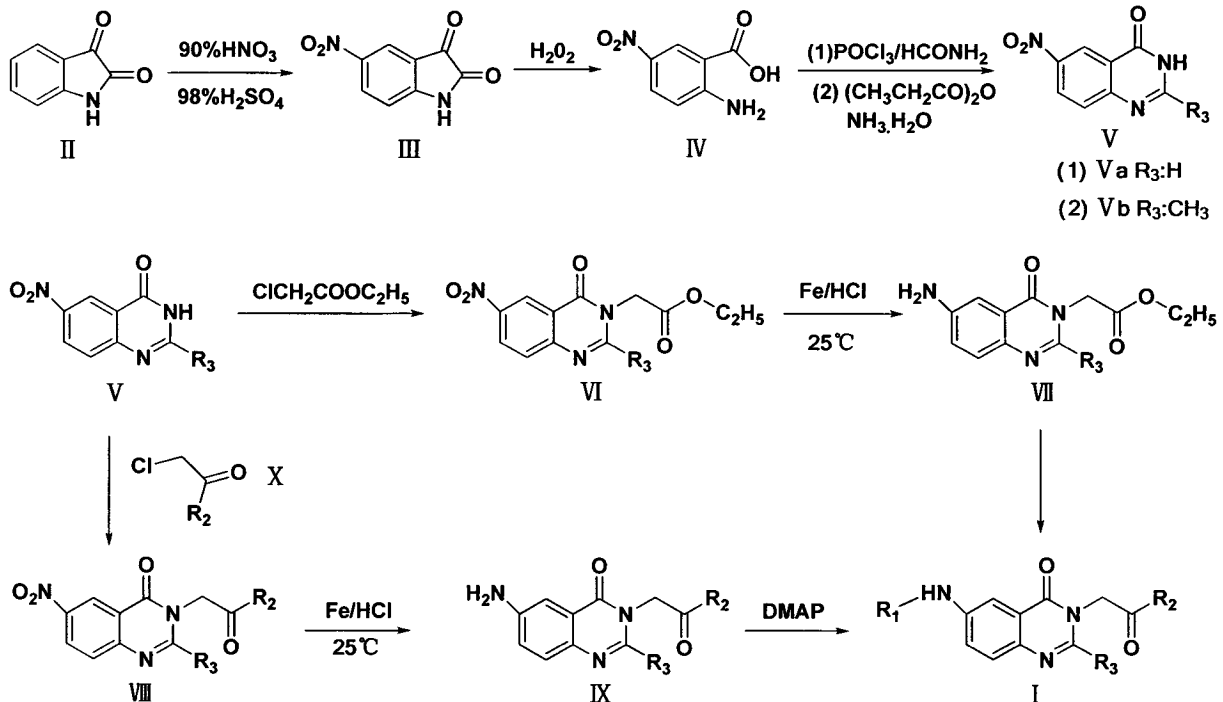
[0013] R_3 为H、 CH_3 、 $(\text{CH}_2)_{n-1}$, $n=1-10$ 、Y-Ph、Y-Ph CH_2 ;

[0014] Y是各自独立的选自H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、OH、SH、 NH_2 、 C_{1-5} -烷基、 $\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $\text{S}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 NHC_{1-5} 烷基、 $\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 OCOC_{0-5} -烷基、 SCOC_{0-5} -烷基、 NHCOC_{0-5} -烷基。

[0015] 式(I)中的各类基团可以用生物电子等排体或者同系列基团进行替换。

[0016] 具体反应步骤如下:

[0017]



[0018] 本发明所涉及的新型化合物通过初步药效学研究,结果显示所述化合物具有良好的乙酰胆碱酯酶抑制活性,可进一步研制开发成为治疗阿尔茨海默病的新型药物。

[0019] 具体实施方法

[0020] 以下实施例旨在说明本发明而不是对本发明的进一步限定。

[0021] 实施例1

[0022] 2-(6-苯甲酰胺基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₁)的制备

[0023] (1) 5-硝基靛红(III)的制备

[0024] -5°C的条件下,称取5.9g靛红(II)分批溶于装有26mL的冷浓硫酸之中,缓慢滴加2mL发烟硝酸与3mL浓硫酸的混合液,并控制反应温度始终在0°C附近,滴加完毕后继续反应3h。反应结束后倒入盛有100g碎冰的烧杯中,抽滤、冰水洗涤至中性,滤饼干燥后可得到6.4g橙红色产物(III),产率83.4%,熔点为250-251°C。

[0025] (2) 2-氨基-5-硝基苯甲酸(IV)的制备

[0026] 10°C的条件下,称取3.3g 5-硝基靛红(III, 0.017mol),缓慢加入到100mL(1mol/L)氢氧化钠溶液中,搅拌溶解完全后,控制反应温度10°C左右,缓慢滴加3%过氧化氢100mL(0.026mol),滴加完后继续搅拌3h,用冰乙酸调节pH=3~4,抽滤得粗产物,少量水洗,干燥后得到黄色产物(IV) 2.4g,产率76.7%,熔点为267-268°C。

[0027] (3) 6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮(Va)的制备

[0028] 将2.55g(0.014mol) 2-氨基-5-硝基苯甲酸(IV)加入15mL甲酰胺,于90°C搅拌至溶解,控制温度在90-95°C,在剧烈搅拌下缓慢滴加5mL三氯氧磷。滴加完成后继续搅拌20min,冷却至室温,倒入冷水中。待沉淀完全析出后,过滤,真空干燥,得到目标化合物(Va),产率55%,m.p. 275-276°C。

[0029] (4) 2-(6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(VIa)的制备

[0030] 0°C条件下,将382mg(2mmol) 6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮(Va)溶解于10mL DMF中,缓

慢加入NaH(2.4mmol),在此温度下继续搅拌45min。随后加入氯乙酸乙酯(2mmol),缓慢升至室温继续反应4h。反应完成后,将反应液倒入50mL冰水中,过滤,少量水洗涤,干燥,得产物(VIa),产率55%,熔点为172-174℃。

[0031] (5) 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(VIIa)的制备

[0032] 称取300mg VIa溶于6mL水和10mL乙醇的混合液中,室温搅拌下加入0.8g铁粉,然后缓慢滴加0.6mL浓盐酸。室温下继续搅拌反应2.5h,反应完成后用碱液调节pH至9,抽滤,滤液减压浓缩,乙酸乙酯溶液萃取,用饱和的NaCl溶液洗涤3次,无水硫酸钠干燥,得到210mg还原产物(VIIa),产率62%。

[0033] (6) 2-(6-苯甲酰胺基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₁)的制备

[0034] 称取210mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(VIIa)溶于15mL无水三氯甲烷中,室温下,加0.55g碳酸钾,然后滴加含有111μl苯甲酰氯溶于15mL三氯甲烷的溶液,室温下继续搅拌反应5h。加入等体积26%氨水淬灭反应。分相,水相用三氯甲烷(2×40mL)萃取,合并三氯甲烷相,饱和食盐水水洗至中性。有机相经干燥、过滤后,蒸干溶剂,残留物经柱层析过柱,用2:1乙酸乙酯/环己烷洗脱,得到120mg产物(I₁),产率为40%,熔点为187-189℃。

[0035] 实施例2

[0036] 2-(6-(3-甲基苯甲酰)氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₂)的制备

[0037] 室温下,称取210mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(VIIa)溶于15mL无水三氯甲烷中,加0.55g碳酸钾,将126μl间甲基苯甲酰氯溶于5mL三氯甲烷中,并经滴液漏斗滴加至反应体系中。按I₁制备方法,得到140mg产物(I₂),产率为45%,熔点为170-172℃。

[0038] 实施例3

[0039] 2-(6-(3-氯苯甲酰)氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₃)的制备

[0040] 室温下,称取210mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(VIIa)溶于15mL无水三氯甲烷中,加入0.55g(4mmol)K₂CO₃。将135μl间氯苯甲酰氯溶于5mL三氯甲烷中,并经滴液漏斗滴加至反应体系中。按I₁制备方法,得到110mg产物(I₃),产率为34%,熔点为101-103℃。

[0041] 实施例4

[0042] 2-(6-(2-甲氧基苯甲酰)氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₄)的制备

[0043] 于室温条件下,称取210mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(VIIa)溶于15mL无水三氯甲烷中,加入0.55g(4mmol)K₂CO₃。将150μl邻甲氧基苯甲酰氯溶于5mL三氯甲烷中,并经滴液漏斗滴加至反应体系中。按I₁制备方法,得到135mg产物(I₄),产率为41%,熔点为171-173℃。

[0044] 实施例5

[0045] 2-(6-苯乙酰氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₅)的制备

[0046] 冰水浴中,称取210mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(VIIa)溶于5mL无水DMF中,加入0.1mL DMAP,然后加入135μl苯乙酰氯,缓慢升温至室温,继续搅拌反应10h。反应结束时,加入50mL水淬灭。用二氯甲烷(3×30mL)萃取,合并有机相,并用饱和食盐水洗涤(2×80mL)。有机相用无水硫酸镁干燥、蒸干溶剂,残留物经柱层析过柱,用2:1乙酸

乙酯/环己烷洗脱,得到100mg产物(I₅),产率32%,熔点为151-153℃。

[0047] 实施例6

[0048] 2-(6-(2-氯苯乙酰氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₆)的制备

[0049] 冰水浴中,称取210mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(VIIa)溶于5mL无水DMF中,加入0.1mL DMAP,然后加入邻氯苯乙酰氯,缓慢升温至室温,继续搅拌反应10h。反应结束时,加入50mL水淬灭。用二氯甲烷(3×30mL)萃取,合并有机相,并用饱和食盐水洗涤(2×80mL)。有机相用无水硫酸镁干燥、蒸干溶剂,残留物经柱层析过柱,用2:1乙酸乙酯/环己烷洗脱,得到110mg产物(I₆),产率为32%,熔点为167-168℃

[0050] 实施例7

[0051] 2-(6-((4-甲氧基苯乙酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₇)的制备

[0052] 冰水浴中,称取210mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(VIIa)溶于5mL无水DMF中,加0.1mL DMAP,然后加入150μl对甲氧基苯乙酰氯,缓慢升温至室温,继续搅拌反应10h。反应结束时,加入50mL水淬灭。用二氯甲烷(3×30mL)萃取,合并有机相,并用饱和食盐水洗涤(2×80mL)。有机相用无水硫酸镁干燥、蒸干溶剂,残留物经柱层析过柱,用2:1乙酸乙酯/环己烷洗脱,得到80mg产物(I₇),产率为25%,熔点为144-146℃。

[0053] 实施例8

[0054] 2-(6-((3-苯丙酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₈)的制备

[0055] 冰水浴中,称取210mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(VIIa)溶于5mL无水DMF中,加0.1mL DMAP,然后加入145μl 3-苯基丙酰氯,缓慢升温至室温,继续搅拌反应10h。反应结束时,加入50mL水淬灭。用二氯甲烷(3×30mL)萃取,合并有机相,并用饱和食盐水洗涤(2×80mL)。有机相用无水硫酸镁干燥。最后采用乙酸乙酯过柱,纯化得到120mg产物(I₈),产率为38%,熔点127-129℃。

[0056] 实施例9

[0057] 2-[2-甲基-6-苯甲酰基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₉)的制备

[0058] (1) 2-甲基-6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮(Vb)的制备

[0059] 称量2.6g 2-氨基-5-硝基苯甲酸(IV)溶于15mL醋酐中,于125℃油浴中搅拌反应4h,冷却,蒸干溶剂,加入氨水(28%,30mL)继续回流反应5h。反应结束后,冷却至室温,过滤并用少量乙醇和水洗涤,干燥得到浅黄色固体(Vb),产率45%,m.p.298-299℃。

[0060] (2) 2-[2-甲基-6-苯甲酰基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₉)的制备

[0061] 同实施例1,室温条件下,加入200mg 2-甲基-6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮(Vb),按I₁制备方法,得到95mg产物(I₉),产率为34%,熔点102-105℃。

[0062] 实施例10

[0063] 2-(2-甲基-6-((3-甲基苯甲酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₁₀)的制备

[0064] 同实施例2,室温条件下,加入200mg 2-甲基-6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮(Vb),按I₁制备方法,得到105mg产物(I₁₀),产率为36%,熔点80-83℃。

[0065] 实施例11

[0066] 2-(2-甲基-6-((3-氯苯甲酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₁₁)的制备

[0067] 同实施例3,室温条件下,加入200mg 2-甲基-6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮(Vb),按I₁制备方法,得到85mg产物(I₁₁),产率为36%,熔点94-96℃。

[0068] 实施例12

[0069] 2-(2-甲基-6-((2-甲氧基苯甲酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₁₂)的制备

[0070] 同实施例4,室温条件下,加入200mg 2-甲基-6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮(Vb),按I₁制备方法,得到112mg产物(I₁₂),产率为35%,熔点182-184℃。

[0071] 实施例13

[0072] 2-(2-甲基-6-((苯乙酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₁₃)的制备

[0073] 制备方法同实施例5,室温条件下,加入200mg 2-甲基-6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮(Vb),按I₁制备方法,得到116mg产物(I₁₃),产率为40%,熔点163-165℃。

[0074] 实施例14

[0075] 2-(2-甲基-6-((2-氯苯乙酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₁₄)的制备

[0076] 制备方法同实施例5,室温条件下,加入200mg 2-甲基-6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮(Vb),按I₁制备方法,得到121mg产物(I₁₄),产率为36%,熔点183-185℃。

[0077] 实施例15

[0078] 2-(2-甲基-6-(4-甲氧基-苯乙酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₁₅)的制备

[0079] 制备方法同实施例5,室温条件下,加入200mg 2-甲基-6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮(Vb),按I₁制备方法,得到130mg产物(I₁₅),产率为41%,熔点146-148℃。

[0080] 实施例16

[0081] 2-(2-甲基-6-((3-苯丙酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酸乙酯(I₁₆)的制备

[0082] 制备方法同实施例5,室温条件下,加入200mg 2-甲基-6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮(Vb),按I₁制备方法,得到100mg产物(I₁₆),产率为32%,熔点166-169℃。

[0083] 实施例17

[0084] 2-(6-(苯甲酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(I₁₇)的制备

[0085] (1) N-苯基-2-氯乙酰胺(X)的制备

[0086] 将0.18mL(2mmol)苯胺溶于5mL二氯甲烷中,再加入0.33mL(4mmol)三乙胺,在低温(5℃)下搅拌5min,再慢慢加入0.18mL(2.4mmol)氯乙酰氯,在5℃下继续搅拌反应1h,将混合液浓缩至干,得粗品,而后加入冷水,抽滤,水洗涤,可得白色N-苯基-2-氯乙酰胺固体。产物用乙醇重结晶,得白色片状晶体(X)。

[0087] (2) 2-(6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(VIII)的制备

[0088] 称取0.48g 6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮(Va),溶于30mLDMF溶液中,并加入0.69g(5mmol)K₂CO₃,110℃油浴条件下,搅拌30min,稍冷加入0.46g N-苯基-2-氯乙酰胺继续反应2h。反应结束时,冷却至室温,加入200mL冷水,过滤,固体依次用少量水和乙醇洗涤。干燥得到0.65g产物(VIII)。产率为80%,熔点271-273℃。

[0089] (3) 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(IX)的制备

[0090] 将400mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(IX)溶于6mL水和

20mL乙醇的混合液中,室温搅拌下加入1g铁粉,然后缓慢滴加1.0mL浓盐酸。室温下继续搅拌反应2.5h,反应完成后加入一定量的碱液调节pH至10,抽滤,滤液减压浓缩,乙酸乙酯溶液萃取,用饱和的NaCl溶液洗涤2次,无水硫酸钠干燥,得到240mg还原产物(IX),产率为61%,熔点235-238℃。

[0091] (4) I₁₇的制备

[0092] 于室温条件下,取120mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(IX)溶于5mLDMF溶液中,加入0.1mL DMAP和55μl苯甲酰氯,继续搅拌反应6h。反应完成后,加入40mL冰水以淬灭反应,再用二氯甲烷(3×30mL)萃取,合并有机相,用少量26%氨水洗涤有机相,水洗至中性。有机相经干燥、过滤后,旋转蒸发除去三氯甲烷,残留物经柱层析过柱,用乙酸乙酯洗脱,得到30mg产物(I₁₇),产率为20%,熔点281-283℃。

[0093] 实施例18

[0094] 2-(6-(3-氯苯甲酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(I₁₈)的制备

[0095] 于室温条件下,取120mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(IX)溶于5mL DMF溶液中,加入0.1mL DMAP和60μl间氯苯甲酰氯,继续搅拌反应6h。按I₁₇制备方法,得到35mg产物(I₁₈),产率为23%,熔点270-272℃

[0096] 实施例19

[0097] 2-(6-(2-甲氧基苯甲酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(I₁₉)的制备

[0098] 于室温条件下,取120mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(IX)溶于5mL DMF溶液中,加入0.1mL DMAP和70μl邻甲氧基苯甲酰氯,继续搅拌反应6h。按I₁₇制备方法,得40mg产物(I₁₉),产率为25%,熔点99-100℃。

[0099] 实施例20

[0100] 2-(6-苯乙酰氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(I₂₀)的制备

[0101] 于室温条件下,取120mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(IX)溶于5mL DMF溶液中,加入0.1mL DMAP和80μl苯乙酰氯,继续搅拌反应6h。按I₁₇制备方法,得到36mg产物(I₂₀),25%,熔点281-283℃。

[0102] 实施例21

[0103] 2-(6-(4-甲氧基苯乙酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(I₂₁)的制备

[0104] 于室温条件下,取120mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(IX)溶于5mL DMF溶液中,加入0.1mL DMAP和85μl对甲氧基苯乙酰氯,继续搅拌反应6h。按I₁₇制备方法,得到41mg产物(I₂₁),产率为47%,熔点213-217℃。

[0105] 实施例22

[0106] 2-(6-苯丙酰氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(I₂₂)的制备

[0107] 于室温条件下,取120mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(IX)溶于5mLDMF溶液中,加入0.1mL DMAP和66μl 3-苯基丙酰氯,继续搅拌反应6h。按I₁₇制备方法,得到31mg产物(I₂₂),产率为37%,熔点209-211℃。

[0108] 实施例23

[0109] 2-(6-乙酰氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(I₂₃)的制备

[0110] 于室温条件下,取120mg 2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)-N-苯基乙酰胺(IX)溶于5mL DMF溶液中,加入0.1mL DMAP和100 μ l乙酰氯,继续搅拌反应6h。按I₁₇制备方法,得到42mg产物(I₂₃),产率为40%,熔点>290℃

[0111] 实施例24

[0112] N,N-二乙基-2-(6(3-甲基苯甲酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酰胺(I₂₄)的制备

[0113] (1) N,N-二乙基-2-氯乙酰胺的制备

[0114] 将0.18mL(2mmol)的二乙胺溶于5mL二氯甲烷中,再加入0.55g(4mmol)K₂CO₃,在低温(5℃)下搅拌5min,再慢慢加入0.18mL(2.4mmol)氯乙酰氯,在5℃下继续搅拌反应1h,过滤,将混合液浓缩至干,得N,N-二乙基-2-氯乙酰胺溶液。

[0115] (2) N,N-二乙基-2-(6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酰胺

[0116] 称取0.48g(2.5mmol)6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮,溶于30mL DMF溶液中,并加入0.69g(5mmol)K₂CO₃,于110℃油浴中搅拌30min,稍冷后加入N,N-二乙基-2-氯乙酰胺(5mmol)继续反应7h。冷却至室温,加入200mL冷水,过滤固体,用少量水洗涤,干燥得到0.4g产物,产率76%,熔点157-159℃。

[0117] (3) N,N-二乙基-2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酰胺

[0118] 称取420mg N,N-二乙基-2-(6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酰胺溶于6mL水和20mL乙醇的混合液中,室温搅拌下加入1g铁粉,然后缓慢滴加1.0mL浓盐酸。室温下继续搅拌反应2.5h,反应完成后加入用碱液调节pH至10,抽滤,滤液减压浓缩,乙酸乙酯溶液萃取,用饱和NaCl溶液洗涤2次,无水硫酸钠干燥,得到250mg还原产物,熔点为232-235℃。

[0119] (4) I₂₄的制备

[0120] 于室温条件下,取120mg N,N-二乙基-2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酰胺溶于5mL DMF,加入0.1mL DMAP和90 μ l间甲基苯甲酰氯,继续搅拌反应6h。加入40mL冰水以淬灭反应,再用二氯甲烷(3 \times 30mL)萃取,合并有机相,用少量26%氨水洗涤有机相,水洗至中性。有机相经干燥、过滤后,蒸干二氯甲烷,残留物经柱层析过柱,用乙酸乙酯洗脱,得到35mg产物(I₂₄),产率为20%,熔点241-243℃。

[0121] 实施例25

[0122] N,N-二乙基-2-(6-(2-甲氧基苯甲酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酰胺(I₂₅)的制备

[0123] 于室温条件下,取120mg N,N-二乙基-2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酰胺溶于5mL DMF,加入0.1mL DMAP和71 μ l邻甲氧基苯甲酰氯,继续搅拌反应6h。制备方法同I₂₄,得到38mg产物(I₂₅),产率为21%,熔点216-219℃。

[0124] 实施例26

[0125] 3-[2-氧代-2-(1-哌啶基)乙基]-6-(3-甲基苯甲酰基)氨基-4(3H)-喹唑啉酮(I₂₆)的制备

[0126] (1) 2-氯-1-(1-哌啶基)乙酮的制备

[0127] 将0.18mL(2mmol)的哌啶溶于5mL二氯甲烷中,加入0.55g(4mmol)K₂CO₃,在低温(5℃)下搅拌5min,再慢慢加入0.18mL(2.4mmol)氯乙酰氯,在5℃下继续搅拌反应1h,过滤,将混合液浓缩至干,得2-氯-1-(1-哌啶基)乙酮溶液。

[0128] (2) 3-[2-氧代-2-(1-哌啶基)乙基]-6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮

[0129] 称取0.48g (2.5mmol) 6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮,溶于30mL DMF溶液中,并加入0.69g (5mmol)的 K_2CO_3 ,在110℃油浴中搅拌30min,稍冷后加入2-氯-1-(1-哌啶基)乙酮(5mmol)继续反应7h。冷却至室温,加入200mL冷水,过滤,用少量水洗涤,干燥,得到0.6g产物,产率为75%,熔点244-246℃。

[0130] (3) 3-[2-氧代-2-(1-哌啶基)乙基]-6-氨基-4(3H)喹唑啉酮

[0131] 称取450mg 3-[2-氧代-2-(1-哌啶基)乙基]-6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮溶于6mL水和20mL乙醇的混合液中,室温搅拌下加入1g铁粉,然后缓慢滴加1.0mL浓盐酸。室温下继续搅拌反应2.5h,反应完成后用碱液调节pH至10,抽滤,滤液减压浓缩,乙酸乙酯溶液萃取,用饱和的NaCl溶液洗涤2次,无水硫酸钠干燥,得到290mg还原产物,熔点为230-233℃。

[0132] (4) I₂₆的制备

[0133] 于室温条件下,取上120mg 3-[2-氧代-2-(1-哌啶基)乙基]-6-氨基-4(3H)喹唑啉酮溶于5mL DMF,加入0.1mL DMAP和76 μ l间甲基苯甲酰氯,继续搅拌反应6h,用40mL冰水以淬灭反应,再用二氯甲烷(3 \times 30mL)萃取,合并有机相,用少量26%氨水洗涤有机相,水洗至中性。有机相经干燥、过滤后,蒸干二氯甲烷,残留物经柱层析过柱,用乙酸乙酯洗脱,得到45mg产物(I₂₆),产率为27%,熔点217-220℃。

[0134] 实施例27

[0135] 3-[2-氧代-2-(1-哌啶基)乙基]-6-(2-甲氧基苯甲酰基)氨基-4(3H)-喹唑啉酮(I₂₇)的制备

[0136] 于室温条件下,取上120mg 3-[2-氧代-2-(1-哌啶基)乙基]-6-氨基-4(3H)喹唑啉酮溶于5mL DMF,加入0.1mL DMAP和86 μ l邻甲氧基苯甲酰氯,继续搅拌反应6h。制备方法同实施例I₂₆得到43mg产物(I₂₇),产率为24%,熔点228-230℃。

[0137] 实施例28

[0138] N-丙基-2-(6-(3-甲基苯甲酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酰胺(I₂₈)的制备

[0139] (1) N-丙基-2-氯乙酰胺的制备

[0140] 将0.18mL (2mmol)的丙胺溶于5mL二氯甲烷中,加入0.55g (4mmol) K_2CO_3 ,在低温(5℃)下搅拌5min,再慢慢加入0.18mL (2.4mmol)氯乙酰氯,在5℃下继续搅拌反应1h,过滤,将混合液浓缩至干,可得N-丙基-2-氯乙酰胺溶液。

[0141] (2) N-丙基-2-(6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酰胺的制备

[0142] 称取0.48g (2.5mmol) 6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮,溶于30mL DMF中,并加入0.69g (5mmol)的 K_2CO_3 ,于110℃油浴中搅拌30min,稍冷后加入N-丙基-2-氯乙酰胺(5mmol)继续反应7h。冷却至室温,加入200mL冷水,过滤,再用少量水洗涤,干燥,得到0.42g产物,产率为34%,熔点251-253℃。

[0143] (3) N-丙基-2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酰胺的制备

[0144] 往配有机械搅拌装置的100mL三颈烧瓶中,称取390mg N-丙基-2-(6-硝基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酰胺溶于6mL水和20mL乙醇的混合液中,室温搅拌下加入1g铁粉,然后缓慢滴加1.0mL浓盐酸。室温下继续搅拌反应2.5h,反应完成后用碱液调节pH至10,抽滤,滤液减压浓缩,乙酸乙酯溶液萃取,用饱和的NaCl溶液洗涤2次,无水硫酸钠干燥,得到230mg还

原产物,熔点225-228℃。

[0145] (4) I₂₈的制备

[0146] 于室温条件下,取100mgN-丙基-2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酰胺溶于5mLDMF,加入0.1mL DMAP和96μl间甲基苯甲酰氯,继续搅拌反应6h。用40mL冰水以淬灭反应,再用二氯甲烷(3×30mL)萃取,合并有机相,用少量26%氨水洗涤有机相,水洗至中性。有机相经干燥、过滤后,蒸干二氯甲烷,残留物经柱层析过柱,用乙酸乙酯洗脱,得到45mg产物(I₂₈),产率为31%,熔点170-173℃。

[0147] 实施例29

[0148] N-丙基-2-(6-(2-甲氧基苯甲酰基)氨基)-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酰胺(I₂₉)的制备

[0149] 于室温条件下,取100mgN-丙基-2-(6-氨基-4(3H)-喹唑啉酮-3-基)乙酰胺溶于5mLDMF,加入0.1mLDMAP和100μl间甲基苯甲酰氯,继续搅拌反应6h。制备方法同实施例I₂₈,得到41mg产物(I₂₉),产率为27%,熔点231-234℃。化合物活性测试结果

[0150] 乙酰胆碱酯酶抑制活性的测试方法是采用常规Ellman法(Ellman G L,Courtney K D,Featherstone R M.Biochemical pharmacology,1961,7:88)。Ellman法主要依据的原理如下:真性乙酰胆碱酯酶可以水解硫代乙酰胆碱生成硫代胆碱与乙酸。硫代胆碱可以与5,5-二巯基-双(2-硝基苯甲酸)(巯基显色剂)反应生成对称三硝基苯(TNB)黄色化合物。可以依据生成的对称三硝基苯颜色的深浅来比色定量硫代胆碱,从而反映出乙酰胆碱酶活力。乙酰胆碱酯酶抑制活性所采用的T-CHE测试盒(50T/24样)由南京建成生物工程研究所提供;果蝇真性乙酰胆碱酯酶酶源(220U/g),由山东京蓬生物药物有限公司提供;阳性对照物盐酸多奈哌齐(M=415.95)由大连美仑生物技术有限公司提供。

[0151] 本发明中化合物的乙酰胆碱酯酶抑制活性结果如下表(以盐酸多奈哌齐为阳性对照,单位:nM)。

[0152]

Compd.	IC ₅₀ ±SD(nM)	Compd.	IC ₅₀ ±SD(nM)
Donepezil	15.17±1.02	I₁₅	5500±16.01
I₁	69.18±2.21	I₁₆	19.05±1.13
I₂	323.59±17.12	I₁₇	81.28±3.03
I₃	173.38±15.86	I₁₈	891.25±21.01
I₄	72.44±3.02	I₁₉	274.36±14.06
I₅	954.99±51.46	I₂₀	957.25±31.21
I₆	407.21±21.09	I₂₁	741310.24±97.06
I₇	203.93±13.03	I₂₂	69.18±2.55
I₈	214.80±14.80	I₂₃	5888.44±31.04
I₉	134.90±10.99	I₂₄	851.14±16.21
I₁₀	371.54±21.61	I₂₅	186.21±13.29
I₁₁	30.20±1.78	I₂₆	543.57±67.46
I₁₂	147.91±6.79	I₂₇	426.58±21.33
I₁₃	14790±91.37	I₂₈	939.2±43.44
I₁₄	3160±41.01	I₂₉	93.84±8.42