



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106810552 B

(45)授权公告日 2019.05.07

(21)申请号 201710057257.4

(22)申请日 2017.01.20

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106810552 A

(43)申请公布日 2017.06.09

(73)专利权人 中国药科大学

地址 211198 江苏省南京市龙眠大道639号

(72)发明人 李志裕 卞金磊 徐熙 葛饶玲

(74)专利代理机构 南京苏科专利代理有限责任
公司 32102

代理人 孙立冰

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

A61K 31/4745(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 101460467 A,2009.06.17,

Petr Jansa et al..HYDANTOINS AND
THIOHYDANTOINS DERIVED FROM.

《HETEROCYCLES》.2006,第68卷(第12期),2527 -
2547.

Petr Jansa et al..HYDANTOINS AND
THIOHYDANTOINS DERIVED FROM.

《HETEROCYCLES》.2006,第68卷(第12期),2527 -
2547.

审查员 张雄辉

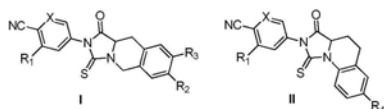
权利要求书1页 说明书25页

(54)发明名称

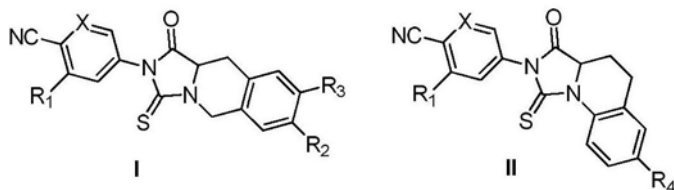
硫代乙内酰脲三元并环类雄激素受体拮抗
剂及其用途

(57)摘要

本发明涉及药物化学领域,具体涉及一类以
硫代乙内酰脲并吡啶为骨架的具有抗前列腺
癌作用的化合物(I)和(II),包括这些化合物制
备方法,这些化合物在分子水平可以拮抗雄激素
受体,在细胞水平和动物水平均表现出良好的抗
前列腺癌作用,可用于制备抗肿瘤药物。



1. 通式I或II的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

X代表碳原子或氮原子；

R₁代表卤素或C₁~₄的卤代烷基；

R₂代表氢、卤素、氰基或羟基；

R₂还代表C₁~₄烷基、C₁~₄烷氧基、C₁~₄卤代烷基、环丙基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吗啉基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、-C(O)R^a、-NR^aR^a、-COOR^a、-C(O)NR^aR^b、-C(S)NR^aR^b、-NHC(O)R^a、-NHSO₂R^a或-SO₂NR^aR^b；上述取代基还可被羟基取代；其中R^a、R^b各自独立代表氢、C₁~₃烷基、C₁~₃羟烷基或R^a、R^b连接形成四氢吡咯基、哌啶基、吗啡啉基、哌嗪基或氮甲基哌嗪基；

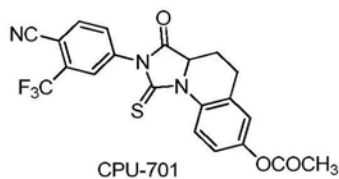
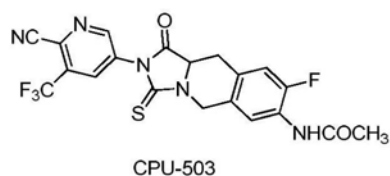
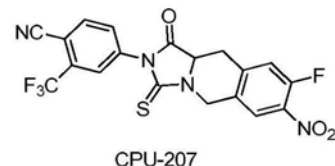
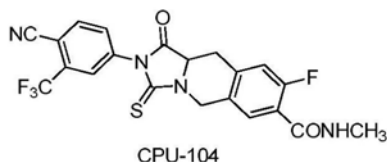
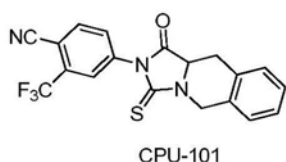
R₃代表氢或卤素；

R₄代表氢、卤素、氰基、羟基或C₁~₄烷氧基。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中R₁代表卤素或三氟甲基。

3. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中R₂代表氢、卤素、氰基、羟基、环丙基、-NHC(O)R^a、-NHSO₂R^a或-SO₂NR^aR^b；其中R^a、R^b各自独立代表氢、C₁~₂烷基、C₁~₂羟烷基或R^a、R^b连接形成四氢吡咯基、哌啶基、吗啡啉基、哌嗪基或氮甲基哌嗪基。

4. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，为下列任一结构的化合物：



5. 一种药物组合物，其中含有权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。

6. 权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐用作制备雄激素受体的竞争性拮抗剂药物的用途。

7. 权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗恶性肿瘤的药物的用途。

硫代乙内酰脲三元并环类雄激素受体拮抗剂及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及一类以硫代乙内酰脲并吡啶为骨架的具有抗前列腺癌作用的化合物,包括这些化合物制备方法,这些化合物在分子水平可以拮抗雄激素受体,在细胞水平和动物水平均表现出良好的抗前列腺癌作用,可用于制备抗肿瘤药物。

背景技术

[0002] 前列腺癌是威胁欧美中老年男性健康的常见肿瘤,近年来,随着我国生活水平的提高,生活方式随之改变,我国前列腺癌发生率呈上升趋势。Huggins和Hodges于1941年首次报道了前列腺癌具有雄激素依赖性,随着越来越多的证据表明前列腺癌各阶段都受雄激素信号通路调节,阻断此信号通路是治疗前列腺癌的有效策略。目前临床一线疗法主要为手术去势及化学去势进行雄激素阻断疗法(ADT)。尽管大多数前列腺癌患者在早期对ADT的响应率为80%-90%,患者在接受治疗一段时间后常出现耐受现象,导致疾病恶化,发展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)。因此开发有效的去势抵抗性前列腺癌治疗药物刻不容缓。

[0003] 寻找并研发治疗CRPC的新型药物的关键在于从分子水平对肿瘤发生机制探究及对靶标的表征。研究表明,造成去势抵抗的主要原因是雄激素受体(AR)介导的雄激素信号轴的激活,此外还包括其他独立信号通路的调控。因此阻断雄激素合成并抑制AR信号轴成为治疗CRPC的首选策略。

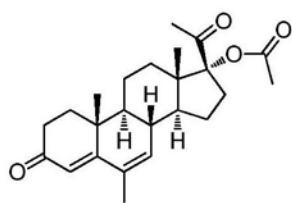
[0004] AR属于核受体超家族,分子量约为110kDa,编码919个氨基酸。AR由几个独特的功能区域组成,包括具有转录活性的N-末端区域(NTD),高保守的DNA结合区域(DBD),C-末端配体结合区域(LBD)及一个铰链区(H)。两个活性功能区域AF-1和AF-2分别位于NTD及LBD区域,可以促进转录进行。AR是一类配体依赖性转录因子,可以被天然雄激素识别并激活,其对正常前列腺生长及前列腺癌的发生与发展都起着关键作用。

[0005] 雄激素受体拮抗剂分为传统AR拮抗剂及新型AR拮抗剂,按结构又分为甾体类及非甾体类。目前临床上使用的AR拮抗剂主要作用靶标是配体结合区域(LBD),其能与雄激素竞争性结合该区域,诱导H12发生错误易位并抑制AR形成激动构象。

[0006] 甾体类拮抗剂与雄激素结构类似,包括醋酸甲地孕酮和醋酸环丙孕酮等。其具有生物利用度高,半衰期长的特点,但由于肝毒性,心血管副作用,该类化合物在临床应用方面受到限制。

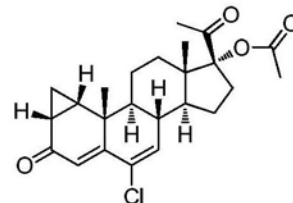
[0007] 传统非甾体AR拮抗剂氟他米特、尼鲁米特、比卡鲁胺为竞争性AR拮抗剂,虽然其能结合LBD导致H12无法正确易位,AR仍可以形成二聚体并进入细胞核与AREs微弱结合,但由于结合能力下降,AR与共活化物的生物结合受到抑制,从而促进AR与共抑制物结合,最终影响靶基因转录,抑制细胞生长。传统非甾体AR拮抗剂避免了甾体类拮抗剂的副作用,但也产生一些其他问题。如氟他米特的半衰期短,患者需每天服用三次250mg药片;尼鲁米特的半衰期虽然得到改善,却会导致肺炎等副作用;比卡鲁胺耐受性良好且口服利用度高,但考虑到安全性问题,其已经被很多国禁止使用。此外,传统AR拮抗剂在使用一段时间后会诱导AR

突变,使得拮抗剂对突变后的AR产生激动作用。如比卡鲁胺可以诱导受体LBD的741位氨基酸由色氨酸突变为亮氨酸(W741L),激活AR促进靶基因转录,进而使患者产生CRPC。因此传统AR拮抗剂并不能有效治疗CRPC,针对这种情况,新型AR拮抗剂应运而生。

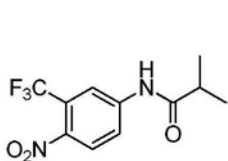


[0008]

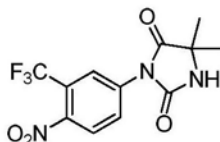
醋酸甲地孕酮



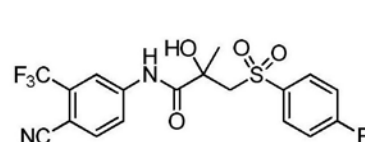
醋酸环丙孕酮



氟他米特



尼鲁米特



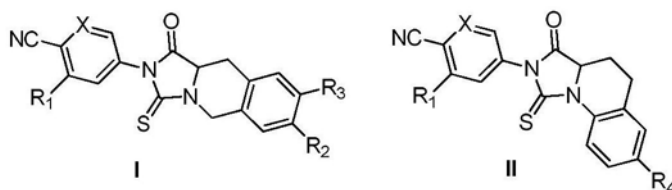
比卡鲁胺

发明内容

[0009] 本发明公开了一种以硫代乙内酰脲三元并环为骨架的新型雄激素受体拮抗剂化合物。药效学试验证明,本发明的化合物具有雄激素受体的竞争性拮抗剂活性,具有治疗恶性肿瘤的功效。

[0010] 本发明的化合物结构如下:

[0011]



[0012] 其中:

[0013] X代表碳原子或氮原子;

[0014] R₁代表卤素或C₁~₄的卤代烷基;

[0015] R₂代表氢、卤素、氰基或羟基;

[0016] R₂还代表C₁~₄烷基、C₁~₄烷氧基、C₁~₄卤代烷基、环丙基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吗啉基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、-C(O)R^a、-NR^aR^a、-COOR^a、-C(O)NR^aR^b、-C(S)NR^aR^b、-NHC(O)R^a、-NHSO₂R^a或-SO₂NR^aR^b;上述取代基还可被羟基取代;其中R^a、R^b各自独立代表氢、C₁~₃烷基、C₁~₃羟烷基或R^a、R^b连接形成四氢吡咯基、哌啶基、吗啡啉基、哌嗪基或氮甲基哌嗪基。

[0017] R₃代表氢或卤素;

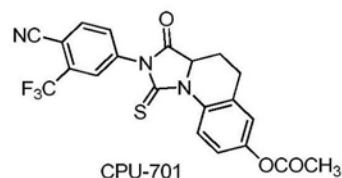
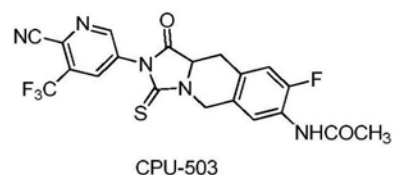
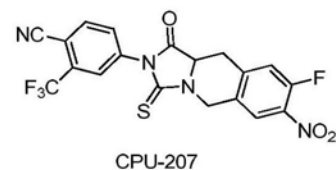
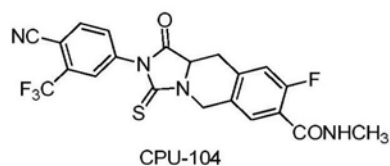
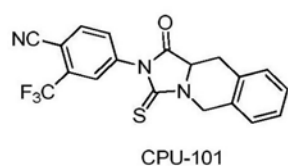
[0018] R₄代表氢、卤素、氰基、羟基或C₁~₄烷氧基。

[0019] 其中R₁优选代表卤素或三氟甲基;

[0020] R₂优选代表氢、卤素、氰基、羟基、环丙基、-NHC(O)R^a、-NHSO₂R^a或-SO₂NR^aR^b;其中R^a、R^b各自独立代表氢、C₁~₂烷基、C₁~₂羟烷基或R^a、R^b连接形成四氢吡咯基、哌啶基、吗啡啉基、哌嗪基或氮甲基哌嗪基。

[0021] 最优选下列任一结构的化合物：

[0022]



[0023] 本发明部分优选的化合物结构如下：

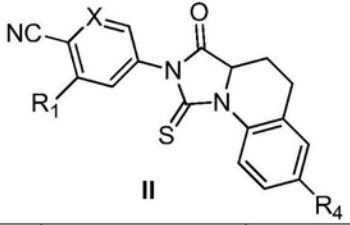
[0024]

I				
化合物编号	X	R ₁	R ₂	R ₃
CPU-101	C	-CF ₃	H	H
CPU-102	C	-CF ₃	-COOCH ₃	-F
CPU-103	C	-CF ₃	-COOH	-F
CPU-104	C	-CF ₃	-CONHCH ₃	-F
CPU-105	C	-CF ₃	-CONHCH ₂ CH ₃	-F
CPU-106	C	-CF ₃	-CONH(CH ₂) ₂ CH ₃	-F
CPU-107	C	-CF ₃	-CONHCH(CH ₃) ₂	-F
CPU-108	C	-CF ₃		-F
CPU-109	C	-CF ₃	-CONH(CH ₂) ₃ CH ₃	-F
CPU-110	C	-CF ₃	-CONHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	-F
CPU-111	C	-CF ₃		-F

[0025]

CPU-112	C	-CF ₃	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	-F
CPU-113	C	-CF ₃	-CONHCH ₂ CH(OH)CH ₃	-F
CPU-201	C	-CF ₃	-NHCOCH ₃	-F
CPU-202	C	-CF ₃	-NHCOCH ₂ CH ₃	-F
CPU-203	C	-CF ₃	-NHCO(CH ₂) ₂ CH ₃	-F
CPU-204	C	-CF ₃	-NHCOOCH ₂ CH ₃	-F
CPU-205	C	-CF ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-F
CPU-206	C	-CF ₃	-NHSO ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	-F
CPU-207	C	-CF ₃	-NO ₂	-F
CPU-208	C	-CF ₃	-NH ₂	-F
CPU-301	C	-F	H	H
CPU-302	C	-F	-NO ₂	H
CPU-303	C	-F	-COOCH ₃	-F
CPU-304	C	-F	-COOH	-F
CPU-305	C	-F	-CONHCH ₃	-F
CPU-306	C	-F	-CONHCH ₂ CH ₃	-F
CPU-307	C	-F	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	-F
CPU-308	C	-F	-CONHCH ₂ CH(OH)CH ₃	-F
CPU-401	N	-CF ₃	-NO ₂	H
CPU-402	N	-CF ₃	-NH ₂	H
CPU-403	N	-CF ₃	-NHCOCH ₃	H
CPU-404	N	-CF ₃	-NHCOCH ₂ CH ₃	H
CPU-405	N	-CF ₃	-NHCO(CH ₂) ₂ CH ₃	H
CPU-406	N	-CF ₃	-N(COCH ₂ CH ₃) ₂	H
CPU-407	N	-CF ₃	-NHCOOCH ₂ CH ₃	H
CPU-408	N	-CF ₃	-NHSO ₂ CH ₃	H
CPU-409	N	-CF ₃	-NHSO ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	H
CPU-501	N	-CF ₃	-NO ₂	-F
CPU-502	N	-CF ₃	-NH ₂	-F
CPU-503	N	-CF ₃	-NHCOCH ₃	-F
CPU-504	N	-CF ₃	-NHCOCH ₂ CH ₃	-F
CPU-505	N	-CF ₃	-NHCO(CH ₂) ₂ CH ₃	-F
CPU-506	N	-CF ₃	-N(COCH ₂ CH ₃) ₂	-F
CPU-507	N	-CF ₃	-NHCOOCH ₂ CH ₃	-F
CPU-508	N	-CF ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-F

[0026]

			
化合物编号	X	R ₁	R ₄
CPU-601	C	-CF ₃	H
CPU-602	C	-CF ₃	-Br
CPU-603	C	-CF ₃	-OH
CPU-604	C	-CF ₃	-OCH ₃
CPU-605	C	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃

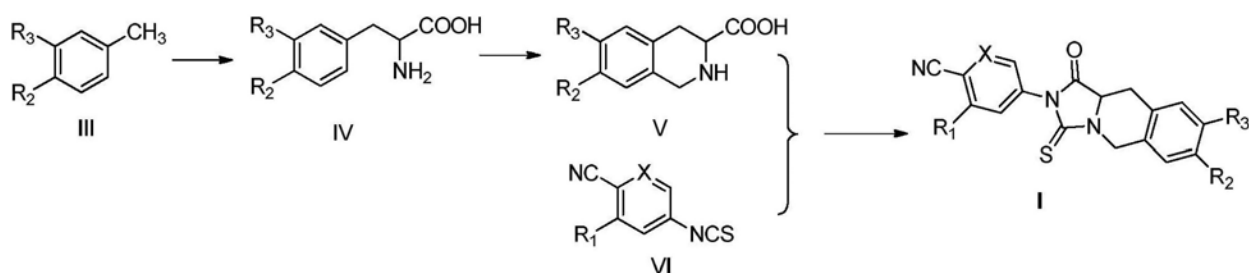
[0027]

CPU-606	C	-CF ₃	-OCH ₂ CH=CH ₂
CPU-607	C	-CF ₃	-OCH ₂ CH=C(CH ₃) ₂
CPU-608	C	-CF ₃	-OCH(CH ₃) ₂
CPU-609	C	-CF ₃	-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂
CPU-610	C	-CF ₃	
CPU-611	C	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₂ Br
CPU-701	C	-CF ₃	-OCOCH ₃
CPU-702	C	-CF ₃	-OCOCH ₂ CH ₃
CPU-703	C	-CF ₃	-OCO(CH ₂) ₂ CH ₃
CPU-704	C	-CF ₃	-OCH(CH ₃) ₂
CPU-705	C	-CF ₃	-OCOOCH ₃
CPU-706	C	-CF ₃	-OCOOCH ₂ CH ₃

[0028] 本发明的化合物可以用下列方法制备:

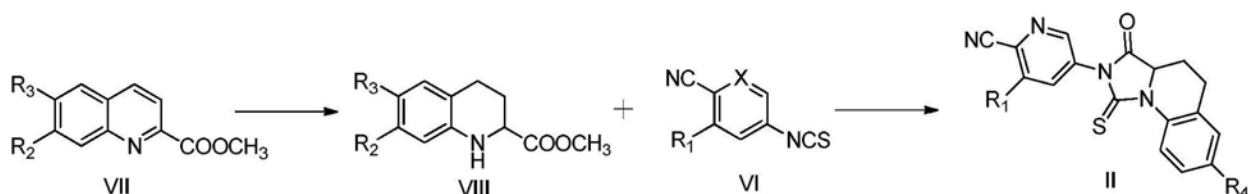
[0029] 通式I化合物的制备:

[0030]



[0031] 通式II化合物的制备:

[0032]

[0033] 其中X、R₁、R₂、R₃、R₄的定义同前。

[0034] 化合物III先和NBS反应在苄位上溴,然后和乙酰氨基丙二酸二乙酯发生亲核取代反应,再通过水解得到中间体IV,反应温度优选60-110℃,反应时间优选10-12h,反应溶剂优选氯仿、乙醇、浓盐酸、水等。

[0035] 化合物IV通过Pictet-Spenler反应环合得到四氢异喹啉环,然后酯化得中间体V,反应温度优选30-80℃,反应时间优选8-18h,反应溶剂优选浓硫酸,醋酸,甲醇等。

[0036] 化合物V和化合物VI环合,得系列化合物I.反应温度优选25-60℃,反应时间优选1-2h,反应溶剂优选DMF等。反应中还应加入无机碱或有机碱,如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、三乙胺等。

[0037] 化合物VII通过腈基硼氢化钠还原得到中间体VIII,反应温度优选30-80℃,反应时间优选8-20h,反应溶剂优选甲醇、乙醇、四氢呋喃等。

[0038] 化合物VIII和化合物VI环合,得系列化合物II.反应温度优选25-60℃,反应时间优选1-2h,反应溶剂优选DMF等。反应中还应加入无机碱或有机碱,如氢氧化钠、氢氧化钾、

碳酸钾、碳酸钠、三乙胺等。

[0039] 通式I、II化合物可以采用常见的分离方法进行纯化,如重结晶、柱层析等。

[0040] 本发明也包括这些化合物的水合物、立体异构体、溶剂化物和药学上可接受的盐等。它们具有与通式I或II化合物同样的药理活性。

[0041] 本发明所述的化合物可以添加药学上可接受的载体制成常见的药用制剂,如片剂、胶囊、粉剂、糖浆、液剂、悬浮剂、针剂,可以加入香料、甜味剂、液体或固体填料或稀释剂等常用药用辅料。

[0042] 本发明的优点在于:所用原料、试剂简单易得,反应路线简单,收率高;结构新颖;其体外抗肿瘤活性优于阳性对照Enzalutamide或与其相当;本发明化合物对于DU145细胞无明显抑制作用($IC_{50} > 100 \mu M$),由此也可以说明本发明化合物的细胞毒性小于Enzalutamide($IC_{50} = 46.81 \mu M$,见表1),有望开发成为抗肿瘤药物。

[0043] 本发明的化合物临床所用剂量为0.01mg-1000mg/天,也可根据病情的轻重或剂型的不同偏离此范围。

[0044] 以下是本发明部分化合物的药理学试验及结果:

[0045] (1) 化合物抑制前列腺癌细胞增殖试验:

[0046] 试验目的:观察供试化合物对前列腺癌细胞的增殖抑制作用。DU145是一个AR阴性细胞,化合物对其的增殖抑制作用体现了所设计的化合物对AR阴性细胞的毒性作用,也可以从一个方面验证化合物是否是通过AR起作用。LNCaP细胞是突变的AR阳性细胞,化合物对其的增殖抑制作用可以体现所设计的化合物对突变的AR阳性细胞的抑制作用。

[0047] 试验原理:MTT分析法以活细胞代谢物还原剂MTT(全称为3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐,商品名:噻唑蓝)为基础。MTT为黄色化合物,是一种接受氢离子的染料,可作用于活细胞线粒体中的呼吸链,在琥珀酸脱氢酶和细胞色素C的作用下四氮唑环开裂,生成蓝色的甲瓚结晶,甲瓚结晶的生成量仅与活细胞数目成正比(细胞死亡则琥珀酸脱氢酶消失,不能将MTT还原)。还原生成的甲瓚结晶可在DMSO中溶解,利用酶标仪测定492nm处的光密度OD值,以反映出活细胞数目。

[0048] 试验方法:1) 接种细胞:在含10%FBS的培养液中待细胞长至对数生长期,用胰酶消化并配成单个细胞悬液,分别以每孔 7×1000 个DU145或 1×10000 LNCaP细胞接种到96孔板;2) 给药:37℃,5%CO₂培养24h后,以DMSO溶解待检化合物并以培养液分别将溶解后的化合物稀释至0.1M/L,分别以浓度梯度10nM、100nM、1μM、10μM、100μM给药,并设空白组及溶剂对照组;3) 37℃,5%CO₂继续培养72h;4) 呈色:每孔加MTT溶液(5mg/ml) 20μl,继续孵育4小时,小心吸弃孔内培养上清液。每孔加入150μl DMSO,振荡10分钟,使结晶物充分融解;5) 比色:选择492nm波长,在酶联免疫监测仪上测定各孔光吸收值,记录结果,计算生长抑制率,绘制生长抑制曲线。

[0049] 表1本发明部分化合物对前列腺癌细胞(LNCaP、DU145)增殖抑制试验结果

[0050]

化合物编号	$IC_{50}/\mu M$ (LNCaP)	$IC_{50}/\mu M$ (DU145)
CPU-101	5.32 ± 0.60	143.1 ± 0.89
CPU-102	26.97 ± 0.93	>200
CPU-103	32.60 ± 2.22	67.07 ± 2.66

CPU-104	9.91 ± 3.20	>200
CPU-105	10.44 ± 0.61	>200
CPU-106	23.97 ± 1.22	189.9 ± 0.43
CPU-107	21.71 ± 2.19	78.47 ± 1.10
CPU-108	33.14 ± 0.86	>200
CPU-109	27.77 ± 5.63	>200
CPU-110	46.00 ± 0.46	160.2 ± 1.28
CPU-111	38.40 ± 1.67	>200
CPU-112	35.32 ± 0.93	105.3 ± 0.86
CPU-113	30.87 ± 0.57	113.7 ± 1.10
CPU-201	77.25 ± 3.78	58.07 ± 3.10
CPU-202	29.31 ± 0.46	100.6 ± 0.37
CPU-203	25.87 ± 1.28	174.6 ± 2.15
CPU-204	48.47 ± 0.49	>200
CPU-205	58.29 ± 5.14	>200
CPU-206	54.17 ± 2.20	115.4 ± 1.25
CPU-207	11.21 ± 1.41	>200
CPU-208	67.33 ± 0.57	175.2 ± 0.22
CPU-301	70.73 ± 0.28	>200
CPU-302	44.97 ± 0.47	126.3 ± 2.06
Enzalutamide	12.51 ± 0.36	46.81 ± 0.25

[0051] (2) 化合物对雄激素受体的拮抗作用试验:

[0052] 试验目的: 确证待测化合物是否是通过作用于AR影响其与靶基因雄激素响应元件结合影响转录。通过检测荧光的强度来反应化合物能否抑制雄激素与雄激素受体结合, 与对照组相比, 若实验组荧光强度降低, 说明设计的化合物能与雄激素受体竞争性结合, 导致AR不能二聚体化进入细胞核与靶基因响应原件结合, 从而不能引发后续转录步骤。

[0053] 试验原理: 荧光素酶基因已成为目前运用最广泛的报告基因之一, 荧光素酶(luciferase)可以催化luciferin氧化成oxyluciferin, 此反应是ATP依赖性的, 杂环荧光素首先腺苷化, 然后通过氧化脱羧作用, 产生AMP、CO₂, 并通过激活的荧光素中间产物发射光, 然后通过荧光测定仪器测定luciferin氧化过程中释放的生物荧光量, 经过数据处理计, 算出被测样品中luciferase的含量。

[0054] 试验步骤: 1) pMMTV-Luc, pcDNA3.1-AR和pRL-SV40质粒共转染COS-7细胞(107细胞/10cm板), 37℃, 5%CO₂继续培养24小时; 2) 接种细胞: 用含5%活性炭葡聚糖处理的胎牛血清培养液制成单细胞悬液, 分别以每孔 5×10^4 个COS-7细胞接种到96孔板; 3) 给药: 以DMSO溶解待检化合物并将MDV3100、待测化合物用培养基溶解稀释至0.1M/L, 并以10μM浓度给药, 设置空白组及溶剂对照组。每个浓度设置三个复孔; 4) 37℃, 5%CO₂继续培养72h; 5) 除去96孔板中的培养基。用1×PBS清洗细胞, 并弃去PBS; 6) 裂解细胞: 将1×PLB加入到培养孔中, 每孔20μL, 在室温轻缓晃动培养板15min; 7) 活性检测: 将平衡至室温的LARII加入到培养孔中, 每孔100μL, 轻摇混匀并进行检测, 测量时2秒延迟, 10秒读数; 8) 将平衡至室温的

Stop&Glo®试剂加入到培养孔中,每孔100μL,轻摇混匀检测同上。结果见表2。

[0055] 表2本发明部分化合物对雄激素受体的拮抗作用试验结果

[0056]

化合物编号	抑制率% (10μM)
CPU-101	89.4
CPU-102	58.2
CPU-103	29.0
CPU-104	91.9
CPU-105	68.3
CPU-106	58.4
CPU-107	21.8
CPU-108	23.4
CPU-109	57.1
CPU-110	6.7
CPU-111	13.1
CPU-112	2.1
CPU-202	22.9
CPU-203	37.0
CPU-204	39.3
CPU-207	70.51
CPU-302	55.1
Enzalutamide	86.5

[0057] (3) 化合物对雄激素受体竞争性结合试验:

[0058] 试验目的:确证待测化合物是否能够和雄激素受体特异性结合,以及结合的强度。通过检测荧光偏振值的大小来反应化合物与雄激素受体选择性结合的能力。

[0059] 试验原理:雄激素受体特异性结合实验是在体外条件下,检测雄激素拮抗剂与AR配基结合域选择性结合的能力。在体外条件下,荧光配体与AR配基结合域特异性结合,荧光配体自由度低,荧光偏振值大;当化合物与荧光配体竞争性结合AR配基结合域时,荧光配体被替换下来,荧光配体自由度增加,荧光偏振值减小。通过检测荧光偏振值得变化来计算化合物的IC₅₀值,根据IC₅₀值判断AR拮抗剂与AR特异性结合的亲和力的大小。结果见表3。

[0060] 表3本发明部分化合物对雄激素受体竞争性结合试验结果

[0061]

化合物编号	IC ₅₀ /μM
CPU-104	2.33±0.14
CPU-105	2.98±3.37
CPU-106	4.49±3.03
Enzalutamide	1.35±1.13

[0062] (4) 体内抗肿瘤活性研究

[0063] 实验方法:收集生长旺盛期人前列腺癌细胞,在无菌条件下制备成细胞悬液,接种

于裸小鼠腋下。裸小鼠移植瘤用游标卡尺测量移植瘤直径,待肿瘤生长至一定大小后将动物分组,每组5只。使用测量瘤径的方法,动态观察被试物抗肿瘤的效应。空白对照给予等剂量羟丙基- β -环糊精;化合物组:尾静脉注射,隔天一次,持续21天。21天后处死荷瘤裸鼠,并分离瘤块称重。所得数据进行统计学处理(t检验),计算抑瘤率。同时,对最终剥离的瘤块拍照保存图片。

[0064] 表4本发明部分化合物的LNCaP移植瘤的生长抑制率

[0065]

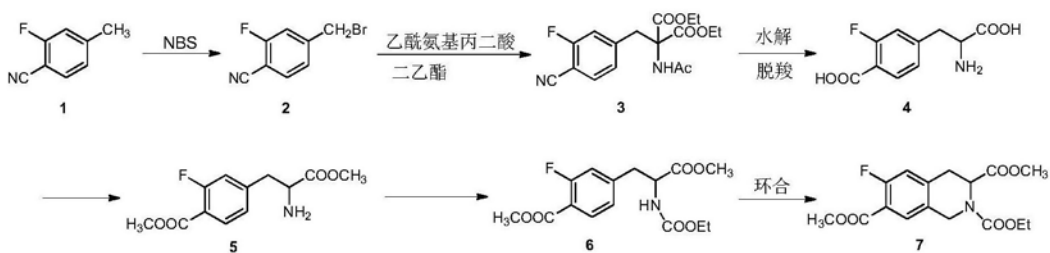
组别	剂量（静脉注射） （毫克/千克）	抑制率（%）
空白对照	0	0.00
CPU-104	15	56.43
CPU-104	30	65.29
CPU-104	40	75.43
Enzalutamide	30	71.58

[0066] 由表4可见,本发明的代表性化合物CPU-104对小鼠移植瘤LNCaP具有很好的抑制作用,与Enzalutamide具有相当的抑制活性。

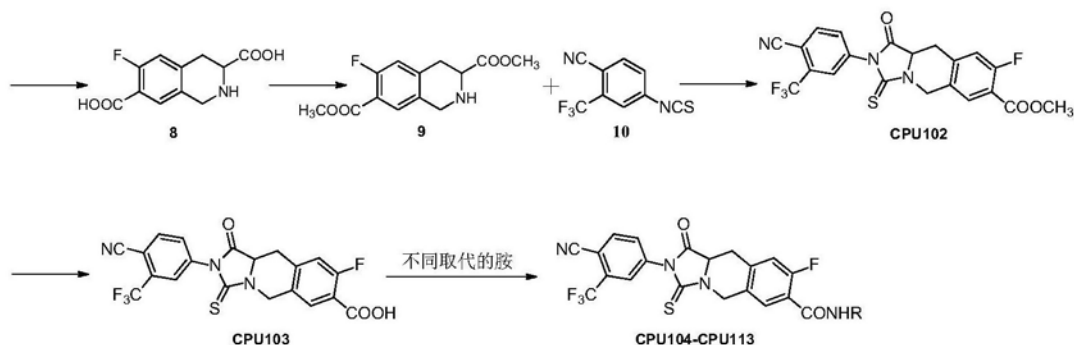
具体实施方式

[0067] 实施例1

[0068] 通式I化合物的合成(CPU102-CPU113)。



[0069]



[0070] 4-腈基-3-氟溴苣 (2) 的制备

[0071] 3-氟-4-腈基甲苯1 (10g, 74.07mmol)溶于氯仿200mL, 加入BPO 1g, 搅拌溶解, 分批加入NBS (19.77g, 11.11mmol), 回流12h, 降温, 反应液用饱和碳酸氢钠水溶液分3次洗, 适量水洗3次, 适量饱和食盐水洗3次, 减压蒸除溶剂, 柱层析得淡黄色液体14.00g, 收率88.79%。HRMS (ESI): m/z , calcd for C_8H_5BrFN 213.9678 (M+H)⁺, found 213.9667。

[0072] 2-(3-氟-4-氰基苄基)-2-乙酰氨基丙二酸二乙酯(3)的制备

[0073] 250mL三颈瓶中加入乙醇100mL,分批加入金属钠(0.76g,33.16mmol),常温搅拌至全部溶解。加入乙酰氨基丙二酸二乙酯(6.54g,30.15mmol),搅拌溶解,加入中间体2(6.42g,30.15mmol),加热至回流,反应18h,反应液冷却至室温,倒入400mL冰水中,静置析出白色固体,抽滤,烘干得白色固体7.50g,收率71.05%。HRMS (ESI): m/z ,calcd for $C_{17}H_{19}N_2O_5$ 350.1321 (M+H)⁺,found 350.1423。

[0074] 2-氟-4-(2-氨基-2-甲酰乙基)苯甲酸(4)的制备

[0075] 中间体3(7.50g,21.43mmol)溶于浓盐酸80mL中,加热至回流,出现白色浑浊,保温搅拌15h,停止反应。冷却降温,抽滤,干燥,得白色固体4.21g,收率86.53%。HRMS (ESI): m/z ,calcd for $C_{10}H_{10}NO_4$ 228.0603 (M+H)⁺,found 228.0606。

[0076] 3-(3-氟-4-甲氧甲酰基苯基)-2-氨基丙酸甲酯(5)的制备

[0077] 中间体4(10g,44.05mmol)溶于甲醇100mL中,冰盐浴降温至0℃以下,缓慢滴加SOCl₂(10.48g,88.10mmol),滴加完后保温30min,加热至回流,反应8h,TLC检测反应完全。降温,析出固体,抽率,干燥得白色固体8.50g,收率75.66%。HRMS (ESI): m/z ,calcd for $C_{12}H_{14}NO_4$ 256.0917 (M+H)⁺,found 256.0914。

[0078] N-乙氧甲酰基-3-(3-氟-4-甲氧甲酰基苯基)-2-氨基丙酸甲酯(6)的制备

[0079] 中间体5(4g,15.69mmol)溶于CH₂Cl₂ 40mL中,通入N₂保护,冰水浴降温至0℃,加入吡啶(4.96g,62.74mmol),维持温度在0-5℃,缓慢滴加氯甲酸乙酯(1.70g,15.69mmol),滴加完后升至室温反应4.5h,TLC检测反应完全。减压蒸除溶剂,加入100mL水,50mL乙酸乙酯分3次萃取,合并有机层,50mL饱和氯化钠分3次洗涤,有机层用无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压蒸干,得3.08g白色固体,收率60.12%。HRMS (ESI): m/z ,calcd for $C_{15}H_{18}NO_6$ 328.1119 (M+H)⁺,found 328.1123。

[0080] N-乙氧甲酰基-3,7-二甲氧甲酰基-6-氟四氢异喹啉(7)的制备

[0081] 中间体6(3.83g,11.71mmol)加入到CH₃COOH 12mL、浓H₂SO₄ 4mL的混酸中,搅拌溶解。加入多聚甲醛(4.20g,58.56mmol),室温搅拌5h,TLC检测反应完全,停止反应,加40mL水稀释,30mL乙酸乙酯分3次萃取,合并有机层,30mL饱和氯化钠分3次洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压蒸干,得白色固体产物3.66g,收率92.16%。HRMS (ESI): m/z ,calcd for $C_{16}H_{18}NO_6$ 340.1118 (M+H)⁺,found 340.1113。

[0082] 6-氟-3,7-二甲酸四氢异喹啉(8)的制备

[0083] 中间体7(5.00g,14.74mmol)溶于浓HCl 50mL中,加热至回流,搅拌18h。冷却降温,析出固体,抽滤,干燥得白色固体2.65g,收率75.23%。HRMS (ESI): m/z ,calcd for $C_{11}H_{10}NO_4$ 240.0709 (M+H)⁺,found 240.0706。

[0084] 7-甲氧甲酰基-6-氟四氢异喹啉-3-甲酸甲酯(9)的制备

[0085] 中间体8(4.22g,17.65mmol)溶于甲醇50mL中,冰盐浴降温至0℃以下,缓慢滴加SOCl₂(4.20g,35.30mmol),滴加完后保温30min,加热至回流,反应8h,TLC检测反应完全。减压蒸除部分溶剂,析出固体,抽率,干燥得白色固体3.71g,收率78.73%。HRMS (ESI): m/z ,calcd for $C_{13}H_{14}NO_4$ 268.0917 (M+H)⁺,found 268.0918。

[0086] 化合物CPU102的制备

[0087] 中间体10(0.23g,1.00mmol)溶于DMF 10mL中,加入三乙胺(0.5g,0.80mmol),加入中间体9(0.27g,1.00mmol),室温搅拌2min,TLC检测反应完全,倒入30mL冰水中,20mL乙酸

乙酯分3次萃取,合并有机层,用40mL饱和食盐水分3次洗,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸除溶剂,柱层析得0.32g,收率69.11%。m.p. 220-225℃; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.22 (s, 1H, Ar-H), 8.01 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.42 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 5.43 (s, 1H, -CH-), 4.78 (m, 2H, -CH₂-), 3.88 (s, 3H, -CH₃), 3.40 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H, -CH₂-), 3.34 (s, 1H, -CH₂-) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 172.7, 171.4, 165.9, 158.5, 142.0, 139.9, 134.7, 132.7, 130.5, 129.6, 119.6, 118.1, 115.8, 115.7, 115.6, 114.4, 105.0, 72.5, 53.8, 51.5, 28.1 ppm; HRMS (ESI): m/z , calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 464.0616 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, found 464.0671; IR (KBr): 3409, 2957, 1777, 1628, 1444, 1310, 1268, 1147, 854, 558 cm^{-1} .

[0088] 实施例2

[0089] 化合物CPU103的制备

[0090] 将CPU102 (0.20g, 0.43mmol) 溶于四氢呋喃5mL和1N氢氧化钠水溶液5mL中, 常温搅拌50min, TLC检测反应完, 减压蒸掉有机溶剂, 1N HCl调至pH=6, 析出固体, 静置析晶, 抽滤, 柱层析得0.15g黄色固体, 收率76.53%。m.p. 160-162℃; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 13.26 (s, 1H, -COOH), 8.13 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.91 (m, 1H, Ar-H), 7.71 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.56 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.35 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 5.46 (d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H, -CH-), 4.75-4.84 (m, 2H, -CH₂-), 3.50-3.64 (m, 2H, -CH₂-) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 172.7, 171.1, 165.1, 158.9, 142.9, 139.9, 134.7, 132.7, 130.9, 129.6, 119.6, 118.1, 115.8, 115.7, 115.7, 114.4, 105.0, 72.5, 53.8, 28.1 ppm; HRMS (ESI): m/z , calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 450.0456 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, found 450.0530; IR (KBr): 3413, 2235, 1718, 1627, 1443, 1313, 1253, 1140, 804, 558 cm^{-1} .

[0091] 实施例3

[0092] 化合物CPU104的制备

[0093] 将CPU103 (0.10g, 0.22mmol) 溶于二氯甲烷10mL中, 冰浴, 加入DMTMM (0.09g, 0.33mmol), 搅拌30min, 加入三乙胺 (0.09g, 0.88mmol), 30% 甲胺醇溶液 (0.03g, 0.33mmol), 室温搅拌3h, TLC检测反应完, 减压蒸干溶剂, 加入1N HCl 20mL, 30mL乙酸乙酯分3次萃取, 合并有机层, 30mL饱和碳酸氢钠分3次洗涤, 30mL饱和食盐水分3次洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液柱层析, 得0.08g黄色固体, 收率80.00%。m.p. 329-333℃; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.32 (s, 1H, -NH-), 8.22 (s, 1H, Ar-H), 8.02 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.65 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.33 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 5.39 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, -CH-), 4.76 (m, $J=7.5\text{Hz}$, 2H, -CH₂-), 3.28 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H, -CH₂-), 1.12 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H, -CH₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 172.7, 171.4, 167.8, 156.1, 141.1, 139.9, 134.7, 132.7, 129.8, 128.1, 122.1, 119.6, 118.1, 115.8, 115.7, 114.6, 105.0, 72.5, 53.4, 28.1, 26.7 ppm; HRMS (ESI): m/z , calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 463.0854 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, found 463.0759; IR (KBr): 3446, 2963, 1748, 1649, 1487, 1310, 1254, 1140, 856, 561 cm^{-1} .

[0094] 实施例4

[0095] 化合物CPU105的制备

[0096] 用乙胺醇溶液代替甲胺醇溶液, 以与化合物CPU104相同的方法合成化合物

CPU105, 收率76.41%。m.p. 215–218°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (s, 1H, Ar-H), 8.41 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.33 (s, 1H, -NH-), 8.06 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.95 (s, 1H, Ar-H), 7.82 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 5.39 (s, 1H, -CH-), 5.32 (s, 2H, -CH₂-), 3.34 (s, 2H, -CH₂-), 3.29 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H, -CH₂-), 1.15 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H, -CH₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 172.7, 171.4, 167.5, 156.1, 141.1, 139.9, 134.7, 132.7, 129.8, 128.1, 122.1, 119.6, 118.1, 115.8, 115.7, 114.6, 105.0, 72.5, 53.4, 34.6, 28.1, 15.0 ppm; HRMS (ESI): m/z , calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 477.0930 (M+H)⁺, found 477.1002; IR (KBr): 3403, 2975, 1766, 1659, 1485, 1312, 1251, 1141, 849, 558 cm⁻¹.

[0097] 实施例5

[0098] 化合物CPU106的制备

[0099] 用正丙胺代替甲胺醇溶液, 以与化合物CPU104相同的方法合成化合物CPU106, 收率74.77%。m.p. 279–281°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.41 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.21 (s, 1H, Ar-H), 8.05 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.69 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.65 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.51 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.09 (s, 1H, -NH-), 5.26 (s, 2H, -CH₂-), 4.04 (q, $J=6.0\text{Hz}$, 1H, -CH-), 3.21 (q, 2H, -CH₂-), 1.53 (q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H, -CH₂-), 1.20 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H, -CH₂-), 0.91 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H, -CH₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 172.7, 171.4, 167.5, 156.1, 141.1, 139.9, 134.7, 132.7, 129.8, 128.1, 122.1, 119.6, 118.1, 115.8, 115.7, 114.6, 105.0, 72.5, 53.4, 41.5, 28.1, 23.1, 11.2 ppm; HRMS (ESI): m/z , calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 491.1087 (M+H)⁺, found 491.1160; IR (KBr): 3415, 2964, 1743, 1617, 1440, 1313, 1259, 1159, 820, 558 cm⁻¹.

[0100] 实施例6

[0101] 化合物CPU107的制备

[0102] 用异丙胺代替甲胺醇溶液, 以与化合物CPU104相同的方法合成化合物CPU107, 收率74.77%。m.p. 240–243°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.41 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.21 (s, 1H, -NH-), 8.05 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.69 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.51 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.09 (s, 1H, Ar-H), 5.26 (s, 2H, -CH₂-), 4.04 (q, $J=6.0\text{Hz}$, 1H, -CH-), 3.21 (q, 2H, -CH₂-), 1.26 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H, -CH₃), 1.20 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H, -CH₃), 0.87 (m, 1H, -CH-) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 172.7, 171.4, 167.2, 156.1, 141.1, 139.9, 134.7, 132.7, 129.8, 128.1, 122.1, 119.6, 118.1, 115.8, 115.7, 114.6, 105.0, 72.5, 53.4, 45.2, 28.1, 23.2, 23.2 ppm; HRMS (ESI): m/z , calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 489.1098 (M-H)⁻, found 489.1008; IR (KBr): 3466, 2971, 1744, 1656, 1434, 1314, 1252, 1126, 897, 558 cm⁻¹.

[0103] 实施例7

[0104] 化合物CPU108的制备

[0105] 用环丙胺代替甲胺醇溶液, 以与化合物CPU104相同的方法合成化合物CPU108, 收率74.77%。m.p. 279–282°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (s, 1H, Ar-H), 8.41 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.33 (s, 1H, -NH-), 8.06 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.95 (s, 1H, Ar-H), 7.82 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.64–7.72 (m, 1H, Ar-H), 7.16 (s, 1H, -CH-), 5.32 (s, 2H, -CH₂-), 3.34 (s, 2H, -CH₂-), 3.29 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H, -CH₂-), 1.15 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H, -CH-), 1.24–1.48 (m, 2H, -CH₂-), 0.93 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H, -CH₂-) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 172.7, 171.4,

167.2, 156.1, 141.1, 139.9, 134.7, 132.7, 129.8, 128.1, 122.1, 119.6, 118.1, 115.8, 115.7, 114.6, 105.0, 72.5, 53.4, 28.1, 26.7, 6.6, 6.6 ppm; HRMS (ESI) : m/z, calcd for $C_{23}H_{16}F_4N_4O_2S$ 489.1254 (M+H)⁺, found 489.1076; IR (KBr) : 3288, 3070, 1744, 1660, 1434, 1313, 1253, 1127, 818, 558 cm⁻¹.

[0106] 实施例8

[0107] 化合物CPU109的制备

[0108] 用正丁胺代替甲胺醇溶液, 以与化合物CPU104相同的方法合成化合物CPU109, 收率74.77%。m.p. 178–183 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.51 (s, 1H, Ar-H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 8.33 (s, 1H, -NH-), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.95 (s, 1H, Ar-H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.64–7.72 (m, 1H, Ar-H), 7.16 (s, 1H, -CH-), 5.32 (s, 2H, -CH₂-), 3.34 (s, 2H, -CH₂-), 3.29 (d, J = 4.8 Hz, 2H, -CH₂-), 1.15 (q, J = 6.9 Hz, 2H, -CH₂-), 1.24–1.48 (m, 2H, -CH₂-), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H, -CH₃) ppm; ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ 172.7, 171.4, 167.5, 156.1, 141.1, 139.9, 134.7, 132.7, 129.8, 128.1, 122.1, 119.6, 118.1, 115.8, 115.7, 114.6, 105.0, 72.5, 53.4, 39.4, 32.2, 28.1, 19.8, 13.8 ppm; HRMS (ESI) : m/z, calcd for $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2S$ 505.1254 (M+H)⁺, found 505.1320; IR (KBr) : 3415, 2361, 1711, 1654, 1444, 1311, 1269, 1148, 1053, 617 cm⁻¹.

[0109] 实施例9

[0110] 化合物CPU110的制备

[0111] 用异丁胺代替甲胺醇溶液, 以与化合物CPU104相同的方法合成化合物CPU110, 收率74.77%。m.p. 136–140 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 8.33 (s, 1H, -NH-), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.95 (s, 1H, Ar-H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.25 (m, 1H, Ar-H), 5.53 (s, 1H, -CH-), 4.77 (s, 1H, -CH₂-), 3.53 (s, 1H, -CH₂-), 3.09 (d, J = 4.8 Hz, 2H, -CH₂-), 2.25 (q, J = 6.9 Hz, 2H, -CH₂-), 1.01 (m, 1H, -CH-), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H, -CH₃), 0.76 (t, J = 7.2 Hz, 3H, -CH₃) ppm; ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ 172.7, 171.4, 167.5, 156.1, 141.1, 139.9, 134.7, 132.7, 129.8, 128.1, 122.1, 119.6, 118.1, 115.8, 115.7, 114.6, 105.0, 72.5, 53.4, 47.5, 28.6, 28.1, 20.3, 20.3 ppm; HRMS (ESI) : m/z, calcd for $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2S$ 503.1118 (M-H)⁻, found 503.1158; IR (KBr) : 3376, 2961, 1751, 1659, 1453, 1314, 1272, 1137, 679, 558 cm⁻¹.

[0112] 实施例10

[0113] 化合物CPU111的制备

[0114] 用环己胺代替甲胺醇溶液, 以与化合物CPU104相同的方法合成化合物CPU111, 收率74.77%。m.p. 230–236 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.51 (s, 1H, Ar-H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 8.33 (s, 1H, -NH-), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.95 (s, 1H, Ar-H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.64–7.72 (m, 1H, Ar-H), 7.16 (s, 1H, -CH-), 5.32 (s, 2H, -CH₂-), 3.34 (s, 2H, -CH₂-), 3.29 (d, J = 4.8 Hz, 2H, -CH₂-), 1.15 (q, J = 6.9 Hz, 1H, -CH-), 1.24–1.48 (m, 2H, -CH₂-), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H, -CH₂-) ppm; ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ 172.7, 171.4, 167.2, 156.1, 141.1, 139.9, 134.7, 132.7, 129.8, 128.1, 122.1, 119.6, 118.1, 115.8, 115.7, 114.6, 105.0, 72.5, 53.4, 51.6, 32.3, 32.3, 28.1, 25.7, 24.8, 24.8 ppm; HRMS (ESI) : m/z, calcd for $C_{26}H_{22}F_4N_4O_2S$ 531.1432 (M+H)⁺, found 531.1457; IR (KBr) : 3414, 2930,

1750, 1633, 1426, 1316, 1258, 1129, 802, 558 cm^{-1} .

[0115] 实施例11

[0116] 化合物CPU112的制备

[0117] 用乙醇胺代替甲胺醇溶液, 以与化合物CPU104相同的方法合成化合物CPU112, 收率74.77%。m.p. 225–230 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 8.51 (s, 1H, Ar-H), 8.41 (d, J=8.4Hz, 1H, Ar-H), 8.33 (s, 1H, -NH-), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H, Ar-H), 7.95 (s, 1H, Ar-H), 7.82 (d, J=7.5Hz, 1H, Ar-H), 7.64–7.72 (m, 1H, Ar-H), 5.38 (s, 1H, -CH-), 4.75 (s, 2H, -CH₂-), 3.51 (m, 2H, -CH₂-), 3.39 (d, J=4.8Hz, 2H, -CH₂-), 3.32 (m, 2H, -CH₂-), 1.99 (s, 1H, -OH) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO-d_6): δ 172.7, 171.4, 167.5, 156.1, 141.1, 139.9, 134.7, 132.7, 129.8, 128.1, 122.1, 119.6, 118.1, 115.8, 115.7, 114.6, 105.0, 72.5, 61.0, 53.4, 42.1, 28.1 ppm; HRMS (ESI): m/z, calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 493.0954 (M+H)⁺, found 493.0957; IR (KBr): 3481, 2386, 1769, 1670, 1492, 1310, 1261, 1149, 646, 559 cm^{-1} .

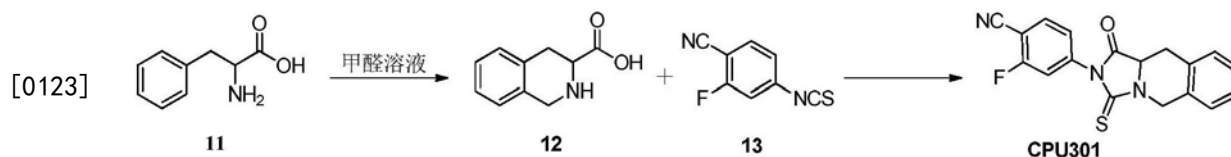
[0118] 实施例12

[0119] 化合物CPU113的制备

[0120] 用异丙醇胺代替甲胺醇溶液, 以与化合物CPU104相同的方法合成化合物CPU113, 收率74.77%。m.p. 264–268 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 8.39 (d, J=8.4Hz, 1H, Ar-H), 8.21 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H), 8.02 (s, 1H, -NH-), 7.69 (d, J=8.4Hz, 1H, Ar-H), 7.33 (s, 1H, Ar-H), 5.39 (s, 1H, -CH-), 4.78 (s, 2H, -CH₂-), 4.68 (s, 1H, -CH₂-), 3.80 (d, J=4.8Hz, 1H, -CH₂-), 3.38 (s, 1H, -CH-), 3.29 (s, 1H, -OH), 3.21 (t, 2H, -CH₂-), 1.09 (d, 3H, J=8.4Hz, -CH₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO-d_6): δ 172.7, 171.4, 167.5, 156.1, 141.1, 139.9, 134.7, 132.7, 129.8, 128.1, 122.1, 119.6, 118.1, 115.8, 115.7, 114.6, 105.0, 72.5, 68.2, 53.4, 51.2, 28.1, 21.1 ppm; HRMS (ESI): m/z, calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 507.1134 (M+H)⁺, found 507.1106; IR (KBr): 3445, 2964, 1747, 1661, 1487, 1312, 1259, 1138, 802, 559 cm^{-1} .

[0121] 实施例13

[0122] 化合物CPU301的制备



[0124] 四氢异喹啉-3-甲酸盐(12)的制备

[0125] 将苯丙氨酸(16.50g, 0.1mol)溶于浓盐酸150mL中, 加入40%甲醛水溶液(70mL, 1mol), 加热回流至固体完全溶解, 回流6h, 过滤, 水洗干燥得白色固体8.53g, 收率48.19%。m.p. 247 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 10.07 (s, 1H, -COOH), 7.27 (s, 4H, Ar-H), 4.43–4.40 (m, 2H, -CH₂-), 3.81 (s, 1H, -CH-), 3.45–3.10 (m, 2H, -CH₂-); HRMS (ESI): m/z, calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ 178.1276 (M+H)⁺, found 178.1230.

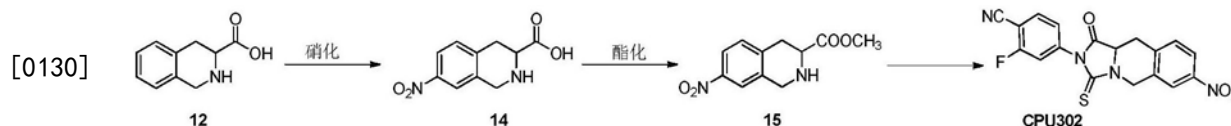
[0126] 化合物(CPU301)的制备

[0127] 将中间体13(0.18g, 1.00mmol)溶于DMF 10mL中, 加入三乙胺(0.5g, 0.80mmol), 中间体12(0.18g, 1.00mmol), 室温搅拌2min, TLC检测反应完全, 倒入30mL冰水中, 20mL乙酸乙酯分3次萃取, 合并有机层, 用40mL饱和食盐水分3次洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸除溶

剂,柱层析得0.19g,收率56.38%。m.p. 210-214℃; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.38 (s, 1H, Ar-H), 8.15 (d, J=8.04Hz, 1H, Ar-H), 8.12 (d, J=3.6Hz, 1H, Ar-H), 7.74 (m, 1H, Ar-H), 7.65 (d, J=8.46Hz, 1H, Ar-H), 7.55 (m, 1H, Ar-H), 5.49 (t, J=18.66Hz, 1H, -CH $_2$ -), 4.83 (dd, J=5.43Hz, 1H, -CH $_2$ -), 3.47 (t, J=2.97Hz, 1H, -CH-) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 172.7, 171.4, 160.8, 141.2, 134.0, 130.4, 128.6, 127.5, 126.9, 126.3, 125.7, 121.3, 110.8, 108.1, 108.0, 72.5, 53.8, 28.1ppm; HRMS (ESI): m/z, calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{OS}$ 338.0097 (M+H) $^+$, found 338.0085; IR (KBr): 3125, 2231, 1752, 1617, 1525, 1400, 1347, 1069, 860, 515 cm^{-1} .

[0128] 实施例14

[0129] 化合物CPU302的制备



[0131] 7-硝基四氢异喹啉-3-羧酸盐 (14) 的制备

[0132] 100mL三颈瓶中倾入浓硫酸12.5mL,降温至-10℃,分批加入四氢异喹啉-3-羧酸12 (2.5g, 14.11mmol),保持温度在-10℃以下,同时将硝酸钾(1.48g, 14.74mmol)溶于浓硫酸5mL中,冷藏保存。待12的浓硫酸溶液搅拌均匀后,缓缓滴入硝酸钾的浓硫酸溶液,时长要求在1.5h以上,反应温度保持-10℃以下。待滴加完毕后,升至室温搅拌1h,然后将反应液倾至100mL冰水中,氨水调节pH至中性,抽滤,水洗滤饼,得到黄色固体1.41g,收率45.13%; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, D_2O): δ 8.35 (d, 1H, Ar-H), 8.17 (dd, 1H, Ar-H), 7.63 (d, 1H, Ar-H), 4.61-4.32 (m, 3H), 3.62-3.21 (m, 2H) ppm; HRMS (ESI): m/z, calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ 223.0698 (M+H) $^+$, found 223.0667.

[0133] 7-硝基四氢异喹啉-3-羧酸甲酯盐 (15) 的制备

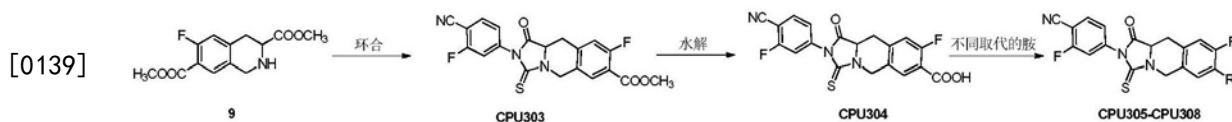
[0134] 将中间体14 (1.00g, 4.48mmol)溶于甲醇30mL中,冰盐浴降温至-10℃以下,滴加氯化亚砷(1.07g, 8.96mmol),同温搅拌30min,然后升温使反应液回流反应14h,降温,减压蒸除部分溶剂,析出固体,抽滤,干燥得到黄色固体0.52g,收率48.72%。(产物直接进行下步反应) HRMS (ESI): m/z, calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ 237.0819 (M+H) $^+$, found 237.0821.

[0135] 化合物CPU302的制备

[0136] 中间体13 (0.18g, 1.00mmol)溶于DMF 10mL中,加入三乙胺(0.5g, 0.80mmol),中间体15 (0.24g, 1.00mmol),室温搅拌2min, TLC检测反应完全,倒入30mL冰水中,20mL乙酸乙酯分3次萃取,合并有机层,用40mL饱和食盐水分3次洗,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸除溶剂,柱层析得0.27g,收率70.68%。m.p. 212-214℃; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.15 (d, J=8.04Hz, 1H, Ar-H), 8.12 (d, J=3.6Hz, 1H, Ar-H), 7.74 (m, 1H, Ar-H), 7.65 (d, J=8.46Hz, 1H, Ar-H), 7.55 (m, 1H, Ar-H), 5.38 (d, J=18.66Hz, 1H, -CH-), 4.75 (m, 2H, -CH $_2$ -), 3.30 (t, J=2.97Hz, 2H, -CH $_2$ -) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 172.7, 171.4, 160.8, 150.4, 141.2, 136.5, 135.0, 134.0, 129.8, 122.1, 121.7, 121.3, 110.8, 108.1, 108.0, 72.5, 52.8, 28.1ppm; HRMS (ESI): m/z, calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ 383.0678 (M+H) $^+$, found 383.0545; IR (KBr): 3123, 1750, 1615, 1434, 1400, 1310, 1280, 1158, 765 cm^{-1} .

[0137] 实施例15

[0138] 化合物CPU303的制备



中间体13 (0.18g, 1.00mmol) 溶于DMF 10mL中, 加入三乙胺 (0.5g, 0.80mmol), 中间体9 (0.28g, 1.00mmol), 室温搅拌2min, TLC检测反应完全, 倒入30mL冰水中, 20mL乙酸乙酯分3次萃取, 合并有机层, 用40mL饱和食盐水分3次洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得0.29g, 收率70.22%。m.p. 228-230℃; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.14 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.95 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.71 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.56 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.41 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 5.41 (m, 1H, -CH-), 4.78 (m, 2H, -CH₂-), 3.87 (s, 3H, -CH₃), 3.37 (q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H, -CH₂-) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 172.7, 171.4, 165.9, 160.8, 158.5, 142.0, 141.2, 134.0, 30.5, 129.6, 121.3, 115.6, 114.4, 110.8, 108.1, 108.0, 72.5, 53.8, 51.5, 28.1 ppm; HRMS (ESI): m/z , calcd for C₂₀H₁₃F₂N₃O₃S 414.0747 (M+H)⁺, found 414.0713; IR (KBr): 3482, 2236, 1662, 1444, 1367, 1200, 1140, 890, 558 cm⁻¹.

[0140] 实施例16

[0141] 化合物CPU304的制备

[0142] 将CPU303 (0.20g, 0.48mmol) 溶于四氢呋喃5mL和1N氢氧化钠水溶液5mL中, 室温搅拌50min, TLC检测反应完, 减压蒸掉有机溶剂, 1N HCl调至pH=6, 析出固体, 静置析晶, 抽滤, 柱层析得0.15g黄色固体, 收率77.72%。m.p. 246-248℃; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 13.26 (s, 1H, -COOH), 8.13 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.91 (m, 1H, Ar-H), 7.71 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.56 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.35 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 5.46 (d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H, -CH-), 4.84-4.75 (m, 2H, -CH₂-), 3.64-3.50 (m, 2H, -CH₂-) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 172.7, 171.4, 165.1, 160.8, 158.9, 142.9, 141.2, 134.0, 130.9, 129.6, 121.3, 115.7, 114.4, 110.8, 108.1, 108.0, 72.5, 53.8, 28.1 ppm; HRMS (ESI): m/z , calcd for C₁₉H₁₁F₂N₃O₃S 400.5090 (M+H)⁺, found 400.0489; IR (KBr): 3531, 2234, 1760, 1628, 1449, 1376, 1251, 1139, 896, 558 cm⁻¹.

[0143] 实施例17

[0144] 化合物CPU305的制备

[0145] 将CPU304 (0.10g, 0.25mmol) 溶于二氯甲烷15mL中, 冰浴, 加入DMTMM (0.04g, 0.37mmol), 搅拌30min, 加入三乙胺 (0.13g, 1.25mmol), 甲胺醇溶液 (0.05g, 0.49mmol), 室温搅拌3h, TLC检测反应完, 减压蒸干溶剂, 加入1N HCl 20mL, 30mL乙酸乙酯分3次萃取, 合并有机层, 30mL饱和碳酸氢钠分3次洗涤, 30mL饱和食盐水分3次洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液柱层析, 得0.08g黄色固体, 收率78.77%。m.p. 306-309℃; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.25 (s, 1H, -NH-), 8.13 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.69 (m, 2H, Ar-H), 7.55 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.32 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 5.33 (d, 1H, -CH-), 4.75 (m, 2H, -CH₂-), 3.33 (s, 2H, -CH₂-), 2.77 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 3H, -CH₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 172.7, 171.4, 167.8, 160.8, 156.1, 141.2, 141.1, 134.0, 129.8, 128.1, 122.1, 121.3, 114.6, 110.8, 108.1, 108.0, 72.5, 53.4, 28.1, 26.7 ppm; HRMS (ESI): m/z , calcd for C₂₀H₁₄F₂N₄O₂S 413.0811 (M+H)⁺, found 413.0884; IR (KBr): 3424, 2244, 1748, 1620, 1450, 1380, 1247, 1168, 819, 512 cm⁻¹.

[0146] 实施例18

[0147] 化合物CPU306的制备

[0148] 用乙醇胺溶液代替甲胺醇溶液, 以与化合物CPU305相同的方法合成化合物CPU306, 收率79.73%。m.p. 274-276°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (s, 1H, Ar-H), 8.41 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.33 (s, 1H, -NH-), 8.06 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.95 (s, 1H, Ar-H), 7.82 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.64-7.72 (m, 1H, Ar-H), 5.38 (d, 1H, -CH-), 4.75 (s, 2H, -CH₂-), 3.99 (m, 1H, -CH₂-), 3.27 (m, 2H, -CH₂-), 1.24 (m, 1H, -CH₂-), 1.13 (d, 3H, $J=8.4\text{Hz}$, -CH₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 172.7, 171.4, 167.5, 160.8, 156.1, 141.2, 141.1, 134.0, 129.8, 128.1, 122.1, 121.3, 114.6, 110.8, 108.1, 108.0, 72.5, 53.4, 28.1, 34.6, 15.0 ppm; HRMS (ESI): m/z , calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 427.0966 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, found 427.1038; IR (KBr): 3412, 2244, 1751, 1617, 1448, 1377, 1308, 1253, 826, 612 cm^{-1} .

[0149] 实施例19

[0150] 化合物CPU307的制备

[0151] 用乙醇胺代替甲胺醇溶液, 以与化合物CPU305相同的方法合成化合物CPU307, 收率74.97%。m.p. 208-210°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.23 (s, 1H, -NH-), 8.12 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.73 (m, 2H, Ar-H), 7.55 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.32 (s, 1H, Ar-H), 5.37 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H, -CH-), 4.77 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H, -CH₂-), 4.66 (s, 1H, -OH), 3.50 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H, -CH₂-), 3.36 (m, 4H, -CH₂-) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 172.7, 171.4, 167.5, 160.8, 156.1, 141.2, 141.1, 134.0, 129.8, 128.1, 122.1, 121.3, 114.6, 110.8, 108.1, 108.0, 72.5, 61.0, 53.4, 42.1, 28.1 ppm; HRMS (ESI): m/z , calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 443.0911 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, found 443.0984; IR (KBr): 3408, 2243, 1751, 1617, 1448, 1377, 1254, 1164, 825, 611 cm^{-1} .

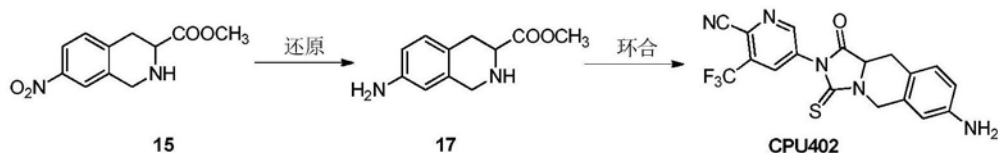
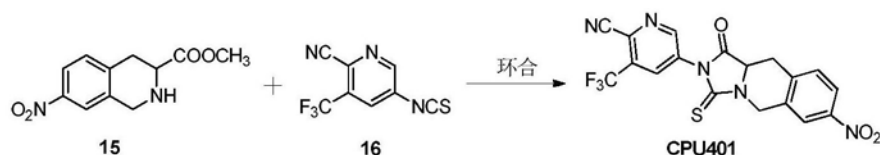
[0152] 实施例20

[0153] 化合物CPU308的制备

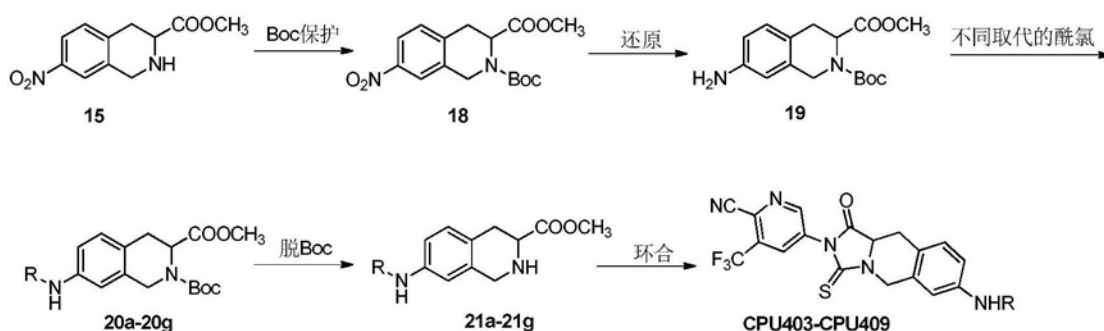
[0154] 用异丙醇胺代替甲胺醇溶液, 以与化合物CPU305相同的方法合成化合物CPU308, 收率75.89%。m.p. 230-234°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (s, 1H, Ar-H), 8.41 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.33 (s, 1H, -NH-), 8.06 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.95 (s, 1H, Ar-H), 7.82 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.64-7.72 (m, 1H, Ar-H), 5.38 (s, 1H, -CH-), 4.75 (s, 2H, -CH₂-), 4.66 (s, 1H, -OH), 3.78 (m, 2H, -CH₂-), 3.36 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H, -CH-), 3.31 (m, 2H, -CH₂-), 1.08 (d, 3H, $J=8.4\text{Hz}$, -CH₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 172.7, 171.4, 167.5, 160.8, 156.1, 141.2, 141.1, 134.0, 129.8, 128.1, 122.1, 121.3, 114.6, 110.8, 108.1, 108.0, 72.5, 68.2, 53.4, 51.2, 28.1, 21.1 ppm; HRMS (ESI): m/z , calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 457.1067 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, found 457.1140; IR (KBr): 3448, 2236, 1769, 1615, 1445, 1311, 1249, 1164, 1089, 805, 512 cm^{-1} .

[0155] 实施例21

[0156] 通式Ia化合物的合成 (CPU401-CPU409)



[0157]



[0158] 7-氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸甲酯盐酸盐 (17) 的制备

[0159] 将7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸甲酯盐酸盐 (0.10g, 0.37mmol) 溶于10mL 甲醇中, 加入Pd/C, 室温反应10min, 抽滤除去钯碳, 滤液旋除溶剂得到棕褐色固体0.07g, 产率80.0%。m.p. 236℃; HRMS (ESI): m/z , calcd for $C_{11}H_{14}N_2O_2$ 207.1128 (M+H)⁺, found 207.1129. ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 3.52-3.01 (m, 2H), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 4.51-4.22 (m, 3H), 7.43-7.10 (m, 3H)。

[0160] N-叔丁氧羰基-7-硝基四氢异喹啉-3-羧酸甲酯盐酸盐 (18) 的制备

[0161] 7-硝基四氢异喹啉-3-羧酸甲酯盐酸盐 (7.01g, 0.03mol) 溶于100mL二氯甲烷中, 冰浴至0℃, 加入 (3.00g, 0.03mol) 三乙胺, 滴加 (13.08g, 0.06mmol) (Boc)₂O, 冒大量气泡, 常温下反应3h后TLC检测反应完, 减压蒸干, 柱层析得5.60g黄色油状物, 收率为55.6%。HRMS (ESI): m/z , calcd for $C_{16}H_{20}N_2O_6$ 337.1394 (M+H)⁺, found 337.1396。

[0162] N-叔丁氧羰基-7-氨基四氢异喹啉-3-羧酸甲酯盐酸盐 (19) 的制备

[0163] 将N-叔丁氧羰基7-硝基四氢异喹啉-3-羧酸甲酯盐酸盐 (5.60g, 16.67mmol) 溶于56mL甲醇中, 加入0.56g Pd/C, 常温常压通入氢气, 反应6h, TLC检测反应完全, 抽滤, 滤液减压蒸干, 得4.51g类白色固体, 收率88.4%。HRMS (ESI): m/z , calcd for $C_{16}H_{22}N_2O_4$ 307.1652 (M+H)⁺, found 307.1653。

[0164] N-叔丁氧羰基-7-乙酰胺基四氢异喹啉-3-羧酸甲酯 (20a) 的制备

[0165] N-叔丁氧羰基7-氨基四氢异喹啉-3-羧酸甲酯盐酸盐 (0.61g, 1.99mmol) 溶于10mL二氯甲烷中, 冰浴, 滴加 (0.80g, 7.96mmol) 三乙胺, 将 (0.31g, 3.96mmol) 乙酰氯溶于2mL二氯甲烷中, 缓慢滴加到反应液中, 室温反应3h, TLC检测反应完全, 加入30mL水, 20mL二氯甲烷萃取三次, 合并有机层, 30mL饱和碳酸氢钠洗涤三次, 30mL饱和食盐水洗涤三次, 有机层用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压蒸干, 得0.62g黄色固体, 收率89.9%。HRMS (ESI): m/z ,

calcd for $C_{18}H_{24}N_2O_5$ 349.1758 (M+H)⁺, found 349.1760.

[0166] 7-乙酰胺基四氢异喹啉-3-羧酸甲酯 (21a) 的制备

[0167] N-叔丁氧羰基7-乙酰胺基四氢异喹啉-3-羧酸甲酯 (0.62g, 1.78mmol) 溶于12mL二氯甲烷中, 冰浴下滴加三氟醋酸1.24mL, 搅拌过夜, 减压蒸除溶剂, 加10mL水, 饱和碳酸氢钠调至pH=7, 30mL乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 50mL饱和食盐水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压蒸干得棕色固体0.29g, 收率为65.9%。HRMS (ESI): m/z, calcd for $C_{13}H_{16}N_2O_3$ 249.1234 (M+H)⁺, found 249.1236.

[0168] 化合物CPU401的制备

[0169] 中间体15 (0.27g, 1.00mmol) 溶于10mL无水DMF中, 加入三乙胺 (0.10g, 1.00mmol) 使溶液澄清, 28℃下向反应液中加入5-异硫氰酸酯-3-三氟甲基-2-胍基吡啶16 (0.23g, 1.00mmol), 温度略上升。室温搅拌2min, TLC检测反应完全, 倒入20mL冰水中, 20mL二氯甲烷萃取3次, 合并有机层, 用40mL饱和食盐水洗3次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得0.15g亮黄色固体, 收率38.6%。m.p. 134-136℃; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ9.18 (d, J=1.6Hz, 1H, Ar-H), 8.72 (d, J=1.6Hz, 1H, Ar-H), 8.38 (d, J=1.5Hz, 1H, Ar-H), 8.16-8.13 (m, 1H, Ar-H), 7.66 (d, J=8.6Hz, 1H, Ar-H), 5.55 (d, J=18.2Hz, 1H, -CH₂-), 4.94-4.90 (m, 1H, -CH-), 4.87 (d, J=18.2Hz, 1H, -CH₂-), 3.56-3.43 (m, 2H, -CH₂-) ppm; ¹³C-NMR (75MHz, DMSO-d₆): δ177.5, 172.0, 153.5, 147.6, 135.5, 135.4, 133.2, 130.7, 129.6, 123.3, 119.7, 117.3, 114.3, 113.6, 110.7, 58.3, 45.6, 28.5 ppm; HRMS (ESI): m/z, calcd for $C_{18}H_{10}F_3N_5O_3S$ 433.0456 (M-H)⁻, found 433.0455; IR (KBr): 3448, 1762, 1499, 1491, 1348, 1309, 1257, 1172, 1146, 1058, 743, 641 cm⁻¹.

[0170] 实施例22

[0171] 化合物CPU402的制备

[0172] 用中间体17代替中间体15, 以与化合物CPU401相同的方法合成化合物CPU402, 收率27.9%。m.p. 206-208℃; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ9.16 (s, 1H, Ar-H), 8.72 (s, 1H, Ar-H), 6.97-7.02 (m, 1H, Ar-H), 6.48 (s, 2H, Ar-H), 5.22 (d, J=17.1Hz, 1H, -CH₂-), 5.11 (s, 2H, -NH₂), 4.80-4.60 (m, 2H, -CH₂-), 4.54 (d, J=17.1Hz, 1H, -CH₂-), 3.11 (s, 2H, -CH₂-) ppm; ¹³C-NMR (75MHz, DMSO-d₆): δ177.5, 172.0, 153.5, 147.6, 135.5, 135.4, 133.2, 130.7, 129.6, 123.3, 119.7, 117.3, 114.3, 113.6, 110.7, 58.3, 45.7, 28.5 ppm; HRMS (ESI): m/z, calcd for $C_{18}H_{12}F_3N_5OS$ 403.0715 (M-H)⁻, found 403.0710; IR (KBr): 3448, 1763, 1624, 1508, 1483, 1376, 1271, 1175, 1140, 1058 cm⁻¹.

[0173] 实施例23

[0174] 化合物CPU403的制备

[0175] 用中间体21a代替中间体15, 以与化合物CPU401相同的方法合成化合物CPU403, 收率22.9%。m.p. 230-232℃; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ10.01 (s, 1H, -NH-), 9.18 (s, 1H, Ar-H), 8.73 (s, 1H, Ar-H), 7.60 (s, 1H, Ar-H), 7.42 (s, 1H, Ar-H), 7.27 (s, 1H, Ar-H), 5.37 (d, J=15.7Hz, 1H, -CH₂-), 4.84-4.82 (m, 1H, -CH-), 4.70 (d, J=15.7Hz, 1H, -CH₂-), 3.26-3.24 (m, 2H, -CH₂-), 2.04 (s, 3H, -CH₃) ppm; ¹³C-NMR (75MHz, DMSO-d₆): δ177.7, 171.9, 168.3, 153.5, 138.2, 135.5, 135.4, 133.2, 130.8, 129.4, 128.8, 125.2, 123.3, 118.1, 116.5, 114.2, 57.8, 45.7, 28.7, 23.9 ppm; HRMS (ESI): m/z, calcd for $C_{20}H_{14}F_3N_5O_2S$ 445.0820 (M-H)⁻, found

445.0817; IR (KBr) : 3422, 3373, 2926, 1769, 1459, 1289, 1172, 1142 cm^{-1} .

[0176] 实施例24

[0177] 化合物CPU404的制备

[0178] 用丙酰氯代替乙酰氯, 先合成中间体20b和21b, 然后以与化合物CPU401相同的方法合成化合物CPU404, 收率26.7%。m.p. 152–154 °C; ^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 9.94 (s, 1H, -NH-), 9.18 (d, J=1.5Hz, 1H, Ar-H), 8.73 (d, J=1.5Hz, 1H, Ar-H), 7.63 (s, 1H, Ar-H), 7.45 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 7.27 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 5.35 (d, J=17.4Hz, 1H, -CH₂-), 4.87–4.81 (m, 1H, -CH-), 4.71 (d, J=17.4Hz, 1H, -CH₂-), 3.27–3.24 (m, 2H, -CH₂-), 2.33 (q, 2H, J=7.4Hz, -CH₂-), 1.09 (t, J=7.4Hz, 3H, -CH₃) ppm; ^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6) : δ 177.7, 172.0, 171.9, 153.5, 138.2, 135.5, 135.4, 133.2, 130.7, 129.4, 128.9, 125.1, 123.3, 118.2, 116.6, 114.2, 57.8, 45.7, 29.4, 28.7, 9.6 ppm; HRMS (ESI) : m/z, calcd for C₂₁H₁₆F₃N₅O₂S 459.0977 (M-H)⁻, found 459.0972; IR (KBr) : 3432, 1745, 1507, 1498, 1491, 1459, 1313, 1285, 1173, 1145, 1059 cm^{-1} .

[0179] 实施例25

[0180] 化合物CPU405的制备

[0181] 用丁酰氯代替乙酰氯, 先合成中间体20c和20c, 然后以与化合物CPU401相同的方法合成化合物CPU405, 收率45.8%。m.p. 120–128 °C; ^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 9.94 (s, 1H, -NH-), 9.19 (s, 1H, Ar-H), 8.73 (s, 1H, Ar-H), 7.64 (s, 1H, Ar-H), 7.44 (m, 1H, Ar-H), 7.28 (s, 1H, Ar-H), 5.34 (d, J=17.2Hz, 1H, -CH₂-), 4.83–4.70 (m, 1H, -CH-), 4.70 (d, J=17.2Hz, 1H, -CH₂-), 3.26–3.24 (m, 2H, -CH₂-), 2.28 (s, 2H, -CH₂-), 1.62–1.60 (m, 2H, -CH₂-), 0.92 (s, 3H, -CH₃) ppm; ^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6) : δ 177.7, 171.9, 171.1, 153.5, 139.4, 138.2, 136.9, 135.4, 133.2, 130.8, 129.4, 128.7, 125.2, 118.1, 116.6, 114.2, 57.8, 45.7, 38.2, 28.7, 18.5, 13.6 ppm; HRMS (ESI) : m/z, calcd for C₂₂H₁₈F₃N₅O₂S 473.1133 (M-H)⁻, found 473.1126; IR (KBr) : 3426, 2382, 1745, 1668, 1598, 1509, 1464, 1282, 1173, 1146, 1060, 808 cm^{-1} .

[0182] 实施例26

[0183] 化合物CPU407的制备

[0184] 用氯甲酸乙酯代替乙酰氯, 先合成中间体20d和21d, 然后以与化合物CPU401相同的方法合成化合物CPU407, 收率24.0%。m.p. 193–195 °C; ^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 9.73 (s, 1H, -NH-), 9.19 (s, 1H, -ArH), 8.74 (s, 1H, Ar-H), 8.02 (d, J=8.4Hz, 1H, Ar-H), 7.46–7.24 (m, 3H, Ar-H), 5.34 (d, J=17.4Hz, 1H, -CH-), 4.86–4.81 (m, 1H, -CH-), 4.69 (d, J=17.4Hz, 1H, -CH-), 4.15–4.12 (m, 2H, -O-CH₂-), 3.26–3.23 (m, 2H, -CH₂-), 1.25–1.09 (m, 3H, -CH₃) ppm; ^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6) : δ 177.7, 171.9, 153.5, 138.1, 135.5, 135.4, 133.2, 130.8, 129.5, 128.5, 125.2, 124.5, 119.7, 117.3, 115.6, 114.2, 60.2, 57.8, 45.7, 28.6, 14.5 ppm; HRMS (ESI) : m/z, calcd for C₂₁H₁₆F₃N₅O₃S 475.0926 (M-H)⁻, found 475.0916; IR (KBr) : 3450, 2361, 1757, 1724, 1498, 1464, 1312, 1286, 1238, 1171, 1143, 1060 cm^{-1} ; HPLC: 94.53%。

[0185] 实施例27

[0186] 化合物CPU408的制备

[0187] 用甲磺酰氯代替乙酰氯,先合成中间体20e和21e,然后以与化合物CPU401相同的方法合成化合物CPU408,收率27.8%。m.p.220-222℃; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.84 (s, 1H, -NH-), 9.19 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.74 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.32 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.20 (s, 1H, Ar-H), 7.3-7.09 (m, 1H, Ar-H), 5.39 (d, $J=17.8\text{Hz}$, 1H, -CH₂-), 4.86-4.82 (m, H, -CH-), 4.73 (d, $J=17.8\text{Hz}$, 1H, -CH₂-), 3.28-3.25 (m, 2H, -CH₂-), 3.03 (s, 3H, -CH₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 177.7, 171.9, 171.8, 153.5, 137.2, 135.4, 135.3, 133.1, 132.3, 131.6, 130.1, 126.2, 118.9, 117.4, 114.2, 57.7, 57.5, 45.6, 28.6 ppm; HRMS (ESI): m/z , calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ 481.0490 (M-H)⁻, found 481.0482; IR (KBr): 3267, 1753, 1618, 1488, 1461, 1380, 1314, 1268, 1149, 1059, 977, 512 cm^{-1} ; HPLC: 91.94%。

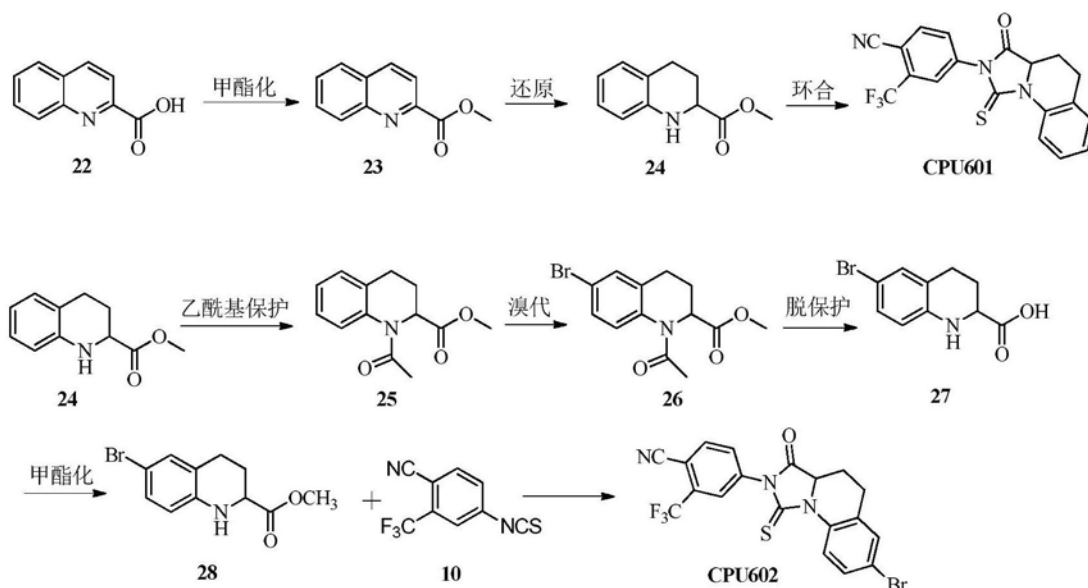
[0188] 实施例28

[0189] 化合物CPU409的制备

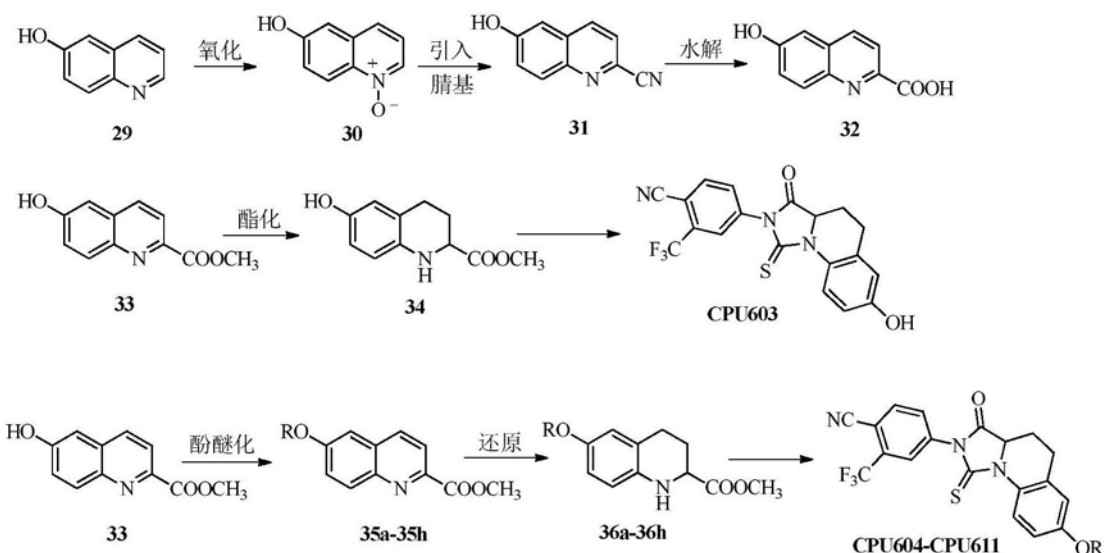
[0190] 用丁磺酰氯代替乙酰氯,先合成中间体20f和21f,然后以与化合物CPU401相同的方法合成化合物CPU409,收率29.5%。m.p.245-247℃; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.76 (s, 1H, -NH-), 8.37 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, -ArH), 8.22 (s, 1H, -ArH), 8.09-8.01 (m, 1H, -ArH), 7.28 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, -ArH), 7.17-7.12 (m, 1H, -ArH), 7.02 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, -ArH), 5.34 (d, $J=17.7\text{Hz}$, 1H, -CH-), 4.87-4.84 (m, 2H, -CH₂-), 4.50 (dd, $J=16.02, 16.08\text{Hz}$, 2H, -CH₂-), 3.29-3.18 (m, 2H, -CH₂-), 1.62 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H, -CH₂-), 1.39-1.33 (m, 2H, -CH₂-), 0.88-0.80 (m, 3H, -CH₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6): δ 178.2, 172.0, 171.0, 137.9, 136.7, 133.7, 132.9, 131.7, 130.0, 126.1, 118.3, 117.0, 116.7, 115.0, 108.3, 57.5, 53.5, 52.3, 50.3, 45.5, 43.9, 28.6, 25.0, 20.6, 13.7 ppm; HRMS (ESI): m/z , calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ 523.0960 (M-H)⁻, found 523.0961; IR (KBr): 3433, 2360, 2342, 1752, 1618, 1491, 1459, 1312, 1147, 405 cm^{-1} ; HPLC: 93.01%。

[0191] 实施例29

[0192] 通式II化合物的制备 (CPU601-CPU611)



[0193]



[0194] 2-喹啉甲酸甲酯(23)的制备

[0195] 2-喹啉甲酸22 (0.50g, 2.91mmol) 溶于30mL甲醇中, 于0℃下缓慢滴加 (0.69g, 5.82mmol) 氯化亚砷, 滴毕, 同温搅拌30min, 之后升温至回流反应8h, TLC检测反应完全, 减压浓缩溶剂, 抽滤, 乙酸乙酯洗滤饼, 得类白色固体0.49g, 收率92.3%。产物直接进行下步反应。HRMS (ESI): m/z , calcd for $C_{11}H_9NO_2$ 188.0706 (M+H)⁺, found 188.0711。

[0196] 1,2,3,4-四氢喹啉-2-甲酸甲酯(24)的制备

[0197] 中间体23 (0.49g, 2.62mmol) 溶于10mL甲醇及20mL四氢呋喃混合溶液中, 加入氰基硼氢化钠0.50g (7.86mmol), 待氰基硼氢化钠溶解后用1M盐酸水溶液调节pH至3-4, 维持该溶液pH, 常温反应3h, TLC检测反应完全, 减压浓缩溶剂, 加100mL水, 用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取。合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸除溶剂, 得黄色油状物0.41g, 收率81.9%。产物直接进行下步反应。HRMS (ESI): m/z , calcd for $C_{11}H_{13}NO_2$ 192.1019 (M+H)⁺, found 192.1021。

[0198] 化合物(CPU601)的制备

[0199] 中间体10 (0.23g, 1.01mmol) 溶于10mL DMF中, 常温下加入中间体24 (0.19g, 1.01mmol), 同温搅拌5min, TLC检测反应完全, 加入30mL冰水中, 乙酸乙酯(30mL×3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得白色固体0.20g, 收率51.7%。m.p. 218–220°C; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.43 (d, J=7.3Hz, 1H, Ar-H), 8.39 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 8.26 (s, 1H, Ar-H), 8.04 (d, J=7.1Hz, 1H, Ar-H), 7.22–7.31 (m, 3H, Ar-H), 4.81–4.84 (m, 1H, -CH-), 3.05–3.16 (m, 2H, -CH₂-), 2.39–2.50 (m, 2H, -CH₂-) ppm; ¹³C-NMR (75MHz, DMSO-d₆): δ 176.8, 171.0, 139.1, 136.3, 134.4, 132.4, 130.6, 128.4, 128.3, 123.2, 122.5, 119.6, 118.2, 115.0, 108.7, 60.5, 25.6, 23.8 ppm; HRMS (ESI): m/z, calcd for C₁₉H₁₂F₃N₃O₅ 386.0580 (M-H)⁻, found 386.0587; IR (KBr): 3420, 3124, 1758, 1491, 1417, 1410, 1313, 1260, 1132, 1056, 804, 758 cm⁻¹.

[0200] 实施例30

[0201] 化合物(CPU602)的制备

[0202] N-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-甲酸甲酯(25)的制备

[0203] 中间体24 (0.38g, 2.10mmol) 溶于20mL二氯甲烷中, 0°C下加入(2.56g, 2.52mmol) 三乙胺, 同温搅拌5min后加入乙酰氯(0.24g, 3.16mmol), 升温至30°C反应1h, TLC检测反应完全, 反应液加入100mL水, 二氯甲烷(30mL×3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得0.38g淡黄色固体, 收率77.7%。产物直接进行下步反应。HRMS (ESI): m/z, calcd for C₁₃H₁₅N₃O₃ 234.1125 (M+H)⁺, found 234.1132.

[0204] N-乙酰基-6-溴-1,2,3,4-四氢喹啉-2-甲酸甲酯(26)的制备

[0205] 中间体25 (0.38g, 1.63mmol) 溶于10mL无水DMF中, 0°C下缓慢滴加(0.26g, 1.63mmol) 液溴, 同温搅拌40min, TLC检测反应完全, 反应液通入氮气排出过量液溴, 加100mL水, 乙酸乙酯(30mL×3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得0.35g橙色固体, 收率68.8%。产物直接进行下步反应。HRMS (ESI): m/z, calcd for C₁₃H₁₄BrN₃O₃ 312.0230 (M+H)⁺, found 312.0235.

[0206] 6-溴-1,2,3,4-四氢喹啉-2-甲酸(27)的制备

[0207] 0.32g (1.12mmol) 中间体26溶于20mL浓盐酸中, 升温至回流, 反应2h, TLC检测反应完全, 减压蒸除溶剂, 得褐色固体0.27g, 收率94.5%。产物直接进行下步反应。HRMS (ESI): m/z, calcd for C₁₀H₁₀BrN₃O₂ 255.9968 (M+H)⁺, found 255.9981.

[0208] 6-溴-1,2,3,4-四氢喹啉-2-甲酸甲酯(28)的制备

[0209] 中间体27 (0.27g, 1.05mmol) 溶于30mL甲醇中, 于0°C下缓慢滴加(0.25g, 2.10mmol) 氯化亚砷, 滴毕, 同温搅拌30min, 之后升温至回流反应6h, TLC检测反应完全, 减压浓缩溶剂, 抽滤, 得橙色固体0.27g, 收率96.2%。产物直接进行下步反应。HRMS (ESI): m/z, calcd for C₁₁H₁₂N₃O₂ 270.0124 (M+H)⁺, found 270.0151.

[0210] 化合物(CPU602)的制备

[0211] 中间体10 (0.23g, 1.01mmol) 溶于10mL DMF中, 常温下加入(0.27g, 1.01mmol) 中间体28, 同温搅拌5min, TLC检测反应完全, 加入30mL冰水中, 乙酸乙酯(30mL×3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得白色固体0.22g, 收率47.2%。m.p. 219–222°C; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.84 (d, J=8.9Hz, 1H, Ar-H), 8.40 (d, J

=8.2Hz, 1H, Ar-H), 8.26 (s, 1H, Ar-H), 8.04 (d, J=7.4Hz, 1H, Ar-H), 7.57-7.49 (m, 2H, Ar-H), 4.83 (dd, J=11.5Hz, 3.6Hz, 1H, -CH-), 3.16-3.11 (m, 2H, -CH₂-), 2.33-2.28 (m, 2H, -CH₂-) ppm; ¹³C-NMR (75MHz, DMSO-d₆): δ176.9, 170.8, 138.1, 136.3, 134.4, 131.9, 131.4, 130.9, 128.3, 128.2, 127.5, 123.2, 120.3, 117.8, 115.0, 108.7, 60.4, 25.3, 23.4 ppm; HRMS (ESI): m/z, calcd for C₁₉H₁₂BrF₃N₃OS 463.9686 (M-H)⁻, found 463.9676; IR (KBr): 3447, 3133, 1754, 1440, 1401, 1317, 1258, 1144, 1084, 749, 544 cm⁻¹.

[0212] 实施例31

[0213] 化合物(CPU603)的制备

[0214] N-氧化-6-羟基喹啉(30)的制备

[0215] 中间体29 (2.00g, 13.79mmol) 溶于50mL乙酸乙酯, 0℃下分三次加入 (5.95g, 34.48mmol) 间氯过氧苯甲酸, N₂保护, 同温反应2h。缓慢升温至常温继续反应6h, TLC检测反应完全, 抽滤得褐色固体1.86g, 收率83.8%。产物直接进行下步反应。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ10.67 (s, 1H, -OH), 8.42 (d, J=8.8Hz, 1H, Ar-H), 8.01 (d, J=9.2Hz, 1H, Ar-H), 7.90 (d, J=8.4Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (dd, J=9.0Hz, 2.6Hz, 1H, Ar-H), 10.67 (s, 1H, Ar-H) ppm.

[0216] 6-羟基喹啉-2-腈基喹啉(31)的制备

[0217] 中间体30 (1.86g, 11.55mmol) 溶于50mL乙腈, 加入三乙胺 (5.36g, 53.13mmol), 三甲基硅氰 (4.92g, 49.66mmol), 常温反应10h。TLC检测反应完全, 减压蒸除溶剂, 得褐色油状物1.87g。收率95.1%。产物直接进行下步反应。HRMS (ESI): m/z, calcd for C₁₀H₆N₂O 171.0553 (M+H)⁺, found 171.0568.

[0218] 6-羟基喹啉-2-甲酸(32)的制备

[0219] 中间体31 (1.87g, 10.99mmol) 溶于30mL浓盐酸, 升温至回流反应7h。TLC检测反应完全, 减压蒸除溶剂, 得褐色固体1.73g。收率83.3%。产物直接进行下步反应。HRMS (ESI): m/z, calcd for C₁₀H₆N₂O 190.0499 (M+H)⁺, found 190.0518.

[0220] 6-羟基喹啉-2-甲酸甲酯(33)的制备

[0221] 中间体32 (1.73g, 9.10mmol) 溶于30mL甲醇中, 于0℃下缓慢滴加 (2.17g, 18.21mmol) 氯化亚砷, 滴毕, 同温搅拌30min, 之后升温至回流反应12h, TLC检测反应完全, 减压蒸除溶剂, 得褐色油状物1.68g, 收率91.9%。产物直接进行下步反应。HRMS (ESI): m/z, calcd for C₁₁H₉N₃O₃ 204.0655 (M+H)⁺, found 204.0651.

[0222] 6-羟基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-甲酸甲酯(34)的制备

[0223] 中间体33 (1.68g, 8.27mmol) 溶于15mL甲醇及30mL四氢呋喃混合溶液中, 加入氰基硼氢化钠 (1.56g, 24.83mmol), 待氰基硼氢化钠溶解后用1M盐酸水溶液调节pH至3-4, 维持该溶液pH, 常温反应24h, TLC检测反应完全, 减压浓缩溶剂, 加100mL水, 用乙酸乙酯 (30mL × 3) 萃取。合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得黄色油状物0.76g, 收率37.4%。HRMS (ESI): m/z, calcd for C₁₁H₁₃N₃O₃ 208.0968 (M+H)⁺, found 208.0962.

[0224] 化合物(CPU603)的制备

[0225] 中间体10 (0.23g, 1.01mmol) 溶于10mL DMF中, 常温下加入 (0.21g, 1.01mmol) 中间体34, 同温搅拌5min, TLC检测反应完全, 加入30mL冰水中, 乙酸乙酯 (30mL × 3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸除溶剂, 柱层析得白色固体0.10g, 收率

24.8%。m.p. 221–223 °C; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.60 (s, 1H, -OH), 8.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.25 (s, 1H, Ar-H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.70–6.68 (m, 2H, Ar-H), 4.75 (dd, J = 11.4 Hz, 4.0 Hz, 1H, -CH-), 3.08–2.95 (m, 2H, -CH₂-), 2.39–2.26 (m, 2H, -CH₂-) ppm; ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 176.9, 171.0, 155.5, 139.1, 136.3, 134.4, 132.6, 130.6, 128.4, 128.3, 123.2, 122.5, 119.6, 118.2, 115.0, 108.7, 60.5, 25.6, 23.9 ppm; HRMS (ESI): m/z , calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 402.0530 ($\text{M}-\text{H}$)⁻, found 402.0660; IR (KBr): 3373, 3128, 1773, 1473, 1409, 1354, 1270, 1168, 1132, 1099, 512 cm^{-1} .