

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95196602.2

C07D215/16

A61K 31/47 C07D471/02

A61K 31/395 C07D215/26

C07D471/04

// (C07D471/04,

221:00,221:00)

(C07D471/04

[43]公开日 1997年12月24日

[11] 公开号 CN 1168667A

[22]申请日 95.10.25

[30]优先权

[32]94.10.27[33]GB[31]9421684.3

[32]95.6.16 [33]GB[31]9512339.4

[86]国际申请 PCT/JP95/02192 95.10.25

[87]国际公布 WO96/13485 英 96.5.9

[85]进入国家阶段日期 97.6.4

[71]申请人 藤沢药品工业株式会社

地址 日本大阪

[72]发明人 奥照夫 茅切浩 佐藤茂树

阿部义人 泽田由纪 井上隆幸

田中洋和

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 樊卫民

权利要求书 11 页 说明书 241 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用作缓激肽拮抗剂的吡啶并嘧啶酮、喹啉
和稠合的 N-杂环化合物

[57]摘要

本发明涉及 I 式化合物及其可药用的盐, 其制备方法, 含有这些化合物的药物组合物, 以及用这些化合物预防和/或治疗缓激肽或其类似物介导的人或动物疾病的方法:

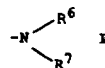
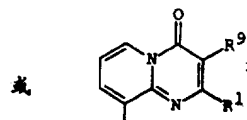
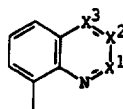
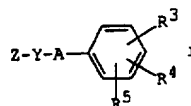
其中

Z 是 II 式基团:

其中 X¹ 是 N 或 C-R¹, X² 是 N 或 C-R⁹, X³ 是 N 或 C-R², R¹ 是低级烷基, R² 是氢、低级烷基等, R⁹ 是氢或低级烷基, R³ 是卤素等, R⁴ 是卤素等, R⁵ 是 III 式基团等,

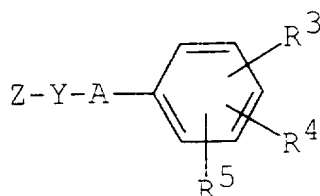
A 是低级亚烷基, 并且

Y 是 O 等。



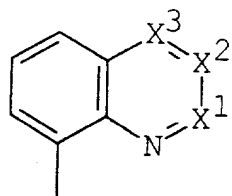
权利要求书

1. 下式化合物及其可药用盐:

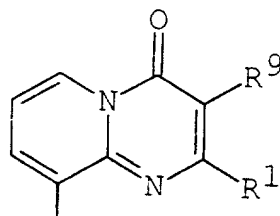


其中

Z 是下式基团:



或



其中 X^1 是 N 或 C- R^1 ,

X^2 是 N 或 C- R^9 ,

X^3 是 N 或 C- R^2 ,

R^1 是低级烷基,

R^2 是氢; 低级烷基; 卤素; 芳基; 羟基(低级)烷基; 低级烷氧基(低级)烷基; 羧基; 酯化羧基; 任选地被低级烷基取代的氨基甲酰基; 环(低级)烷氧基; 任选地被选自低级烷氧基、低级烷氨基、

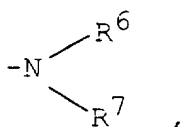
羟基、羧基、酯化羧基和任选被低级烷基取代的氨基甲酰基的取代基取代的低级烷氧基；卤代（低级）烷氧基；任选地被选自低级烷氧基、低级烷氨基和酯化羧基的取代基取代的低级烷氨基；低级链烯基氨基；或任选地被低级烷基取代的含氮杂环-N-基，

R^9 是氢或低级烷基，

R^3 是氢，低级烷基，低级烷氧基或卤素，

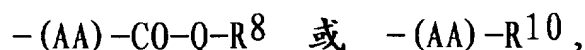
R^4 是低级烷基，低级烷氧基或卤素，

R^5 是羟基；硝基；任选地被选自氨基、酰氨基和低级烷氧基的取代基取代的低级烷氧基；被酰基（低级）烷基和氧代基取代的哌嗪基；或下式基团：



其中 R^6 是氢或低级烷基，并且

R^7 是氢；芳氧羰基；任选地被选自酰基-芳（低级）链烯基、酰基-芳（低级）烷氧基、酰基-芳氧基（低级）烷基和酰基-芳（低级）烷基的取代基取代的芳酰基；任选地被酰基-芳（低级）链烯基取代的杂环羰基；酰基（低级）链烷酰基；羟基（低级）链烷酰基；酰氧基（低级）链烷酰基；任选地被酰基（低级）烷基取代的氨基甲酰基；或下式基团：



其中 R^8 是芳硫基、芳氧基或芳氨基，它们各自任选地被选自酰基、杂环（低级）烷基、杂环（低级）链烯基、硝基、氨基和酰氨基的取代基取代；杂环硫基或杂环氨基，它们各自任选地被选自酰基、酰氨基、氨基和低级烷氧基的取代基取代；卤素；三（低级）烷基磷

鎗基；被选自低级烷基、低级烷氧基、酰基（低级）链烯基、杂环（低级）链烯基、硝基、酰基、酰基（低级）烷氧基、胍基、氨基、酰氨基、N-酰基-N-[杂环（低级）烷基]氨基和被氧代基取代的含氮的杂环-N-基的取代基取代的芳基；或者任选地被选自氧代、低级烷基、低级烷氧基、硝基-芳基、酰基、酰氨基、氨基、N-酰基-N-（低级）烷氨基、低级烷氨基、卤素、杂环（低级）烷基、杂环（低级）链烯基和被氧代基取代的含氮杂环-N-基的取代基取代的杂环基；

R¹⁰ 是氢或酰基联苯基，

(AA) 是氨基酸残基，并且

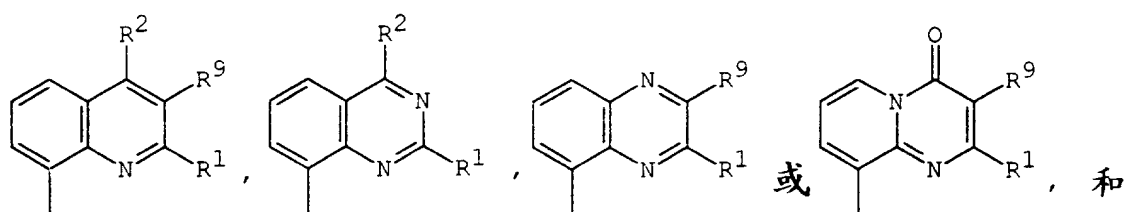
Q 是低级亚烷基，低级亚烯基或单键，

A 是低级亚烷基，并且

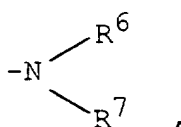
Y 是 O 或 N-R¹¹，其中 R¹¹ 是氢或 N-保护基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中

Z 是下式基团：

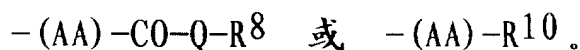


R⁵ 是下式基团：



其中 R^6 是氢或低级烷基, 并且

R^7 是氢或下式基团:



3. 权利要求 2 的化合物, 其中

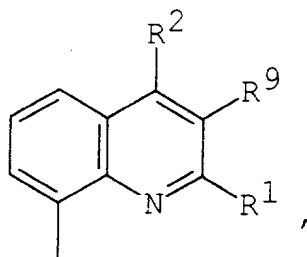
R^8 是苯硫基、苯氧基或苯氨基, 它们各自任选地被选自低级烷氧羰基、低级烷基氨基甲酰基、低级烷基磺酰氨基甲酰基、甲苯磺酰氨基甲酰基、吡啶基氨基甲酰基、吡啶基(低级)烷基氨基甲酰基、吡啶基(低级)烷基、吡啶基(低级)链烯基、硝基、氨基、低级链烷酰氨基和吡啶基羰基氨基的取代基取代; 杂环硫基或杂环氨基, 它们各自任选地被选自羧基、低级烷氧羰基、低级烷基氨基甲酰基、低级链烷酰氨基、氨基和低级烷氧基的取代基取代; 卤素; 三(低级)烷基磷鎓基; 苯基或萘基, 它们任选地被选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、羧基、低级烷氧羰基、低级烷基氨基甲酰基、低级烷基氨基(低级)烷基氨基甲酰基、N-[低级烷基氨基(低级)烷基]-N-(低级烷基)氨基甲酰基、吡啶基氨基甲酰基、吡啶基(低级)烷基氨基甲酰基或其氧化物、低级烷氧羰基(低级)链烯基、低级烷基氨基甲酰基(低级)链烯基、吡啶基(低级)链烯基、羧基(低级)烷氧基、低级烷氧羰基(低级)烷氧基、低级烷基氨基甲酰基(低级)烷氧基、胍基、氨基、低级链烷酰氨基、卤代(低级)链烷酰氨基、低级烷磺酰氨基、吡啶基羰基氨基、低级烷基脲基、N-[低级烷氧基(低级)链烷酰基]-N-[吡啶基(低级)烷基]氨基、2-氧代吡咯烷-1-基和 2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-基的取代基取代; 或者吡啶基、喹啉基、吲哚基、四氢喹啉基或哌嗪基, 它们各自任选地被选自氧代、低级烷基、低级烷氧基、硝基苯基、羧基、低级烷氧羰基、低级链烷酰基、低级烷基氨基甲酰基、吡啶基氨基甲酰基、吡嗪基氨基甲酰基、异喹啉基氨基甲酰基、噻唑基氨基甲酰基、低级烷基噁唑基氨基甲酰基、低级烷基吡唑基氨基甲酰基、低级烷氧基吡啶基

氨基甲酰基、吡啶基（低级）烷基氨基甲酰基、氨基、低级链烷酰氨基、吡啶基羰基氨基、吡嗪基羰基氨基、低级烷基吡啶基羰基氨基、低级烷氧基吡啶基羰基氨基、低级烷基硫代吡啶基羰基氨基、吡啶基（低级）链烷酰氨基、低级烷基吡啶基（低级）链烷酰氨基、低级烷基磺酰氨基、低级烷基脲基、N-（低级链烷酰基）-N-（低级）烷基氨基、低级烷基氨基、卤素、吡啶基（低级）烷基、吡啶基（低级）链烯基和 2-氧代吡咯烷-1-基的取代基取代，并且

R¹⁰ 是低级烷基氨基甲酰基联苯基。

4. 权利要求 1、2 或 3 的化合物，其中

Z 是下式基团：

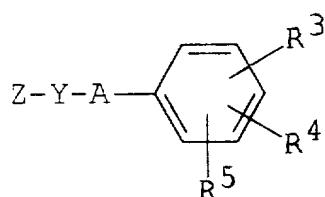


其中

R² 是芳基；羟基（低级）烷基；低级烷氧基（低级）烷基；羧基；酯化羧基；任选地被低级烷基取代的氨基甲酰基；环（低级）烷氧基；任选地被选自羧基、酯化羧基和任选被低级烷基取代的氨基甲酰基的取代基取代的低级烷氧基；卤代（低级）烷氧基；被选自低级烷氧基、低级烷基氨基和酯化羧基的取代基取代的低级烷基氨基；低级链烯基氨基；或任选地被低级烷基取代的含氮杂环-N-基。

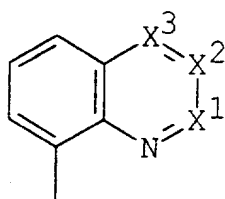
5. 权利要求 1、2 或 3 的化合物, 其中
 R^3 是氢、低级烷基或低级烷氧基, 并且
 R^4 是低级烷基或低级烷氧基。

6. 下式化合物或其盐的制备方法:

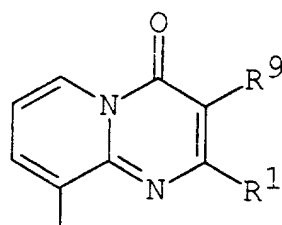


其中

Z 是下式基团:



或



其中 X^1 是 N 或 C- R^1 ,

X^2 是 N 或 C- R^9 ,

X^3 是 N 或 C- R^2 ,

R^1 是低级烷基,

R^2 是氢; 低级烷基; 卤素; 芳基; 羟基(低级)烷基; 低级烷氧基(低级)烷基; 羧基; 酯化羧基; 任选地被低级烷基取代的氨基甲酰

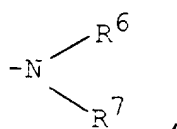
基；环（低级）烷氧基；任选地被选自低级烷氧基、低级烷氨基、羟基、羧基、酯化羧基和任选被低级烷基取代的氨基甲酰基的取代基取代的低级烷氧基；卤代（低级）烷氧基；任选地被选自低级烷氧基、低级烷氨基和酯化羧基的取代基取代的低级烷氨基；低级链烯基氨基；或任选地被低级烷基取代的含氮杂环-N-基，

R^9 是氢或低级烷基，

R^3 是氢，低级烷基，低级烷氧基或卤素，

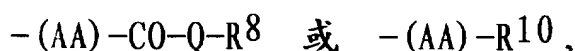
R^4 是低级烷基，低级烷氧基或卤素，

R^5 是羟基；硝基；任选地被选自氨基、酰氨基和低级烷氧基的取代基取代的低级烷氧基；被酰基（低级）烷基和氧代基取代的哌嗪基；或下式基团：



其中 R^6 是氢或低级烷基，并且

R^7 是氢；芳氧羰基；任选地被选自酰基-芳（低级）链烯基、酰基-芳（低级）烷氧基、酰基-芳氧基（低级）烷基和酰基-芳（低级）烷基的取代基取代的芳酰基；任选地被酰基-芳（低级）链烯基取代的杂环羰基；酰基（低级）链烷酰基；羟基（低级）链烷酰基；酰氧基（低级）链烷酰基；任选地被酰基（低级）烷基取代的氨基甲酰基；或下式基团：



其中 R^8 是芳硫基、芳氧基或芳氨基，它们各自任选地被选自酰基、杂环（低级）烷基、杂环（低级）链烯基、硝基、氨基和酰氨基的取代基取代；杂环硫基或杂环氨基，它们各自任选地被选自酰基、酰氨

基、氨基和低级烷氧基的取代基取代；卤素；三（低级）烷基磷
 鎓基；被选自低级烷基、低级烷氧基、酰基（低级）链烯基、杂
 环（低级）链烯基、硝基、酰基、酰基（低级）烷氧基、胍基、
 氨基、酰氨基、N-酰基-N-[杂环（低级）烷基]氨基和被氧代基取
 代的含氮的杂环-N-基的取代基取代的芳基；或者任选地被选自氧
 代、低级烷基、低级烷氧基、硝基-芳基、酰基、酰氨基、氨基、
 N-酰基-N-（低级）烷氨基、低级烷氨基、卤素、杂环（低级）烷
 基、杂环（低级）链烯基和被氧代基取代的含氮杂环-N-基的取代
 基取代的杂环基；

R^{10} 是氢或酰基联苯基，

(AA) 是氨基酸残基，并且

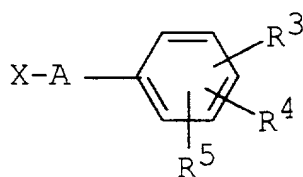
Q 是低级亚烷基，低级亚烯基或单键，

A 是低级亚烷基，并且

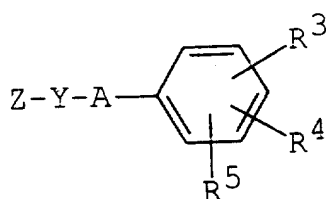
Y 是 O 或 N- R^{11} ，其中 R^{11} 是氢或 N-保护基，

该方法包括

a) 式 Z-YH（其中 Y 和 Z 各自如上所定义）化合物或其盐与下式化合物或
 其盐反应：

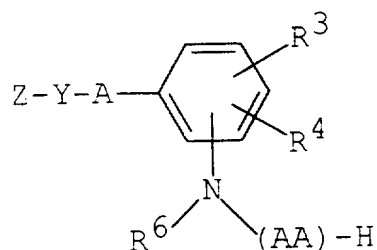


其中 X 是离去基团，并且 R^3 、 R^4 、 R^5 和 A 各自如上所定义，
 得到下式化合物或其盐：

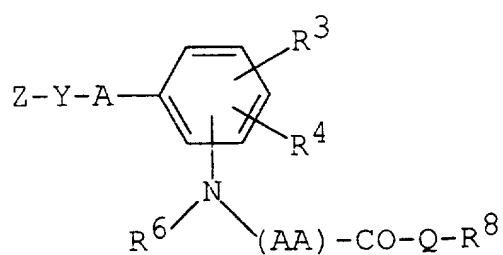


其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 、 Y 和 Z 各自如上所定义, 或者

b) 将下式化合物或其盐:

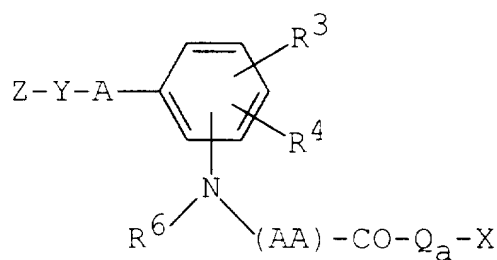


其中 R^3 、 R^4 、 R^6 、 A 、 Y 、 Z 和 (AA) 各自如上所定义,
与式 $R^8\text{-Q-COOH}$ 化合物或其在羧基上的活性衍生物或其盐反应,
其中 R^8 和 Q 各自如上所定义,
得到下式化合物或其盐,



其中 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 A 、 Y 、 Z 、 (AA) 和 Q 各自如上所定义,
或者

c) 将下式化合物或其盐:



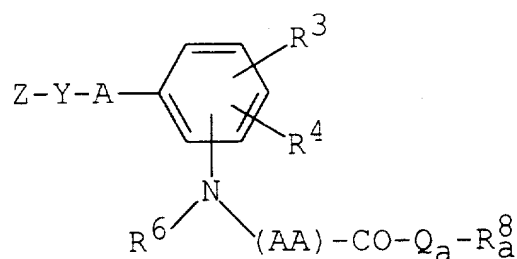
其中 Q_a 是低级亚烷基，并且

R^3 、 R^4 、 R^6 、 A 、 Y 、 Z 、 (AA) 和 X 各自如上所定义，
与式 $\text{R}^8_a - \text{H}$ 化合物或其盐反应，

其中 R^8_a 是任选地被选自酰基、氨基和酰氨基的取代基取代的芳硫基；

或是任选地被选自酰基、酰氨基、氨基和低级烷氧基的取代基取代的杂环硫基；

得到下式化合物或其盐，



其中 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8_a 、 A 、 Y 、 Z 、 (AA) 和 Q_a 各自如上所定义。

7. 药物组合物，含有权利要求 1 的化合物作为活性成分，该成分与可药用的、实际上无毒的载体或赋形剂结合。

8. 权利要求 1 的化合物用作治疗剂。
9. 预防和/或治疗缓激肽或其类似物介导的疾病的方法，包括给人或动物施用权利要求 1 的化合物。
10. 权利要求 1 的化合物在制备预防和/或治疗缓激肽或其类似物介导的疾病的药物中的用途。

用作缓激肽拮抗剂的吡啶并嘧啶酮，喹啉和稠合的 N-杂环化合物

技术领域

本发明涉及新的杂环化合物及其可药用的盐。

尤其是，本发明涉及具有缓激肽拮抗剂活性的新的杂环化合物及其可药用的盐，其制备方法，含有这些化合物的药物组合物，以及用这些化合物预防和/或治疗缓激肽或其类似物介导的人或动物疾病的方法，所述疾病是例如变态反应、炎症、自免疫疾病、休克、疼痛等。

本发明的一个目的是提供新的和有用的杂环化合物及其可药用的盐，它们具有缓激肽拮抗剂活性。

本发明的另一个目的是提供制备所述化合物及其盐的方法。

本发明再一个目的是提供一种药物组合物，该组合物含有作为活性成分的所述杂环化合物及其可药用的盐。

本发明还有一个目的是提供用所述杂环化合物及其可药用的盐预防和/或治疗缓激肽或其类似物介导的疾病的治疗方法，所述疾病是例如变态反应、炎症、自免疫疾病、休克、疼痛等。

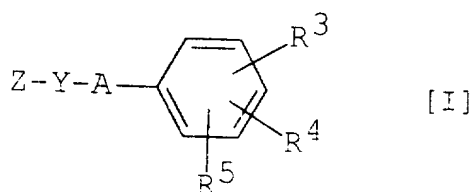
背景技术

某些杂环化合物是已知的，例如描述于下列文献中：EP-A-224,086、EP-A-261,539、化学文摘 90:34849g (1979) 或化学文摘 97:18948c (1982)。但是所述化合物具有缓激肽拮抗剂活性是未知的。

已知 EP-A-596,406 和 EP-A-622,361 中描述的杂环化合物具有缓激肽拮抗剂活性。

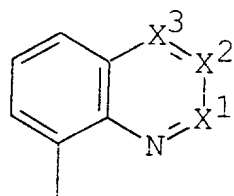
发明描述

本发明的目的杂环化合物是新的，并且可以用下列通式 [I] 表示：

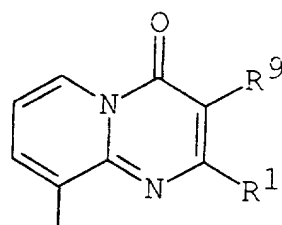


其中

Z 是下式基团:



或



其中 X^1 是 N 或 C- R^1 ,

X^2 是 N 或 C- R^9 ,

X^3 是 N 或 C- R^2 ,

R^1 是低级烷基,

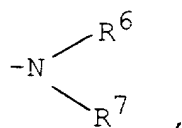
R^2 是氢; 低级烷基; 卤素; 芳基; 羟基(低级)烷基; 低级烷氧基(低级)烷基; 羧基; 酯化羧基; 任选地被低级烷基取代的氨基甲酰基; 环(低级)烷氧基; 任选地被选自低级烷氧基、低级烷氨基、羟基、羧基、酯化羧基和任选被低级烷基取代的氨基甲酰基的取代基取代的低级烷氧基; 卤代(低级)烷氧基; 任选地被选自低级烷氧基、低级烷氨基和酯化羧基的取代基取代的低级烷氨基; 低级链烯基氨基; 或任选地被低级烷基取代的含氮杂环-N-基,

R^9 是氢或低级烷基,

R^3 是氢, 低级烷基, 低级烷氧基或卤素,

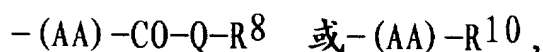
R^4 是低级烷基, 低级烷氧基或卤素,

R⁵ 是羟基；硝基；任选地被选自氨基、酰氨基和低级烷氧基的取代基取代的低级烷氧基；被酰基（低级）烷基和氧代基取代的噁嗪基；或下式基团：



其中 R⁶ 是氢或低级烷基，并且

R⁷ 是氢；芳氧羰基；任选地被选自酰基-芳（低级）链烯基、酰基-芳（低级）烷氧基、酰基-芳氧基（低级）烷基和酰基-芳（低级）烷基的取代基取代的芳酰基；任选地被酰基-芳（低级）链烯基取代的杂环羰基；酰基（低级）链烷酰基；羟基（低级）链烷酰基；酰氧基（低级）链烷酰基；任选地被酰基（低级）烷基取代的氨基甲酰基；或下式基团：



其中 R⁸ 是芳硫基、芳氧基或芳氨基，它们各自任选地被选自酰基、杂环（低级）烷基、杂环（低级）链烯基、硝基、氨基和酰氨基的取代基取代；杂环硫基或杂环氨基，它们各自任选地被选自酰基、酰氨基、氨基和低级烷氧基的取代基取代；卤素；三（低级）烷基磷鎓基；被选自低级烷基、低级烷氧基、酰基（低级）链烯基、杂环（低级）链烯基、硝基、酰基、酰基（低级）烷氧基、胍基、氨基、酰氨基、N-酰基-N-[杂环（低级）烷基]氨基和被氧代基取代的含氮的杂环-N-基的取代基取代的芳基；或者任选地被选自氧代、低级烷基、低级烷氧基、硝基-芳基、酰基、酰氨基、氨基、N-酰基-N-（低级）烷氨基、低级烷氨基、卤素、杂环（低级）烷基、杂环（低级）链烯基和被氧代基取代的含氮杂环-N-基的取代

基取代的杂环基;

R^{10} 是氢或酰基联苯基,

(AA) 是氨基酸残基, 并且

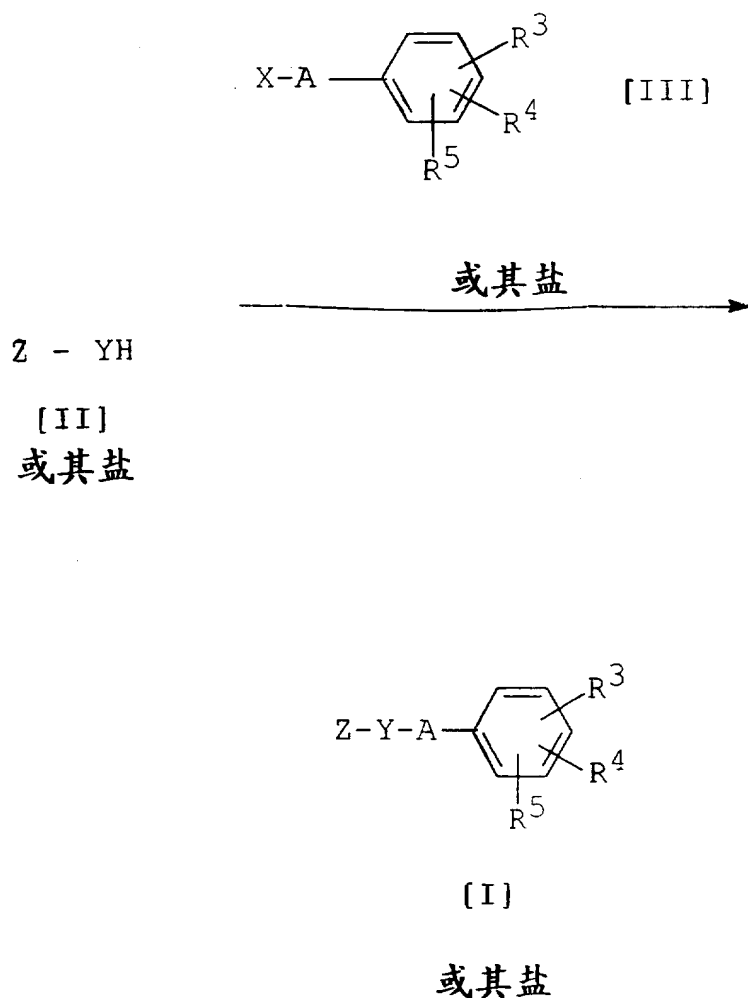
Q 是低级亚烷基, 低级亚烯基或单键,

A 是低级亚烷基, 并且

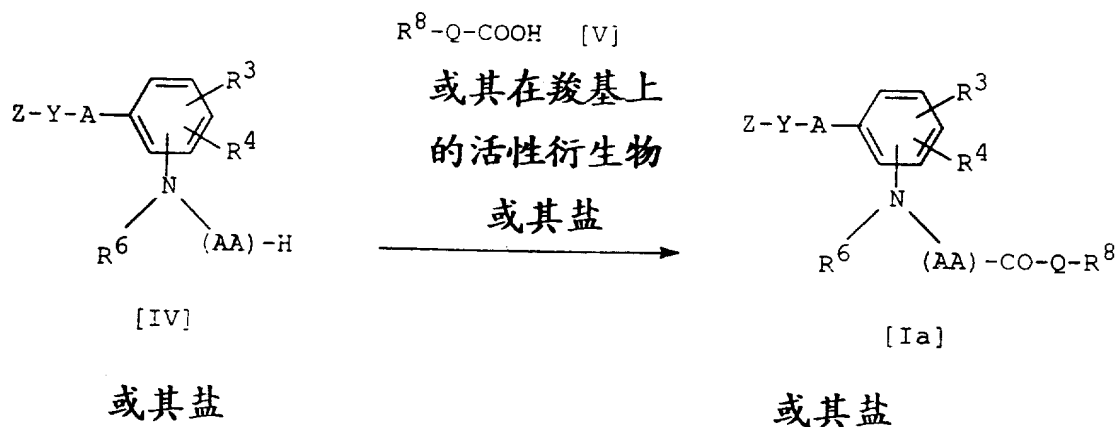
Y 是 O 或 $N-R^{11}$, 其中 R^{11} 是氢或 N-保护基。

本发明的目的化合物 [I] 或其盐可以通过下列反应方案中说明的方法进行制备。

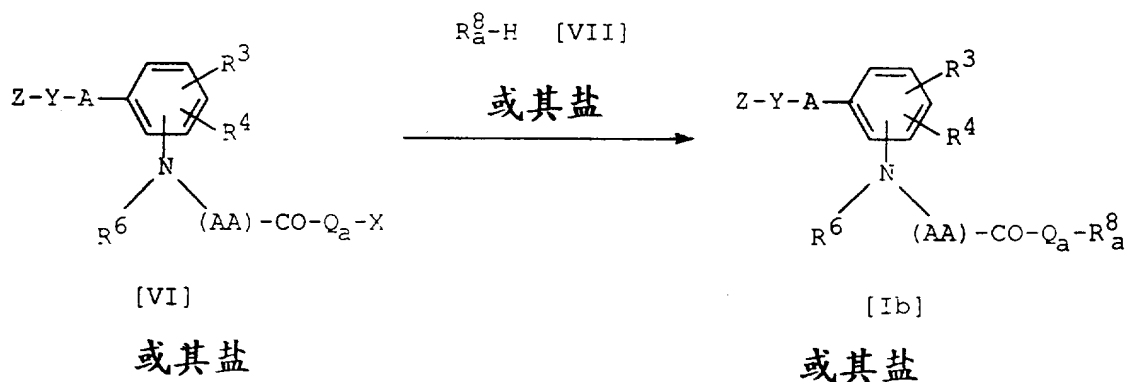
方法 1



方法 2



方法 3



其中 R_a^8 是任选地被选自酰基、氨基和酰氨基的取代基取代的芳硫基；或是任选地被选自酰基、酰氨基、氨基和低级烷氧基的取代基取代的杂环硫基；
 Q_a 是低级亚烷基，
 X 是离去基团，并且

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、A、Y、Z、(AA)和Q各自如上所定义。

在本说明书上下文中，在本发明范围内所包括的各种定义的合适的实例将在下面详细说明。

除非另外指明，术语“低级”是指具有1 - 6个碳原子的基团。

因此，在各种定义中的低级链烯基、杂环（低级）链烯基、酰基（低级）链烯基和芳（低级）链烯基中的术语“低级”将指具有2 - 6个碳原子的基团。

另外，在各种定义中的芳（低级）烯酰基(alkenoyl)和杂环（低级）烯酰基中的术语“低级”将是指具有3 - 6个碳原子的基团。

合适的“低级烷基”和例如在术语“杂环（低级）烷基”、“酰基（低级）烷基”、“低级烷硫基”、“N-酰基-N-（低级）烷氨基”、“羟基（低级）烷基”、“低级烷氧基（低级）烷基”、“三（低级）烷基磷鎓基”、“低级烷氨基”等中的低级烷基可以是直链或支链的，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等，其中优选的是C₁-C₄烷基如甲基、乙基、丙基、异丁基或叔丁基。

合适的“环（低级）烷氧基”可以是环（C₃-C₆）烷氧基如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

合适的“低级烷氧基”和例如在术语“酰基（低级）烷氧基”、“低级烷氧基（低级）烷基”等中的低级烷氧基可以是直链或支链的，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等，其中优选的是C₁-C₄烷氧基如甲氧基、乙氧基或异丙氧基。

合适的“酯化羧基”可以是低级烷氧羰基[例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、异丙氧羰基、叔丁氧羰基等]、芳（低级）烷氧羰基[例如苄氧羰基等]等。

合适的“卤代（低级）烷氧基”可以是氯甲氧基、三氯甲氧基、三氯乙氧基、三氯丙氧基等。

例如在术语“低级链烯基氨基”、“杂环（低级）链烯基”等中的合适的低级链烯基可以是支链或直链的，例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基、己烯基等。

合适的“卤素”是氟、氯、溴和碘。

合适的“酰基”和例如在术语“酰氨基”、“酰基（低级）烷基”、“酰基（低级）烷氧基”、“酰基-芳（低级）链烯基芳酰基”、“N-酰基-N-（低级）烷氨基”等中的酰基可以是低级链烷酰基[例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基、3,3-二甲基丁酰基等]、卤代（低级）链烷酰基[例如氯乙酰基、三氟乙酰基、溴乙酰基、溴丁酰基、七氟丁酰基等]、任选地被低级烷基取代的杂环（低级）烷酰基[例如吡啶基乙酰基、甲基吡啶基乙酰基、乙基吡啶基乙酰基等]、低级烷氧基（低级）链烷酰基[例如甲氧基乙酰基、甲氧基丙酰基、乙氧基乙酰基等]、羧基、酯化羧基例如低级烷氧羧基[例如甲氧羧基、乙氧羧基、丙氧羧基、异丙氧羧基、丁氧羧基、异丁氧羧基、叔丁氧羧基、戊氧羧基、己氧羧基等]、芳氧羧基[例如苯氧羧基等]、任选地被低级烷基、低级烷氧基或低级烷硫基取代的杂环羧基[例如吡啶基羧基、吡嗪基羧基、异喹啉基羧基、噻唑基羧基、噁唑基羧基、甲基吡啶基羧基、甲基吡唑基羧基、甲氧基吡啶基羧基、甲硫基吡啶基羧基等]、氨基甲酰基、低级烷基氨基甲酰基[例如甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、丙基氨基甲酰基、异丙基氨基甲酰基、丁基氨基甲酰基、异丁基氨基甲酰基、叔丁基氨基甲酰基、戊基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基等]、低级烷氨基（低级）烷基氨基甲酰基[例如甲氨基甲基氨基甲酰基、甲氨基乙基氨基甲酰基、二甲氨基乙基氨基甲酰基等]、N-[低级烷氨基（低级）烷基]-N-（低级烷基）氨基甲酰基[例如N-（甲氨基乙基）-N-甲基氨基甲酰基、N-（二甲氨基乙基）-N-甲基氨基甲酰基等]、任选地被低级烷基氨基甲酰基取代的芳基氨基甲酰基[例如苯基氨基甲酰基、萘基氨基甲酰基、甲苯基氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基苯基氨基甲酰基、二甲氨基甲酰基苯基氨基甲酰基等]、被低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基或氧代基取代的杂环氨基甲酰基[例如吡啶基氨基甲酰基或其氧化物、吡嗪基氨基甲酰基、异喹啉基氨基甲酰基、噻唑基氨基甲酰基、噁唑基氨基甲酰基、甲基噁唑基氨基甲酰基、甲基吡唑基氨基甲酰基、甲基吡啶基氨基甲酰基、甲氧基吡啶基氨基甲酰基、甲硫基吡啶基氨基甲酰基等]、芳（低级）烷基氨基甲酰基[例如苄基氨基甲酰基、苯乙基氨基甲酰基等]、杂环（低级）烷基氨基甲酰基[例如吡啶基甲基氨基甲酰基、吡

噻基甲基氨基甲酰基、嘧啶基甲基氨基甲酰基等]、低级烷磺酰氨基甲酰基[例如甲磺酰氨基甲酰基、乙磺酰氨基甲酰基等]、芳磺酰氨基甲酰基[例如苯磺酰氨基甲酰基、甲苯磺酰氨基甲酰基等]、被低级烷基氨基甲酰基取代的芳(低级)烯酰基[例如甲基氨基甲酰基肉桂酰、二甲基氨基甲酰基肉桂酰等]、被低级链烷酰氨基取代的芳(低级)烯酰基[例如乙酰氨基肉桂酰等]、被低级烷基氨基甲酰基取代的杂环(低级)烯酰基[例如甲基氨基甲酰基吡啶基丙烯酰、二甲基氨基甲酰基吡啶基丙烯酰等]、被低级链烷酰氨基取代的杂环(低级)烯酰基[例如乙酰氨基吡啶基丙烯酰等]、低级烷基磺酰基[例如甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙磺酰基、叔丁磺酰基、戊磺酰基等]或邻苯二甲酰基等。

合适的“芳基”和例如在术语“芳氧羰基”、“芳硫基”、“芳氧基”、“芳基氨基甲酰基”、“芳氧基(低级)烷基”、“芳氨基”、“硝基芳基”、“芳(低级)烯酰基”等中的芳基可以是苯基、萘基、被低级烷基取代的苯基或萘基[例如甲苯基、二甲苯基、米基、枯烯基、二(叔丁基)苯基、甲基萘基等]等,其中优选的是苯基、萘基和甲苯基。

合适的“芳酰基”可以是苯甲酰基、甲苯甲酰基、二甲苯甲酰基或萘酰基等。

合适的“芳(低级)烷基”可以是苄基、苯乙基、苯丙基、萘甲基、二苯甲基或三苯甲基等。

合适的“芳(低级)烷氧基”可以是苄氧基、苯乙氧基、苯丙氧基或萘甲氧基等。

合适的“芳(低级)链烯基”可以是苯乙烯基、萘乙烯基或苯丙烯基等。

在术语“酰基(低级)链烷酰基”、“羟基(低级)链烷酰基”和“酰基氧(低级)链烷酰基”中的合适的低级链烷酰基可以是甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基或己酰基等。

合适的“杂环基”和例如在术语“杂环(低级)烷基”、“杂环(低级)链烯基”、“杂环(低级)链烷酰基”、“杂环羰基”、“杂环氨基甲酰基”、“杂环(低级)烷基氨基甲酰基”、“杂环(低级)烯酰基”、“杂环硫基”、“杂环氨基”等中的杂环基可以是含有至少一个杂原子如

氧、硫和/或氮原子的饱和或不饱和的单环或多环杂环基，例如：

- 含 1 - 4 个氮原子的不饱和 3 - 8 元、优选 5 或 6 元杂单环基，例如吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基及其 N-氧化物、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、四唑基、二氢三嗪基等；

- 含 1 - 4 个氮原子的饱和 3 - 8 元、优选 4 或 6 元杂单环基，例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡唑烷基、哌嗪基等；

- 含有 1 - 5 个氮原子的不饱和稠合 7 - 12 元杂环基，例如吲哚基、异吲哚基、中氮茛基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、哒唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基等；

- 含有一个氧原子的不饱和 3 - 8 元、优选 5 或 6 元杂单环基，例如呋喃基等；

- 含有 1 - 2 个氧原子的不饱和稠合 7 - 12 元杂环基，例如苯并呋喃基、胡椒基等；

- 含有一个硫原子的不饱和 3 - 8 元、优选 5 或 6 元杂单环基，例如噻吩基等；

- 含有 1 - 2 个硫原子的不饱和稠合 7 - 12 元杂环基，例如苯并噻吩基等；

- 含有 1 - 2 个氧原子和 1 - 3 个氮原子的不饱和 3 - 8 元、优选 5 或 6 元杂单环基，例如噁唑基、异噁唑基、噁二唑基等；

- 含有 1 - 2 个氧原子和 1 - 3 个氮原子的饱和 3 - 8 元、优选 5 或 6 元杂单环基，例如吗啉基等；

- 含有 1 - 2 个氧原子和 1 - 3 个氮原子的不饱和稠合 7 - 12 元杂环基，例如苯并噁唑基、苯并噁二唑基等；

- 含有 1 - 2 个硫原子和 1 - 3 个氮原子的不饱和 3 - 8 元、优选 5 或 6 元杂单环基，例如噻唑基、异噻唑基、噻唑啉基、噻二唑基等；

- 含有 1 - 2 个硫原子和 1 - 3 个氮原子的饱和 3 - 8 元、优选 5 或 6 元杂单环基，例如噻唑烷基等；

- 含有 1 - 2 个硫原子和 1 - 3 个氮原子的不饱和稠合 7 - 12 元杂环基，例如苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻嗪基或苯并噻唑啉基等。

合适的“含氮杂环-N-基”可以是吗啉代、硫代吗啉代、吡咯烷-1-基、

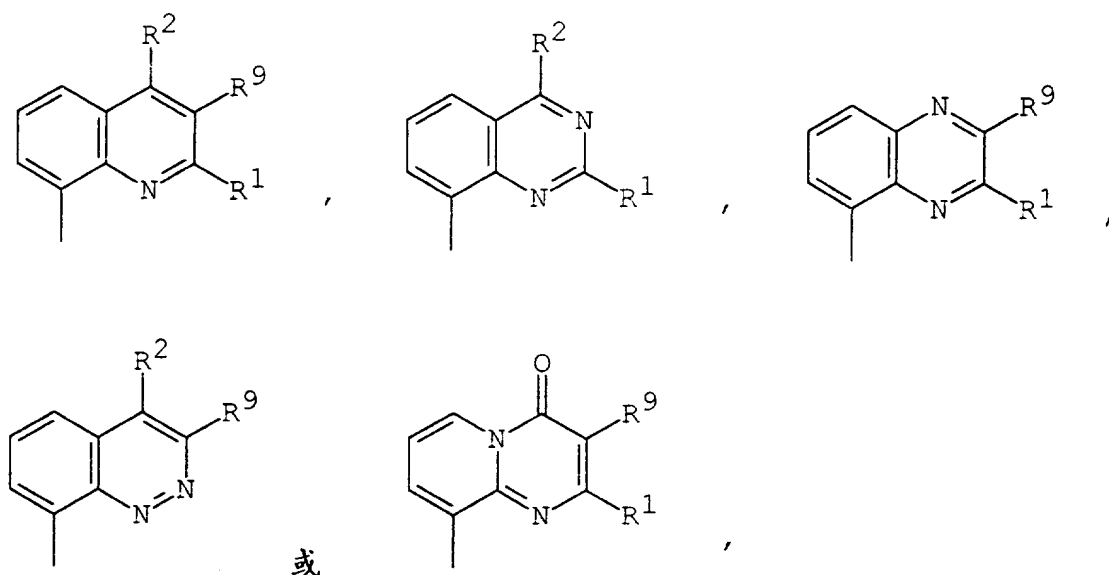
哌啶子基、1,2,3,6-四氢吡啶-1-基、1,2-二氢吡啶-1-基或哌嗪-1-基等。

合适的“氨基酸残基”可以包括天然或合成氨基酸残基，所述氨基酸可以是甘氨酸、肌氨酸、丙氨酸、 β -丙氨酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、苯甘氨酸、色氨酸、酪氨酸、脯氨酸、羟脯氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸或鸟氨酸等，其中优选的是甘氨酸、肌氨酸、丙氨酸、 β -丙氨酸和脯氨酸，最优选的是甘氨酸。

合适的“低级亚烷基”可以是直链或支链的，例如亚甲基、亚乙基、三亚甲基、甲基亚甲基、四亚甲基、乙基亚乙基、亚丙基、五亚甲基或六亚甲基等，其中最优选的是亚甲基和亚乙基。

合适的“低级亚烯基”可以是直链或支链的 C_2-C_6 亚烯基，例如亚乙烯基、甲基亚乙烯基、亚丙烯基或亚 1,3-丁二烯基等，其中最优选的是亚乙烯基。

合适的 Z 的实例可以是下式基团：



其中 R^1 、 R^2 和 R^9 各自如上所定义。

合适的“N-保护基”可以是芳（低级）烷氧羰基[例如苄氧羰基等]或低级烷氧羰基[例如叔丁氧羰基等]等。

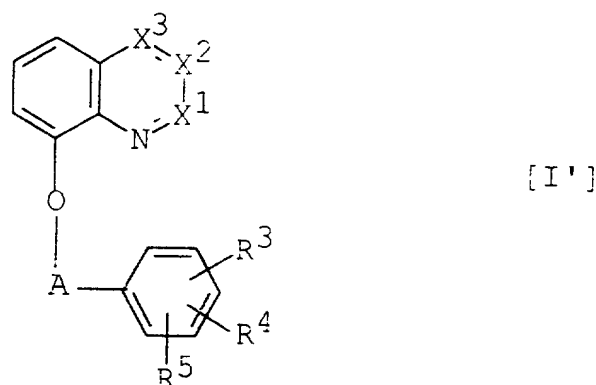
合适的“离去基团”可以是常规的酸残基例如卤素[例如氟、氯、溴和碘]、芳基磺酰氧[例如苯磺酰氧基、甲苯磺酰氧基等]和烷基磺酰氧[例如甲磺酰氧基、乙磺酰氧基等]等。

合适的目的化合物[I]的可药用盐是常规的无毒盐，包括金属盐例如碱金属盐[例如钠盐、钾盐等]和碱土金属盐[例如钙盐、镁盐等]、铵盐、有机碱盐[例如三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等]、有机酸加成盐[甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐等]、无机酸加成盐[盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等]、与氨基酸的盐[精氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等]和分子内盐等。

对于方法 2 和 3 中的化合物[Ia]和[Ib]的盐来说，值得注意的是这些化合物包括在化合物[I]的范围内，因此这些化合物的盐的合适实例被看作是目的化合物[I]的举例说明。

优选的目的化合物[I]的具体实例如下：

a) 下式化合物：



其中

X^1 是 N 或 C- R^1 ，

X^2 是 N 或 C- R^9 ,

X^3 是 N 或 C- R^2 ,

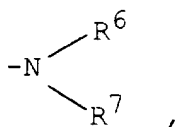
R^1 是低级烷基,

R^2 是氢; 低级烷基; 芳基; 羟基 (低级) 烷基; 低级烷氧基 (低级) 烷基; 羧基; 酯化羧基; 任选地被低级烷基取代的氨基甲酰基; 环 (低级) 烷氧基; 任选地被选自低级烷氧基、低级烷氨基、羟基、羧基、酯化羧基和任选被低级烷基取代的氨基甲酰基的取代基取代的低级烷氧基; 卤代 (低级) 烷氧基; 任选地被选自低级烷氧基、低级烷氨基和酯化羧基的取代基取代的低级烷氨基; 低级链烯基氨基; 或含氮杂环 -N-基,

R^3 是氢, 低级烷基, 低级烷氧基或卤素,

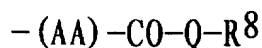
R^4 是低级烷基, 低级烷氧基或卤素,

R^5 是羟基; 任选地被选自氨基、酰氨基和低级烷氧基的取代基取代的低级烷氧基; 被酰基 (低级) 烷基和氧代基取代的噁嗪基; 或下式基团:



其中 R^6 是氢或低级烷基, 并且

R^7 是芳氧羰基; 酰基-芳 (低级) 链烯基芳酰基; 任选地被酰基 (低级) 烷基取代的氨基甲酰基; 或下式基团:



其中 R^8 是芳硫基、芳氧基或芳氨基, 它们各自任选地被选自酰基、氨基和酰氨基的取代基取代; 杂环硫基或杂环氨基, 它们各自任选地被选自酰基、酰氨基、氨基和低级烷氧基的取代基取代; 卤素; 三 (低级) 烷基磷鎓基; 被选自低级烷基、低级烷氧基、硝基、酰

基、酰基（低级）烷氧基、氨基、酰氨基和被氧代基取代的含氮杂环-N-基的取代基取代的芳基；或者任选地被选自氧代、低级烷基、低级烷氧基、硝基-芳基、酰基、酰氨基、氨基、N-酰基-N-（低级）烷氨基、低级烷基、低级烷氨基、卤素、低级烷氧基、杂环（低级）烷基、杂环（低级）链烯基和被氧代基取代的含氮杂环-N-基的取代基取代的杂环基；

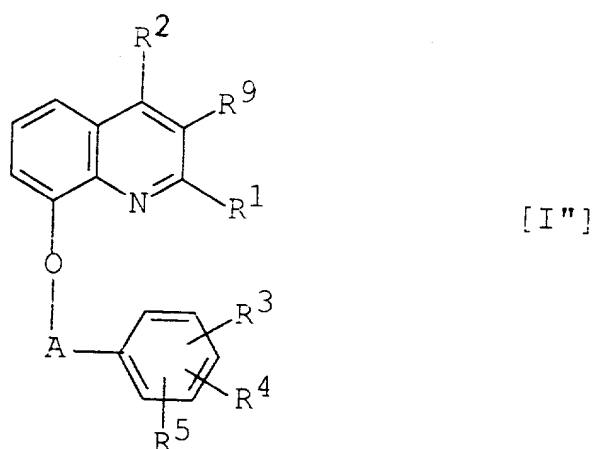
(AA) 是氨基酸残基，并且

Q 是低级亚烷基，低级亚烯基或单键，

R⁹ 是氢或低级烷基，并且

A 是低级亚烷基，和

b) 下式化合物：



其中

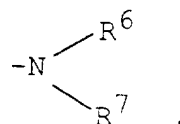
R¹ 是低级烷基，

R² 是氢；环（低级）烷氧基；任选地被选自低级烷氧基、低级烷氨基、羟基、羧基、酯化羧基和任选被低级烷基取代的氨基甲酰基的取代基取代的低级烷氧基；卤代（低级）烷氧基；任选地被选自低级烷氧基、低级烷氨基和酯化羧基的取代基取代的低级烷氨基；低级链烯基氨基；或含氮杂环-N-基，

R³ 是氢，低级烷基或卤素，

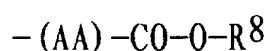
R⁴ 是低级烷基或卤素,

R⁵ 是羟基; 任选地被选自氨基、酰氨基和低级烷氧基的取代基取代的低级烷氧基; 被酰基(低级)烷基和氧代基取代的哌嗪基; 或下式基团:



其中 R⁶ 是氢或低级烷基, 并且

R⁷ 是芳氧羰基; 任选地被酰基(低级)烷基取代的氨基甲酰基; 或下式基团:



其中 R⁸ 是芳硫基、芳氧基或芳氨基, 它们各自任选地被选自酰基、氨基和酰氨基的取代基取代; 杂环硫基或杂环氨基, 它们各自任选地被选自酰基、酰氨基、氨基和低级烷氧基的取代基取代; 卤素; 三(低级)烷基磷鎓基; 被选自酰基、酰基(低级)烷氧基、氨基和酰氨基的取代基取代的芳基; 或者任选地被选自硝基-芳基、酰基、酰氨基、氨基、N-酰基-N-(低级)烷氨基、低级烷基、低级烷氨基、卤素、低级烷氧基、杂环(低级)烷基和被氧代基取代的含氮杂环-N-基的取代基取代的杂环基;

(AA) 是氨基酸残基, 并且

Q 是低级亚烷基, 低级亚烯基或单键,

R⁹ 是氢或低级烷基, 并且

A 是低级亚烷基。

下面详细解释制备目的化合物[I]的方法。

方法 1

可以通过化合物[II]或其盐与化合物[III]或其盐反应制备目的化合

物[I]。

合适的化合物[II]和[III]的盐与对化合物[I]所例举的哪些相同。

该反应优选在碱如碱金属[例如锂、钠、钾等]、其氢氧化物或碳酸盐或碳酸氢盐[例如氢氧化钠、碳酸钾、碳酸氢钾等]或碱金属醇盐[例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等]等存在下进行。

该反应通常在常规溶剂例如四氢呋喃、二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺或丙酮等中进行。

反应温度不是关键的，并且该反应通常在冷却至加热条件下进行。

方法 2

可以通过化合物[IV]或其盐与[V]或其在羧基上的活性衍生物或其盐反应制备目的化合物[Ia]。

合适的化合物[V]的在羧基上的活性衍生物可以包括酰卤、酸酐、活化酰胺和活化酯等。所述活性衍生物的合适的实例可以是酰氯；酰基叠氮；与酸如二烷基磷酸、硫酸、脂族羧酸或芳族羧酸的混合酸酐；对称酸酐；与咪唑的活化酰胺；或活化酯[例如对硝基苯基酯等]。根据所用化合物[V]的种类可以任选选自这些活性衍生物。

化合物[IV]的合适的盐可以是对化合物[I]例举的那些有机酸或无机酸加成盐。

合适的化合物[V]和其活性衍生物的盐可以是对化合物[I]例举的那些衍生物。

该反应通常在常规溶剂例如二氯甲烷、氯仿、吡啶、二噁烷、四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺等中进行。如果使用游离酸形式或盐形式的化合物[V]，则在常规缩合剂如1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺或N,N'-二环己基碳化二亚胺等存在下进行反应。

反应温度不是关键的，并且该反应可以在冷却、室温或加热条件下进行。

该反应优选在常规无机碱或常规有机碱存在下进行。

方法 3

目的化合物[Ib]或其盐可以通过化合物[VI]或其盐与化合物[VII]或其盐反应进行制备。

合适的化合物[VI]的盐可以是对化合物[I]例举的那些有机酸或无机酸加成盐。

合适的化合物[VII]的盐可以是对化合物[I]例举的那些盐。

该反应可以基本上按照与方法 1 相同的方式进行，因此反应模式和反应条件与方法 1 中例举的相同。

目的化合物[I]和起始化合物还可以按照下文提及的实施例和制备的方法或与其相似的方法或按照常规方法进行制备。

由上述方法获得的化合物可以采用常规方法例如粉碎、重结晶、色谱或再沉淀等方法分离或纯化。

值得注意的是化合物[I]和其它化合物可以包括一种或多种立体异构体和几何异构体，因为它们含有不对称碳原子和双键，并且所有的这些异构体及其混合物均包括在本发明范围内。

目的化合物[I]及其可药用盐具有很强的缓激肽拮抗剂活性，因此适用于治疗和/或预防缓激肽或其类似物介导的人或动物疾病，例如变态反应、炎症、自免疫疾病、休克或疼痛等，特别是预防和/或治疗哮喘、咳嗽、支气管炎、鼻炎、鼻窦、梗阻性肺病[例如肺气肿等]、咳痰、肺炎、全身炎症反应综合征(SIRS)、败血病休克、内毒素休克、过敏性休克、成人呼吸窘迫综合征、弥散性血管内凝血病、关节炎、风湿病、骨关节炎、腰痛、炎症引起的骨吸收、结膜炎、春季结膜炎、眼色素层炎、虹膜炎、虹膜睫状体炎、头痛、偏头痛、牙痛、背痛、浅表痛、癌痛、术后痛、腱痛、损伤[例如创伤、烧伤等]、疹、红斑、湿疹或皮炎[例如接触性皮炎、特应性皮炎等]、寻麻疹、疱疹、瘙痒、牛皮癣、苔癣、肠炎[例如溃疡性结肠炎、节段性回肠炎等]、腹泻、呕吐、肝炎、胰腺炎、胃炎、食管炎、食物过敏、溃疡、应激性肠综合征、肾炎、咽峡炎、牙周炎、浮肿、遗传性血管神经性水肿、脑水肿、低血压、血栓形成、心肌梗塞形成、脑血管痉挛、充血、凝结、痛风、脑神经系统损伤、早产、动脉硬化(高脂血、高胆固醇血)、胃切除术后倾倒(dumping)综合征、类癌瘤综合征、精子活动性改变(altered sperm mobility)、糖尿病性神经病、神经痛或移植中的移植物排斥等。

此外，已知缓激肽与介质如前列腺素、白三烯(leukotrienes)、速

激肽、组胺或凝血噁烷等的释放有关，因此预期化合物[I]适用于预防和/或治疗这些介质介导的疾病。

为了说明目的化合物[I]是有益的，下面将给出某些化合物[I]的有代表性化合物的药理实验数据。

^3H -缓激肽受体结合

(i) 实验方法:

(a) 粗制回肠膜标本

将雄性 Hartly 豚鼠断头处死。取出回肠并在缓冲液（50mM 三甲氨基乙磺酸(TES)，1mM 1,10-菲咯啉，pH 6.8）中打成匀浆。将匀浆离心（1000xg，20分钟）以除去组织凝块，并将上清液离心（100,000xg，60分钟）以得到沉淀物。将沉淀物悬浮在缓冲液（50mM TES，1mM 1,10-菲咯啉，140mg/l 杆菌肽，1mM 二硫苏糖醇，0.1%牛血清白蛋白，pH 6.8）中，并用玻璃-特氟隆匀浆器匀浆以得到悬浮液，也即粗制回肠膜悬浮液。所得的膜悬浮液在-80℃贮存直至使用。

(b) ^3H -缓激肽与膜的结合

将冷冻的粗制膜悬浮液解冻。在结合分析中，将终体积为 250 μl 的 ^3H -缓激肽（0.06nM）和药物（ $1 \times 10^{-6}\text{M}$ ）与 50 μl 膜悬浮液一起在室温培养 60 分钟。通过立即真空过滤从游离的 ^3H -缓激肽中分离受体结合的 ^3H -缓激肽，并用 5 毫升冰冷却的缓冲液（50mM Tris-HCl，pH 7.5）洗涤 3 次。非特异性结合被定义为在 0.1 μM 缓激肽存在下的结合。通过液体闪烁计数器测得在洗涤过的过滤物上保留有放射活性。

(ii) 实验结果

实验化合物 (实施例编号)	^3H -缓激肽结合的抑制 % (浓度: $1 \times 10^{-6}\text{M}$)
2-(14)	96

10-(9) 二盐酸盐	99
25-(2) 二盐酸盐	96
34-(3)	100
37-(5) 盐酸盐	100
73-(4)	95
90-(2)	98

按照与 British Journal of Pharmacology, 102, 774-777 (1991) 类似的方法测定化合物 [I] 对缓激肽引起的支气管缩小和角叉菜胶引起的爪水肿的影响。

对于治疗来说, 本发明的化合物 [I] 及其可药用盐可以以含有所述化合物作为活性成分的、与可药用载体混合并适于以下列形式给药的药物制剂形式使用。所述可药用载体是例如有机或无机固体、半固体或液体赋形剂。适宜的给药形式是口服, 非肠道例如静脉内、肌肉内、皮下或关节内, 外用例如局部, 肠内, 直肠内, 经阴道, 吸入, 经眼, 舌下经鼻给药。药物制剂可以是胶囊、片剂、糖衣丸、颗粒、栓剂、溶液、洗剂、悬浮液、乳液、油膏、凝胶或乳膏等。如果需要, 在这些制剂中可以包括助剂物质、稳定剂、润湿或乳化剂、缓冲剂和其它常用的添加剂。

尽管化合物 [I] 的剂量将根据患者的年龄和状况而定, 但是对于预防和/或治疗上述疾病来说, 约 0.1 毫克、1 毫克、10 毫克、50 毫克、100 毫克、250 毫克、500 毫克和 1000 毫克化合物 [I] 的平均单次剂量是有效的。一般来说, 每天的给药量在 0.1 毫克/患者至约 1000 毫克/患者之间。

实施例

下列制备和实施例用于说明本发明。

制备 1

在室温和氮气氛下, 向 4-甲酰苯甲酸 (1.00 克) 在无水四氢呋喃 (15 毫升) 中的悬浮液中加入 (三苯基正膦亚基) 乙酸甲酯 (2.50 克)。在同

样的温度下搅拌反应混合物 1 小时，将其倒入碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯洗涤。向水层中加入 1N 盐酸直至将水层的 pH 值调至 2。用乙酸乙酯萃取水层。有机层用水洗涤，用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物从二异丙基醚中结晶，得到 4-羧基肉桂酸甲酯（1.21 克），为无色粉末。

mp : 243°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.74 (3H, s), 6.76 (1H, d, J=16Hz),
7.73 (1H, d, J=16Hz), 7.85 (2H, d, J=8Hz), 7.96
(2H, d, J=8Hz)

制备 2

在室温，向 4-羧基肉桂酸甲酯（160 毫克）在二氯甲烷中的溶液中加入甲胺盐酸盐（58 毫克）和 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺（140 毫克），并将该混合物搅拌 2 小时。向该悬浮液中加入 1-羟基苯并三唑（137 毫克）和二甲基甲酰胺（2 毫升），并在同样的温度下搅拌该混合物 14 小时。将反应混合物倒入水中，用二氯甲烷萃取。有机层用碳酸氢钠水溶液和水洗涤，用硫酸镁干燥，并真空蒸发。残余物从二异丙基醚中结晶，得到 4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酸甲酯（82 毫克），为无色粉末。

mp : 210.5°C

NMR (DMSO-D₆, δ) : 2.79 (3H, d, J=5Hz), 3.74 (3H, s),
6.74 (1H, d, J=16Hz), 7.69 (1H, d, J=16Hz), 7.80
(2H, d, J=8Hz), 7.87 (2H, d, J=8Hz), 8.51 (1H,
似 q)

制备 3

在 40 °C 向 4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酸甲酯（75 毫克）在甲醇（3 毫升）中的溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液（0.5 毫升）。在同样的温度下搅拌该混合物 3 小时。向反应混合物中加入 1N 盐酸（0.5 毫升）并真空蒸发。向残余物中加入水，将混合物过滤并用乙醚洗涤残余物，得到 4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酸（56 毫克），为无色粉末。

mp : >250°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.78 (3H, d, J=5Hz), 6.62 (1H, d, J=16Hz), 7.61 (1H, d, J=16Hz), 7.77 (2H, d, J=8Hz), 7.85 (2H, d, J=8Hz), 8.51 (1H, 似 q)

制备 4

将 2-乙酰氨基-5-甲酰吡啶 (241 毫克) 和丙二酸 (168 毫克) 在吡啶 (0.12 毫升) 和乙醇 (0.36 毫升) 中的混合物回流 2 小时。将混合物冷却后, 过滤收集沉淀物, 并用乙酸乙酯洗涤, 得到 (E)-3-(6-乙酰氨基-3-吡啶基) 丙烯酸 (248 毫克), 为无色粉末。

mp : 291-292°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.10 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=16Hz), 7.58 (1H, d, J=16Hz), 8.07-8.21 (2H), 8.59 (1H, br s)

制备 5

按照与制备 4 类似的方法, 由 5-甲酰基-2-吡啶甲酸乙酯得到 (E)-3-(6-乙氧羰基-3-吡啶基) 丙烯酸。

mp : 201-202°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.33 (3H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, q, J=7Hz), 6.80 (1H, d, J=16Hz), 7.69 (1H, d, J=16Hz), 8.07 (1H, d, J=9Hz), 8.33 (1H, dd, J=9, 2Hz), 9.00 (1H, d, J=2Hz)

制备 6

在冰水浴中, 向氢化钠 (40%, 在油中, 2.64 克) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (100 毫升) 的混合物中加入 8-羟基-2-甲基喹啉 (10 克)。在同样的温度下搅拌该混合物 30 分钟, 然后向其中加入 2,6-二氯-3-硝基苄基氯 (15.1 克) 和碘化四丁铵 (100 毫克)。在室温搅拌反应混合物 1 小时。在冰水浴中向该混合物中加入水 (100 毫升)。通过真空过滤收集沉淀物, 并用水 (60 毫升) 洗涤, 得到 8-(2,6-二氯-3-硝基苄氧基)-2-甲基喹啉

(20.36 克), 为粉末。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.76 (3H, s), 5.70 (2H, s), 7.21-7.57 (5H), 7.76 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

制备 7

按照与制备 6 类似的方法得到下列化合物

(1) 4-氯-8-(2,6-二氯-3-硝基苄氧基)-2-甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.70 (3H, s), 5.67 (2H, s),
7.23-7.92 (6H)

(2) 8-(2,6-二氯-3-硝基苄氧基)-4-甲氧基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.70 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.68 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.25 (1H, dd, $J=8$, 1Hz), 7.34 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J=8$, 1Hz)

制备 8

向 8-(2,6-二氯-3-硝基苄氧基)-2-甲基喹啉 (1.0 克)、浓盐酸 (5.2 毫升) 和甲醇 (5.2 毫升) 的混合物中加入铁粉 (666 毫克)。将该混合物加热回流 2 小时, 并在冰水浴中搅拌 1 小时。通过真空过滤收集沉淀物, 用 1N 盐酸和水洗涤, 得到 8-(3-氨基-2,6-二氯苄氧基)-2-甲基喹啉二盐酸盐 (635 毫克), 为带棕色的粉末。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.93 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80-8.02 (4H), 9.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

制备 9

在室温向 8-(3-氨基-2,6-二氯苄氧基)-2-甲基喹啉二盐酸盐 (4.06 克)、4-二甲氨基吡啶 (120 毫克)、N-甲基吡咯烷酮 (30 毫升) 和吡

啉 (10 毫升) 的混合物中加入邻苯二甲酰亚氨基乙酰氯 (3.35 克)。在 50 °C 搅拌该混合物 1.5 小时, 并在冰水浴中冷却。向其中加入水 (40 毫升), 并在冰水浴中搅拌该混合物 30 分钟。通过真空过滤收集沉淀物并用水和乙酸乙酯洗涤, 得到 8-[2,6-二氯-3-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰氨基)苄氧基]-2-甲基喹啉 (4.45 克), 为淡黄色粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.86 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.51 (2H, s), 7.20-7.50 (5H), 7.63-7.93 (4H), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.29 (1H, d, J=8Hz)

制备 10

在冰水浴中向 8-[2,6-二氯-3-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰氨基)苄氧基]-2-甲基喹啉 (4.44 克) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (44 毫升) 的混合物中加入氢氧化钠 (60 %, 在油中, 375 毫克)。在冰水浴中搅拌 30 分钟后, 向其中加入碘甲烷 (0.6 毫升), 并在室温搅拌该混合物 1 小时。在冰水浴中, 向该混合物中加入水 (88 毫升), 其在同样的温度下搅拌该混合物 1.5 小时。通过真空过滤收集沉淀物, 并用水和甲醇洗涤, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (3.99 克), 为黄色粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.76 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.08 (2H, s), 5.68 (1H, d, J=12Hz), 5.75 (1H, d, J=12Hz), 7.24-7.59 (6H), 7.66-7.91 (4H), 8.03 (1H, d, J=8Hz)

制备 11

将 8-[2,6-二氯-3-[N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (3.98 克)、一水合肼 (0.72 毫升) 和乙醇 (40 毫升) 的混合物加热回流 1 小时。通过真空过滤收集沉淀物, 真空蒸发滤液。将残余物溶解在二氯甲烷中, 并通过真空过滤除去沉淀物。真空蒸发滤液, 得到 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (2.99 克), 为黄色非晶形粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.76 (3H, s), 2.96 (1H, d, J=16Hz), 3.10 (1H, d, J=16Hz), 3.21 (3H, s), 5.66 (2H, s),

7.20-7.50 (6H), 8.02 (1H, d, J=8Hz)

制备 12

将 4-氯-8-羟基-2-甲基喹啉 (9 克)、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮 (100 毫升) 和在甲醇 (135 毫升) 中的 28 % 甲醇钠溶液的混合物在 150 °C 搅拌 4 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。结晶的残余物用正己烷洗涤, 得到 8-羟基-4-甲氧基-2-甲基喹啉 (5.57 克)。

mp : 110.5-112°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.67 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=8Hz), 7.31 (1H, t, J=8Hz), 7.56 (1H, d, J=8Hz)

制备 13

按照与制备 12 类似的方法得到下列化合物

(1) 4-乙氧基-8-羟基-2-甲基喹啉

mp : 85-86°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.56 (3H, t, J=6Hz), 2.66 (3H, s), 4.23 (2H, q, J=6Hz), 6.60 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.31 (1H, t, J=8Hz), 7.60 (1H, d, J=8Hz)

(2) 8-羟基-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.40 (3H, s), 3.52 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=6Hz), 4.32 (2H, t, J=6Hz), 6.64 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8Hz), 7.32 (1H, t, J=8Hz), 7.62 (1H, d, J=8Hz)

(3) 8-羟基-2-甲基-4-(2-二甲氧基乙氧基)喹啉

mp : 94-96°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.40 (6H, s), 2.67 (3H, s), 2.91 (2H, t, J=6Hz), 4.29 (2H, t, J=6Hz), 6.63 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8Hz), 7.31 (1H, t, J=8Hz), 7.59 (1H, d, J=8Hz)

(4) 8-羟基-4-异丙氧基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.48 (6H, d, J=7.5Hz), 2.64 (3H, s), 4.75-4.86 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.29 (1H, t, J=8Hz), 7.59 (1H, d, J=8Hz)

(5) 4-环戊氧基-8-羟基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.56-2.07 (8H, m), 2.66 (3H, s), 4.94-5.02 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.29 (1H, t, J=8Hz), 7.55 (1H, d, J=8Hz)

制备 14

将 4-氯-8-(2,6-二氯-3-硝基苄氧基)-2-甲基喹啉 (200 毫克) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (3 毫升) 的混合物加热回流 18 小时。反应混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物通过制备薄层色谱 (二氯甲烷-甲醇) 纯化, 得到 8-羟基-2-甲基-4-二甲氨基喹啉 (26 毫克), 为带棕色的粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.62 (3H, s), 3.03 (6H, s), 5.29 (1H, br s), 6.63 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.46 (1H, d, J=8Hz)

制备 15

(1) 在室温向 8-(2,6-二氯-3-硝基苄氧基)-4-甲氧基-2-甲基喹啉 (1.75 克) 在甲醇 (17 毫升) 中的悬浮液中加入氯化锡(II) (3.37 克)。将该混合物回流 1 小时。冷却后, 用 1N 氢氧化钠溶液调节混合物的 pH 为 10。向该混合物中加入二氯甲烷 (50 毫升), 过滤除去沉淀物。滤液用二

氯甲烷萃取 2 次。有机层用水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥后，真空除去溶剂，得到 8-(3-氨基-2,6-二氯苄氧基)-4-甲氧基-2-甲基喹啉 (1.16 克)，为无色粉末。

mp : >250°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.58 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.31 (2H, s), 5.68 (2H, br s), 6.90 (1H, d, J=8Hz), 7.23 (1H, d, J=8Hz), 7.31-7.46 (2H), 7.68 (1H, dd, J=8, 2Hz)

(2) 按照与制备 9 类似的方法得到 8-[2,6-二氯-3-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰氨基)苄氧基]-4-甲氧基-2-甲基喹啉。

mp : 184-185°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.62 (3H, s), 4.27 (3H, s), 4.78-5.02 (2H), 5.10-5.79 (2H), 6.60 (1H, br d, J=9Hz), 7.19-7.38 (2H), 7.58 (1H, t, J=9Hz), 7.70-7.99 (7H)

(3) 按照与制备 10 类似的方法得到 8-[2,6-二氯-3-[N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)-N-甲氨基]苄氧基]-4-甲氧基-2-甲基喹啉。

mp : 209-210°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.70 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.99 (3H, s), 4.02 (2H, s), 5.65 (1H, d, J=10Hz), 5.72 (1H, d, J=10Hz), 6.63 (1H, s), 7.21-7.40 (2H), 7.46 (1H, d, J=9Hz), 7.53 (1H, d, J=9Hz), 7.68-7.91 (5H)

(4) 按照与制备 11 类似的方法得到 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-2,6-二氯苄氧基]-4-甲氧基-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.70 (3H, s), 2.95 (1H, d, J=17Hz), 3.10 (1H, d, J=17Hz), 3.21 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.62 (2H, s), 7.18-7.29 (2H), 7.33 (1H, t, J=8Hz), 7.46 (1H, d, J=9Hz), 7.32 (1H, d, J=8Hz)

制备 16

将 4-氯-8-羟基-2-甲基喹啉 (500 毫克)、N,N-二甲基乙二胺 (341 毫克) 和苯酚 (486 毫克) 的混合物在 125 °C 加热 18 小时。将反应混合物冷却后, 向其中加入丙酮 (5 毫升)。过滤收集沉淀物并从乙腈中重结晶, 得到 4-(2-二甲氨基乙氧基)-8-羟基-2-甲基喹啉盐酸盐 (415 毫克), 为棕色结晶。

mp : 248-250°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.45 (6H, s), 2.63 (3H, s), 3.81-2.92 (2H, m), 3.58-3.70 (2H, m), 6.72 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.43 (1H, br s)

制备 17

按照与制备 16 类似的方法, 得到下列化合物。

(1) 由 4-氯-8-羟基-2-甲基喹啉和氨基乙酸乙酯盐酸盐得到 4-乙氧羰基甲基氨基-8-羟基-2-甲基喹啉。

mp : 227-229°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.23 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.59 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.29 (2H, br d, $J=6\text{Hz}$), 6.50 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.35 (1H, br s)

(2) 由 4-氯-8-羟基-2-甲基喹啉和烯丙胺得到 4-烯丙基氨基-8-羟基-2-甲基喹啉。

mp : 263-264°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.66 (3H, s), 4.11-4.09 (2H, m), 5.18-5.30 (2H, m), 5.88-6.02 (1H, m), 6.67 (1H, s),

7.38 (1H, d, J=7.5Hz), 7.47 (1H, t, J=7.5Hz), 7.91
(1H, d, J=7.5Hz), 9.29 (1H, br t, J=6Hz)

(3) 由4-氯-8-羟基-2-甲基喹啉和2-甲氧基乙胺得到8-羟基-4-(2-甲氧基乙氨基)-2-甲基喹啉盐酸盐。

mp : 235.8-239°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.65 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.59-
3.61 (4H, m), 6.79 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8Hz),
7.43 (1H, t, J=8Hz), 7.89 (1H, d, J=8Hz), 8.90 (1H,
br s)

(4) 由4-氯-8-羟基-2-甲基喹啉和二(2-甲氧基乙基)胺得到4-[二(2-甲氧基乙基)氨基]-8-羟基-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.63 (3H, br s), 3.29 (6H, s), 3.50-
3.80 (8H, m), 6.85 (1H, br s), 7.06 (1H, d, J=8Hz),
7.29 (1H, br t, J=8Hz), 7.49 (1H, br d, J=8Hz)

(5) 由4-氯-8-羟基-2-甲基喹啉和哌啶得到8-羟基-2-甲基-4-(哌啶子基)喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.63-1.74 (2H, m), 1.79-1.89 (4H, m),
2.64 (3H, s), 3.15-3.22 (4H, m), 6.70 (1H, s), 7.06
(1H, d, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.39 (1H, d,
J=8Hz)

(6) 由4-氯-8-羟基-2-甲基喹啉和吗啉得到8-羟基-2-甲基-4-(吗啉代)喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.66 (3H, s), 3.24 (4H, t, J=5Hz),
3.98 (4H, t, J=5Hz), 6.74 (1H, s), 7.09 (1H, d,
J=7.5Hz), 7.31 (1H, t, J=7.5Hz), 7.39 (1H, d,
J=7.5Hz)

制备 18

(1) 在室温和搅拌下, 向 2,6-二氯-3-硝基苄醇 (5.0 克) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (25 毫升) 中的溶液中加入咪唑 (1.69 克) 和叔丁基二苯基甲硅烷基氯 (6.0 毫升)。8 小时后, 将该混合物用水 (25ml) 稀释, 并用乙酸乙酯萃取 2 次。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。真空除去溶剂, 得到 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二氯-3-硝基苯 (11.5 克), 为油状。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.05 (9H, s), 4.96 (2H, s), 7.27-7.51 (7H, m), 7.58-7.81 (5H, m)

(2) 在 60 - 70 °C, 向搅拌着的 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二氯-3-硝基苯 (433 毫克)、氯化铁六水合物 (17.5 毫克) 和活性碳 (17.5 毫克) 在甲醇 (2.78 毫升) 和水 (0.69 毫升) 混合物中的混合物中滴加一水合肼 (0.135 毫升)。添加完成后, 将该混合物再回流半小时。将该混合物冷却并过滤。真空浓缩滤液。残余物用二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥。过滤后, 真空浓缩滤液, 所得残余物用正己烷洗涤, 得到 3-氨基-1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二氯苯 (348 毫克), 为白色团块。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.05 (9H, s), 4.07 (2H, br s), 4.87 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.30-7.50 (6H, m), 7.70-7.84 (4H, m)

(3) 按照与制备 9 类似的方法得到 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二氯-3-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰氨基) 苯。

mp : 198.1°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.04 (9H, s), 4.57 (2H, s), 4.90 (2H, s), 7.25-7.50 (7H, m), 7.55-7.83 (6H, m), 7.85-8.07 (2H, m), 8.00 (1H, br s), 8.25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(4) 按照与制备 10 类似的方法得到 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲

基)-2,6-二氯-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苯。

mp : 167-172°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.06 (9H, s), 3.20 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.98 (2H, s), 7.31-7.51 (9H, m), 7.65-7.79 (6H, m), 7.80-7.92 (2H, m)

(5) 按照与制备 11 类似的方法得到 3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二氯苯。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.05 (9H, s), 2.94 (1H, d, J=17Hz), 3.09 (1H, d, J=17Hz), 3.20 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.35-7.49 (7H, m), 7.69-7.77 (4H, m)

(6) 按照与实施例 1 类似的方法, 通过 3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二氯苯与 4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酸反应, 得到 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苯。

mp : 219-222°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.05 (9H, s), 3.02 (3H, d, J=5Hz), 3.21 (3H, s), 3.56 (1H, dd, J=17.4Hz), 3.93 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.91 (1H, d, J=10Hz), 4.98 (1H, d, J=10Hz), 6.15 (1H, br d, J=5Hz), 6.51 (1H, d, J=15Hz), 6.63 (1H, br s), 7.19-7.28 (2H, m), 7.32-7.48 (6H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.68-7.78 (6H, m)

(7) 在室温, 向 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苯 (17.6 克) 在四氢呋喃 (138 毫升) 中的悬浮液中加入在四氢呋喃 (38.4 毫升) 中的 1M 氯化四

丁铵。搅拌反应混合物 1 小时。将该混合物浓缩并用二氯甲烷稀释。有机层用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤，用硫酸镁干燥并真空蒸发，得到 2,6-二氯-1-羟基甲基-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苯 (8.14 克)。

mp : 207-211°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.79 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.11 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J=17, 4\text{Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J=17, 5\text{Hz}$), 4.74 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.34 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.59-7.68 (4H, m), 7.85 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.29 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

(8) 在 0°C 向 2,6-二氯-1-羟基甲基-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苯 (8.10 克) 在二氯甲烷 (81 毫升) 中的混合物中加入三苯膦 (5.66 克) 和四溴化碳 (8.95 克)。15 分钟后，在室温搅拌反应混合物 3 小时。向该混合物中加入三苯膦 (1.42 克) 和四溴化碳 (2.39 克)，再搅拌 2 小时。反应混合物用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥后，将该混合物过滤并真空蒸发。残余物通过闪式柱色谱纯化，用二氯甲烷: 乙酸乙酯 (1:1, V/V) 和二氯甲烷: 甲醇 (20:1, V/V) 洗脱，然后从乙酸乙酯中结晶，得到 2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄基溴 (6.40 克)，为淡黄色结晶。

mp : 211.6-216.5°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.02 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.27 (3H, s), 3.62 (1H, dd, $J=17, 4\text{Hz}$), 3.92 (1H, dd, $J=17, 5\text{Hz}$), 4.78 (1.2H, s), 4.90 (0.8H, s), 6.15 (1H, br d, $J=5\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.67 (1H, br t, $J=5\text{Hz}$), 7.29 (1H, 与 H_2O 重叠), 7.45-7.62 (4H, m), 7.76 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

(1) 按照与制备 18 - (6) 类似的方法, 通过 3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二氯苯与 (E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基) 丙烯酸反应, 得到 3-[N-[(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基) 丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-1-[叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基]-2,6-二氯苯。

mp : 194-196°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.06 (9H, s), 2.22 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.57 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.94 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.92 (1H, d, J=10Hz), 4.98 (1H, d, J=10Hz), 6.44 (1H, d, J=15Hz), 6.63 (1H, br s), 7.22 (1H, d, J=8Hz), 7.35-7.48 (6H, m), 7.52 (1H, d, J=15Hz), 7.70-7.77 (4H, m), 7.83 (1H, dd, J=8, 3Hz), 8.05 (1H, br s), 8.22 (1H, d, J=8Hz), 8.36 (1H, d, J=3Hz)

(2) 按照与制备 18 - (7) 类似的方法, 得到 3-[N-[(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基) 丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-1-羟基甲基-2,6-二氯苯。

mp : 207-209°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.10 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.76 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.74 (1H, d, J=5Hz), 5.35 (1H, br s), 6.79 (1H, d, J=15Hz), 7.37 (1H, d, J=15Hz), 7.61 (1H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, d, J=8Hz), 7.98 (1H, dd, J=8, 3Hz), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, t, J=5Hz), 8.47 (1H, s)

(3) 按照与制备 18 - (8) 类似的方法, 得到 3-[N-[(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基) 丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄基溴。

mp : 222-223°C

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.22 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.60 (1H, dd, J=17, 3Hz), 3.94 (1H, dd, J=17, 3Hz), 4.78 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=15Hz), 7.31 (1H, d, J=8Hz), 7.49 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, d, J=15Hz),

7.88 (1H, dd, $J=8, 3\text{Hz}$), 8.23 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$),
8.33 (1H, d, $J=3\text{Hz}$)

制备 20

(1) 在冰冷却下, 向 4-羟基苯甲醛 (10 克) 和碳酸钾 (17 克) 在二甲基甲酰胺 (100 毫升) 中的溶液中加入溴乙酸乙酯 (15 克), 并在室温搅拌该混合物 2 小时。向其中加入水, 用乙酸乙酯萃取该混合物。提取物用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩。残余物经闪式柱色谱 (乙酸乙酯: 正己烷, 1:4, V/V) 纯化, 得到 4-(乙氧羰基甲氧基) 苯甲醛 (16 克)。

mp : 39°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.32 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.28 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.71 (2H, s), 6.98 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 9.88 (1H, s)

(2) 按照与制备 4 类似的方法, 得到 4-(乙氧羰基甲氧基) 肉桂酸。

mp : 154.2°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.30 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.28 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.34 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.91 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=15\text{Hz}$)

制备 21

将 4-乙酰氨基肉桂酸 (80 毫克) 悬浮在甲醇 (5 毫升) 中, 向其中加入 10 % 载钨碳 (15 毫克)。将该混合物在 25°C 和氢气氛下搅拌 3 小时。除去催化剂并浓缩溶液, 得到 3-(4-乙酰氨基苯基) 丙酸 (69 毫克), 为固体。

mp : $127.1-137.8^{\circ}\text{C}$

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.00 (3H, s), 2.47 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.45

(2H, d, J=8Hz), 9.85 (1H, s)

制备 22

按照与制备 21 类似的方法, 得到下列化合物。

(1) 3-[4-(甲基氨基甲酰基)苯基]丙酸

mp : 171.2°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.63 (2H, t, J=7.5Hz), 2.76 (3H, d, J=5Hz), 2.85 (2H, t, J=7.5Hz), 7.30 (2H, d, J=8Hz), 7.73 (2H, d, J=8Hz), 8.35 (1H, 似 q)

(2) 4-[2-(甲氧羰基)乙基]苯甲酸

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.67 (2H, t, J=7.5Hz), 2.93 (2H, t, J=7.5Hz), 3.59 (3H, s), 7.35 (1H, d, J=8Hz), 7.85 (1H, d, J=8Hz)

(3) 3-[6-乙酰氨基吡啶-3-基]丙酸

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.06 (3H, s), 2.49 (2H, t, J=7.5Hz), 2.76 (2H, t, J=7.5Hz), 7.63 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.15 (1H, d, J=8Hz)

制备 23

(1) 按照与实施例 7 类似的方法, 由 4-[2-(甲氧羰基)乙基]苯甲酸和 2-吡啶基甲胺得到 3-[4-(2-吡啶基甲基氨基甲酰基)苯基]丙酸甲酯。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.65 (2H, t, J=7.5Hz), 3.00 (2H, t, J=7.5Hz), 3.67 (3H, s), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 7.22 (1H, dd, J=5, 8Hz), 7.25-7.36 (3H, m), 7.55 (1H, 宽峰), 7.68 (1H, td, J=8, 2Hz), 7.80 (2H, d, J=8Hz), 8.57 (1H, d, J=5Hz)

(2) 按照与制备 3 类似的方法得到 3-[4-(2-吡啶基甲基氨基甲酰基)苯基]丙酸。

mp : 83.8°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.57 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.56 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 7.28-7.37 (3H, m), 7.74 (1H, td, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 9.05 (1H, t, $J=5\text{Hz}$)

制备 24

在室温向 (E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酸 (460 毫克) 在乙醇 (5.4 毫升) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠 (5.4 毫升), 并在 50 °C 搅拌该混合物 3 小时。将反应混合物的 pH 值调至 7, 过滤收集所得的沉淀物并干燥, 得到 (E)-(6-氨基吡啶-3-基)丙烯酸 (295 毫克)。

mp : 243.6-246.4°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 6.21 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.52 (2H, s), 7.42 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11 (1H, s)

制备 25

(1) 向 4-氨基-N-甲基苯甲酰胺 (500 毫克) 在四氢呋喃 (5 毫升) 中的悬浮液中加入二碳酸二叔丁酯 (799 毫克), 并在 50 °C 搅拌该混合物 18 小时。将该混合物浓缩, 残余物溶解在乙酸乙酯中。在冰冷却下搅拌该溶液, 过滤收集所得沉淀物, 得到 N-(叔丁氧羰基)-4-甲基氨基甲酰基苯胺 (500 毫克)。

mp : 185.2°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.54 (9H, s), 3.00 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.12 (1H, br s), 6.69 (1H, br s), 7.43 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

(2) 在冰水浴和氮气氛下, 向 N-(叔丁氧羰基)-4-甲基氨基甲酰基苯胺 (250 毫克) 在二甲基甲酰胺 (2.5 毫升) 中的溶液中加入氢化钠 (60%, 在矿物油中的分散物, 41.9 毫克), 并在同样的条件下搅拌 30 分钟。向该混合物中加入溴乙酸叔丁酯 (234 毫克), 并在室温搅拌 20 小时。将反应混合物倒入水中, 用氯仿萃取。分离有机层, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物从乙酸乙酯-正己烷中重结晶, 得到 N-(叔丁氧羰基)-N-(叔丁氧羰基甲基)-4-甲基氨基甲酰基苯胺 (280 毫克)。

mp : 163.7-165.9°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.46 (9H, s), 1.49 (9H, s), 3.00 (3H, d, J=5Hz), 4.19 (2H, s), 6.11 (1H, br q, J=5Hz), 7.33 (2H, br q, J=9Hz), 7.71 (2H, d, J=9Hz)

(3) 在冰水浴中将三氟乙酸 (3.3 毫升) 加至 N-(叔丁氧羰基)-N-(叔丁氧羰基甲基)-4-甲基氨基甲酰基苯胺 (250 毫克) 的溶液中, 并在室温搅拌 20 小时。减压除去溶剂。残余物与乙醚一起研制, 得到 N-(4-甲基氨基甲酰基苯基)甘氨酸 (125 毫克)。

mp : 233.5°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.72 (3H, d, J=5Hz), 3.85 (3H, s), 6.55 (2H, d, J=9Hz), 7.60 (2H, d, J=9Hz), 7.99 (1H, br q, J=5Hz)

制备 26

在冰冷却下, 向萘-2,6-二甲酸 (5 克)、甲胺盐酸盐 (1.64 克) 和 1-羟基苯并三唑 (3.75 克) 在二甲基甲酰胺 (50 毫升) 中的混合物中加入 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺 (3.79 克)。在室温搅拌该混合物 1 小时, 然后在室温搅拌过夜。该混合物用水稀释, 过滤收集沉淀物, 得到 6-(甲基氨基甲酰基)萘-2-甲酸 (4.07 克)。

mp : >275.7°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.82 (3H, d, J=5Hz), 7.90-8.14 (3H, m), 8.20 (1H, d, J=7.5Hz), 8.45 (1H, br d,

$J=7.5\text{Hz}$), 8.58-8.74 (2H, m)

制备 27

(1) 在水浴和氮气气氛下, 向 2,4-二氯苯酚 (3.20 克) 和咪唑 (2.67 克) 在二甲基甲酰胺 (30 毫升) 中的混合物中加入三异丙基甲硅烷基氯 (3.97 克), 在同样的条件下搅拌该混合物 3 小时。将该混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物经硅胶柱色谱 (正己烷) 纯化, 得到 1,3-二氯-4-三异丙基甲硅烷氧基苯 (5.12 克)。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.12 (18H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 1.23-1.39 (3H, m), 6.83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

(2) 在 -60°C 和氮气气氛下, 用 30 分钟向 1,3-二氯-4-三异丙基甲硅烷氧基苯 (6.00 克) 在四氢呋喃 (50 毫升) 中的溶液中滴加正丁基锂的 1.6M 己烷溶液 (12.9 毫升), 并在同样的温度下搅拌该混合物 1 小时。在 -60°C , 用 20 分钟向该混合物中滴加氯甲酸乙酯在四氢呋喃 (20 毫升) 中的溶液。在 -60°C 搅拌所得混合物 1 小时, 然后移去冷却冰浴, 使温度升至 20°C 。然后用 5 分钟加入氯化铵 (2 克) 在水 (37 毫升) 中的溶液, 然后加入乙酸乙酯 (40 毫升) 和盐水 (40 毫升)。分离有机层, 用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物在硅胶上进行色谱纯化, 用乙酸乙酯和己烷 (1:10 至 1:6) 的混合物洗脱, 得到 2,6-二氯-3-三异丙基甲硅烷氧基苯甲酸乙酯 (1.59 克), 为油状。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.12 (18H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 1.23-1.38 (3H, m), 1.41 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.46 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(3) 按照与制备 18 - (7) 类似的方法得到 2,6-二氯-3-羟基苯甲酸乙酯。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.42 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.45 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(4) 在室温和氮气氛下, 向氢化钠 (60%, 在油中, 474 毫克) 在 N,N -二甲基甲酰胺 (2 毫升) 中的悬浮液中加入 2,6-二氯-3-羟基苯甲酸乙酯 (2.42 克) 在 N,N -二甲基甲酰胺 (10 毫升) 中的溶液, 并在同样的温度下搅拌该混合物 1 小时。向其中加入氯甲基甲基醚 (1.15 毫升), 并在同样的温度下搅拌该混合物 1 小时。将反应混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物在硅胶上进行色谱纯化, 用乙酸乙酯和己烷 (1:8, V/V) 的混合物洗脱, 得到 2,6-二氯-3-(甲氧基甲氧基) 苯甲酸乙酯 (2.58 克), 为油状。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.42 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.50 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.23 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(5) 在 0°C 和氮气氛下, 向氢化锂铝 (347 毫克) 在四氢呋喃中的悬浮液中滴加 2,6-二氯-3-(甲氧基甲氧基) 苯甲酸乙酯 (2.55 克) 在四氢呋喃中的溶液, 并在同样的温度下搅拌该混合物 30 分钟, 在室温搅拌 18 小时。在 0°C 向其中滴加水, 用乙酸乙酯萃取该混合物。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物经闪式色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 6:1, V/V) 纯化, 得到 2,6-二氯-3-(甲氧基甲氧基) 苯醇。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.14 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.51 (3H, s), 4.47 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.23 (2H, s), 7.11 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(6) 在 -20°C 和氮气氛下, 用 5 分钟向 2,6-二氯-3-(甲氧基甲氧基) 苯醇 (1.1 克) 和三乙胺 (563 毫克) 在二氯甲烷中的溶液中加入甲磺酰氯 (585 毫克) 在二氯甲烷中的溶液, 并在同样的温度下搅拌该混合物 30 分钟, 在冰冷却下搅拌 30 分钟。反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发, 得到 1,3-二氯-2-甲磺酰氧基甲基-4-(甲氧基甲氧基) 苯。

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.10 (3H, s), 3.52 (3H, s), 5.25 (2H, s), 5.53 (2H, s), 7.23 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

制备 28

(1) 在室温下, 向(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酸 (200 毫克) 在二氯甲烷 (3 毫升) 和甲醇 (3 毫升) 混合物中的悬浮液中加入 10 % 三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (3 毫升) 溶液, 并搅拌该混合物 3 小时。将反应混合物真空蒸发, 倒入水中, 用二氯甲烷萃取。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。真空过滤收集残余物并用异丙醚洗涤, 得到(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酸甲酯 (197 毫克), 为粉末。

mp : 171.5-200°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.22 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.41 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.89 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.07 (1H, br s), 8.25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

(2) 在 0 °C 和氮气氛围下, 向氢化钠 (60 %, 在油中, 20.6 毫克) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (1 毫升) 中的悬浮液中滴加(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酸甲酯 (180 毫克) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 毫升) 中的溶液, 并搅拌该混合物 1 小时。在同样的条件下向该混合物中加入碘甲烷 (116 毫克), 并搅拌该混合物 2 小时。将反应混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。真空过滤收集残余物, 用二异丙基醚洗涤, 得到(E)-3-[6-(N-甲基-N-乙酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酸甲酯 (115 毫克), 为粉末。

mp : 94.3°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.20 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.48 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

(3) 在室温下向(E)-3-[6-(N-甲基-N-乙酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酸甲酯(110毫克)在甲醇(3毫升)中的溶液中加入1N氢氧化钠溶液(1.1毫升),并在50℃搅拌该混合物4小时。真空蒸发反应混合物,并溶解在水中。用1N盐酸调节该溶液的pH为6,真空过滤收集沉淀物,得到(E)-3-[6-(甲氨基)吡啶-3-基]丙烯酸(72毫克),为粉末。

mp : 227°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.80 (1H, d, J=5Hz), 6.23 (1H, d, J=16Hz), 6.47 (1H, d, J=8Hz), 7.09 (1H, q, J=5Hz), 7.45 (1H, d, J=16Hz), 7.76 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.20 (1H, d, J=2Hz)

制备 29

(1) 在0℃和氮气氛下,向2-甲基烟酸(470毫克)在二氯甲烷(6毫升)中的溶液中滴加草酰氯(522毫克)和二甲基甲酰胺(1滴),在同样的温度下搅拌该混合物1小时。浓缩该混合物,残余物与乙醚一起研制,得到2-甲基烟酰氯盐酸盐(671毫克),为固体。

NMR (CDCl₃, δ) : 3.23 (3H, s), 7.96 (1H, dd, J=6, 8Hz), 8.93 (1H, d, J=6Hz), 9.08 (1H, d, J=8Hz)

(2) 在冰水浴中,向在己烷(4.2毫升)中的10%三甲基甲硅烷基重氮甲烷和在四氢呋喃-乙腈(1:1, 10毫升)中的三乙胺(527毫克)的混合物中滴加2-甲基烟酰氯盐酸盐(500毫克)。在冰水浴中搅拌该混合物7小时,并在0℃将其放置18小时,然后真空蒸发。向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯萃取该混合物。有机层用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥。蒸发溶剂,得到粗品3-重氮基乙酰-2-甲基吡啶,为黄色油。

向残余物中加入苄醇(2毫升)和2,4,6-三甲基吡啶(2毫升)。在180℃-185℃搅拌该混合物20分钟。将反应混合物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂、2,4,6-三甲基吡啶和过量的苄醇,得到粗品2-(2-甲基-3-吡啶基)乙酸苄酯,为油

状。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.50 (3H, s), 3.67 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.10 (1H, dd, $J=8, 6\text{Hz}$), 7.23-7.40 (5H, m), 7.49 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 8.49 (1H, dd, $J=6, 2\text{Hz}$)

(3) 将制备 29 - (2) 得到的含有 2-(2-甲基-3-吡啶基) 乙酸苄酯的残余物溶解在甲醇 (5 毫升) 中, 向其中加入 10 % 载钨碳。在氢气氛下搅拌该混合物 3 小时。反应混合物用水稀释, 并用乙酸乙酯洗涤。真空除去溶剂, 得到 2-(2-甲基-3-吡啶基) 乙酸 (90 毫克)。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.40 (3H, s), 3.62 (2H, s), 7.15 (1H, dd, $J=6, 8\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)

制备 30

(1) 按照与制备 29 - (1) 类似的方法, 通过 6-甲基烟酸与草酰氯反应得到 6-甲基烟酰氯盐酸盐。

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.13 (3H, s), 7.84 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.82 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 9.35 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

(2) 按照与制备 29 - (2) 类似的方法得到 2-(6-甲基-3-吡啶基) 乙酸苄酯。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.54 (3H, s), 3.63 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.19-7.46 (5H, m), 7.53 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

(3) 按照与制备 29 - (3) 类似的方法得到 2-(6-甲基-3-吡啶基) 乙酸。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.43 (3H, s), 3.56 (2H, s), 7.20 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

制备 31

(1) 按照与制备 25 - (1) 类似的方法, 通过 2-氨基苯并噻唑与二碳酸二叔丁酯反应, 得到 2-(叔丁氧羰基氨基) 苯并噻唑。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.59 (9H, s), 7.22-7.30 (1H, m), 7.40 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.79 (8H, d), 7.85 (8H, d)

(2) 按照与制备 25 - (2) 类似的方法得到 2-(N-叔丁氧羰基-N-叔丁氧羰基甲氨基) 苯并噻唑。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.46 (9H, s), 1.57 (9H, s), 4.86 (2H, s), 7.24 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.38 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.71-7.78 (2H, m)

(3) 按照与制备 25 - (3) 类似的方法得到 2-(羧基甲氨基) 苯并噻唑。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 4.10 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.04 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.32 (1H, t, $J=6\text{Hz}$)

制备 32

(1) 将对甲苯胺 (10 克) 和 2-甲基-3-氧代琥珀酸二乙酯 (18.9 克) 在二氯甲烷 (50 毫升) 中的混合物回流 2 天。将反应混合物倒入 0.5N 盐酸 (200 毫升) 中, 并用二氯甲烷萃取。有机层用水、0.5N 氢氧化钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并浓缩。将所得残余物加入加热的联苯 (80 克) 中, 并将该混合物回流 15 分钟。在室温放置反应混合物, 过滤收集所得沉淀物, 得到 1,4-二氢-3,6-二甲基-4-氧代喹啉-2-甲酸 (16.3 克)。

mp : 190.1-192.7°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.47 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.15 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.51 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.13 (1H, 似 s), 9.20 (1H, br s)

(2) 在室温, 向 1,4-二氢-3,6-二甲基-4-氧代喹啉-2-甲酸乙酯 (4.0 克) 和磷酸氯 (10 克) 的混合物中加入 N,N-二甲基苯胺 (3.95 克), 并搅拌该混合物 1 小时。真空除去溶剂, 将残余物倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物经闪式色谱 (正己烷-二氯甲烷) 纯化, 得到 4-氯-3,6-二甲基喹啉-2-甲酸乙酯 (3.17 克), 为油状。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.49 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.61 (3H, s),
2.68 (3H, s), 4.55 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.59 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 8.00 (1H, 似 s), 8.06 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$)

(3) 在室温和氩气氛下, 将 4-氯-3,6-二甲基喹啉-2-甲酸乙酯 (3.0 克)、三乙胺 (2.4 毫升) 和 10 % 载钯碳 (300 毫克) 在乙酸乙酯 (30 毫升) 中的混合物搅拌 4 小时。过滤后, 真空浓缩滤液, 并用二氯甲烷稀释。该混合物用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物经闪式色谱 (二氯甲烷-乙酸乙酯) 纯化, 得到 3,6-二甲基喹啉-2-甲酸乙酯。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.47 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.55 (3H, s),
2.66 (3H, s), 4.53 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.49-7.55 (2H,
m), 7.92 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(4) 在室温和氩气氛下, 向 3,6-二甲基喹啉-2-甲酸乙酯 (1.0 克) 在四氯甲烷 (10 毫升) 中的溶液中加入 N-溴琥珀酰亚胺 (815 毫克) 和 2,2'-偶氮二(2,4-二甲基-4-甲氧基戊腈), 并在 90 °C 加热该混合物 1 小时。将反应混合物倒入 5 % 硫代硫酸钠溶液中, 并用二氯甲烷萃取。有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。残余物经闪式色谱 (正己烷-乙酸乙酯) 纯化, 得到 6-溴甲基-3-甲基喹啉-2-甲酸乙酯 (802 毫克), 为固体。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.49 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.66 (3H, s),
4.54 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.65 (3H, s), 7.71 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.00 (1H, 似 s),
8.16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(5) 在室温向 6-溴甲基-3-甲基喹啉-2-甲酸乙酯 (700 毫克) 在二甲基甲酰胺 (7 毫升) 中的溶液中加入乙酸钠 (373 毫克), 并在同样的温度下搅拌该混合物 24 小时。将反应组合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物经制备薄层色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1:2, V/V) 纯化, 得到 6-乙酰氧基甲基-3-甲基喹啉-2-甲酸乙酯 (452 毫克), 为油状。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.48 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.15 (3H, s),
2.67 (3H, s), 4.53 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.29 (2H, s),
7.66 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.75 (1H, 似 s), 8.01
(1H, s-like), 8.18 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(6) 在冰冷却下将 6-乙酰氧基甲基-3-甲基喹啉-2-甲酸乙酯 (420 毫克) 和碳酸钾在甲醇中的混合物搅拌 30 分钟。过滤后, 浓缩滤液, 并在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩, 得到 6-羟基甲基-3-甲基喹啉-2-甲酸甲酯 (20 毫克)。

mp : 84.3°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.70 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.90 (2H,
s), 7.68 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.76 (1H, 似 s),
8.01 (1H, s-like), 8.17 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(7) 在水浴中, 向 6-羟基甲基-3-甲基喹啉-2-甲酸甲酯 (193 毫克)、三乙胺 (422mg)、二甲基亚砷 (2 毫升) 和二氯甲烷 (2 毫升) 的混合物中分批加入三氧化硫吡啶复合物 (266 毫克), 并在同样的温度下搅拌该混合物 2 小时。将反应混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物经制备薄层色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1:1, V/V) 纯化, 得到 6-甲酰基-3-甲基喹啉-2-甲酸甲酯 (149 毫克)。

mp : $117.8-120.7^\circ\text{C}$

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.71 (3H, s), 4.08 (3H, s), 8.15-8.28

(2H, m), 8.28-8.35 (2H, m), 10.20 (1H, s)

(8) 在水浴中, 向水 (0.8 毫升) 和叔丁醇 (3 毫升) 的混合物中加入 6-甲酰基-3-甲基喹啉-2-甲酸甲酯 (140 毫克)、2-甲基-2-丁烯 (190 毫克) 和磷酸二氢钠 (105 毫克)。向该混合物中滴加次氯酸钠 (244 毫克), 并将该混合物在同样的温度下搅拌 1 小时。将反应混合物在冰浴中冷却, 用 1M 盐酸调节 pH 至 4, 并用二氯甲烷萃取。有机层用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物经制备薄层色谱 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1, V/V) 纯化, 然后从甲醇-异丙醚中结晶, 得到 2-甲氧羰基-3-甲基喹啉-6-甲酸 (121 毫克), 为结晶。

mp : 215°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.57 (3H, s), 3.96 (3H, s), 8.11 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.21 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.53 (1H, d, J=2Hz), 8.62 (1H, d, J=2Hz)

实施例 1

向 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氧基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (1.65 克)、(E)-3-(6-乙氧羰基-3-吡啶基)丙烯酸 (1.04 克) 和二甲基甲酰胺 (25 毫升) 的混合物中加入 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (939 毫克) 和 1-羟基苯并三唑 (717 毫克)。在室温搅拌 4 小时后, 将该混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物经硅胶柱色谱 (二氯甲烷-甲醇) 纯化, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-[(E)-3-(6-乙氧羰基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]-苄氧基]-2-甲基喹啉 (2.07 克), 为非晶形粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.45 (3H, t, J=7.5Hz), 2.72 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.70 (1H, dd, J=18, 4Hz), 3.94 (1H, dd, J=18, 4Hz), 4.49 (2H, q, J=7.5Hz), 5.59-5.70 (2H, m), 6.66 (1H, d, J=16Hz), 6.80 (1H, 似 t), 7.22-7.35 (3H, m), 7.37-7.53 (3H, m), 7.60 (1H, d, J=16Hz), 7.88-7.94 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=8Hz),

8.12 (1H, d, J=8Hz), 8.81-8.86 (1H, m)

实施例 2

按照与实施例 1 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基) 丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.73 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.65 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.94 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.75 (2H, s), 5.64 (2H, s), 5.84 (1H, d, J=10Hz), 6.30 (1H, d, J=15Hz), 6.48 (1H, d, J=8.5Hz), 6.62 (1H, br t, J=4Hz), 7.23-7.35 (3H), 7.39-7.52 (4H), 7.60 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.02 (1H, d, J=8.5Hz), 8.16 (1H, d, J=1.5Hz)

(2) 8-[2,6-二氯-3-[N-[4-(甲氧羰基) 肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.74 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=18, 4Hz), 3.87-4.00 (4H, m), 5.60-5.70 (2H, m), 6.57 (1H, d, J=16Hz), 6.75 (1H, t-like), 7.24-7.63 (11H, m), 7.99-8.05 (1H, m)

(3) 8-[2,6-二氯-3-[N-[4-(乙氧羰基甲氧基) 肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 2.75 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.65 (1H, dd, J=18, 4Hz), 3.95 (1H, dd, J=18, 5Hz), 4.29 (2H, q, J=7.5Hz), 4.64 (2H, s), 5.64 (1H, d, J=9Hz), 5.67 (1H, d, J=9Hz), 6.35 (1H, d, J=15Hz), 6.57 (1H, br t, J=5Hz), 6.85-6.93 (2H, m), 7.21-7.34 (3H, m), 7.37-7.58 (6H, m), 8.03 (1H, d, J=8Hz)

(4) 8-[3-[N-[3-(4-乙酰氨基苯基)丙酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.04 (3H, s), 2.51 (2H, t, J=7.5Hz),
2.68 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=7.5Hz), 3.21 (3H, s),
3.44 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.70 (1H, dd, J=5, 18Hz),
5.59 (2H, 似 s), 6.38 (1H, 似 t), 7.06 (2H, d,
J=8Hz), 7.13 (1H, d, J=8Hz), 7.21-7.34 (3H, m),
7.34-7.49 (4H, m), 8.04 (1H, d, J=8Hz), 8.15 (1H,
s)

其盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.01 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=7.5Hz),
2.70 (2H, t, J=7.5Hz), 2.90 (3H, s), 3.12 (3H, s),
3.41 (1H, dd, J=5, 18Hz), 3.73 (1H, dd, J=5, 18Hz),
5.60 (1H, d, J=10Hz), 5.66 (1H, d, J=10Hz), 7.08
(2H, d, J=8Hz), 7.44 (2H, d, J=8Hz), 7.76-7.99 (6H,
m), 8.10 (1H, t, J=8Hz), 8.98 (1H, 宽峰)

(5) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[3-[4-(甲基氨基甲酰基)苯基]丙酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.51 (2H, t, J=7.5Hz), 2.71 (3H, s),
2.93-3.01 (5H, m), 3.23 (3H, s), 3.46 (1H, dd, J=4,
18Hz), 3.78 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.63 (2H, s), 6.17
(1H, 似 q), 6.36 (1H, 似 t), 7.20-7.33 (5H, m),
7.37-7.50 (3H, m), 7.66 (2H, d, J=8Hz), 8.03 (1H,
d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.46 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.76 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 2.82 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.90 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.43 (1H, dd, $J=5, 16\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=5, 16\text{Hz}$), 5.60 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.66 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.72 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.77-8.01 (6H, m), 8.13 (1H, 似 t), 8.38 (1H, q-like), 8.94-9.04 (1H, m)

(6) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[3-[4-(2-吡啶基甲基氨基甲酰基)苯基]丙酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.73 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.22 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J=4, 17\text{Hz}$), 3.79 (1H, dd, $J=5, 17\text{Hz}$), 4.75 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.64 (2H, s), 6.38 (1H, 似 t), 7.17-7.57 (11H, m), 7.68 (1H, td, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

其二盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.47 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.90 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.43 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 4.78 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.60 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.65 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75-8.00 (10H, m), 8.15 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 8.40 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.95 (1H, d-like), 9.40 (1H, t, $J=5\text{Hz}$)

(7) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[N-[4-(甲基氨基甲酰基)苯基]甘氨酸]甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

熔点 280.1°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.59 (3H, s), 2.74 (3H, d, J=5Hz), 3.12 (3H, s), 3.40 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.65 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.71 (2H, d, J=6Hz), 5.46 (1H, d, J=9Hz), 5.52 (1H, d, J=9Hz), 6.44-6.60 (3H, m), 7.32-7.69 (6H, m), 7.75 (2H, s), 7.94-8.10 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=8Hz)

其二 盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.97 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.93 (1H, d, J=17Hz), 4.00 (1H, d, J=17Hz), 5.60 (1H, d, J=9Hz), 5.65 (1H, d, J=9Hz), 6.86-6.95 (2H, d, J=9Hz), 7.45-7.68 (5H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 8.80 (1H, d, J=8Hz)

(8) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[[6-(甲基氨基甲酰基)萘-2-羧基]甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.70 (3H, s), 3.04 (3H, d, J=4.5Hz), 3.27 (3H, s), 3.75 (1H, dd, J=17, 4Hz), 4.03 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.64 (2H, s), 6.59 (1H, br q, J=4.5Hz), 7.26-7.50 (6H, m), 7.36 (1H, br t, J=4.5Hz), 7.84-7.95 (4H, m), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.31 (2H, br d, J=8Hz)

(9) 8-[2,6-二氯-3-[N-[(2-甲氧羰基-3-甲基喹啉-6-羧基)甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.70 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.79 (1H, dd, J=4, 18Hz), 4.01-4.11 (5H, m), 5.67 (2H, s), 7.25-7.55 (7H, m), 8.00-8.15 (3H, m), 8.24 (1H, d, J=8Hz), 8.29 (1H, d, J=2Hz)

(10) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-甲氧基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.67 (3H, s), 3.00 (3H, d, $J=5\text{Hz}$),
3.26 (3H, s), 3.15 (1H, dd, $J=17, 4\text{Hz}$), 3.92 (1H,
dd, $J=17, 5\text{Hz}$), 4.02 (3H, s), 5.59 (1H, d, $J=10\text{Hz}$),
5.63 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.38 (1H, br d, $J=5\text{Hz}$), 6.52
(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.65 (1H, s), 6.76 (1H, br s),
7.21-7.31 (2H, m), 7.38 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.43-7.61
(4H, m), 7.75 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

其盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 2.99 (3H, s), 3.00 (3H, br s),
3.29 (3H, s), 3.89 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.10 (1H, d,
 $J=17\text{Hz}$), 4.36 (3H, s), 5.51 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.68
(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.35-7.43
(2H, m), 7.48-7.59 (6H, m), 7.70-7.81 (4H, m), 7.95
(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(11) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-4-甲氧基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.21 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.27 (3H,
s), 3.67 (1H, dd, $J=17, 4\text{Hz}$), 3.94 (1H, dd, $J=17,$
 5Hz), 4.01 (3H, s), 5.59 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.64 (1H,
d, $J=10\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.65 (1H, s),
6.74 (1H, br t, $J=5\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30
(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.38 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.48 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.81 (1H, br d,
 $J=8\text{Hz}$), 8.11 (1H, br s), 8.19 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$),
8.32 (1H, br s)

其二盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.42 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.90 (1H, d, J=17Hz), 4.26 (1H, d, J=17Hz), 4.38 (3H, s), 5.48 (1H, d, J=10Hz), 5.68 (1H, d, J=10Hz), 6.92 (1H, d, J=15Hz), 7.34-7.41 (2H, m), 7.51-7.59 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 7.74 (1H, t, J=8Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.09 (1H, d, J=8Hz), 8.52 (1H, br d, J=8Hz), 8.87 (1H, br s)

(12) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(甲氨基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.73 (3H, s), 2.96 (3H, d, J=5Hz), 3.27 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=4, 17Hz), 3.94 (1H, dd, J=4, 17Hz), 4.83 (1H, 似 q), 5.59-5.70 (2H, m), 6.27 (1H, d, J=16Hz), 6.38 (1H, d, J=8Hz), 6.53 (1H, 似 t), 7.23-7.34 (3H, m), 7.36-7.51 (4H, m), 7.60 (1H, dd, J=8, 2Hz), 8.01 (1H, d, J=8Hz), 8.20 (1H, d, J=2Hz)

(13) 8-[3-[N-[3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.20 (3H, s), 2.46 (2H, t, J=7.5Hz), 2.73 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=7.5Hz), 3.23 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J=4, 17Hz), 3.84 (1H, dd, J=5, 17Hz), 5.56-5.69 (2H, m), 6.96 (1H, 似 t), 7.16-7.33 (3H, m), 7.33-7.56 (4H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 8.69 (1H, s)

(14) 8-[3-[N-[2-(2-苯并噻唑基氨基)乙酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.64 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=5Hz), 4.10 (1H, d, J=16Hz), 4.20 (1H, d, J=16Hz), 5.58 (2H, s), 6.85-7.35 (7H, m), 7.40-7.61

(5H, m), 8.05 (1H, d, J=8Hz)

实施例 3

在室温, 向 8-[2, 6-二氯-3-[N-[(E)-3-(6-乙氧羰基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-苄氧基]-2-甲基喹啉 (2.07 克) 在乙醇 (20 毫升) 中的溶液中加入 1N 氢氧化钠溶液 (3.75 毫升)。在 60 °C 搅拌该混合物 3 小时。用 1N 盐酸调节该混合物的 pH 为 4, 并浓缩。残余物经闪式色谱 (二氯甲烷-甲醇) 纯化, 得到 8-[3-[N-[(E)-3-(6-羧基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2, 6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (1.71 克), 为非晶形粉末。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.58 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.80 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.46 (1H, d, J=10Hz), 5.53 (1H, d, J=10Hz), 6.95 (1H, d, J=16Hz), 7.30-7.57 (5H, m), 7.78 (2H, 似 s), 8.02 (1H, d, J=8Hz), 8.10 (1H, d, J=7.5Hz), 8.20 (1H, d, J=8Hz), 8.45 (1H, 似 t), 8.85 (1H, 似 s)

实施例 4

按照与实施例 3 类似的方法, 得到 8-[3-[N-(4-羧基肉桂酰甘氨酸)-N-甲氨基]-2, 6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 237.8-240.9°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.61 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.81 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.48 (1H, d, J=10Hz), 5.54 (1H, d, J=10Hz), 6.90 (1H, d, J=16Hz), 7.32-7.60 (5H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 7.96 (2H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, d, J=8Hz), 8.35-8.44 (1H, m)

实施例 5

向 8-[3-[N-[(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-

2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (90.0 毫克)、2-吡嗪甲酸 (24.3 毫克) 和二甲基甲酰胺 (0.9 毫升) 的混合物中加入 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (43.9 毫克) 和 1-羟基苯并三唑 (35.4 毫克)。在室温搅拌 37 小时后, 将该混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液中, 用氯仿萃取。分离有机层, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物经制备薄层色谱 (氯仿-甲醇) 纯化, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-吡嗪甲酰氨基)-吡啶-3-基] 丙烯酰甘氨酸] 氨基] 苄氧基]-2-甲基喹啉 (43.7 毫克), 为固体。

mp : 220-231°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.72 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.69 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.96 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.64 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=16.0Hz), 6.73 (1H, br t, J=4.5Hz), 7.22-7.51 (7H, m), 7.56 (1H, d, J=16.0Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.03 (1H, d, J=8.5Hz), 8.42 (1H, d, J=8.5Hz), 8.47 (1H, d, J=1.0Hz), 8.62 (1H, d, J=1.0Hz), 8.83 (1H, d, J=1.0Hz), 9.51 (1H, s)

其三盐酸盐

mp : 190-193°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.92 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.60 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.91 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.62 (1H, d, J=11.0Hz), 5.68 (1H, d, J=11.0Hz), 6.88 (1H, d, J=16.0Hz), 7.43 (1H, d, J=16.0Hz), 7.80-8.00 (5H, m), 8.14 (1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.31 (1H, d, J=8.5Hz), 8.37 (1H, t, J=4.5Hz), 8.61 (1H, d, J=1.0Hz), 8.86 (1H, m), 8.95-9.03 (2H, m), 9.35 (1H, s)

实施例 6

按照与实施例 5 类似的方法, 得到下列化合物。

(1) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(6-甲基吡啶-3-甲酰氨基)-吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 167-177°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.65 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.67 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.96 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.62 (1H, d, J=11.0Hz), 5.69 (1H, d, J=11.0Hz), 6.51 (1H, d, J=16.0Hz), 6.72 (1H, br t, J=4.5Hz), 7.23-7.33 (4H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, d, J=16.0Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.03 (1H, d, J=8.5Hz), 8.13 (1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.38 (1H, d, J=8.5Hz), 8.40 (1H, d, J=1.0Hz), 8.71 (1H, s), 9.04 (1H, d, J=1.0Hz)

其三盐酸盐

mp : 198-213°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.72 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.62 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.91 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.66 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=16.0Hz), 7.44 (1H, d, J=16.0Hz), 7.75-8.01 (8H, m), 8.08-8.18 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.5Hz), 8.32-8.42 (1H, m), 8.59-8.70 (2H, m), 8.93-9.07 (1H, m), 9.20 (1H, s)

(2) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-甲基硫代吡啶-3-甲酰氨基)-吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.61 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=5, 18Hz), 3.95 (1H, dd, J=5,

18Hz), 5.65 (2H, s-like), 6.51 (1H, d, J=16Hz),
6.79 (1H, 似 t), 7.13 (1H, dd, J=6, 8Hz), 7.24-
7.35 (3H, m), 7.35-7.61 (4H, m), 7.90 (1H, dd, J=2,
8Hz), 7.95 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz),
8.35-8.45 (2H, m), 8.58 (1H, dd, J=2, 6Hz), 8.89
(1H, s)

其三盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.49 (3H, s), 2.91 (3H, s),
3.16 (3H, s), 3.60 (1H, d, J=18Hz), 5.57-5.71 (2H,
m), 6.86 (1H, d, J=16Hz), 7.23 (1H, dd, J=6, 8Hz),
7.41 (1H, d, J=16Hz), 7.75-8.03 (7H, m), 8.03-8.15
(1H, m), 8.22 (1H, d, J=8Hz), 8.29-8.40 (1H, m),
8.51-8.65 (2H, m), 8.98 (1H, 宽峰)

(3) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-[(2-吡啶基)乙酰氨基]吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.74 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.65 (1H,
dd, J=4, 18Hz), 3.86-4.00 (3H, m), 5.68-5.70 (2H,
m), 6.44 (1H, m, J=16Hz), 6.64 (1H, 似 t), 7.20-
7.35 (6H, m), 7.35-7.55 (4H, m), 7.70 (1H, td, J=8,
2Hz), 7.80 (1H, dd, J=8, 2Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz),
8.21 (1H, d, J=8Hz), 8.39 (1H, d, J=2Hz), 8.70 (1H,
d, J=6Hz)

其三盐酸盐

NMR (CDCl₃, δ) : 2.86 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.57 (1H,
dd, J=4, 16Hz), 3.87 (1H, dd, J=4, 16Hz), 4.32 (2H,
s), 5.55-5.66 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=16Hz), 7.38
(1H, d, J=16Hz), 7.71-7.95 (10H, m), 7.95-8.10 (1H,
m), 8.31 (1H, t, J=6Hz), 8.40 (1H, t, J=8Hz), 8.53

(1H, d, J=2Hz), 8.83 (1H, d, J=6Hz), 8.90 (1H, 宽峰)

(4) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-[(3-吡啶基)乙酰氨基]吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.73 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.66 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.75 (2H, s), 3.94 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.59-5.70 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=16Hz), 6.67 (1H, 似t), 7.20-7.36 (4H, m), 7.36-7.55 (4H, m), 7.70 (1H, d, J=8Hz), 7.83 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.97-8.06 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=8Hz), 8.33 (1H, d, J=2Hz), 8.54-8.62 (2H, m)

其三盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.88 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.57 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.89 (1H, dd, J=4, 16Hz), 4.09 (2H, s), 5.57-5.70 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=16Hz), 7.38 (1H, d, J=16Hz), 7.75-7.95 (8H, m), 7.95-8.10 (2H, m), 8.30 (1H, t, J=6Hz), 8.49 (1H, d, J=8Hz), 8.53 (1H, d, J=2Hz), 8.83 (1H, d, J=6Hz), 8.88 (1H, 似s), 8.93 (1H, 宽峰)

(5) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-吡啶甲酰氨基)-吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.75 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=5, 18Hz), 3.95 (1H, dd, J=5, 18Hz), 5.60-5.70 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=16Hz), 7.23-7.30 (3H, m), 7.33 (1H, d, J=8Hz), 7.38-7.61 (5H, m), 7.87-7.96 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.30 (1H, d, J=8Hz), 8.41-8.49 (2H, m), 8.65 (1H, d, J=5Hz)

其三盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.93 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.60 (1H, dd, $J=5, 16\text{Hz}$), 3.92 (1H, dd, $J=5, 16\text{Hz}$), 5.63 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.70 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.70-8.03 (8H, m), 8.09-8.19 (2H, m), 8.24 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.30-8.40 (2H, m), 8.58 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 9.03 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$)

(6) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(3-吡啶甲酰氨基)-吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.71 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.68 (1H, dd, $J=4, 18\text{Hz}$), 3.93 (1H, dd, $J=4, 18\text{Hz}$), 5.56-5.70 (2H, m), 6.52 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.72 (1H, t-like), 7.21-7.56 (10H, m), 7.89 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.00-8.10 (2H, m), 8.41 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.92 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

其三盐酸盐

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.92 (3H, s), 3.15 (3H, s), 5.59-5.72 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.60-8.01 (6H, m), 8.10 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.31-8.49 (2H, m), 8.53-8.65 (2H, m), 8.88 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.95-9.04 (1H, m), 9.13 (1H, 似 s), 9.23 (1H, 似 s)

(7) 8-[2,6-二氯-3-[N-[(E)-3-[6-(2-甲氧基吡啶-3-甲酰氨基)-吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.71 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.67 (1H, dd, $J=4$, 16Hz), 3.94 (1H, dd, $J=4$, 16Hz), 4.23 (3H, s), 5.57-5.70 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.74 (1H, 似 t), 7.12 (1H, dd, $J=8$, 6Hz), 7.20-7.35 (4H, m), 7.35-7.50 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=2$, 8Hz), 8.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.35 (1H, dd, $J=6$, 2Hz), 8.38-8.48 (2H, m), 8.57 (1H, dd, $J=8$, 2Hz)

其三盐酸盐

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.95 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.60 (1H, dd, $J=4$, 16Hz), 5.55-5.72 (2H, m), 6.60 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.65-8.01 (8H, m), 8.01-8.12 (1H, m), 8.20-8.41 (2H, m), 8.43-8.60 (2H, m), 8.99 (1H, 宽峰)

(8) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-甲基吡啶-3-甲酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.71 (1H, s), 2.76 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.69 (1H, dd, $J=4$, 18Hz), 3.95 (1H, dd, $J=5$, 18Hz), 5.63 (3H, s), 6.48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.87 (1H, 似 t), 7.18-7.37 (4H, m), 7.37-7.57 (4H, m), 7.85 (1H, dd, $J=2$, 8Hz), 7.89 (1H, dd, $J=2$, 8Hz), 8.04 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.93 (1H, s)

(9) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-[2-(6-甲基-3-吡啶基)乙酰氨基]吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

⋮

NMR (CDCl₃, δ) : 2.57 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.66 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.72 (2H, s), 3.94 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.58-5.70 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=16Hz), 6.68 (1H, t-like), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.23-7.62 (8H, m), 7.81 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.98-8.05 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=8Hz), 8.32 (1H, d, J=2Hz), 8.45 (1H, d, J=2Hz)

其三盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.74 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.57 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.88 (1H, dd, J=4, 16Hz), 4.04 (2H, s), 5.56-5.70 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=16Hz), 7.40 (1H, d, J=16Hz), 7.78-8.13 (10H, m), 8.32 (1H, 似 t), 8.42 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.53 (1H, d, J=2Hz), 8.75 (1H, d, J=2Hz), 8.94 (1H, 宽峰)

(10) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-[2-(2-甲基-3-吡啶基)乙酰氨基]-吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.58 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.65 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.77 (2H, s), 3.93 (1H, dd, J=5, 18Hz), 5.60-5.70 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=16Hz), 6.68 (1H, 似 t), 7.18 (1H, dd, J=6, 8Hz), 7.22-7.35 (3H, m), 7.35-7.59 (5H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, d, J=8Hz), 8.32 (1H, d, J=2Hz), 8.50 (1H, d, J=6Hz)

其三盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.74 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.56 (1H, dd, J=5, 16Hz), 4.11 (2H, s), 5.56-5.69 (2H, m), 6.31 (1H, d, J=16Hz), 7.38 (1H, d, J=16Hz), 7.76-8.10 (10H, m), 8.31 (1H, 似 t),

8.47 (1H, d, J=8Hz), 8.53 (1H, d, J=2Hz), 8.71 (1H, dd, J=2, 6Hz), 8.95 (1H, br s)

实施例 7

向 8-[3-[N-[(E)-3-(6-羧基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (100 毫克)、2-氨基吡嗪 (19.7 毫克) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2 毫升) 的混合物中加入 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (43 毫克) 和 1-羟基苯并三唑 (35 毫克), 并在室温搅拌该混合物 36 小时。将该混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。残余物经制备薄层色谱 (二氯甲烷-甲醇) 纯化, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-吡嗪基氨基甲酰基)-吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (21 毫克), 为非晶形粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.71 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.76 (1H, d, J=16Hz), 4.02 (1H, d, J=16Hz), 5.64 (2H, s), 6.71 (1H, d, J=16Hz), 7.22-7.43 (3H, m), 7.43-7.58 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=16Hz), 7.99 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.09 (1H, d, J=8Hz), 8.23 (1H, d, J=8Hz), 8.33-8.47 (2H, m), 8.71 (1H, 似 s), 9.25 (1H, s)

其三盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.85 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.91 (1H, dd, J=5, 18Hz), 5.55-5.69 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=16Hz), 7.55 (1H, d, J=16Hz), 7.68-7.93 (8H, m), 8.21-8.33 (2H, m), 8.41-8.53 (2H, m), 8.85 (1H, 宽峰), 8.94 (1H, 似 s), 9.49 (1H, 似 s)

实施例 8

按照与实施例 7 类似的方法, 得到下列化合物。

(1) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-噻唑基氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 144-155°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.73 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.72 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.97 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.67 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=16.0Hz), 6.83 (1H, br t, J=4.5Hz), 7.08 (1H, d, J=3.0Hz), 7.23-7.37 (4H, m), 7.39-7.57 (4H, m), 7.63 (1H, d, J=16.0Hz), 7.96-8.09 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=8.5Hz), 8.73 (1H, s)

其三盐酸盐

mp : 161-165°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.93 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.61 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.91 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.62 (1H, d, J=11.0Hz), 5.68 (1H, d, J=11.0Hz), 7.10 (1H, d, J=16.0Hz), 7.37 (1H, d, J=2.5Hz), 7.54 (1H, d, J=16.0Hz), 7.59 (1H, d, J=2.5Hz), 7.80-7.99 (5H, m), 8.21 (1H, d, J=7.5Hz), 8.27 (1H, dd, J=7.5, 1.0Hz), 8.49 (1H, t, J=4.5Hz), 8.91-9.03 (2H, m)

(2) 8-[2,6-二氯-3-[N-[(E)-3-[6-(1-异喹啉基氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 127-135°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.72 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.72 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.98 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.64 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=16.0Hz), 6.87 (1H, br t, J=4.5Hz), 7.23-7.47 (6H, m), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57 (1H, d, J=5.5Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.73 (1H, t, J=7.5Hz), 7.86 (1H, d, J=7.5Hz), 8.00

(1H, dd, J=7.5, 1.0Hz), 8.03 (1H, d, J=8.5Hz), 8.13
(1H, d, J=7.5Hz), 8.32 (1H, d, J=7.5Hz), 8.43 (1H,
d, J=5.5Hz), 8.76 (1H, s)

其三盐酸盐

mp : 143-145°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.93 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.63
(1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.94 (1H, dd, J=16.5,
4.5Hz), 5.63 (1H, d, J=11.0Hz), 5.70 (1H, d,
J=11.0Hz), 7.13 (1H, d, J=16.0Hz), 7.61 (1H, d,
J=16.0Hz), 7.78-8.02 (9H, m), 8.13 (1H, d,
J=8.5Hz), 8.25-8.37 (3H, m), 8.41 (1H, d, J=7.0Hz),
8.53 (1H, t, J=4.5Hz), 8.93-9.07 (2H, m)

(3) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-[(1-氧代-3-吡啶基甲基)氨基甲酰基]肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 142-163°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.70 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.63 (1H,
dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.97 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz),
4.51-4.62 (2H, m), 5.64 (2H, s), 6.56 (1H, d,
J=16.0Hz), 7.03 (1H, br t, J=4.5Hz), 7.13-7.37 (6H,
m), 7.40-7.51 (5H, m), 7.56 (1H, d, J=16.0Hz),
7.77-7.90 (3H, m), 7.99-8.07 (2H, m), 8.11 (1H, s)

(4) 8-[2,6-二氯-3-[N-[(E)-3-[6-(6-甲氧基吡啶-3-基氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]-N-甲基氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 168-183°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.73 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.70 (1H,
dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.96 (3H, s), 3.98 (1H, dd,

J=16.5, 4.5Hz), 5.66 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=16.0Hz), 6.78-6.83 (2H, m), 7.24-7.37 (3H, m), 7.39-7.48 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.64 (1H, d, J=16.0Hz), 7.97-8.07 (2H, m), 8.18 (1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.26 (1H, d, J=8.5Hz), 8.44 (1H, d, J=1.0Hz), 8.69 (1H, s), 9.82 (1H, s)

(5) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(4-甲基噁唑-2-基氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 128-139°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.19 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.73 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.97 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.64 (2H, s), 6.69 (1H, d, J=15.0Hz), 6.88 (1H, br t, J=5.5Hz), 7.21-7.35 (5H, m), 7.40-7.53 (3H, m), 7.61 (1H, d, J=15.0Hz), 7.98 (1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.03 (1H, d, J=8.5Hz), 8.25 (1H, d, J=8.5Hz), 8.68 (1H, d, J=1.0Hz)

(6) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.74 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.70 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.85 (3H, s), 3.95 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.60-5.70 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=16Hz), 6.75 (1H, t-like), 6.83 (1H, d, J=2Hz), 7.20-7.36 (5H, m), 7.36-7.54 (3H, m), 7.62 (1H, d, J=16Hz), 7.97 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.24 (1H, d, J=8Hz), 8.68 (1H, d, J=2Hz)

其三盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.92 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.91 (1H, dd, $J=5, 16\text{Hz}$), 5.61 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.68 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.59-7.76 (2H, m), 7.76-8.01 (6H, m), 8.15 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.24 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 8.45 (1H, 似 t), 8.88 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.99 (1H, 宽峰)

实施例 9

向 3-[N-[4-(甲氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄基溴 (60 毫克) 和 4-乙氧基-8-羟基-2-甲基喹啉 (24.9 毫克) 在二甲基甲酰胺 (0.6 毫升) 中的溶液中加入碳酸钾 (48.5 毫克), 并在室温搅拌该混合物 5 小时。向该混合物中倒入水, 并用二氯甲烷萃取该混合物。提取液用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并浓缩。残余物经制备薄层色谱 (二氯甲烷: 甲醇 = 15:1, V/V) 纯化, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-乙氧基-2-甲基喹啉 (67 毫克), 为非晶形粉末。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.56 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.66 (3H, s), 3.00 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.26 (3H, s), 3.65 (1H, dd, $J=17, 4\text{Hz}$), 3.93 (1H, dd, $J=17, 5\text{Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.59 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.64 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.31 (1H, br d, $J=5\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.61 (1H, s), 6.73 (1H, br s), 7.21-7.31 (2H, m), 7.37 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.43-7.61 (4H, m), 7.74 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

其盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 1.68 (3H, br t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.88 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.10 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.60 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.52 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.69 (1H, d,

J=10Hz), 6.63 (1H, d, J=15Hz), 7.29-7.32 (1H, overlapped with H₂O), 7.41 (1H, d, J=15Hz), 7.50-7.60 (5H, m), 7.72 (1H, d, J=8Hz), 7.79 (2H, d, J=8Hz), 7.98 (1H, d, J=8Hz)

实施例 10

按照与实施例 9 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-异丙氧基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.48 (6H, d, J=7Hz), 2.64 (3H, s), 3.00 (3H, d, J=5Hz), 3.25 (3H, s), 3.66 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.93 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.75-4.85 (1H, m), 5.59 (1H, d, J=10Hz), 5.62 (1H, d, J=10Hz), 6.32 (1H, br d, J=5Hz), 6.52 (1H, d, J=15Hz), 6.61 (1H, s), 6.75 (1H, br s), 7.20-7.38 (3H, m), 7.42-7.60 (4H, m), 7.74 (2H, d, J=8Hz), 7.83 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.60 (6H, br d, J=7Hz), 2.98 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.88 (1H, d, J=17Hz), 4.15 (1H, d, J=17Hz), 5.15-5.26 (1H, m), 5.50 (1H, d, J=10Hz), 5.67 (1H, d, J=10Hz), 6.64 (1H, d, J=15Hz), 7.25 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J=15Hz), 7.49-7.61 (5H, m), 7.71 (1H, t, J=8Hz), 7.79 (2H, br d, J=8Hz), 7.95 (1H, d, J=8Hz)

(2) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.66 (3H, s), 3.00 (3H, d, J=5Hz), 3.24 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.87-3.98 (3H, m), 4.29-4.33 (2H, m), 5.61 (2H, br s), 6.31 (1H, br d, J=5Hz), 6.52 (1H, d, J=15Hz), 6.63 (1H, s), 6.73 (1H, br s), 7.21-7.61 (7H, m), 7.74 (2H, d, J=8Hz), 7.98 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.99 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.78 (1H, br d, J=17Hz), 3.92-4.00 (2H, m), 4.13 (1H, br d, J=17Hz), 4.68-4.75 (2H, m), 5.52 (1H, d, J=10Hz), 5.67 (1H, d, J=10Hz), 6.65 (1H, d, J=15Hz), 7.32-7.60 (7H, m), 7.69-7.82 (3H, m), 8.00 (1H, d, J=8Hz)

(3) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-(2-二甲氨基乙氧基)-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.41 (6H, s), 2.66 (3H, s), 2.91 (2H, t, J=6Hz), 3.00 (3H, d, J=5Hz), 3.25 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.92 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.29 (2H, t, J=6Hz), 5.59 (1H, d, J=10Hz), 5.64 (1H, d, J=10Hz), 6.29 (1H, br d, J=5Hz), 6.52 (1H, d, J=15Hz), 6.63 (1H, s), 6.73 (1H, br t, J=5Hz), 7.21-7.29 (3H, m), 7.33-7.60 (4H, m), 7.74 (2H, d, J=8Hz), 7.83 (1H, d, J=8Hz)

其二盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.87-3.00 (8H, m), 3.06 (6H, br s), 3.29 (3H, s), 3.79-3.99 (4H, m), 5.02-5.14 (2H, m), 5.49 (1H, d, J=10Hz), 5.69 (1H, d, J=10Hz),

6.59 (1H, d, J=15Hz), 7.38-7.61 (7H, m), 7.71-7.82 (3H, m), 8.42 (1H, d, J=8Hz)

(4) 4-环戊氧基-8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.62-2.06 (8H, m), 2.64 (3H, s), 3.00 (3H, d, J=5Hz), 3.24 (3H, s), 3.66 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.92 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.94-5.00 (1H, m), 5.59 (1H, d, J=10Hz), 5.62 (1H, d, J=10Hz), 6.36 (1H, br d, J=5Hz), 6.52 (1H, d, J=15Hz), 6.61 (1H, s), 6.76 (1H, br s), 7.20-7.38 (3H, m), 7.42-7.60 (4H, m), 7.73 (2H, br d, J=8Hz), 7.80 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.76-2.26 (8H, m), 2.99 (6H, s), 3.28 (3H, s), 3.88 (1H, d, J=17Hz), 4.20 (1H, d, J=17Hz), 5.30-5.38 (1H, m), 5.51 (1H, d, J=10Hz), 5.63 (1H, d, J=10Hz), 6.67 (1H, d, J=15Hz), 7.15 (1H, br s), 7.37 (1H, d, J=15Hz), 7.45-7.60 (5H, m), 7.67-7.79 (3H, m), 7.89 (1H, d, J=8Hz)

(5) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.66 (3H, br s), 3.00 (3H, d, J=5Hz), 3.09 (6H, br s), 3.25 (3H, s), 3.72 (1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.99 (1H, br dd, J=17, 5Hz), 5.09 (2H, s), 6.48 (1H, br s), 6.57 (1H, br d, J=15Hz), 6.67 (1H, s), 7.20-7.56 (8H, m), 7.68-7.74 (3H, m)

其二盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 2.71 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.50 (6H, s), 3.87 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.19 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.47 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.62 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.72 (1H, br s), 7.33 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.41-7.61 (6H, m), 7.77-7.82 (3H, m)

(6) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-乙氧羰基甲氨基-2-甲基喹啉

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 1.32 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.54 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.73 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.97 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.15 (2H, br s), 4.30 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.50 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.56 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.21 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.26 (1H, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.36-7.52 (6H, m), 7.62-7.78 (3H, m)

其二盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 1.30 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.91 (2H, br s), 4.25 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.41 (2H, br s), 5.46 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.62 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.24 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.42-7.48 (3H, m), 7.50 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.66 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.35 (1H, br d, $J=7.5\text{Hz}$)

(7) 4-烯丙基氨基-8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.54 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.79 (1H, d, J=17Hz), 3.94 (1H, d, J=17Hz), 4.08 (2H, br d, J=6Hz), 5.20-5.33 (2H, m), 5.48 (1H, d, J=10Hz), 5.57 (1H, d, J=10Hz), 5.88-6.02 (1H, m), 6.29 (1H, s), 6.56 (1H, d, J=15Hz), 7.29 (1H, d, J=8Hz), 7.39-7.54 (6H, m), 7.69 (2H, d, J=8Hz), 7.88 (1H, br d, J=8Hz)

其二盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.61 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.91 (2H, br s), 4.22 (2H, br d, J=6Hz), 5.20-5.31 (2H, m), 5.44 (1H, d, J=10Hz), 5.61 (1H, d, J=10Hz), 5.83-5.98 (1H, m), 6.29 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=15Hz), 7.32-7.47 (4H, m), 7.50 (1H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, d, J=8Hz), 7.63 (1H, t, J=8Hz), 7.78 (2H, d, J=8Hz), 8.42 (1H, br d, J=8Hz)

(8) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-(2-二甲氨基乙氧基)-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.31 (6H, s), 2.57 (3H, s), 2.69 (2H, br t, J=6Hz), 2.99 (3H, d, J=5Hz), 3.21-3.33 (5H, m), 3.69 (1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.93 (1H, br dd, J=17, 5Hz), 5.57 (1H, d, J=10Hz), 5.61 (1H, d, J=10Hz), 5.79 (1H, br s), 6.31 (1H, s), 6.45 (1H, br s), 6.53 (1H, d, J=15Hz), 6.88 (1H, br s), 7.19 (1H, br d, J=8Hz), 7.25-7.37 (2H, m), 7.40-7.60 (5H, m), 7.73 (2H, br d, J=8Hz)

其三盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 2.75 (3H, br s), 2.99 (9H, br s), 3.18-3.27 (3H, 与 H_2O 重叠), 3.57-3.68 (2H, m), 3.81 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.95 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.10-4.20 (2H, m), 5.46 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.67 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.40-7.70 (8H, m), 7.80 (2H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.33 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$)

(9) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-(2-甲氧基乙氨基)-2-甲基喹啉

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 2.53 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.55 (2H, br t, $J=6\text{Hz}$), 3.70-3.80 (3H, m), 3.97 (1H, br d, $J=17\text{Hz}$), 5.49 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.56 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.39 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.22 (1H, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.38-7.53 (6H, m), 7.64-7.71 (3H, m)

其二盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 2.63 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.78 (4H, s), 3.92 (2H, br s), 5.45 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.61 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.53-6.63 (2H, m), 7.36-7.68 (7H, m), 7.79 (2H, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)

(10) 4-[二(2-甲氧基乙基)氨基]-8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.68 (3H, br s), 3.00 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.25 (3H, s), 3.30 (6H, s), 3.50-3.74 (9H, m), 3.98 (1H, br dd, $J=17, 5\text{Hz}$), 5.60 (2H, s), 6.36 (1H, br s), 6.57 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.88 (1H, s), 7.21 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.30-7.60 (6H, m), 7.73 (2H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

其二盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 2.71 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.38 (6H, s), 3.24-3.71 (4H, m), 3.88 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.00-4.08 (4H, m), 4.19 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.47 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.64 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.97 (1H, br s), 7.38 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.49-7.61 (5H, m), 7.81 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(11) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-(哌啶子基)喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.64-1.90 (6H, m), 2.63 (3H, s), 2.99 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.10-3.28 (7H, m), 3.70 (1H, br d, $J=17\text{Hz}$), 3.96 (1H, br d, $J=17\text{Hz}$), 5.58 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.62 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.36 (1H, br d, $J=5\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.72 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28-7.59 (7H, m), 7.64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.73 (2H, br d, $J=8\text{Hz}$)

其二盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 1.81-1.96 (6H, m), 2.78 (3H, br s), 2.99 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.69-3.79 (4H, m), 3.87 (1H, br d, $J=17\text{Hz}$), 4.28 (1H, br d, $J=17\text{Hz}$), 5.48 (1H, br d, $J=10\text{Hz}$), 5.61 (1H, br d, $J=10\text{Hz}$), 6.68 (1H, br d, $J=15\text{Hz}$), 6.85 (1H, br s), 7.32 (1H, br d, $J=15\text{Hz}$), 7.39-7.62 (7H, m), 7.78 (2H, br d, $J=8\text{Hz}$)

(12) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]
氨基]苄氧基]-2-甲基-4-(吗啉代)喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.67 (3H, br s), 3.00 (3H, d, J=5Hz),
3.15-3.28 (7H, m), 3.68 (1H, br dd, J=17, 4Hz),
3.88-4.02 (5H, m), 5.62 (2H, br s), 6.37 (1H, br
s), 6.53 (1H, br d, J=15Hz), 6.72-6.80 (2H, m),
7.20-7.70 (8H, m), 7.75 (2H, br d, J=8Hz)

其二盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.80-2.90 (3H, 与 H₂O 重叠
, 2.98 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.74-3.82 (4H,
m), 3.88 (1H, d, J=17Hz), 3.97-4.03 (4H, m), 4.12
(1H, d, J=17Hz), 5.49 (1H, d, J=10Hz), 5.65 (1H, d,
J=10Hz), 6.65 (1H, d, J=15Hz), 7.07 (1H, br s),
7.38 (1H, d, J=15Hz), 7.46-7.69 (7H, m), 7.79 (2H,
br d, J=8Hz)

实施例 11

(1) 按照与制备 11 类似的方法, 由 8-[2,6-二氯-3-(邻苯二甲酰亚氨基
乙酰氨基)苄氧基]-2-甲基喹啉得到 8-[3-甘氨酸氨基-2,6-二氯苄氧基]-
2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.73 (3H, s), 3.52 (2H, s), 5.62 (2H,
s), 7.20-7.45 (5H, m), 8.01 (1H, d, J=8.5Hz), 8.51
(1H, d, J=8.5Hz)

(2) 按照与实施例 1 类似的方法, 得到 8-[3-[(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-
3-基)丙烯酰甘氨酸氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 272-282°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.11 (3H, s), 2.60 (3H, s), 4.14

(2H, d, J=5.5Hz), 5.47 (2H, s), 6.76 (1H, d, J=16Hz), 7.34-7.57 (5H, m), 7.60 (1H, d, J=9Hz), 7.92 (1H, d, J=9.0Hz), 8.00 (1H, d, J=9.0Hz), 8.11 (1H, d, J=9.0Hz), 8.20 (1H, d, J=9.0Hz), 8.45-8.60 (2H, m), 9.80 (1H, s), 10.67 (1H, s)

实施例 12

(1) 按照与制备 10 类似的方法, 通过 8-[2,6-二氯-3-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰氨基)苄氧基]-2-甲基喹啉与碘乙烷反应, 得到 8-[2,6-二氯-3-(N-乙基-N-邻苯二甲酰亚氨基乙酰氨基)苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.23 (3H, t, J=6Hz), 2.73 (3H, s), 3.39 (1.2H, q, J=6Hz), 3.95-4.10 (2.8Hz), 5.70 (1H, d, J=12Hz), 5.75 (1H, d, J=12Hz), 7.24-7.47 (5H), 7.53 (1H, d, J=8Hz), 7.70-7.76 (2H), 7.83-7.89 (2H), 8.02 (1H, d, J=8Hz)

(2) 按照与制备 11 类似的方法, 得到 8-[2,6-二氯-3-(N-乙基-N-甘氨酸酰氨基)苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.13 (1.5H, t, J=6Hz), 1.14 (1.5H, t, J=6Hz), 2.74 (3H, s), 2.94 (1H, d, J=18Hz), 3.04 (1H, d, J=18Hz), 3.33 (1H, q, J=6Hz), 4.10 (1H, q, J=6Hz), 5.67 (2H, s), 7.16-7.48 (6H), 8.02 (1H, d, J=8Hz)

(3) 按照与实施例 1 类似的方法, 得到 8-[3-[N-[(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-乙基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.18 (3H, t, J=6Hz), 2.23 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.38 (1H, q, J=6Hz), 3.64 (1H, dd, J=18, 4Hz), 3.92 (1H, dd, J=18, 4Hz), 4.15 (1H, q, J=6Hz), 5.67 (2H, s), 6.47 (1H, d, J=15Hz), 6.71

(1H, t, J=4Hz), 7.23-7.56 (7H), 7.83 (1H, dd, J=8, 2Hz), 8.02 (1H, d, J=8Hz), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=8Hz), 8.35 (1H, d, J=2Hz)

其二盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.20 (3H, t, J=6Hz), 2.42 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.67 (1H, q, J=6Hz), 3.86 (1H, d, J=18Hz), 3.96 (1H, q, J=6Hz), 4.23 (1H, d, J=18Hz), 5.56 (1H, d, J=10Hz), 5.76 (1H, d, J=10Hz), 6.86 (1H, d, J=15Hz), 7.42 (1H, d, J=15Hz), 7.56-7.70 (3H), 7.80-8.02 (4H), 8.53 (1H, d, J=8Hz), 8.81 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=8Hz)

(4)按照与实施例1类似的方法,得到8-[2,6-二氯-3-[N-乙基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.17 (3H, t, J=6Hz), 2.72 (3H, s), 3.02 (3H, d, J=4Hz), 3.37 (1H, q, J=6Hz), 3.64 (1H, dd, J=18, 4Hz), 3.90 (1H, dd, J=18, 4Hz), 4.15 (1H, q, J=6Hz), 5.67 (2H, s), 6.25 (1H, q, J=4Hz), 6.52 (1H, d, J=15Hz), 6.71 (1H, t, J=4Hz), 7.23-7.62 (9H), 7.75 (2H, d, J=8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.21 (3H, t, J=6Hz), 2.99 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.60 (1H, q, J=6Hz), 3.85-4.07 (3H), 5.60 (1H, d, J=12Hz), 5.75 (1H, d, J=12Hz), 6.64 (1H, d, J=15Hz), 7.44 (1H, d, J=15Hz), 7.50-7.98 (10H), 8.94 (1H, d, J=8Hz)

实施例 13

在 5 °C 向 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氧基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (404 毫克) 和三乙胺 (120 毫克) 在二氯甲烷 (8 毫升) 中的溶液中加入溴乙酰溴 (220 毫克)。在同样的温度下搅拌 30 分钟后, 用水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤该混合物, 用硫酸镁干燥, 并浓缩。残余物经闪式色谱 (二氯甲烷-甲醇) 纯化, 得到 8-[3-[N-(溴乙酰甘氨酸)-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (327 毫克), 为非晶形粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.77 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J=14, 4Hz), 3.83 (1H, dd, J=14, 4Hz), 3.89 (2H, s), 5.68 (2H, s), 7.23-7.47 (5H, m), 7.50 (1H, d, J=7.5Hz), 8.06 (1H, d, J=7.5Hz)

实施例 14

将 8-[3-[N-(溴乙酰甘氨酸)-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (200 毫克) 和三正丁基膦 (140 μl) 在四氢呋喃 (4 毫升) 中的混合物在室温搅拌 2 小时。将该混合物浓缩, 残余物经闪式色谱 (二氯甲烷-甲醇) 纯化, 得到溴化 8-[3-[N-[2-(三正丁基磷鎓基) 乙酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (128 毫克), 为非晶形粉末。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.91 (9H, t, J=7.5Hz), 1.31-1.56 (12H, m), 2.20-2.31 (6H, m), 2.61 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.43-3.58 (3H, m), 3.72 (1H, dd, J=15, 4Hz), 5.52 (2H, s), 7.37-7.57 (4H, m), 7.78 (2H, s), 8.22 (1H, d, J=7.5Hz), 8.74 (1H, t, J=4Hz)

实施例 15

将 8-[3-[N-(溴乙酰甘氨酸)-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (80 毫克)、5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-硫醇 (24 毫克)、碳酸钾 (42 毫克) 在二甲基甲酰胺 (2 毫升) 中的混合物在室温搅拌 30 分钟。向该混合物中加入水, 用乙酸乙酯萃取该混合物 2 次。合并的有机层用水洗涤 3 次, 用硫酸镁干燥并浓缩。残余物与乙醚一起研制, 得到 8-[3-[N-[2-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基硫) 乙酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-

2-甲基喹啉 (25 毫克), 为固体。

mp : >120°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.61 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.38 (1H, dd, J=18, 4Hz), 3.68 (1H, dd, J=18, 4Hz), 3.75 (2H, s), 5.47 (1H, d, J=9Hz), 5.55 (1H, d, J=9Hz), 7.30 (2H, s), 7.37-7.57 (4H, m), 7.77 (2H, s), 8.22 (1H, d, J=7.5Hz), 8.40 (1H, t, J=4.5Hz)

实施例 16

按照与实施例 15 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[3-[N-[2-(2-苯并噁唑基硫) 乙酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.59 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.43 (1H, dd, J=15, 4Hz), 3.71 (1H, dd, J=15, 4Hz), 4.20 (2H, s), 5.46 (1H, d, J=12Hz), 5.55 (1H, d, J=12Hz), 7.30-7.66 (8H, m), 7.77 (2H, s), 8.20 (1H, d, J=7.5Hz), 8.58 (1H, t, J=4Hz)

(2) 8-[3-[N-[2-(2-苯并咪唑基硫) 乙酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : >120°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.61 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.42 (1H, dd, J=15, 4Hz), 3.70 (1H, dd, J=15, 4Hz), 4.07 (2H, s), 5.46 (1H, d, J=15Hz), 5.53 (1H, d, J=15Hz), 7.09-7.16 (3H, m), 7.33-7.55 (5H, m), 7.75 (2H, s), 8.19 (1H, d, J=7.5Hz), 8.58 (1H, t, J=4Hz)

(3) 8-[3-[N-[2-(2-苯并噻唑基硫) 乙酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 174-175°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.45 (1H, dd, J=14, 4Hz), 3.72 (1H, dd, J=14, 4Hz), 4.22 (2H, s), 5.47 (1H, d, J=14Hz), 5.54 (1H, d, J=14Hz), 7.33-7.56 (6H, m), 7.76 (2H, s), 7.86 (1H, d, J=7.5Hz), 8.02 (1H, d, J=7.5Hz), 8.21 (1H, d, J=7.5Hz), 8.57 (1H, t, J=5Hz)

(4) 8-[2,6-二氯-3-[N-[2-(6-乙氧基苯并噻唑-2-基硫)乙酰甘氨酸]-N-甲氧基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.36 (3H, t, J=7.5Hz), 2.59 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.44 (1H, dd, J=15, 4Hz), 3.71 (1H, dd, J=15, 4Hz), 4.06 (2H, q, J=7.5Hz), 4.15 (2H, s), 5.46 (1H, d, J=15Hz), 5.53 (1H, d, J=15Hz), 7.05 (1H, dd, J=7.5, 2Hz), 7.34-7.70 (6H, m), 7.73 (2H, s), 8.21 (1H, d, J=7.5Hz), 8.54 (1H, t, J=4Hz)

(5) 8-[3-[N-[2-(4-氨基苯基硫)乙酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.75 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.51 (1H, dd, J=14, 4Hz), 3.80 (1H, dd, J=14, 4Hz), 5.62 (2H, s), 6.60 (2H, d, J=7.5Hz), 7.22-7.32 (5H, m), 7.39-7.49 (3H, m), 7.62 (1H, t, J=4Hz), 8.02 (1H, d, J=7.5Hz)

实施例 17

将 8-[3-[N-[2-(4-氨基苯基硫)乙酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (56 毫克)、三乙胺 (15 毫克) 和乙酸酐 (15 毫克) 在二氯甲烷 (2 毫升) 中的混合物在室温搅拌 4 小时。过滤收集所得沉淀, 得到 8-[3-[N-[2-(4-乙酰氨基苯基硫)乙酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (30 毫克), 为无色结晶。

mp : 179-180°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.04 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.35 (1H, m), 3.66 (2H, s), 3.69 (1H, m), 5.49 (1H, d, J=14Hz), 5.57 (1H, d, J=14Hz), 7.28-7.59 (7H, m), 7.78 (2H, s), 8.20-8.35 (2H, m)

实施例 18

在 0 °C 和氮气氛围下, 向 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氧基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (100 毫克) 在四氢呋喃中的悬浮液中加入三乙胺 (18.8 毫克) 和氯甲酸 4-甲氧羰基苯基酯 (39.8 毫克), 并在同样的温度下搅拌该混合物 1 小时。除去溶剂, 向残余物中加入乙酸乙酯和水。有机层用硫酸镁干燥并浓缩。残余物经制备薄层色谱 (乙酸乙酯: 正己烷 = 2:1, V/V) 纯化, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-[(4-甲氧羰基苯氧羰基)甘氨酸]-N-甲氧基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (30 毫克), 为非晶形粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.74 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.54 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.81 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.89 (3H, s), 5.65 (2H, s), 5.95 (1H, 似 t) 7.19 (2H, d, J=8Hz), 7.22-7.35 (2H, m), 7.35-7.52 (4H, m), 7.97-8.08 (3H, m)

实施例 19

在氮气氛围下, 向 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氧基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (80 毫克) 和三乙胺 (40 毫克) 在二甲基甲酰胺中的溶液中加入 2-苯并噻唑基氨基甲酸苯酯 (56.2 毫克), 并在 80 °C 搅拌该混合物 2 小时。将反应混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到 8-[3-[N-[N'-(2-苯并噻唑基)脲基乙酰]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (85 毫克), 为粉末。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.61 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.77 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.48 (1H, d, J=10Hz), 5.56 (1H, d, J=10Hz), 7.10 (1H, 似 t), 7.21 (1H, t, J=8Hz), 7.31-7.66 (7H, m), 7.80

(2H, 似 s), 7.88 (1H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, d, J=8Hz)

实施例 20

在 0℃和氮气气氛下,向 2-氨基异烟酸甲酯 (500 毫克)和三乙胺 (549.6 μl) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中的溶液中加入氯甲酸苯基酯 (433 μl)。在 0℃搅拌 2.5 小时后,浓缩反应混合物。将残余物溶解在二甲基甲酰胺 (13 毫升) 中,并在室温和氮气气氛下向其中加入 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (1.33 克) 和三乙胺 (917 μl)。搅拌该混合物 91 小时,向其中加入氯仿。有机溶液用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,并用硫酸镁干燥。除去溶剂,残余物从乙酸乙酯中结晶,得到 8-[2,6-二氯-3-[N-[N'-(4-甲氧羰基吡啶-2-基)脲基乙酰]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (916 毫克)。

mp : 217-220℃

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.61 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.53 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.77 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.87 (3H, s), 5.48 (1H, d, J=10.0Hz), 5.55 (1H, d, J=10.0Hz), 7.33-7.58 (4H, m), 7.47 (1H, t, J=8.5Hz), 7.78 (1H, d, J=8.5Hz), 7.80 (1H, d, J=8.5Hz), 7.99 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.21 (1H, d, J=8.5Hz), 8.37 (1H, d, J=6.0Hz), 9.69 (1H, s)

其二盐酸盐

mp : 168-173℃

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.11 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.66 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.86 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.57 (1H, d, J=11.5Hz), 5.61 (1H, d, J=11.5Hz), 6.88 (1H, d, J=8.5Hz), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz), 7.66 (1H, t, J=8.5Hz), 7.73 (1H, d, J=8.5Hz), 7.77 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83-8.00 (4H, m),

8.57 (1H, br s), 9.01 (1H, br d, J=8.5Hz), 9.48
(1H, br s)

实施例 21

按照与实施例 20 类似的方法, 得到 8-[3-[N-[N'-(6-乙酰氨基吡啶-2-基)脲基乙酰]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 129-134°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.16 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.72 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.93 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.56 (1H, d, J=10.0Hz), 5.61 (1H, d, J=10.0Hz), 6.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.40-7.52 (3H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.90 (1H, br s), 8.03 (1H, d, J=8.5Hz), 8.90 (1H, s)

实施例 22

(1) 在 0 °C, 向搅拌着的 N,N'-羰基二咪唑 (7.14 克) 在 1,4-二噁烷 (250 毫升) 中的溶液中加入 3-乙氧羰基苯胺 (7.28 克), 并在室温搅拌该溶液 15 小时, 然后在 40 °C 搅拌 5 小时。在室温向该混合物中加入 8-[2,6-二氯-3-(N-甘氨酸-N-甲氨基) 苄氧基]-2-甲基喹啉 (14.84 克), 并在 100 °C 搅拌所得混合物 4 小时。冷却后, 将该混合物真空浓缩, 残余物经闪式色谱 (甲醇-氯仿) 纯化, 得到 N,N'-二[[N-[2,4-二氯-3-(2-甲基喹啉-8-基氧甲基) 苯基]-N-甲氨基]羰基甲基]脲 (17.63 克)。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.71 (3H x 2, s), 3.19 (3H x 2, s), 3.44 (1H x 2, dd, J=15, 4Hz), 3.72 (1H x 2, dd, J=15, 5Hz), 5.45-5.78 (6H, m), 7.13-7.60 (12H, m), 8.00 (1H x 2, d, J=9Hz)

(2) 将 N,N'-二[[N-[2,4-二氯-3-(2-甲基喹啉-8-基氧甲基) 苯基]-N-甲氨基]羰基甲基]脲 (16 克)、1N 氢氧化钠溶液 (40 毫升) 在二噁烷 (200 毫升) 中的混合物在 80 °C 搅拌 4 小时。真空除去溶剂, 向残余物中

加入水。过滤收集所得沉淀物，并用水洗涤，得到 8-(2,6-二氯-3-甲氧基苄氧基)-2-甲基喹啉 (7.20 克)，为固体。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.73 (3H, s), 2.90 (3H, d, J=6Hz),
4.50 (1H, q-like), 5.60 (2H, s), 6.61 (1H, d,
J=8Hz), 7.20-7.32 (3H, m), 7.33-7.43 (2H, m), 8.00
(1H, d, J=8Hz)

(3) 按照与实施例 18 类似的方法，通过 8-(2,6-二氯-3-甲氧基苄氧基)-2-甲基喹啉与氯甲酸苄酯反应，得到 8-[2,6-二氯-3-(N-甲基-N-苄氧羰基氨基)苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.71 (3H, s), 3.30 (3H, s), 5.64 (1H,
d, J=10Hz), 5.70 (1H, d, J=10Hz), 7.00-7.06 (2H,
m), 7.03-7.50 (9H, m), 8.00 (1H, d, J=8Hz)

(4) 在 0℃和氮气气氛下，向碳酸二(三氯甲基)酯 (232 毫克)、吡啶 (273mg) 在二氯甲烷中的溶液中加入 8-(2,6-二氯-3-甲氧基苄氧基)-2-甲基喹啉 (800 毫克)，在室温搅拌该混合物 1 小时。向该混合物中加入甘氨酸乙酯盐酸盐 (289 毫克) 和三乙胺 (582 毫克)，并在室温搅拌该混合物 3 小时。将该混合物倒入水中，并用二氯甲烷萃取。有机层用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩。残余物经闪式色谱 (氯仿) 纯化，得到 8-[2,6-二氯-3-(N'-乙氧羰基甲基-N-甲基脲基)苄氧基]-2-甲基喹啉 (512 毫克)，为粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.24 (3H, t, J=7.5Hz), 2.73 (3H, s),
3.22 (3H, s), 3.85 (1H, brpeak), 4.04 (1H, brpeak),
4.16 (2H, q, J=7.5Hz), 4.80 (1H, t-like), 5.61 (2H,
s), 7.21-7.35 (2H, m), 7.35-7.51 (4H, m), 8.03 (1H,
d, J=8Hz)

实施例 23

按照与实施例 22 - (4) 类似的方法，由 8-(2,6-二氯-3-氨基苄氧基)-2-甲基喹啉

基)-2-甲基喹啉和甘氨酸乙酯盐酸盐得到 8-[2,6-二氯-3-[N'-(乙氧羰基甲基)脲基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.06 (3H, t, J=7.5Hz), 2.21 (3H, s),
3.89-4.06 (4H, m), 5.36 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J=8,
2Hz), 7.24-7.42 (3H, m), 7.56 (1H, 似 t), 8.01
(1H, d, J=8Hz), 8.39 (1H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, s)

实施例 24

按照与实施例 3 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[3-[N-[4-(羧基甲氧基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 286.6-290.6°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.49
(1H, dd, J=17, 4Hz), 3.79 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.44
(2H, s), 5.47 (1H, d, J=9Hz), 5.54 (1H, d, J=9Hz),
6.62 (1H, d, J=15Hz), 6.87 (2H, d, J=9Hz), 7.27-
7.58 (7H, m), 7.75 (1H, d, J=9Hz), 7.79 (1H, d,
J=9Hz), 8.16 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=9Hz)

(2) 8-[3-[N-[(2-羧基-3-甲基喹啉-6-羧基甘氨酸)-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.57 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.17
(3H, s), 3.63 (1H, dd, J=16, 5Hz), 3.92 (1H, dd,
J=16, 5Hz), 5.50 (2H, s), 7.33-7.66 (4H, m), 7.75-
7.88 (2H, m), 8.06-8.36 (3H, m), 8.36-8.55 (2H, m),
8.96 (1H, 似 t)

(3) 8-[3-[N-[N'-(4-羧基吡啶-2-基)脲基乙酰]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 201-207°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.61 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.54 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.78 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.47 (1H, d, J=10.0Hz), 5.53 (1H, d, J=10.0Hz), 7.30-7.58 (4H, m), 7.47 (1H, t, J=8.5Hz), 7.77 (1H, d, J=8.5Hz), 7.80 (1H, d, J=8.5Hz), 7.90 (1H, s), 8.21 (1H, d, J=8.5Hz), 8.30 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=6.0Hz), 9.66 (1H, s)

(4) 8-[3-(N'-羧基甲基脲基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60 (3H, s), 3.86 (1H, d, J=6Hz), 5.42 (2H, s), 7.35-7.55 (6H, m), 8.20 (1H, d, J=8Hz), 8.26 (1H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, s)

(5) 8-[3-(N'-羧基甲基-N-甲基脲基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.61 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.61 (2H, d, J=6Hz), 5.46 (2H, s), 6.46 (1H, 宽峰), 7.38-7.58 (5H, m), 7.67 (1H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, d, J=8Hz)

实施例 25

按照与实施例 7 类似的方法得到下列化合物。

(1) 由 8-[3-[N-[4-(羧基甲氧基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉和甲胺盐酸盐得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲氧基甲酰基甲氧基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.74 (3H, s), 2.90 (3H, d, J=5Hz), 3.27 (3H, s), 3.65 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.94 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.50 (2H, s), 5.63 (1H, d, J=9Hz), 5.66 (1H, d, J=9Hz), 6.36 (1H, d, J=15Hz), 6.55 (1H, br s), 6.61 (1H, br t, J=5Hz), 6.88 (2H, d, J=9Hz), 7.22-7.34 (3H, m), 7.37-7.58 (6H, m), 8.02 (1H, d, J=9Hz)

其盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.90 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.87 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.50 (2H, s), 5.60 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.70 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.84-6.97 (2H, m), 7.36-7.67 (7H, m), 7.75-7.95 (4H, m), 8.88 (1H, br d, $J=7.5\text{Hz}$)

(2) 由8-[3-[N-[(2-羧基-3-甲基喹啉-6-羧基)甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉和甲胺盐酸盐得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[[2-(甲基氨基甲酰基)-3-甲基喹啉-6-羧基]甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.74 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.07 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.31 (3H, s), 3.79 (1H, dd $J=4, 17\text{Hz}$), 4.08 (1H, dd, $J=5, 17\text{Hz}$), 5.66 (2H, s), 7.23-7.48 (6H, m), 7.51 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05-8.11 (2H, m), 8.19 (1H, 似q), 8.28 (1H, s-like)

其二盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.61 (3H, s), 2.85 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 2.90 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.70 (1H, dd, $J=5, 16\text{Hz}$), 2.98 (1H, dd, $J=5, 16\text{Hz}$), 5.60 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.66 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.78-7.98 (6H, m), 8.05-8.18 (2H, m), 8.33 (1H, s-like), 8.45 (1H, 似s), 8.70 (1H, 似q), 8.92-9.07 (2H, m)

(3) 由8-[3-[N-[N'-(4-羧基吡啶-2-基)脲基乙酰]-N-甲氨基]-2,6-二

氯苄氧基]-2-甲基喹啉和二甲胺盐酸盐得到 8-[2,6-二氯-3-[N-[N'-(4-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-2-基]脲基乙酰]-N-甲氧基]苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 118-123°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60 (3H, s), 2.83 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.53 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.78 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.47 (1H, d, J=10.0Hz), 5.53 (1H, d, J=10.0Hz), 6.91 (1H, d, J=5.5Hz), 7.30-7.58 (4H, m), 7.47 (1H, t, J=8.5Hz), 7.76 (1H, d, J=8.5Hz), 7.80 (1H, d, J=8.5Hz), 8.21 (1H, d, J=8.5Hz), 8.26 (1H, d, J=5.5Hz), 8.32 (1H, m), 9.59 (1H, s)

其二盐酸盐

mp : 166-173°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.85 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.60 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.82 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.61 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=6.0Hz), 7.33 (1H, s), 7.78-7.99 (6H, m), 8.23 (1H, d, J=6.0Hz), 8.29 (1H, m), 9.00 (1H, br d, J=8.5Hz), 9.87 (1H, s)

(4) 由 8-[3-(N'-羧基甲基脲基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉和苯胺得到 8-[2,6-二氯-3-[N'-(苯基氨基甲酰基甲基)脲基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60 (3H, s), 4.01 (1H, d, J=6Hz), 5.44 (2H, s), 7.05 (1H, t, J=8Hz), 7.27-7.55 (9H, m), 7.61 (2H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, d, J=8Hz), 8.28 (1H, d, J=8Hz), 8.58 (1H, s)

(5) 由 8-[3-(N'-羧基甲基-N-甲基脲基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉和苯胺得到 8-[2,6-二氯-3-[N'-(苄基氨基甲酰基甲基)-N-甲基脲基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.50 (3H, s), 3.27 (3H, s), 5.59 (2H, s), 6.08 (1H, t-like), 6.83-6.98 (3H, m), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.38-7.55 (4H, m), 7.91 (1H, d, J=8Hz), 8.46 (1H, s)

(6) 由 8-[3-(N'-羧基甲基-N-甲基脲基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉和苄胺得到 8-[3-[N'-(苄基氨基甲酰基甲基)-N-甲基脲基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.65 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.70-4.48 (4H, brpeak), 5.41-5.60 (2H, 宽峰), 5.65 (1H, 似 t), 6.65 (1H, brpeak), 6.97-7.13 (4H, m), 7.20-7.35 (4H, m), 7.42-7.50 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=8Hz)

实施例 26

在氮气氛围下和冰水浴中, 向 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-(6-甲基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (100 毫克) 和三乙胺 (23.3 毫克) 在二氯甲烷中的混合物中加入乙酰氯 (15.3 毫克), 并在同样的温度下搅拌该混合物 3 小时。将反应混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物经制备薄层色谱 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1, V/V) 纯化, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(N-甲基乙酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (50 毫克), 为非晶形粉末。

NMR (CDCl₃, δ): 2.17 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.70 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.95 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.60-5.69 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=16Hz), 6.72 (1H, t-like), 7.22-7.52 (7H, m), 7.56 (1H, d, J=16Hz), 7.83 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.54 (1H, d, J=2Hz)

其二盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.10 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.89 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 5.56-5.70 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.66-7.97 (6H, m), 8.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.35 (1H, 似 t), 8.61 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.91 (1H, 宽峰)

实施例 27

(1) 在冰浴冷却下, 向氢化钠 (60%, 在油中, 185 毫克) 在二甲基甲酰胺中的溶液中滴加 8-羟基-2-甲基喹啉 (737 毫克) 在二甲基甲酰胺中的溶液, 并在同样的温度下搅拌该混合物 1 小时。在冰浴冷却下, 向该混合物中加入 2,6-二氯-1-甲基磺酰氧基甲基-3-(甲氧基甲氧基) 苯 (1.46 克), 并在同样的温度下搅拌该混合物 1 小时。将反应混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物经硅胶柱色谱 (乙酸乙酯-正己烷) 纯化, 得到 8-[2,6-二氯-3-(甲氧基甲氧基) 苄氧基]-2-甲基喹啉, 为油状。

NMR (CDCl_3 , δ): 2.75 (3H, s), 3.53 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.63 (2H, s), 7.15 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23-7.45 (5H, m), 8.00 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(2) 在 0 °C 向 8-[2,6-二氯-3-(甲氧基甲氧基) 苄氧基]-2-甲基喹啉 (1.57 克) 在甲醇中的溶液中滴加浓盐酸 (2.7 毫升), 并搅拌该混合物 5 分钟。除去溶剂, 向其中加入水。该混合物用饱和碳酸氢钠溶液中和, 过滤收集所得沉淀物, 得到 8-(2,6-二氯-3-羟基苄氧基)-2-甲基喹啉 (734 毫克), 为固体。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.73 (3H, s), 5.44 (2H, s), 7.10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.53-7.76 (4H,

m), 8.48-8.64 (1H, 宽峰)

(3) 按照与制备 27 - (4) 类似的方法, 通过 8-(2,6-二氯-3-羟基苄氧基)-2-甲基喹啉与 2-邻苯二甲酰亚氨基乙基溴反应, 得到 8-[2,6-二氯-3-(2-邻苯二甲酰亚氨基乙氧基)苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.70 (3H, s), 4.16 (2H, t, J=5Hz),
4.28 (2H, t, J=5Hz), 5.55 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8Hz), 7.20 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.23-7.31 (2H, m),
7.31-7.43 (2H, m), 7.67-7.76 (2H, m), 7.79-7.91 (2H, m), 7.99 (1H, d, J=8Hz)

(4) 按照与制备 11 类似的方法, 得到 8-[3-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.72 (3H, s), 3.17 (2H, t, J=5Hz),
4.08 (2H, t, J=5Hz), 5.60 (2H, s), 5.90 (1H, d, J=8Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.30-7.46 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=8Hz)

(5) 向 8-[3-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (11 毫克) 在二氯甲烷中的溶液中加入吡啶 (3.46 克) 和乙酸酐 (4.47 毫克), 并搅拌该混合物 30 分钟。将该混合物浓缩, 残余物经制备薄层色谱 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1, V/V) 纯化, 得到 8-[3-(2-乙酰氨基乙氧基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (6 毫克), 为非晶形粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.97 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.61 (2H, q, J=5Hz), 4.10 (2H, t, J=5Hz), 5.56 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=8Hz), 6.99 (1H, t-like), 7.20-7.28 (2H, m), 7.31 (1H, d, J=8Hz), 7.41 (2.2H, d-like), 8.04 (1H, d, J=8Hz)

(6) 按照与实施例 1 类似的方法, 由 8-[3-(2-氨基乙氧基)-2,6-二氯苄

氧基]-2-甲基喹啉和 4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酸得到 8-[2,6-二氯-3-[2-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰氨基]乙氧基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.42 (3H, s), 2.78 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.75 (2H, q, $J=5\text{Hz}$), 4.14 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 5.49 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.21-7.29 (1H, m), 7.35-7.51 (4H, m), 7.55 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.97 (1H, 似 q), 8.00-8.07 (2H, m)

实施例 28

(1) 按照与制备 10 类似的方法, 通过 8-[2,6-二氯-3-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰氨基)苄氧基]-2-甲基喹啉与溴乙酸乙酯反应, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-乙氧羰基甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 211-213°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.28 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.73 (3H, s), 3.68 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.13-4.30 (3H), 5.00 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.65 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.70 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.23-7.31 (2H), 7.36-7.49 (3H), 7.69-7.75 (2H), 7.81-7.91 (3H), 8.01 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(2) 在室温向 8-[2,6-二氯-3-[N-乙氧羰基甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (527 毫克) 在二氯甲烷 (5.3 毫升) 中的溶液中加入 30 % 甲胺的甲醇溶液 (2 毫升)。搅拌 24 小时后, 真空蒸发反应混合物。残余物经闪式柱色谱 (硅胶 50 毫升) 纯化, 用二氯甲烷: 甲醇 (20:1, V/V) 洗脱, 然后从异丙醚结晶, 得到 8-[2,6-二氯-3-(2,5-二氧化咪唑-1-基)苄氧基]-2-甲基喹啉 (187 毫克), 为无色结晶。

mp : 211-213°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.74 (3H, s), 4.09-4.21 (3H), 4.40 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.62 (2H, s), 6.38 (1H, br s),

7.21-7.51 (6H), 8.01 (1H, d, J=8Hz)

(3) 按照与制备 10 类似的方法, 通过 8-[2,6-二氯-3-(2,5-二氧代哌嗪-1-基)苄氧基]-2-甲基喹啉与溴乙酸乙酯反应, 得到 8-[2,6-二氯-3-(4-乙氧羰基甲基-2,5-二氧代哌嗪-1-基)苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 2.74 (3H, s),
4.11-4.36 (7H), 4.48 (1H, d, J=17Hz), 5.61 (2H, s),
7.21-7.32 (3H), 7.36-7.51 (3H), 8.02 (1H, d, J=8Hz)

(4) 按照与实施例 3 类似的方法得到 8-[2,6-二氯-3-(4-羧基甲基-2,5-二氧代哌嗪-1-基)苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.61 (3H, s), 4.00-4.37 (5H, m),
4.50 (1H, d, J=16Hz), 5.46 (2H, s), 7.37-7.56 (4H,
m), 7.69 (1H, d, J=8Hz), 7.74 (1H, d, J=8Hz), 8.21
(1H, d, J=8Hz)

(5) 按照与实施例 7 类似的方法, 由 8-[2,6-二氯-3-(4-羧基甲基-2,5-二氧代哌嗪-1-基)苄氧基]-2-甲基喹啉和 4-氨基-N-甲基苯甲酰胺得到 8-[2,6-二氯-3-[4-[4-(甲基氨基甲酰基)苯基氨基甲酰基甲基]-2,5-二氧代哌嗪-1-基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.62 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.07
(1H, d, J=16Hz), 4.18 (1H, d, J=16Hz), 4.27-4.41
(4H, m), 5.50 (2H, s), 7.19-7.30 (4H, m), 7.37-7.44
(3H, m), 7.56 (2H, d, J=8Hz), 7.70 (2H, d, J=8Hz),
8.02 (1H, d, J=8Hz)

制备 33

按照与制备 12 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-羟基-2-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉

mp : 117-119°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.69 (3H, s), 4.56 (2H, q, J=7.5Hz),
6.60 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=8Hz), 7.38 (1H, t,
J=8Hz), 7.60 (1H, d, J=8Hz)

(2) 8-羟基-4-丙氧基-2-甲基喹啉

mp : 60-62°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.13 (3H, t, J=7.5Hz), 1.89-2.03 (2H,
m), 2.65 (3H, s), 4.12 (2H, t, J=8Hz), 6.61 (1H,
s), 7.11 (1H, d, J=8Hz), 7.30 (1H, t, J=8Hz), 7.60
(1H, d, J=8Hz)

实施例 29

按照与实施例 9 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.21 (3H, s), 2.72 (3H, br s), 3.11
(6H, br s), 3.26 (3H, s), 3.76 (1H, br d, J=17Hz),
4.00 (1H, dd, J=17.5Hz), 5.59 (2H, s), 6.53 (1H, br
d, J=15Hz), 6.67 (1H, s), 7.21-7.52 (5H, m), 7.70
(1H, d, J=8Hz), 7.78 (1H, br d, J=8Hz), 8.10 (1H,
br d, J=8Hz), 8.20 (1H, s), 8.31 (1H, s)

其三盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.44 (3H, s), 2.77 (3H, br s),
3.27 (3H, s), 3.51 (6H, s), 3.85 (1H, d, J=17Hz),
4.42 (1H, d, J=17Hz), 5.42 (1H, d, J=10Hz), 5.62
(1H, d, J=10Hz), 6.75 (1H, br s), 6.94 (1H, br d,
J=15Hz), 7.27 (1H, br d, J=15Hz), 7.43 (1H, d,

$J=8\text{Hz}$), 7.50-7.68 (3H, m), 7.82 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
8.14 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.35 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$),
8.90 (1H, br s)

(2) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-4-乙氧基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.55 (3H, br t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.20 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.66 (1H, dd, $J=17, 4\text{Hz}$), 3.93 (1H, dd, $J=17, 5\text{Hz}$), 4.16-4.29 (2H, m), 5.59 (2H, br s), 6.47 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.61 (1H, s), 6.73 (1H, br s), 7.19-7.55 (5H, m), 7.76-7.89 (2H, m), 8.08-8.21 (2H, m), 8.32 (1H, br s)

其二盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 1.63-1.72 (3H, m), 2.42 (3H, s), 3.02 (3H, br s), 3.28 (3H, s), 3.89 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.29 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.56-4.66 (2H, m), 5.48 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.67 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.92 (1H, br d, $J=15\text{Hz}$), 7.16-7.63 (5H, m), 7.72 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.10-8.16 (1H, m), 8.44-8.51 (1H, m), 8.84-8.92 (1H, m)

(3) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.69 (3H, s), 3.01 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.25 (3H, s), 3.63 (1H, dd, $J=4, 18\text{Hz}$), 3.92 (1H, dd, $J=4, 18\text{Hz}$), 4.55 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 5.60 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.65 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.23 (1H, 似 q), 6.53 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.62 (1H, s-like), 6.70 (1H, t-like), 7.27-7.35 (2H, m), 7.39-7.63 (5H, m), 7.75 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

其盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.79 (3H, d, $J=3\text{Hz}$), 2.88 (3H, s),
q, $J=8\text{Hz}$), 5.60 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.66 (1H, d,
 $J=10\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.41 (1H, d,
 $J=16\text{Hz}$), 7.55-7.67 (2H, m), 7.73 (1H, 似 s),
7.80-8.01 (7H, m), 8.38 (1H, 似 t), 8.51 (1H,
似 q)

(4) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.21 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.26 (3H,
s), 3.65 (1H, dd, $J=17$ and 4Hz), 3.94 (1H, dd, $J=17$
and 5Hz), 4.55 (1H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.59 (1H, d,
 $J=9\text{Hz}$), 5.64 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.45 (1H, d, $J=15\text{Hz}$),
6.61 (1H, s), 6.71 (1H, br t, $J=4\text{Hz}$), 7.29 (1H, d,
 $J=9\text{Hz}$), 7.30 (1H, d $J=8\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=9\text{Hz}$),
7.48 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.81
(1H, dd, $J=9$ and 1Hz), 7.85 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.14
(1H, br s), 8.20 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.35 (1H, d,
 $J=1\text{Hz}$)

其二盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 2.41 (3H, s), 3.09 (3H, br s),
3.28 (3H, s), 3.92 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.15 (1H, d,
 $J=17\text{Hz}$), 5.10 (2H, br q, $J=9\text{Hz}$), 5.49 (1H, d,
 $J=9\text{Hz}$), 5.68 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.89 (1H, br d,
 $J=15\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.53-7.64 (3H, m),
7.70-7.84 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.04 (1H,
d, $J=8\text{Hz}$), 8.59 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.88 (1H, br s)

(5) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-丙氧基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.13 (3H, t, J=7.5Hz), 1.91-2.02 (2H, m), 2.66 (3H, br s), 3.00 (3H, d, J=5Hz), 3.25 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.93 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.13 (2H, br t, J=7.5Hz), 5.60 (1H, d, J=10Hz), 5.65 (1H, d, J=10Hz), 6.33 (1H, br d, J=5Hz), 6.53 (1H, d, J=15Hz), 6.63 (1H, s), 6.72 (1H, br s), 7.22-7.32 (2H, m), 7.37 (1H, br t, J=8Hz), 7.47 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (2H, d, J=8Hz), 7.58 (1H, d, J=15Hz), 7.75 (2H, d, J=8Hz), 7.88 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.18 (3H, t, J=7.5Hz), 2.00-2.13 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.88 (1H, d, J=17Hz), 4.15 (1H, d, J=17Hz), 4.49 (2H, br t, J=7.5Hz), 5.51 (1H, d, J=10Hz), 5.68 (1H, d, J=10Hz), 6.65 (1H, d, J=15Hz), 7.26 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J=15Hz), 7.48-7.60 (5H, m), 7.69-7.81 (3H, m), 7.97 (1H, br d, J=8Hz)

(6) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲基基]-2,6-二氯苄氧基]-4-丙氧基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.15 (3H, t, J=7.5Hz), 1.91-2.02 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.67 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.96 (1H, dd, J=17, 5Hz),

4.13 (2H, br t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.61 (1H, d, $J=10\text{Hz}$),
 5.68 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.63
 (1H, s), 6.73 (1H, br s), 7.21-7.40 (3H, m), 7.45-
 7.58 (2H, m), 7.79-7.90 (2H, m), 8.12-8.23 (2H, m),
 8.34 (1H, br s)

其二盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 1.18 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.00-
 2.13 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.00 (3H, br s), 3.28
 (3H, s), 3.88 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.29 (1H, d,
 $J=17\text{Hz}$), 4.49 (2H, br t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.47 (1H, d,
 $J=10\text{Hz}$), 5.66 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.90 (1H, br d,
 $J=15\text{Hz}$), 7.25 (1H, br s), 7.36 (1H, br d, $J=15\text{Hz}$),
 7.50-7.64 (3H, m), 7.73 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.97 (1H,
 d, $J=8\text{Hz}$), 8.13 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.48 (1H, br d,
 $J=8\text{Hz}$), 8.90 (1H, br s)

(7) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-4-异丙氧基-2-甲基喹啉

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.19 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.26
 (3H, s), 3.69 (1H, dd, $J=4, 18\text{Hz}$), 3.95 (1H, dd,
 $J=4, 18\text{Hz}$), 4.80 (1H, m), 5.50-5.65 (2H, m), 6.46
 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.61 (1H, 似 s), 6.96 (1H,
 宽峰), 7.17-7.58 (5H, m), 7.72-7.90 (2H, m), 8.16
 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.30 (1H, 似 s), 8.60 (1H,
 br peak)

其二盐酸盐

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.49 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.11 (3H, s),
 2.85 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.59 (1H, dd, $J=4,$
 16Hz), 3.90 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 5.24 (1H, m), 5.60

(1H, d, J=10Hz), 5.66 (1H, d, J=10Hz), 6.79 (1H, d, J=16Hz), 7.37 (1H, d, J=16Hz), 7.60 (1H, 似 s), 7.75-8.05 (7H, m), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 8.31 (1H, 似 t), 8.48 (1H, d-like)

(8) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.21 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.65 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.85-4.02 (3H, m), 4.32 (2H, t, J=5Hz), 5.62 (2H, 似 s), 6.47 (1H, d, J=16Hz), 6.65 (1H, 似 s), 6.71 (1H, 宽峰), 7.19-7.41 (3H, m), 7.41-7.57 (2H, m), 7.78-7.92 (2H, m), 8.07 (1H, 似 s), 8.19 (1H, d, J=8Hz), 8.34 (1H, d, J=2Hz)

其二盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.10 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.84-3.96 (3H, m), 4.61-4.68 (2H, m), 5.60 (1H, d, J=10Hz), 5.66 (1H, d, J=10Hz), 6.79 (1H, d, J=16Hz), 7.37 (1H, d, J=16Hz), 7.60 (1H, 似 s), 7.78-8.03 (7H, m), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 8.31 (1H, 似 t), 8.47 (1H, d, J=2Hz)

实施例 30

(1) 按照与制备 1 类似的方法, 通过吡啶-5-甲醛与(三苯基正膦亚基)乙酸甲酯反应, 得到(E)-3-(吡啶-5-基)丙烯酸甲酯。

mp : 139.6-142.2°C

NMR (CDCl₃, δ) : 3.80 (3H, s), 6.44 (1H, d, J=15Hz), 6.59 (1H, d-like), 7.20-7.27 (2H, m), 7.33-7.46

(2H, m), 7.75-7.88 (2H, m), 8.27 (1H, 宽峰)

(2) 按照与制备3类似的方法得到(E)-3-(吲哚-5-基)丙烯酸。

mp : >185°C (dec.)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 6.39 (1H, d, J=16Hz), 6.49 (1H, 似t), 7.36-7.50 (3H, m), 7.69 (1H, d, J=16Hz), 7.83 (1H, 似s)

(3) 按照与实施例1类似的方法, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-(吲哚-5-基)丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.71 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.62 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.93 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.63 (2H, 似s), 6.43 (1H, d, J=16Hz), 6.50-6.59 (2H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.22-7.50 (8H, m), 7.70 (1H, d, J=16Hz), 7.76 (1H, 似s), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.55 (1H, br s)

其二盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.90 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.88 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.54-5.69 (2H, m), 6.47 (1H, 似s), 6.66 (1H, d, J=16Hz), 7.29-7.52 (4H, m), 7.71 (1H, 似s), 7.76-8.02 (6H, m), 8.19 (1H, 似t), 8.95 (1H, 宽峰)

实施例 31

(1) 按照与制备4类似的方法, 通过 4-乙酰氨基-3-甲基苯甲醛与丙二酸反应, 得到 4-乙酰氨基-3-甲基肉桂酸。

mp : 262-263°C (dec.)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.09 (3H, s), 2.23 (3H, s), 6.43

(1H, d, J=16Hz), 7.43-7.61 (4H), 9.33 (1H, s)

(2) 按照与实施例1类似的方法, 得到8-[3-[N-(4-乙酰氨基-3-甲基肉桂酰甘氨酸)-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=18, 4Hz), 3.94 (1H, dd, J=18, 4Hz), 5.64 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=16Hz), 6.62 (1H, br s), 7.05 (1H, br s), 7.22-7.55 (9H), 7.89-8.06 (2H)

其盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.09 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J=18, 4Hz), 3.89 (1H, dd, J=18, 4Hz), 5.64 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=16Hz), 7.26-8.00 (10H), 8.28 (1H, t, J=4Hz), 8.97 (1H, br s), 9.38 (1H, s)

实施例 32

(1) 按照与制备4类似的方法, 通过6-乙氧基吡啶-3-甲醛与丙二酸反应, 得到(E)-3-(6-乙氧基吡啶-3-基)丙烯酸。

mp : 171-172°C

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.40 (3H, t, J=6Hz), 4.37 (2H, q, J=6Hz), 6.36 (1H, d, J=16Hz), 6.80 (1H, d, J=8Hz), 7.63 (1H, d, J=16Hz), 7.89 (1H, dd, J=8, 1Hz), 8.23 (1H, d, J=1Hz)

(2) 按照与实施例1类似的方法, 得到8-[2,6-二氯-3-[N-[(E)-3-(6-乙氧基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸)-N-甲氧基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.40 (3H, t, J=6Hz), 2.73 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.65 (1H, dd, J=16, 4Hz), 3.94 (1H,

dd, $J=16$, 4Hz), 4.38 (2H, q, $J=6$ Hz), 5.66 (2H, s),
6.38 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.62 (1H, t, $J=4$ Hz), 6.72
(1H, d, $J=8$ Hz), 7.23-7.56 (7H), 7.73 (1H, dd, $J=8$,
2Hz), 8.03 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.23 (1H, s)

其二盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.33 (3H, t, $J=6$ Hz), 2.92 (3H, s),
3.16 (3H, s), 3.58 (1H, dd, $J=16$, 4Hz), 3.89 (1H,
dd, $J=16$, 4Hz), 4.33 (2H, q, $J=6$ Hz), 5.65 (2H, s),
6.73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.32-
7.99 (8H), 8.23-8.36 (2H), 8.98 (1H, br s)

实施例 33

(1) 在冰冷却下, 向 2,6-二甲基苯甲酸 (20 克) 在浓硫酸 (100 毫升) 中的溶液中滴加 70 % 硝酸和浓硫酸的混合物 (21.6 毫升), 后者是在冰冷却下通过向 70 % 硝酸 (15.1 毫升) 中滴加浓硫酸 (10.8 毫升) 制备的, 并在同样的温度下搅拌所得混合物 1 小时。向反应混合物中加入冰水, 滤出所得沉淀。浓缩滤液, 残余物经闪式色谱 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1, 包括 1 % 乙酸) 纯化, 得到 2,6-二甲基-3-硝基苯甲酸 (7.0 克), 为无色结晶。

mp : 109-112°C

NMR ($CDCl_3$, δ) : 2.48 (3H, s), 2.57 (2H, s), 7.22
(1H, d, $J=8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8$ Hz)

(2) 在冰冷却下, 向 2,6-二甲基-3-硝基苯甲酸 (3.09 克) 在四氢呋喃 (5 毫升) 中的溶液中加入硼烷-二甲硫配合物 (2.41 克), 并在同样的温度下搅拌该混合物 30 分钟, 在室温搅拌 1 小时, 然后加热 4 小时。在冰冷却下向该混合物中加入 1N 盐酸, 并将该混合物放置过夜。该混合物用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩。残余物从异丙基醚中重结晶, 得到 2,6-二甲基-3-硝基苯醇 (2.296 克), 为淡黄色结晶。

mp : 99-101°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.45 (1H, t, J=5Hz), 2.50 (3H, s),
2.56 (3H, s), 4.80 (2H, d, J=5Hz), 7.15 (1H, d,
J=8Hz), 7.64 (1H, d, J=8Hz)

(3) 在冰冷却下, 向 2,6-二甲基-3-硝基苄醇 (1.5 克) 和三乙胺 (1.01 克) 在二氯甲烷 (15 毫升) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (1.04 克), 并在同样的温度下搅拌该混合物 30 分钟。该反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到甲磺酸 2,6-二甲基-3-硝基苄基酯和 2,6-二甲基-3-硝基苄基氯的混合物, 该混合物不需进一步纯化即用作下一实施例的起始化合物。

(4) 按照与制备 6 类似的方法, 通过 8-羟基-2-甲基喹啉与甲磺酸 2,6-二甲基-3-硝基苄基酯和 2,6-二甲基-3-硝基苄基氯的混合物反应, 得到 8-(2,6-二甲基-3-硝基苄氧基)-2-甲基喹啉。

mp : 150-152°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.58 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.73 (3H, s), 5.39 (2H, s), 7.18-7.33 (3H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, d, J=8Hz)

(5) 在 65 °C, 向 8-(2,6-二甲基-3-硝基苄氧基)-2-甲基喹啉 (2.34 克)、氯化铁 (70.6 毫克) 和碳 (70.6 毫克) 在甲醇 (35 毫升) 中的悬浮液中加入一水合肼 (1.09 克), 并将该混合物回流 2 小时。向该混合物中加入甲醇 (20 毫升), 并将该混合物回流 1 小时。冷却后, 向其中加入氯仿, 滤出所得沉淀。浓缩滤液, 并将残余物溶解在氯仿中。该溶液用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。残余物从乙酸乙酯中结晶, 得到 8-(3-氨基-2,6-二甲基苄氧基)-2-甲基喹啉 (1.67 克), 为淡棕色结晶。

mp : 204-205°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.57 (2H, br s), 5.32 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.18-7.31 (2H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(6) 按照与制备 9 类似的方法, 得到 8-[2,6-二甲基-3-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰氨基)苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 266-268°C

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 2.22 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.68 (3H, s), 4.58 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.08 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23-7.51 (5H, m), 7.73-7.80 (2H, m), 7.87-7.95 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(7) 按照与制备 10 类似的方法, 得到 8-[2,6-二甲基-3-[N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 102-110°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.51 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.96 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.19 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.38 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.43 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.17-7.32 (4H, m), 7.37-7.48 (2H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 7.80-7.89 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(8) 按照与制备 11 类似的方法, 得到 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-2,6-二甲基苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.32 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.93 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.93 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.22 (3H, s), 5.36 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.20-7.32 (2H, m), 7.37-7.48 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(9) 按照与实施例 1 类似的方法, 得到 8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.37 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.00 (3H, d, J=5Hz), 3.26 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.88 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.35 (2H, s), 6.22 (1H, br d, J=5Hz), 6.52 (1H, d, J=15Hz), 6.75 (1H, br s), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.22-7.32 (2H, m), 7.41-7.61 (5H, m), 7.73 (2H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.30 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.12 (3H, br s), 3.28 (3H, s), 3.80 (1H, d, J=17Hz), 3.88 (1H, d, J=17Hz), 5.39 (1H, d, J=10Hz), 5.49 (1H, d, J=10Hz), 6.61 (1H, d, J=15Hz), 7.19-7.28 (2H, m), 7.40-7.53 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=8Hz), 7.75-7.97 (5H, m), 8.90 (1H, d, J=8Hz)

(10) 按照与实施例 1 类似的方法, 得到 8-[3-[N-[(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二甲基苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.21 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.89 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.36 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=15Hz), 6.72 (1H, br t, J=5Hz), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.17 (1H, d, J=8Hz), 7.22-7.32 (2H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=15Hz), 7.83 (1H, dd, J=8, 3Hz), 8.00-8.08 (2H, m), 8.20 (1H, br d, J=8Hz), 8.34 (1H, br s)

其二盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.30 (3H, s), 2.44 (3H, s),
2.46 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.88 (1H,
d, J=17Hz), 3.96 (1H, d, J=17Hz), 5.36 (1H, d,
J=10Hz), 5.48 (1H, d, J=10Hz), 6.88 (1H, d,
J=15Hz), 7.21-7.31 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=15Hz),
7.65 (1H, d, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=8Hz), 7.87 (1H,
t, J=8Hz), 7.99 (1H, d, J=8Hz), 8.15 (1H, d,
J=8Hz), 8.44 (1H, d, J=8Hz), 8.80-8.90 (2H, m)

实施例 34

按照与实施例 20 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[3-[N-[N'-(6-甲氧羰基吡啶-2-基)脲基乙酰]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.53
(1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.77 (1H, dd, J=16.5,
5.5Hz), 3.88 (3H, s), 5.46 (1H, d, J=10.5Hz), 5.52
(1H, d, J=10.5Hz), 7.33-7.59 (4H, m), 7.62 (1H, d,
J=8.5Hz), 7.67-7.76 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.5Hz),
7.80 (1H, d, J=8.5Hz), 7.80-7.91 (1H, m), 7.97 (1H,
m), 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 9.87 (1H, s)

(2) 8-[3-[N-[N'-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)脲基乙酰]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

(3) 8-[2,6-二氯-3-[N-[N'-(5-甲氧羰基吡啶-3-基)脲基乙酰]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 177-187°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.63 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.69 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.87 (3H, s), 5.50 (1H, d, J=10.0Hz), 5.57 (1H, d, J=10.0Hz), 6.62 (1H, t, J=4.5Hz), 7.38-7.79 (6H,), 8.27 (1H, m), 8.49 (1H, d, J=3.0Hz), 8.63 (2H, t, J=3.0Hz), 9.37 (1H, s)

实施例 35

按照与实施例 3 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[3-[N-[N'-(6-羧基吡啶-2-基)脲基乙酰]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 233-236°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.54 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.76 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.46 (1H, d, J=10.0Hz), 5.51 (1H, d, J=10.0Hz), 7.36-7.63 (6H, m), 7.66-7.86 (3H, m), 8.20 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=8.5Hz), 9.77 (1H, m)

(2) 8-[3-[N-[N'-(5-羧基吡啶-3-基)脲基乙酰]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

实施例 36

按照与实施例 7 类似的方法得到下列化合物。

(1) 由 8-[3-[N-[N'-(6-羧基吡啶-2-基)脲基乙酰]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉和二甲胺盐酸盐得到 8-[2,6-二氯-3-[N-[N'-(6-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-2-基)脲基乙酰]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 110-130°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.71 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.84 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz),

4.11 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.56 (1H, d, J=10.0Hz), 5.62 (1H, d, J=10.0Hz), 6.83 (1H, d, J=8.5Hz), 7.13 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21-7.35 (3H, m), 7.38-7.49 (3H, m), 7.59 (1H, t, J=8.5Hz), 8.05 (1H, d, J=8.5Hz), 8.72 (1H, s), 9.16 (1H, m)

其二盐酸盐

mp : 169-174°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.93 (6H, s), 3.00 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.58 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.82 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.63 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=7.5Hz), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz), 7.77 (1H, t, J=7.5Hz), 7.81-7.99 (6H, m), 8.13 (1H, m), 8.98 (1H, m), 9.62 (1H, s)

(2) 由 8-[3-[N-[N'-(5-羧基吡啶-3-基)脲基乙酰]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉和二甲胺盐酸盐得到 8-[2,6-二氯-3-[N-[N'-(5-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)脲基乙酰]-N-甲氧基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

实施例 37

(1) 按照与制备 6 类似的方法, 得到 8-(2-氯-5-硝基苄氧基)-2-甲基喹啉。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.69 (3H, s), 5.48 (2H, s), 7.32 (1H, d, J=7.5Hz), 7.43 (1H, d, J=7.5Hz), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.53 (1H, d, J=7.5Hz), 7.83 (1H, d, J=7.5Hz), 8.22 (2H, dd, J=7.5, 2.0Hz), 8.77 (1H, d, J=2.0Hz)

(2) 按照与制备 8 类似的方法, 得到 8-(5-氨基-2-氯苄氧基)-2-甲基喹啉。

mp : 176-178°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.67 (3H, s), 5.22 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=7.5, 2.0Hz), 6.80 (1H, d, J=2.0Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.37-7.48 (3H, m), 8.19 (1H, d, J=7.5Hz)

(3) 按照与制备 9 和 10 类似的方法, 得到 8-[2-氯-5-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 120-124°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.67 (3H, s), 3.18 (3H, bs), 4.06 (2H, bs), 5.42 (2H, bs), 7.29 (1H, d, J=7.5Hz), 7.41-7.96 (10H, m), 8.19 (1H, d, J=7.5Hz)

(4) 按照与制备 11 类似的方法, 得到 8-[5-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-2-氯苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 82-87°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.83 (3H, s), 2.94 (2H, s), 3.19 (3H, s), 5.53 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=7.5Hz), 7.07 (1H, bd, J=7.5Hz), 7.30-7.44 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, d, J=1.5Hz), 8.05 (1H, d, J=8.5Hz)

(5) 按照与实施例 1 类似的方法, 得到 8-[2-氯-5-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 221-228°C

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.79 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.76 (2H, s), 5.52 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=15.0Hz), 7.03 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.33-7.44 (3H, m), 7.49-7.60 (4H, m), 7.68 (1H, d, J=1.5Hz), 7.76 (2H, d, J=7.5Hz), 8.07 (1H, d, J=7.5Hz)

其盐酸盐

mp : 161-171°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.79 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 2.96 (3H, s), 3.20 (3H, bs), 3.42-4.00 (2H, m), 5.58 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$), 7.61-7.85 (5H, m), 7.63 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.29 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 8.53 (1H, q, $J=4.5\text{Hz}$), 8.91 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)

(6) 按照与实施例1类似的方法, 得到8-[5-[N-[(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2-氯苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 204-205°C

NMR (CDCl_3 - CD_3OD , δ) : 2.22 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.76 (2H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.52 (2H, s), 6.45 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.82 (1H, bt, $J=4.0\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=7.0, 1.5\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.33-7.41 (3H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.85 (1H, dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$)

其二盐酸盐

mp : 151-160°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.11 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.20 (3H, bs), 3.62-3.82 (2H, m), 5.60 (2H, s), 6.77 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.64-7.73 (2H, m), 7.77-

7.89 (3H, m), 7.95-8.03 (2H, m), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 8.24 (1H, t, J=5.5Hz), 8.47 (1H, d, J=1.5Hz), 9.01 (1H, d, J=8.5Hz)

实施例 38

(1) 按照与制备 4 类似的方法, 通过 2-乙酰氨基吡啶-4-甲醛与丙二酸反应, 得到 (E)-3-(2-乙酰氨基吡啶-4-基) 丙烯酸。

mp : 281-282°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.10 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=16.0Hz), 7.39 (1H, d, J=5.5Hz), 7.51 (1H, d, J=16.0Hz), 8.20 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=5.5Hz)

(2) 按照与实施例 1 类似的方法, 得到 8-[3-[N-[(E)-3-(2-乙酰氨基吡啶-4-基) 丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2, 6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 115-131°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.11 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J=16.5, 6.0Hz), 3.82 (1H, dd, J=16.5, 6.0Hz), 5.49 (1H, d, J=10.5Hz), 5.54 (1H, d, J=10.5Hz), 6.98 (1H, d, J=16.0Hz), 7.23 (1H, d, J=5.5Hz), 7.34 (1H, d, J=16.0Hz), 7.35-7.50 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=7.5Hz), 7.78 (1H, d, J=8.5Hz), 7.81 (1H, d, J=8.5Hz), 8.21 (1H, d, J=7.5Hz), 8.26 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=5.5Hz), 8.57 (1H, t, J=6.0Hz)

其二盐酸盐

mp : 166-171°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.12 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.61 (1H, dd, J=16.5, 6.0Hz), 3.90 (1H, dd, J=16.5, 6.0Hz), 5.62 (1H, d, J=11.5Hz), 5.68

(1H, d, J=11.5Hz), 7.02 (1H, d, J=16.0Hz), 7.28 (1H, d, J=5.5Hz), 7.34 (1H, d, J=16.0Hz), 7.81 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, d, J=8.5Hz), 7.86-7.93 (3H, m), 7.97 (1H, d, J=8.5Hz), 8.18 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=5.5Hz), 8.64 (1H, t, J=6.0Hz), 9.02 (1H, d, J=8.5Hz)

实施例 39

将 8-[3-[N-(溴乙酰甘氨酸)-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (90 毫克)、4-硝基-1-(1-哌嗪基)苯 (48 毫克) 和碳酸钾 (94 毫克) 在二甲基甲酰胺 (2 毫升) 中的混合物在室温搅拌 1 小时, 并向其中加入水。该混合物用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并的有机层用水洗涤, 干燥并浓缩, 残余物经制备薄层色谱 (10 % 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[2-[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]乙酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (44 毫克)。

mp : 178-181°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.66-2.78 (4H, m), 2.75 (3H, s), 3.06 (1H, d, J=15Hz), 3.12 (1H, d, J=15Hz), 3.26 (2H, s), 3.43-3.54 (4H, s), 3.55 (1H, dd, J=18 and 4Hz), 3.91 (1H, dd, J=18 and 4Hz), 5.66 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=7.5Hz), 7.25-7.34 (4H, m), 7.38-7.53 (3H, m), 7.88 (1H, t, J=4Hz), 8.03 (1H, d, J=7.5Hz), 8.13 (2H, d, J=7.5Hz)

实施例 40

(1) 用 5 分钟向在干冰-丙酮浴中的甲醇 (5 毫升) 中滴加亚硫酸氯 (0.41 毫升)。向该混合物中加入 (E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)丙烯酸 (700 毫克), 然后将该混合物加热回流 1 小时, 减压除去溶剂。用饱和碳酸氢钠水溶液调节反应混合物的 pH 为 8, 并用二氯甲烷萃取。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。真空过滤收集沉淀, 用异丙醚洗涤,

得到(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)丙烯酸甲酯(725毫克),为固体。

mp : 173-175°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.67 (3H, s), 6.32 (1H, d, J=16Hz),
6.45 (1H, d, J=8Hz), 6.57 (2H, s), 7.51 (1H, d,
J=16Hz), 7.79 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.15 (1H, d,
J=2Hz)

(2) 在氮气氛下和冰水浴中,向(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)丙烯酸甲酯(700毫克)和三乙胺(477毫克)在二氯甲烷(6毫升)中的混合物中滴加4-溴丁酰氯(801毫克),并在同样的温度下搅拌该混合物3小时。将反应混合物倒入水中,用二氯甲烷萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物在硅胶上进行色谱纯化,用氯仿洗脱,并通过制备薄层色谱(正己烷:乙酸乙酯=1:1, V/V)纯化,得到(E)-3-[6-(4-溴丁酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酸甲酯(101毫克)。

mp : 155.8-172.7°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.27 (2H, quint, J=7.5Hz), 2.62 (2H,
t, J=7.5Hz), 3.53 (2H, t, J=7.5Hz), 3.81 (3H, s),
6.43 (1H, d, J=16Hz), 7.64 (1H, d, J=16Hz), 7.87
(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.12 (1H, br s), 8.23 (1H, d,
J=8Hz), 8.39 (1H, d, J=2Hz)

(3) 在0°C和氮气氛下,向(E)-3-[6-(4-溴丁酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酸甲酯(90毫克)在二甲基甲酰胺中的溶液中加入氢氧化钠(6.93毫克),并搅拌该混合物1小时。将反应混合物倒入水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥并真空浓缩,得到(E)-3-[6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]丙烯酸甲酯(65毫克)。

mp : 151-160°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.16 (2H, quint, J=7.5Hz), 2.69 (2H,
t, J=7.5Hz), 3.81 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=7.5Hz),
6.43 (1H, d, J=16Hz), 7.65 (1H, d, J=16Hz), 7.87
(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.44-8.50 (2H, m)

(4) 按照与制备3类似的方法, 得到(E)-3-[6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]丙烯酸。

mp : >233°C (分解)

NMR (CD₃OD, δ) : 2.14 (2H, quint, J=7.5Hz), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 4.11 (2H, t, J=7.5Hz), 6.52 (1H, d, J=16Hz), 7.65 (1H, d, J=16Hz), 8.06 (1H, d, J=8Hz), 8.39 (1H, d, J=8Hz), 8.51 (1H, 似s)

(5) 按照与实施例1类似的方法, 得到8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.15 (2H, quint, J=7.5Hz), 2.69 (2H, t, J=7.5Hz), 2.74 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.95 (1H, dd, J=4, 18Hz), 4.12 (2H, t, J=7.5Hz), 5.60-5.71 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=16Hz), 6.66 (1H, 似t), 7.22-7.36 (2H, m), 7.36-7.59 (5H, m), 7.84 (1H, d, J=8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.39-8.48 (2H, m)

其二盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.05 (2H, quint, J=7.5Hz), 2.59 (2H, t, J=7.5Hz), 2.91 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.89 (1H, dd, J=4, 16Hz), 4.00 (2H, t, J=7.5Hz), 5.56-5.72 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=16Hz), 7.39 (1H, d, J=16Hz), 7.77-8.08 (7H, m), 8.29-8.40 (2H, m), 8.55 (1H, d, J=2Hz), 8.97 (1H, 宽峰)

实施例 41

(1) 将 2-甲氧基苯胺 (10 克)、乙酸 (1 毫升) 和 2-乙酰丙酸乙酯 (12.3 克) 在苯 (30 毫升) 中的混合物回流 24 小时, 然后除去溶剂, 得到粗品 3-(2-甲氧基苯氨基)-2-甲基-2-丁烯酸乙酯, 该产物不需进一步纯化即用作下一实施例的起始化合物。

(2) 将联苯 (15 克) 和二苯基醚 (15 毫升) 的混合物在 250 - 270 °C 加热, 向其中加入上述获得的 3-(2-甲氧基苯氨基)-2-甲基-2-丁烯酸乙酯。在同样的温度下搅拌该混合物 1 小时。在冷却过程中, 向该混合物中加入正己烷 (30 毫升), 过滤收集所得沉淀。残余物从乙腈中重结晶, 得到 2,3-二甲基-4-羟基-8-甲氧基喹啉 (4.49 克)。

mp : 299.2 °C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.95 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.13 (1H, d, J=9Hz), 7.16 (1H, d, J=9Hz), 7.56-7.66 (1H, m)

(3) 在冰冷却下, 向 2,3-二甲基-4-羟基-8-甲氧基喹啉 (3.0 克) 在磷酸氯中的悬浮液中滴加 N,N-二甲基苯胺 (3.58 克), 并在同样的温度下搅拌该混合物 15 分钟, 在室温搅拌 30 分钟, 然后在 70 °C 搅拌 1 小时。除去溶剂, 向残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液和 10 % 甲醇的二氯甲烷溶液。有机层用硫酸镁干燥并浓缩。残余物经闪式色谱 (乙酸乙酯: 正己烷 = 1:2, V/V) 纯化, 得到 4-氯-2,3-二甲基-8-甲氧基喹啉 (3.02 克)。

mp : 134.4-137.6 °C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.55 (3H, s), 2.78 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=9Hz), 7.45 (1H, t, J=9Hz), 7.74 (1H, d, J=9Hz)

(4) 在冰冷却下, 向 4-氯-2,3-二甲基-8-甲氧基喹啉 (2.5 克) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中的溶液中加入三溴化硼 (22.6 毫升), 并搅拌该混合物

3 小时。反应混合物用 10 % 甲醇的氯仿溶液萃取，有机层用硫酸镁干燥并浓缩。在加热条件下，将残余物溶解在乙腈中，并使该混合物冷却。过滤收集所得沉淀物，得到 4-氯-2,3-二甲基-8-羟基喹啉 (1.50 克)。

mp : 120.5°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.54 (3H, s), 2.71 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=9Hz), 7.44 (1H, t, J=9Hz), 7.59 (1H, d, J=9Hz)

(5) 按照与实施例 9 类似的方法，得到 4-氯-8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2,3-二甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.54 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.98 (3H, d, J=5Hz), 3.24 (3H, s), 3.62 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.91 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.60 (1H, d, J=9Hz), 5.65 (1H, d, J=9Hz), 6.25 (1H, br q, J=5Hz), 6.51 (1H, d, J=15Hz), 6.68 (1H, t, J=5Hz), 7.24-7.34 (3H, m), 7.43-7.57 (4H, m), 7.57 (1H, d, J=15Hz), 7.74 (2H, d, J=9Hz), 7.86 (1H, d, J=9Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.74 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.13 (3H, br s), 3.29 (3H, s), 3.85 (1H, d, J=17Hz), 4.18 (1H, d, J=17Hz), 5.59 (1H, d, J=9Hz), 5.73 (1H, d, J=9Hz), 6.65 (1H, d, J=15Hz), 7.40 (1H, d, J=15Hz), 7.45-7.70 (5H, m), 7.77 (2H, d, J=9Hz), 7.94 (1H, t, J=9Hz), 8.08 (1H, d, J=8Hz)

实施例 42

(1) 按照与实施例 41 - (1) 类似的方法，通过 2-苄氧基苯胺与乙酰乙酸乙酯反应，得到 3-(2-苄氧基苯氨基)-2-丁烯酸乙酯。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.99 (3H, s),
4.16 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.73 (1H, s), 5.11 (2H, s),
6.88-6.99 (2H, m), 7.03-7.15 (2H, m), 7.26-7.40
(3H, m), 7.47 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

(2) 按照与实施例 41 - (2) 类似的方法, 得到 8-苄氧基-4-羟基-2-甲基喹啉。

mp : 155-164°C

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.40 (3H, s), 5.38 (2H, s), 5.90
(1H, s), 7.13 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.22 (1H, d,
 $J=8.5\text{Hz}$), 7.28-7.43 (3H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
7.57 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

(3) 按照与制备 20 - (1) 类似的方法, 通过 8-苄氧基-4-羟基-2-甲基喹啉与溴乙酸乙酯反应, 得到 8-苄氧基-4-乙氧羰基甲氧基-2-甲基喹啉。

mp : 138-140°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.31 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.74 (3H, s),
4.31 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.81 (2H, s), 5.43 (2H, s),
6.53 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.22-7.40 (4H,
m), 7.51 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

(4) 将 8-苄氧基-4-乙氧羰基甲氧基-2-甲基喹啉 (1.30 克) 和载钯碳 (130 毫克) 在乙醇 (8 毫升) 和二噁烷 (7 毫升) 中的混合物在室温和氢气气氛下搅拌 3 小时。将反应混合物过滤, 真空浓缩滤液, 得到 4-乙氧羰基甲氧基-8-羟基-2-甲基喹啉 (539 毫克)。

mp : 97-98°C

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.23 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.60 (3H,
s), 4.22 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.07 (2H, s), 6.92 (1H,
s), 7.04 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$),
7.52 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

(5) 按照与实施例9类似的方法, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-乙氧羰基甲氧基-2-甲基喹啉。

mp : 134-147°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.22 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.53 (3H, s), 2.79 (3H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 3.15 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=16.5, 5.5\text{Hz}$), 3.81 (1H, dd, $J=16.5, 5.5\text{Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.07 (2H, s), 5.47 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 5.53 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.91 (1H, s), 7.34-7.49 (3H, m), 7.61-7.68 (2H, m), 7.72-7.80 (3H, m), 7.86 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.33 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 8.49 (1H, q, $J=5.5\text{Hz}$)

其盐酸盐

mp : 147-158°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.28 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.79 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 2.83 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.60 (1H, dd, $J=16.5, 4.5\text{Hz}$), 3.91 (1H, dd, $J=16.5, 4.5\text{Hz}$), 4.24 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.37 (2H, s), 5.62 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 5.67 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, 16Hz), 7.57-7.70 (3H, m), 7.79-8.00 (7H, m), 8.39 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 8.52 (1H, q, $J=4.5\text{Hz}$)

(6) 按照与实施例3类似的方法, 得到 4-羧基甲氧基-8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 233-257°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.54 (3H, s), 2.78 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.17 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=16.5,$

4.5Hz), 3.82 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 4.96 (2H, s), 5.47 (1H, d, J=10Hz), 5.53 (1H, d, J=10Hz), 6.89 (1H, d, J=16.5Hz), 6.93 (1H, s), 7.33-7.50 (3H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.73-7.81 (3H, m), 7.85 (2H, d, J=8.5Hz), 8.32 (1H, t, J=4.5Hz), 8.49 (1H, q, J=4.5Hz)

(7) 按照与实施例7类似的方法, 由4-羧基甲氧基-8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉和二甲胺盐酸盐得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-二甲基氨基甲酰基甲氧基-2-甲基喹啉。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.53 (3H, s), 2.76 (3H, d, J=4.5 Hz), 2.86 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J= 16.5, 4.5Hz), 3.80 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.10 (2H, s), 5.45 (1H, d, J=9Hz), 5.51 (1H, d, J=9Hz), 6.87 (1H, d, J=15Hz), 6.88 (1H, s), 7.32-7.48 (3H, m), 7.61-7.69 (2H, m), 7.73-7.81 (3H, m), 7.87 (2H, d, J=8.5Hz), 8.33 (1H, t, J=4.5Hz), 8.48 (1H, q, J=4.5Hz)

其盐酸盐

mp : 157-172°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.78 (3H, d, J=4.5Hz), 2.83 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.60 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.91 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.49 (2H, s), 5.61 (1H, d, J=11.5Hz), 5.66 (1H, d, J=11.5Hz), 6.88 (1H, d, J=16.0Hz), 7.42 (1H, d, J=16.0Hz), 7.53 (1H, s), 7.63 (2H, d, J=8.5Hz), 7.79-7.89 (5H, m), 7.91-7.99 (2H, m), 8.38 (1H, t, J=4.5Hz), 8.52 (1H, q, J=4.5Hz)

制备 34

(1) 按照与制备 18 - (1) 类似的方法, 通过 2,6-二甲基-3-硝基苄醇与叔丁基二苯基甲硅烷基氯反应, 得到 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二甲基-3-硝基苯。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.03 (9H, s), 2.20 (3H, s), 2.38 (3H, s), 5.73 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33-7.49 (6H, m), 7.58-7.73 (5H, m)

(2) 向 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二甲基-3-硝基苯 (42 克) 和氯化铵 (4.2 克) 在乙醇 (378 毫升) - 水 (42 毫升) 中的悬浮液中加入铁 (7.0 克), 并将该混合物回流 6 小时, 在此过程中, 向其中加入两次铁 (7.0 克)。滤出不溶物, 浓缩滤液。向残余物中加入水, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩, 得到 3-氨基-1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二甲基苯 (42.8 克), 为淡黄色油。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.04 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.48 (2H, br s), 4.70 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33-7.48 (6H, m), 7.66-7.73 (4H, m)

(3) 按照与制备 9 类似的方法, 得到 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二甲基-3-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰氨基) 苯。

mp : 207-210°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.02 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25-7.50 (7H, m), 7.63-7.80 (6H, m), 7.86-7.96 (2H, m)

(4) 按照与制备 10 类似的方法, 得到 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲

基)-2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苯。

mp : 180-182°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.04 (9H, s), 2.21 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.82 (1H, d, J=17Hz), 4.12 (1H, d, J=17Hz), 4.78 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=8Hz), 7.15 (1H, d, J=8Hz), 7.34-7.49 (6H, m), 7.65-7.73 (6H, m), 7.80-7.88 (2H, m)

(5) 按照与制备 11 类似的方法, 得到 3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二甲基苯。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (9H, s), 2.02 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.82 (1H, d, J=17Hz), 3.09 (1H, d, J=17Hz), 3.15 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=8Hz), 7.01 (1H, d, J=8Hz), 7.32-7.49 (6H, m), 7.62-7.70 (4H, m)

(6) 按照与制备 18 - (6) 类似的方法, 得到 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苯。

mp : 204-208°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.05 (9H, s), 2.05 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.02 (3H, d, J=5Hz), 3.20 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.87 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.73 (2H, s), 6.16 (1H, br d, J=5Hz), 6.51 (1H, d, J=15Hz), 6.69 (1H, br t, J=5Hz), 6.98 (1H, d, J=8Hz), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.35-7.48 (6H, m), 7.51-7.60 (3H, m), 7.65-7.80 (6H, m)

(7) 按照与制备 18 - (7) 类似的方法, 得到 2,6-二甲基-1-羟基甲基-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苯。

mp : 261-263°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.27 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.79 (3H, d, J=5Hz), 3.08 (3H, s), 3.43 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.65 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.53 (2H, d, J=5Hz), 4.88 (1H, t, J=5Hz), 6.89 (1H, d, J=15Hz), 7.15 (2H, s), 7.41 (1H, d, J=15Hz), 7.64 (2H, d, J=8Hz), 7.85 (2H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, br t, J=5Hz), 8.48 (1H, br d, J=8Hz)

(8) 在冰冷却下, 向 2,6-二甲基-1-羟基甲基-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苯 (2.00 克) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (100 毫升) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (784 毫克), 并在同样的温度下搅拌该混合物 2 小时, 并在室温搅拌过夜。向该混合物中加入水, 并用氯仿萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩。残余物与乙醚一起研制, 得到 1-氯甲基-2,6-二甲基-3-[N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲基氨基]苯 (2.00 克), 为白色粉末。

mp : 232°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.29 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.03 (3H, d, J=5Hz), 3.24 (3H, s), 3.59 (1H, d, J=17, 5Hz), 3.82 (1H, dd, J=17, 4Hz), 4.67 (2H, s), 6.20 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=15Hz), 6.70 (1H, d, J=5Hz), 7.04 (1H, d, J=9Hz), 7.14 (1H, d, J=9Hz), 7.50-7.60 (3H, m), 7.75 (2H, d, J=9Hz)

制备 35

(1) 按照与制备 18 - (7) 类似的方法, 由 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苯得到 2,6-二甲基-1-羟基甲基-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苯。

mp : 241-243°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.47 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.81 (1H, d, J=17Hz), 4.18 (1H, d, J=17Hz), 4.83 (2H, s), 7.14 (1H, d, J=8Hz), 7.19 (1H, d, J=8Hz), 7.68-7.75 (2H, m), 7.80-7.88 (2H, m)

(2) 按照与实施例 33 - (3) 类似的方法, 得到 2,6-二甲基-1-甲磺酰氧甲基-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰) 氨基] 苯和 1-氯甲基-2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰) 氨基] 苯的混合物。

制备 36

(1) 按照与制备 18 - (1) 类似的方法, 通过 2,4,6-三甲基-3-硝基苄醇与叔丁基二苯基甲硅烷基氯反应, 得到 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,4,6-三甲基-3-硝基苯。

mp : 81-83°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.02 (9H, s), 2.13 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.35-7.48 (6H, m), 7.65 (4H, d, J=8Hz)

(2) 按照与制备 34 - (2) 类似的方法, 得到 3-氨基-1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,4,6-三甲基苯。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.48 (2H, br s), 4.68 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.33-7.47 (6H, m), 7.70 (4H, d, J=8Hz)

(3) 按照与制备 9 类似的方法, 得到 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-3-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰氨基)-2,4,6-三甲基苯。

mp : 218-220°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.01 (6H, s), 1.04 (3H, s), 2.11 (2H, s), 2.15 (2H, s), 2.18 (2H, s), 2.21 (1H, s), 2.31 (1H, s), 2.39 (1H, s), 3.94 (0.7H, s), 4.5 (1.3H,

s), 4.64 (1.3H, s), 4.72 (0.7H, s), 6.71 (0.4H, s),
6.86 (0.6H, s), 6.93 (0.6H, s), 6.99 (0.4H, s),
7.32-7.46 (6H, m), 7.83-7.88 (0.6H, m), 7.90-7.94
(1.4H, m)

(4) 按照与制备 10 类似的方法, 得到 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]-2,4,6-三甲基苯。

mp : 146.5-149.7°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.04 (9H, s), 2.19 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.85 (1H, d, J=17Hz), 3.92 (1H, d, J=17Hz), 4.72 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.33-7.48 (6H, m), 7.63-7.73 (6H, m), 7.80-7.88 (2H, m)

(5) 按照与制备 18 - (7) 类似的方法, 得到 1-羟基甲基-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]-2,4,6-三甲基苯。

mp : 254-256°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.33 (3H, s), 2.44 (6H, s), 3.26 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.78 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.67-7.74 (2H, m), 7.80-7.88 (2H, m)

(6) 按照与实施例 33 - (3) 类似的方法, 得到 1-甲磺酰氧甲基-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]-2,4,6-三甲基苯和 1-氯甲基-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]-2,4,6-三甲基苯的混合物。

制备 37

(1) 按照与实施例 33 - (2) 类似的方法, 由 2,6-二甲氧基-3-硝基苯甲酸得到 2,6-二甲氧基-3-硝基苄醇。

mp : 71-73°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.31 (1H, t, J=7.5Hz), 3.96 (3H, s),

3.98 (3H, s), 4.78 (2H, d, J=7.5Hz), 6.75 (1H, d, J=8Hz), 7.99 (1H, d, J=8Hz)

(2) 按照与实施例 33 - (3) 类似的方法, 得到甲磺酸 2,6-二甲氧基-3-硝基苄基酯和 2,6-二甲氧基-3-硝基苄基氯的混合物。

制备 38

(1) 按照与制备 10 类似的方法, 通过 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二甲基-3-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰氨基)苯与碘乙烷反应, 得到 1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-2,6-二甲基-3-[N-乙基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苯。

mp : 146-150°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.04 (9H, s), 1.12 (3H, t, J=7.5Hz), 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.21 (1H, q, J=7.5Hz), 3.78 (1H, d, J=17Hz), 4.01-4.12 (2H, m), 4.78 (2H, s), 7.10 (2H, s), 7.33-7.47 (6H, m), 7.65-7.73 (6H, m), 7.80-7.88 (2H, m)

(2) 按照与制备 18 - (7) 类似的方法, 得到 2,6-二甲基-1-羟基甲基-3-[N-乙基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苯。

mp : 205-207°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.12 (3H, t, J=7.5Hz), 1.50 (1H, br s), 2.46 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.24 (1H, m), 3.88 (1H, d, J=17Hz), 4.03-4.19 (2H, m), 4.73 (2H, br s), 7.15 (2H, s), 7.68-7.75 (2H, m), 7.80-7.88 (2H, m)

(3) 按照与实施例 33 - (3) 类似的方法, 得到 2,6-二甲基-1-甲磺酰氧甲基-3-[N-乙基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苯和 1-氯甲基-2,6-二甲基-3-[N-乙基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苯的混合物。

制备 39

(1) 在冰浴中, 向搅拌着的 8-苄氧基-4-羟基-2-甲基喹啉 (5.00 克) 和 2,6-二甲基吡啶 (3.03 克) 和 4-二甲氨基吡啶 (230 毫克) 在二氯甲烷 (80 毫升) 中的溶液中滴加三氯甲磺酸酐 (5.85 克)。在同样的温度下搅拌反应混合物半小时, 然后在室温搅拌 1 小时。将该混合物倒入饱和氯化铵 (100 毫升) 中, 用氯仿萃取, 并用无水硫酸镁干燥。真空除去溶剂, 残余的固体从 90 % 乙腈水溶液 (100 毫升) 中结晶并收集, 得到 8-苄氧基-2-甲基-4-(三氯甲磺酰氧基) 喹啉 (6.58 克), 为白色粉末。

mp : 158°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.86 (3H, s), 5.46 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=7.5Hz), 7.25-7.60 (8H, m)

(2) 将 8-苄氧基-2-甲基-4-(三氯甲磺酰氧基) 喹啉 (300 毫克)、乙烯基三丁锡 (263 毫克)、四(三苯膦) 钯(0) (43.6 毫克) 和氯化锂 (96 毫克) 在 1,4-二噁烷 (6 毫升) 中的混合物回流 3 小时, 然后在室温放置过夜。该混合物用乙酸乙酯稀释, 并加入硅胶 (70 - 230 目, 5 克), 在室温搅拌半小时。过滤除去硅胶, 并真空浓缩滤液。残余物在硅胶柱上进行色谱纯化, 用乙酸乙酯 - 正己烷 (1:4, V/V) 洗脱, 得到固体, 该固体从异丙醚中结晶得到 8-苄氧基-2-甲基-4-乙烯基喹啉 (110 毫克), 为淡黄色固体。

mp : 114.2°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.80 (3H, s), 5.45 (2H, s), 5.60 (1H, d, J=10Hz), 5.91 (1H, d, J=16Hz), 6.98 (1H, d, J=7.5Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.44-7.53 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=7.5Hz)

(3) 在冰浴中, 向搅拌着的 8-苄氧基-2-甲基-4-乙烯基喹啉 (200 毫克) 在 1,4-二噁烷 - 水 (3:1, V/V) 中的溶液中加入催化量的在叔丁醇中的四氧化锇。向反应混合物中分批加入高碘酸钠 (342 毫克), 并在室温剧烈

搅拌所得悬浮液过夜。该混合物用乙酸乙酯萃取，用水和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥并真空浓缩，得到棕色油。该油经硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯-正己烷（1:3, V/V）洗脱，得到8-苄氧基-4-甲酰基-2-甲基喹啉，为黄色固体（123毫克）。

mp : 129.1°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.90 (3H, s), 5.46 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=7.5Hz), 7.24-7.40 (3H, m), 7.41-7.55 (3H, m), 7.71 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=8.0Hz), 10.49 (1H, s)

(4) 在室温下，向搅拌着的磷酸二氢钠二水合物（788毫克）和2-甲基-2-丁烯（885毫克）在叔丁醇（12毫升）和水（3毫升）中的溶液中依次加入8-苄氧基-4-甲酰基-2-甲基喹啉（700毫克）和氯化钠（纯度79%，457毫克）。搅拌1.5小时后，用水（12毫升）终止反应，然后通过加入1N盐酸将混合物的pH调至约3-4。该混合物用氯仿萃取，用无水硫酸镁干燥。真空浓缩有机相，残余的固体与乙醚一起研制，得到8-苄氧基-4-羧基-2-甲基喹啉（729毫克，98.5%），为淡黄色粉末。

mp : 241.3°C

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.82 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.24-7.53 (6H, m), 7.84 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=7.5Hz)

(5) 在冰冷却下，向搅拌着的8-苄氧基-4-羧基-2-甲基喹啉（700毫克）、碳酸钾（659毫克）和N,N-二甲基甲酰胺（0.3毫升）的混合物中滴加碘乙烷（409毫克），并在同样的温度下搅拌该混合物30分钟，在室温搅拌1小时。向该混合物中加入水，并用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥。除去溶剂，残余物从二异丙基醚中结晶，得到8-苄氧基-4-乙氧羰基-2-甲基喹啉（686毫克），为固体。

mp : 134.5°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.46 (3H, t, J=7.5Hz), 2.85 (3H, s), 4.48 (2H, q, J=7.5Hz), 5.45 (2H, s), 7.04 (1H, d,

J=7.5Hz), 7.26-7.43 (4H, m), 7.46-7.55 (2H, m),
7.79 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=7.5Hz)

(6) 在室温和氢气氛下, 将 8-苄氧基-4-乙氧羰基-2-甲基喹啉 (663 毫克) 和氢氧化钡(II) (60 毫克) 在乙醇 (6 毫升) 和二噁烷 (6 毫升) 的混合物中的混合物搅拌 3 小时。将反应混合物过滤, 浓缩滤液。残余物与正己烷一起研制, 得到 4-乙氧羰基-8-羟基-2-甲基喹啉 (370 毫克), 为淡黄色固体。

mp : 71.8°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.46 (3H, t, J=7.5Hz), 2.77 (3H, s),
4.49 (2H, q, J=7.5Hz), 7.16 (1H, d, J=7.5Hz), 7.46
(1H, t, J=7.5Hz), 7.83 (1H, s), 8.11 (1H, d,
J=7.5Hz), 8.35 (1H, br s)

制备 40

在室温和氢气氛下, 将 8-苄氧基-2-甲基-4-乙烯基喹啉 (200 毫克) 和氢氧化钡(II) (40 毫克) 在乙醇 (1.5 毫升) 和二噁烷 (1.5 毫升) 的混合物中的混合物搅拌 9 小时。将反应混合物过滤, 浓缩滤液。残余物经闪式色谱 (乙酸乙酯: 正己烷 = 1:2, V/V) 纯化, 得到 4-乙基-8-羟基-2-甲基喹啉 (66 毫克), 为棕色油。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.36 (3H, t, J=7.5Hz), 2.68 (3H, s),
3.04 (2H, q, J=7.5Hz), 7.10 (1H, d, J=9Hz), 7.15
(1H, s), 7.36 (1H, t, J=9Hz), 7.44 (1H, d, J=7.5Hz)

制备 41

(1) 在冰浴中, 向 8-苄氧基-4-甲酰基-2-甲基喹啉 (300 毫克) 在甲醇 (3 毫升) 和四氢呋喃 (2 毫升) 的混合物中的悬浮液中分批加入硼氢化钠 (20.6 毫克)。搅拌该悬浮液半小时, 然后用饱和氯化钠终止反应。该混合物用氯仿萃取, 有机层用无水硫酸镁干燥。真空浓缩后, 残余物在硅胶上进行色谱纯化, 用乙酸乙酯-正己烷洗脱, 得到非晶形固体, 该固体

从二异丙基醚中固化，得到 8-苄氧基-4-羟基甲基-2-甲基喹啉（250 毫克），为无色固体。

mp : 137.0-140.7°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.79 (3H, s), 5.12 (2H, br s), 5.45 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8Hz), 7.21-7.45 (6H, m), 7.53 (2H, d, J=9Hz)

(2) 按照与制备 39 - (6) 类似的方法，得到 4-羟基甲基-8-羟基-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.71 (3H, s), 5.10 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=8Hz), 7.29-7.43 (2H, m), 7.51 (1H, s)

制备 42

(1) 在冰冷却下，向 8-苄氧基-4-羟基甲基-2-甲基喹啉（148 毫克）在 N,N-二甲基甲酰胺（1.5 毫升）中的溶液中加入氢氧化钠（60%，在油中，23.3 毫克），并在同样的温度下搅拌该混合物 15 分钟。在冰冷却下，向该混合物中加入碘甲烷（82.7 毫克），并在同样的温度下搅拌该混合物 15 分钟，然后在室温搅拌过夜。向该混合物中加入饱和碳酸氢钠溶液，并用乙酸乙酯萃取该混合物。有机层用水洗涤 2 次，用硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物经闪式色谱（乙酸乙酯: 正己烷 = 1:3, V/V）纯化，得到 8-苄氧基-4-甲氧基甲基-2-甲基喹啉（123 毫克），为淡黄色固体。

mp : 73.7-76.3°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.80 (3H, s), 3.51 (3H, s), 4.86 (2H, s), 5.45 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=9Hz), 7.24-7.54 (8H, m)

(2) 按照与制备 39 - (6) 类似的方法，得到 8-羟基-4-甲氧基甲基-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.70 (3H, s), 3.53 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29-7.44 (3H, m)

制备 43

将 2-羟基苯胺 (2 克)、巴豆酰苯 (8.03 克) 和浓盐酸 (8 毫升) 的混合物回流 24 小时。在冰冷却下, 用浓氨水中和该混合物, 并用氯仿萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物按照常规方法纯化, 得到 8-羟基-2-甲基-4-苯基喹啉 (2.4 克), 为油状。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.75 (3H, s), 7.14 (1H, m), 7.27-7.36 (2H, m), 7.40-7.61 (6H, m), 7.95 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

制备 44

按照与制备 27 - (5) 类似的方法得到下列化合物。

(1) 由 3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮-6-甲酸甲酯得到 6-羟基甲基-3,4-二氢-2(1H)-喹啉

mp : 148-173°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.61 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14-7.22 (2H, m)

(2) 由 2-[(E)-2-(4-吡啶基) 乙烯基]吡啶-5-甲酸甲酯得到 5-羟基甲基-2-[(E)-2-(4-吡啶基) 乙烯基]吡啶

mp : >198.9°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 4.73 (2H, s), 7.34 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.40-7.49 (3H, m), 7.53 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8.53-8.65 (3H, m)

制备 45

(1) 在冰冷却下, 向 3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮-6-甲酸甲酯 (500 毫克) 在四氢呋喃中的溶液中滴加 2M 硼烷-二甲硫配合物在四氢呋喃中的溶液

(2.5 毫升), 并将该混合物回流 45 分钟。冷却后, 向其中滴加甲醇 (1 毫升), 并搅拌该混合物 1 小时。除去溶剂, 向残余物中加入乙酸乙酯和水。有机层用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物与二异丙基醚-正己烷一起研制, 得到 1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸甲酯 (385 毫克), 为固体。

mp : 75-84°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.93 (2H, quint, J=7Hz), 2.76 (2H, t, J=7Hz), 3.33 (2H, t, J=7Hz), 3.83 (3H, s), 4.29 (1H, br s), 6.39 (1H, d, J=8Hz), 7.59-7.68 (2H, m)

(2) 按照与制备 27 - (5) 类似的方法, 得到 6-羟基甲基-1,2,3,4-四氢喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.53 (1H, t, J=6Hz), 1.90 (2H, quint, J=7Hz), 2.73 (2H, t, J=7Hz), 3.28 (2H, t, J=7Hz), 4.49 (2H, d, J=6Hz), 6.44 (1H, d, J=8Hz), 6.90-7.00 (2H, m)

(3) 在冰冷却下, 向 6-羟基甲基-1,2,3,4-四氢喹啉 (314 毫克) 在甲醇 (4 毫升) 中的溶液中滴加乙酸酐 (589 毫克), 并在同样的温度下搅拌该混合物 1 小时。真空除去溶剂, 向残余物中加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液。有机层用水和盐水洗涤, 干燥并真空浓缩。残余物经制备薄层色谱 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1:2, V/V) 纯化, 得到 1-乙酰-6-羟基甲基-1,2,3,4-四氢喹啉 (227 毫克), 为粉末。

mp : 95-106°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.70 (1H, t-like), 1.96 (2H, quint, J=7Hz), 2.24 (3H, s), 2.75 (2H, t, J=7Hz), 3.80 (2H, t, J=7Hz), 4.67 (2H, d, J=6Hz), 6.96-7.36 (3H, m)

制备 46

(1) 在3个大气压的氢气压下, 将3-甲氧基-4-硝基苄醇(1.0克)和10%载钨碳(100毫克)在甲醇中的混合物搅拌2小时。过滤后, 真空浓缩滤液, 得到4-氨基-3-甲氧基苄醇(910毫克), 为油状。

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.77 (2H, br s), 3.84 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.81 (1H, s)

(2) 在冰冷却下, 向4-氨基-3-甲氧基苄醇(900毫克)在甲醇中的溶液中加入乙酸酐(1.8克), 并在同样的温度下搅拌该混合物1小时。蒸发后, 将残余物溶解在乙酸乙酯中, 该溶液用碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到4-乙酰氨基-3-甲氧基苄醇(840毫克), 为固体。

mp : 104°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.69 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.20 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.65 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.88-6.97 (2H, m), 7.74 (1H, br s), 8.32 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

制备 47

按照与制备 32 - (7) 类似的方法得到下列化合物。

(1) 6-甲酰基-3,4-二氢-2(1H)-喹啉

mp : 207°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.70 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.07 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.68-7.75 (2H, m), 9.89 (1H, s)

(2) 1-乙酰基-6-甲酰基-1,2,3,4-四氢喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.01 (2H, quint, $J=7\text{Hz}$), 2.29 (3H, s), 2.82 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.81 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.46-7.60 (1H, 宽峰), 7.65-7.74 (2H, m), 9.93 (1H, s)

(3) 4-乙酰氨基-3-甲氧基苯甲醛

mp : 145°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.25 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.41 (1H, d, J=2Hz), 7.48 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.99 (1H, br s), 8.59 (1H, d, J=8Hz), 9.88 (1H, s)

(4) 5-甲酰基-2-[(E)-2-(4-吡啶基) 乙烯基]吡啶

mp : 131-136°C

NMR (CDCl₃, δ) : 7.40 (1H, d, J=16Hz), 7.47 (2H, d, J=6Hz), 7.56 (1H, d, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=16Hz), 8.19 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.65 (2H, d, J=6Hz), 9.07 (1H, d, J=2Hz), 10.12 (1H, s)

(5) 由 5-羟基甲基-2-[(E)-2-(3-吡啶基) 乙烯基]吡啶得到 5-甲酰基-2-[(E)-2-(3-吡啶基) 乙烯基]吡啶

NMR (CDCl₃, δ) : 7.29 (1H, d, J=16Hz), 7.35 (1H, dd, J=5, 8Hz), 7.54 (1H, d, J=8Hz), 7.85 (1H, d, J=16Hz), 7.93 (1H, ddd, J=2, 2, 8Hz), 8.18 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.58 (1H, d, J=5Hz), 8.83 (1H, d, J=2Hz), 9.06 (1H, d, J=2Hz), 10.10 (1H, s)

制备 48

按照与制备 1 类似的方法得到下列化合物。

(1) (E)-3-(2-氧代-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-6-基) 丙烯酸甲酯

NMR (CDCl₃, δ) : 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.00 (2H, t, J=7.5Hz), 3.80 (3H, s), 6.35 (1H, d, J=16Hz), 6.75 (1H, d, J=8Hz), 7.31-7.39 (2H, m), 7.80 (1H, br s)

(2) (E)-3-(1-乙酰-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙烯酸甲酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.97 (2H, quint, J=7Hz), 2.25 (3H, s), 2.75 (2H, t, J=7Hz), 3.79 (2H, t, J=7Hz), 3.80 (3H, s), 6.38 (1H, d, J=16Hz), 7.27-7.33 (4H, m)

(3) 4-乙酰氨基-3-甲氧基肉桂酸甲酯

mp : 137°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.21 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.36 (1H, d, J=16Hz), 7.01 (1H, s), 7.14 (1H, d, J=8Hz), 7.63 (1H, d, J=16Hz), 7.83 (1H, br s), 8.40 (1H, d, J=8Hz)

(4) 由 3-喹啉甲醛得到 (E)-3-(3-喹啉基)丙烯酸甲酯

mp : 122°C

NMR (CDCl₃, δ) : 3.87 (3H, s), 6.68 (1H, d, J=16Hz), 7.60 (1H, t, J=8Hz), 7.78 (1H, t, J=8Hz), 7.81-7.90 (2H, m), 8.12 (1H, d, J=8Hz), 8.25 (1H, d, J=2Hz), 9.10 (1H, d, J=2Hz)

(5) (E)-3-[6-[(E)-2-(4-吡啶基)乙烯基]吡啶-3-基]丙烯酸甲酯

mp : >143.2°C

NMR (CDCl₃, δ) : 3.83 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=16Hz), 7.34 (1H, d, J=16Hz), 7.40-7.47 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=16Hz), 7.70 (1H, d, J=16Hz), 7.87 (1H, d, J=8Hz), 8.63 (2H, d, J=6Hz), 8.75 (1H, d, J=2Hz)

(6) 由 5-甲酰基-2-[(E)-2-(2-吡啶基)乙烯基]吡啶得到 (E)-3-[6-[(E)-2-(2-吡啶基)乙烯基]吡啶-3-基]丙烯酸甲酯

NMR (CDCl₃, δ) : 3.83 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=16Hz), 7.22 (1H, dd, J=5, 8Hz), 7.45 (2H, d, J=8Hz), 7.65-7.77 (4H, m), 7.84 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.64 (1H, d, J=5Hz), 8.75 (1H, d, J=2Hz)

(7) (E)-3-[6-[(E)-2-(3-吡啶基)乙烯基]吡啶-3-基]丙烯酸甲酯

NMR (CDCl₃, δ) : 3.82 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=16Hz),
7.23 (1H, d, J=16Hz), 7.32 (1H, dd, J=5, 8Hz), 7.41
(1H, d, J=8Hz), 7.60 (1H, d, J=16Hz), 7.61 (1H, d,
J=16Hz), 7.85 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.90 (1H, ddd,
J=2, 2, 8Hz), 8.54 (1H, d, J=5Hz), 8.73 (1H, d,
J=2Hz), 8.81 (1H, d, J=2Hz)

制备 49

按照与制备 3 类似的方法得到下列化合物。

(1) (E)-3-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙烯酸

mp : >250°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.46 (2H, t, J=7.5Hz), 2.90 (2H, t,
J=7.5Hz), 6.40 (1H, d, J=16Hz), 6.86 (1H, d,
J=8Hz), 7.41-7.57 (3H, m)

(2) (E)-3-(1-乙酰-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙烯酸

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.85 (2H, quint, J=7Hz), 2.17 (3H,
s), 2.73 (2H, t, J=7Hz), 3.68 (2H, t, J=7Hz), 6.46
(1H, d, J=16Hz), 7.41-7.63 (4H, m)

(3) 4-乙酰氨基-3-甲氧基肉桂酸

mp : 221.5-230°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.10 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.52
(1H, d, J=16Hz), 7.20 (1H, d, J=8Hz), 7.38 (1H,
s-like), 7.53 (1H, d, J=16Hz), 8.07 (1H, d, J=8Hz),
9.26 (1H, s)

(4) (E)-3-(3-喹啉基)丙烯酸

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 6.85 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.66 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.72-7.86 (2H, m), 7.96-8.06 (2H, m), 8.69 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.23 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

(5) (E)-3-[6-[(E)-2-(4-吡啶基)乙烯基]吡啶-3-基]丙烯酸

mp : $>250^\circ\text{C}$

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 6.71 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.56-7.77 (6H, m), 8.20 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.59 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

(6) (E)-3-[6-[(E)-2-(2-吡啶基)乙烯基]吡啶-3-基]丙烯酸

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 6.70 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 7.59-7.72 (3H, m), 7.78 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.83 (2H, ddd, $J=2, 8, 8\text{Hz}$), 8.19 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

(7) (E)-3-[6-[(E)-2-(3-吡啶基)乙烯基]吡啶-3-基]丙烯酸

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 6.69 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 8.09-8.22 (2H, m), 8.50 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.85 (1H, 似 s)

实施例 43

(1) 按照与制备 6 类似的方法, 通过 8-羟基-2,4-二甲基喹啉与 2,6-二甲基-1-甲磺酰氧基甲基-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苯和 1-氯甲基-2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苯的混合物反应, 得到 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-(邻苯二甲酰亚氨基

乙酰)-N-甲氨基]苄氧基]喹啉。

mp : 123-125°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.50 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.94 (1H, d, J=17Hz), 4.19 (1H, d, J=17Hz), 5.38 (1H, d, J=10Hz), 5.42 (1H, d, J=10Hz), 7.15 (1H, br s), 7.19-7.28 (3H, m), 7.42 (1H, t, J=8Hz), 7.61 (1H, d, J=8Hz), 7.67-7.74 (2H, m), 7.80-7.88 (2H, m)

(2) 按照与制备 11 类似的方法, 得到 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-2, 6-二甲基苄氧基]-2, 4-二甲基喹啉。

熔点: 145 - 148 °C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.32 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.93 (1H, d, J=17Hz), 3.15 (1H, d, J=17Hz), 3.21 (3H, s), 5.34 (2H, s), 7.02 (1H, d, J=8Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=8Hz), 7.42 (1H, t, J=8Hz), 7.61 (1H, d, J=8Hz)

(3) 按照与实施例 19 类似的方法, 通过 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-2, 6-二甲基苄氧基]-2, 4-二甲基喹啉与 3-[(4-吡啶基)氨基甲酰基]苯基氨基甲酸苯酯反应, 得到 2, 4-二甲基-8-[2, 6-二甲基-3-[N-甲基-N-[N'-(3-[(4-吡啶基)氨基甲酰基]苯基]脲基乙酰]氨基]苄氧基]喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.32 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.93 (2H, br s), 5.09 (1H, br d, J=10Hz), 5.25 (1H, d, J=10Hz), 6.66 (1H, br s), 6.72 (1H, br s), 6.98-7.08 (3H, m), 7.15 (1H, br s), 7.20 (1H, br d, J=8Hz), 7.29 (1H, br d, J=8Hz), 7.46-7.55 (2H, m), 7.65 (1H, d, J=8Hz), 7.90 (2H, d, J=7.5Hz), 8.43 (2H, d, J=7.5Hz), 8.51 (1H, br s), 9.75 (1H, br s)

其二盐酸盐

NMR (CDCl_3 - CD_3OD , δ) : 2.32 (3H, s), 2.47 (3H, s),
2.93 (6H, br s), 3.27 (3H, s), 3.80 (2H, br s),
5.39 (1H, br d, $J=10\text{Hz}$), 5.50 (1H, br d, $J=10\text{Hz}$),
7.19-7.30 (3H, m), 7.53 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.63
(2H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.71 (1H, br s), 7.78-7.89 (2H,
m), 7.91 (1H, br s), 8.42-8.52 (4H, m)

实施例 44

(1) 按照与制备 6 类似的方法, 得到 2-甲基-8-[2-甲基-3-硝基苄氧基]喹啉。

mp : 184-188°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.56 (3H, s), 2.80 (3H, s), 5.48 (2H,
s), 7.00 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28-7.44 (4H, m), 7.74
(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.04 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

(2) 按照与制备 8 类似的方法, 得到 8-[3-氨基-2-甲基苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 223-227°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.23 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.66 (2H,
br s), 5.41 (2H, s), 6.68 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 6.92-
7.05 (3H, m), 7.24-7.38 (3H, m), 8.00 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

(3) 按照与制备 9 类似的方法, 得到 2-甲基-8-[2-甲基-3-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰氨基)苄氧基]喹啉。

mp : 283-285°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.27 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.48 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.20 (1H, t, J=8Hz), 7.26-7.34 (4H, m), 7.85-7.98 (4H, m), 8.20 (1H, d, J=8Hz), 9.85 (1H, br s)

(4) 按照与制备 10 类似的方法, 得到 2-甲基-8-[2-甲基-3-[N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)-N-甲氧基]苄氧基]喹啉。

mp : 158-161°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.47 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.92 (1H, d, J=17Hz), 4.19 (1H, d, J=17Hz), 5.46 (2H, s), 7.06 (1H, br d, J=8Hz), 7.23-7.42 (5H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.81-7.89 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=8Hz)

(5) 按照与制备 11 类似的方法, 得到 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氧基)-2-甲基苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.29 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.90 (1H, d, J=17Hz), 3.13 (1H, d, J=17Hz), 3.24 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.01 (1H, br d, J=8Hz), 7.09 (1H, br d, J=8Hz), 7.21-7.43 (4H, m), 7.60 (1H, br d, J=8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz)

实施例 45

(1) 按照与制备 6 类似的方法, 通过 8-羟基-2,4-二甲基喹啉与 1-甲磺酰氧基甲基-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]-2,4,6-三甲基苯和 1-氯甲基-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]-2,4,6-三甲基苯的混合物反应, 得到 2,4-二甲基-8-[3-[N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)-N-甲氧基]-2,4,6-三甲基苄氧基]喹啉。

mp : 204-206°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.37 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.51 (3H,

s), 2.64 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.98 (2H, s), 5.32 (1H, d, J=10Hz), 5.39 (1H, d, J=10Hz), 7.10 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.14 (1H, d, J=8Hz), 7.41 (1H, t, J=8Hz), 7.60 (1H, d, J=8Hz), 7.68-7.74 (2H, m), 7.81-7.89 (2H, m)

(2) 按照与制备 11 类似的方法, 得到 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氧基)-2,4,6-三甲基苄氧基]-2,4-二甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.18 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.95 (2H, s), 3.16 (3H, s), 5.31 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=8Hz), 7.41 (1H, t, J=8Hz), 7.60 (1H, d, J=8Hz)

实施例 46

(1) 按照与制备 6 类似的方法, 通过 8-羟基-2,4-二甲基喹啉与甲磺酸 2,6-二甲氧基-3-硝基苄基酯和 2,6-二甲氧基-3-硝基苄基氯的混合物反应, 得到 8-[2,6-二甲氧基-3-硝基苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 192-196°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.68 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.08 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=8Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 8.00 (1H, d, J=8Hz), 8.09 (1H, d, J=8Hz)

(2) 在 60 °C, 向 8-[2,6-二甲氧基-3-硝基苄氧基]-2-甲基喹啉 (2.28 克)、氯化铁 (68 毫克)、碳 (68 毫克) 和甲醇 (34 毫升) 的混合物中加入一水合肼 (1.25 毫升), 并将该混合物回流 4 小时。向该混合物中再加入氯化铁 (68 毫克)、碳 (68 毫克)、一水合肼 (1.25 毫升) 和甲醇 (10 毫升), 并将该混合物回流过夜。滤出不溶物, 浓缩滤液。将残余物溶解在氯仿中, 所得溶液用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥并浓缩。残余物经硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 纯化, 并从甲醇中

结晶, 得到 8-[3-氨基-2,6-二甲氧基苄氧基]-2-甲基喹啉 (1.33 克), 为淡棕色结晶。

mp : 208-210°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.57 (2H, br s), 5.32 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=8Hz), 6.91 (1H, d, J=8Hz), 7.18-7.31 (2H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 8.00 (1H, d, J=8Hz)

(3) 按照与制备 9 类似的方法, 得到 8-[2,6-二甲氧基-3-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰氨基)苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 229-231°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.70 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.55 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=8Hz), 7.22-7.30 (2H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.71-7.79 (2H, m), 7.86-7.92 (2H, m), 7.99 (1H, d, J=8Hz), 8.08 (1H, br s), 8.19 (1H, d, J=8Hz)

(4) 按照与制备 10 类似的方法, 得到 8-[2,6-二甲氧基-3-[N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 184-185°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.70 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.22 (1H, d, J=17Hz), 4.32 (1H, d, J=17Hz), 5.44 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=8Hz), 7.24-7.44 (5H, m), 7.69-7.75 (2H, m), 7.81-7.89 (2H, m), 8.00 (1H, d, J=8Hz)

(5) 按照与制备 11 类似的方法, 得到 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-2,6-二甲氧基苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.69 (3H, s), 3.10 (1H, d, J=17Hz), 3.22 (1H, d, J=17Hz), 3.30 (3H, s), 3.85 (6H, s), 5.33 (1H, d, J=10Hz), 5.44 (1H, d, J=10Hz), 6.72

(1H, d, J=8Hz), 7.12 (1H, d, J=8Hz), 7.21-7.45 (4H, m), 8.00 (1H, d, J=8Hz)

实施例 47

(1) 按照与制备 6 类似的方法, 通过 8-羟基-2,4-二甲基喹啉与 2,6-二甲基-1-甲磺酰氧甲基-3-[N-乙基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苯和 1-氯甲基-2,6-二甲基-3-[N-乙基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苯的混合物反应, 得到 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-乙基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苄氧基]喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.15 (3H, t, J=7.5Hz), 2.50 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.28 (1H, m), 3.90 (1H, d, J=17Hz), 4.05-4.19 (2H, m), 5.40 (2H, s), 7.14 (1H, br s), 7.20 (2H, s), 7.25 (1H, d, J=8Hz), 7.42 (1H, t, J=8Hz), 7.61 (1H, d, J=8Hz), 7.67-7.73 (2H, m), 7.80-7.88 (2H, m)

(2) 按照与制备 11 类似的方法, 得到 8-[3-(N-甘氨酸-N-乙氨基)-2,6-二甲基苄氧基]-2,4-二甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.15 (3H, t, J=7.5Hz), 2.32 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.89 (1H, d, J=17Hz), 3.11 (1H, d, J=17Hz), 3.25 (1H, m), 4.14 (1H, m), 5.35 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=8Hz), 7.42 (1H, t, J=8Hz), 7.61 (1H, d, J=8Hz)

实施例 48

(1) 按照与制备 6 类似的方法, 通过 8-羟基-2-甲基喹啉与 2,6-二甲基-1-甲磺酰氧甲基-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苯和 1-氯甲基-2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苯的混合物反应, 得到 8-[2,6-二甲基-3-[N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)-N-

甲氨基] 苄氧基]-2 - 甲基喹喔啉。

mp : 124-127°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.50 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.96 (1H, d, J=17Hz), 4.20 (1H, d, J=17Hz), 5.37 (1H, d, J=10Hz), 7.20-7.35 (3H, m), 7.61-7.77 (4H, m), 7.81-7.89 (2H, m), 8.74 (1H, s)

(2) 按照与制备 11 类似的方法, 得到 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-2, 6-二甲氧基]-2-甲基喹喔啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.32 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.93 (1H, d, J=17Hz), 3.16 (1H, d, J=17Hz), 3.22 (3H, s), 5.34 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.16 (1H, d, J=8Hz), 7.29 (1H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, t, J=8Hz), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 8.74 (1H, s)

实施例 49

按照与实施例 9 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[2, 6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基) 肉桂酰甘氨酸] 氨基] 苄氧基]-2, 4-二甲基喹喔啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.65 (3H, s), 3.00 (3H, d, J=5Hz), 3.26 (3H, s), 3.66 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.93 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.61 (1H, d, J=10Hz), 5.66 (1H, d, J=10Hz), 6.32 (1H, br d, J=5Hz), 6.52 (1H, d, J=15Hz), 6.72 (1H, br s), 7.14 (1H, s), 7.22-7.32 (2H, m), 7.39-7.66 (6H, m), 7.74 (2H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl_3 - CD_3OD , δ) : 2.95 (3H, s), 2.99 (3H, s),
3.07 (3H, br s), 3.28 (3H, s), 3.89 (1H, d,
 $J=17\text{Hz}$), 4.20 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.58 (1H, d,
 $J=10\text{Hz}$), 5.67 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.68 (1H, d,
 $J=15\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.40-7.62 (5H, m),
7.67-7.76 (3H, m), 7.79-7.90 (2H, m)

(2) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2,3-二甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.43 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.00 (3H,
d, $J=5\text{Hz}$), 3.27 (3H, s), 3.65 (1H, dd, $J=17, 4\text{Hz}$),
3.94 (1H, dd, $J=17, 5\text{Hz}$), 5.63 (2H, s), 6.27 (1H,
br d, $J=5\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.69 (1H, br
s), 7.17-7.32 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.45-7.62
(4H, m), 7.74 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.81 (1H, br s)

其盐酸盐

NMR (CDCl_3 - CD_3OD , δ) : 2.63 (3H, br s), 3.00 (3H, s),
3.10 (3H, br s), 3.29 (3H, s), 3.89 (1H, d,
 $J=17\text{Hz}$), 4.22 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.60 (1H, d,
 $J=10\text{Hz}$), 5.69 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.69 (1H, d,
 $J=15\text{Hz}$), 7.34-7.61 (7H, m), 7.67-7.89 (3H, m), 8.63
(1H, br s)

(3) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2,3-二甲基-4-乙氧基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.52 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.35 (3H, s),
2.65 (3H, s), 3.00 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.27 (3H, s),
3.66 (1H, dd, $J=17, 4\text{Hz}$), 3.94 (1H, dd, $J=17, 5\text{Hz}$),
4.09 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.62 (2H, s), 6.28 (1H, br

d, J=5Hz), 6.52 (1H, d, J=15Hz), 6.71 (1H, br t, J=5Hz), 7.19 (1H, d, J=8Hz), 7.30 (1H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, t, J=8Hz), 7.45-7.62 (4H, m), 7.69 (1H, d, J=8Hz), 7.74 (2H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.61 (3H, t, J=7.5Hz), 2.41-2.51 (3H, overlapped with H₂O), 2.98 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.86 (1H, d, J=17Hz), 4.26 (1H, d, J=17Hz), 4.42 (2H, q, J=7.5Hz), 5.54 (1H, d, J=10Hz), 5.68 (1H, d, J=10Hz), 6.68 (1H, d, J=15Hz), 7.38 (1H, d, J=15Hz), 7.48-7.62 (5H, m), 7.73-7.90 (4H, m)

(4) 8-[2,6-二甲基-3-[N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氧基]苄氧基]-4-乙氧羰基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.47 (3H, t, J=7.5Hz), 2.35 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.00 (3H, d, J=5Hz), 3.25 (3H, s), 3.62 (1H, dd, J=17 and 5Hz), 3.86 (1H, dd, J=17, 4Hz), 4.00 (2H, q, J=7.5Hz), 5.34 (2H, s), 6.20 (1H, br q, J=5Hz), 6.52 (1H, d, J=17Hz), 6.71 (1H, br t, J=5Hz), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.16 (1H, d, J=8Hz), 7.20 (1H, d, J=8Hz), 7.48-7.62 (4H, m), 7.70-7.80 (3H, m), 8.31 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.51 (3H, t, J=7.5Hz), 2.32 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.81 (2H, s), 4.60 (2H, q,

J=7.5Hz), 5.41 (1H, d, J=9Hz), 5.51 (1H, d, J=9Hz),
6.60 (1H, d, J=15Hz), 7.24 (2H, s), 7.46 (1H, d,
J=15Hz), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 7.70 (1H, d, J=8Hz),
7.80 (2H, d, J=8Hz), 7.92 (1H, t, J=8Hz), 8.20 (1H,
s), 8.42 (1H, d, J=8Hz)

(5) 8-[2,6-二甲基-3-[N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨
基]苄氧基]-4-乙基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.39 (3H, t, J=7.5Hz), 2.36 (3H, s),
2.52 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.98 (3H, d, J=7.5Hz),
3.06 (2H, q, J=7.5Hz), 3.25 (3H, s), 3.62 (1H, dd,
J=17, 5Hz), 3.86 (1H, dd, J=17, 4Hz), 5.33 (2H, s),
6.25 (1H, br q, J=7.5Hz), 6.51 (1H, d, J=17Hz),
6.72 (1H, t, J=5Hz), 7.04 (1H, d, J=8Hz), 7.11-7.18
(2H, m), 7.24 (1H, d, J=8Hz), 7.44 (1H, t, J=8Hz),
7.51 (2H, d, J=9Hz), 7.55 (1H, d, J=17Hz), 7.66
(1H, d, J=8Hz), 7.74 (2H, d, J=9Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.50 (3H, t, J=7.5Hz), 2.30
(3H, s), 2.48 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.05 (3H, br
d), 3.28 (3H, s), 3.34 (2H, q, J=7.5Hz), 3.80 (1H,
d, J=15Hz), 3.86 (1H, d, J=15Hz), 5.39 (1H, d,
J=9Hz), 5.50 (1H, d, J=9Hz), 6.63 (1H, d, J=17Hz),
7.20-7.28 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=17Hz), 7.53 (2H,
d, J=9Hz), 7.61-7.76 (2H, m), 7.81 (2H, d, J=9Hz),
7.84-7.95 (2H, m)

(6) 8-[2,6-二甲基-3-[N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨
基]苄氧基]-4-羟基甲基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.32 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.65 (1H, d, J=17Hz), 3.92 (1H, d, J=17Hz), 5.10 (1H, d, J=9Hz), 5.16 (1H, d, J=9Hz), 5.31 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=16Hz), 7.13 (1H, d, J=7.5Hz), 7.20 (1H, d, J=7.5Hz), 7.26 (1H, d, J=8Hz), 7.39-7.58 (6H, m), 7.64 (2H, d, J=9Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.20 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.74 (1H, d, J=17Hz), 3.91 (1H, d, J=17Hz), 5.34 (2H, s), 5.37 (1H, d, J=9Hz), 5.51 (1H, d, J=9Hz), 6.66 (1H, d, J=15Hz), 7.25 (1H, d, J=8Hz), 7.30 (1H, d, J=8Hz), 7.48 (1H, d, J=15Hz), 7.52-7.62 (2H, m), 7.67-7.93 (2H, m), 8.15 (1H, s)

(7) 8-[2,6-二甲基-3-[N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氧基]苄氧基]-4-甲氧基甲基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.35 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.98 (3H, d, J=5Hz), 3.24 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.62 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.86 (1H, dd, J=17, 4Hz), 4.87 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.24 (1H, br q, J=5Hz), 6.50 (1H, d, J=15Hz), 6.73 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8Hz), 7.15 (1H, d, J=8Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.45 (1H, t, J=8Hz), 7.49-7.60 (4H, m), 7.74 (2H, d, J=9Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.30 (3H, s), 2.49 (3H, s),
2.96 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.66 (3H,
s), 3.80 (1H, d, J=17Hz), 3.86 (1H, d, J=17Hz),
5.13 (2H, s), 5.49 (1H, d, J=9Hz), 5.50 (1H, d,
J=9Hz), 6.62 (1H, d, J=15Hz), 7.24 (2H, s), 7.44
(1H, d, J=15Hz), 7.51 (2H, d, J=9Hz), 7.66-7.74
(2H, m), 7.80 (2H, d, J=9Hz), 7.90 (1H, d, J=9Hz),
7.99 (1H, s)

(8) 8-[2,6-二甲基-3-[N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基-4-苯基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.39 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.74 (3H,
s), 2.99 (3H, d, J=5Hz), 3.26 (3H, s), 3.64 (1H,
dd, J=17, 4Hz), 3.88 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.37 (2H,
s), 6.25 (1H, br q, J=5Hz), 6.50 (1H, d, J=15Hz),
6.73 (1H, br t, J=5Hz), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.16
(1H, d, J=7.5Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.38 (1H, t,
J=7.5Hz), 7.44-7.60 (8H, m), 7.74 (2H, d, J=9Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.32 (3H, s), 2.50 (3H, s),
2.96 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.80 (1H,
d, J=17Hz), 3.87 (1H, d, J=17Hz), 5.42 (1H, d,
J=9Hz), 5.55 (1H, d, J=9Hz), 6.64 (1H, d, J=15Hz),
7.33 (1H, s), 7.40-7.88 (15H, m)

(9) 8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.34 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.77 (3H,
s), 3.02 (3H, d, J=5Hz), 3.27 (3H, s), 3.65 (1H,
dd, J=17, 4Hz), 3.88 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.35 (2H,
s), 6.17 (1H, br d, J=5Hz), 6.53 (1H, d, J=15Hz),
6.71 (1H, br t, J=5Hz), 7.09 (1H, d, J=8Hz), 7.19

(1H, d, J=8Hz), 7.30 (1H, d, J=8Hz), 7.51-7.61 (3H, m), 7.67 (1H, t, J=8Hz), 7.72-7.79 (3H, m), 8.75 (1H, s)

(10) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二甲氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.22 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.87 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.35 (2H, s), 6.47 (1H, d, J=15Hz), 6.71 (1H, br t, J=5Hz), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.19 (1H, d, J=8Hz), 7.31 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, d, J=15Hz), 7.67 (1H, t, J=8Hz), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 7.85 (1H, d, J=8Hz), 8.07 (1H, br s), 7.21 (1H, br d, J=8Hz), 8.36 (1H, br s), 8.74 (1H, s)

实施例 50

按照与实施例 1 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙烯酰甘氨酸]氨基]甲氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.63 (2H, t, J=7.5Hz), 2.72 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=7.5Hz), 3.26 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.94 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.60-5.66 (2H, m), 6.39 (1H, d, J=16Hz), 6.60 (1H, 似 t), 6.71 (1H, d, J=8Hz), 7.18-7.54 (9H, m), 7.71 (1H, br s), 8.02 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.48 (2H, t, J=7.5Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5Hz), 2.92 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.58 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.87 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.56-5.70 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=16Hz), 6.87 (1H, d, J=8Hz), 7.29 (1H, d, J=16Hz), 7.31-7.42 (2H, m), 7.75-8.00 (6H, m), 8.21 (1H, 似 t), 8.96 (1H, 宽峰), 10.26 (1H, s)

(2) 8-[3-[N-[(E)-3-(1-乙酰-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.97 (2H, quint, J=7Hz), 2.24 (3H, s), 2.68-2.77 (5H, m), 3.26 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.78 (2H, t, J=7Hz), 3.94 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.59-5.70 (2H, m), 6.42 (1H, d, J=16Hz), 6.60 (1H, 似 t), 7.21-7.36 (6H, m), 7.36-7.56 (6H, m), 8.03 (8H, d)

其盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.86 (2H, quint, J=7Hz), 2.19 (3H, s), 2.72 (2H, t, J=7Hz), 2.91 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.67 (2H, t, J=7Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 5.57-5.77 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=16Hz), 7.27-7.43 (2H, m), 7.50-7.61 (1H, 宽峰), 7.77-8.00 (7H, m), 8.27 (1H, t, J=6Hz), 8.90-9.03 (1H, m)

(3) 8-[3-[N-(4-乙酰氧基-3-甲氧基肉桂酰甘氨酸)-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.20 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.84-4.00 (4H, m), 5.60-5.71 (2H, m), 6.40 (1H, d, J=16Hz), 6.60 (1H, 宽峰), 6.98 (1H, 似s), 7.12 (1H, d, J=8Hz), 7.20-7.34 (3H, m), 7.34-7.55 (4H, m), 7.81 (1H, br s), 8.02 (1H, d, J=8Hz), 8.37 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.09 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.56-5.69 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=16Hz), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.21 (1H, 似s), 7.32 (1H, d, J=16Hz), 7.72-7.96 (6H, m), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.20 (1H, 似t), 8.93 (1H, 宽峰), 9.23 (1H, 似s)

(4) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-(3-甲基-4-硝基肉桂酰甘氨酸)氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.59 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.94 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.60-5.70 (2H, m), 6.58 (1H, d, J=16Hz), 6.71 (1H, 似t), 7.22-7.33 (3H, m), 7.35-7.51 (5H, m), 7.55 (1H, d, J=16Hz), 7.98 (1H, d, J=8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz)

(5) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-(3-喹啉基)-丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.73 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.72 (1H, dd, J=5, 16Hz), 3.96 (1H, dd, J=5, 16Hz), 5.59-5.71 (2H, m), 6.66-6.80 (2H, m), 7.21-7.36 (3H, m), 7.36-7.61 (4H, m), 7.67-7.86 (3H, m), 8.02 (1H, d, J=8Hz), 8.09 (1H, d, J=8Hz), 8.20 (1H, 似s), 9.07 (1H, d, J=2Hz)

其二盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.91 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.62 (1H, dd, $J=5$, 17Hz), 3.92 (1H, dd, $J=5$, 17Hz), 5.62 (1H, d, $J=10$ Hz), 5.69 (1H, d, $J=10$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.69-8.01 (8H, m), 8.07-8.17 (2H, m), 8.45 (1H, t, $J=6$ Hz), 8.74 (1H, 似 s), 8.90-9.02 (1H, m), 9.24 (1H, 似 s)

(6) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-[(E)-2-(4-吡啶基)乙烯基]吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.74 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.68 (1H, dd, $J=4$, 16Hz), 3.95 (1H, dd, $J=4$, 16Hz), 5.61-5.71 (2H, m), 6.58 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.72 (1H, 似 t), 7.23-7.66 (12H, m), 7.82 (1H, dd, $J=2$, 8Hz), 8.03 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.62 (2H, d, $J=6$ Hz), 8.73 (1H, d, $J=2$ Hz)

其三盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.90 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.59 (1H, dd, $J=4$, 16Hz), 3.60 (1H, dd, $J=4$, 16Hz), 5.58-5.70 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.68-7.98 (8H, m), 8.05 (1H, d, $J=16$ Hz), 8.12 (1H, dd, $J=2$, 8Hz), 8.31 (2H, d, $J=6$ Hz), 8.44 (1H, 似 t), 8.85-8.93 (3H, m), 8.69 (1H, 宽峰)

(7) 8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.11-2.25 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=7.5Hz), 2.74 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.82-3.94 (3H, m), 5.38 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=15Hz), 6.67 (1H, br s), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.23-7.32 (2H, m), 7.40-7.59 (5H, m), 7.67 (2H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.12-2.26 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=7.5Hz), 3.19 (3H, br s), 3.30 (3H, s), 3.80-3.93 (4H, m), 5.42 (1H, br d, J=10Hz), 5.51 (1H, br d, J=10Hz), 6.50 (1H, d, J=15Hz), 7.20 (1H, d, J=8Hz), 7.26 (1H, d, J=8Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.59-7.68 (3H, m), 7.77-7.94 (3H, m), 8.90 (1H, br d, J=8Hz)

(8) 8-[3-[N-(4-乙酰氨基-3-甲基肉桂酰甘氨酸)-N-甲氨基]-2,6-二甲基苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.22 (3H, br s), 2.29 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.89 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.37 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=15Hz), 6.67 (1H, br s), 7.02 (1H, br s), 7.09 (1H, d, J=8Hz), 7.19 (1H, d, J=8Hz), 7.23-7.55 (7H, m), 7.93 (1H, br d, J=8Hz), 8.05 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.24-2.38 (9H, 与 H₂O 重叠), 2.50 (3H, s), 3.13 (3H, br s), 3.28 (3H, s), 3.78 (1H, br d, J=17Hz), 3.87 (1H, br d, J=17Hz),

5.41 (1H, d, J=10Hz), 5.50 (1H, d, J=10Hz), 6.45 (1H, d, J=15Hz), 7.19-7.30 (4H, m), 7.39 (1H, d, J=15Hz), 7.64 (1H, d, J=8Hz), 7.70 (1H, d, J=8Hz), 7.76-7.93 (3H, m), 7.93 (1H, br d, J=8Hz), 8.05 (1H, d, J=8Hz)

(9) 8-[3-[N-(4-乙酰氨基-3-甲氧基肉桂酰甘氨酸)-N-甲氨基]-2,6-二甲基苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.21 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.62 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.82-3.93 (4H, m), 5.37 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=15Hz), 6.65 (1H, br s), 6.98 (1H, br s), 7.04-7.20 (3H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 7.40-7.54 (3H, m), 7.81 (1H, br s), 8.02 (1H, d, J=8Hz), 8.38 (1H, br d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.21 (3H, s), 2.26-2.45 (3H, 与 H₂O 重叠), 2.50 (3H, s), 3.18 (3H, br s), 3.29 (3H, s), 3.82 (2H, br s), 3.95 (3H, s), 5.38-5.55 (2H, m), 6.49 (1H, br d, J=15Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.46 (1H, br d, J=15Hz), 7.64 (1H, br s), 7.75-7.97 (3H, m), 8.29 (1H, d, J=8Hz), 8.90 (1H, br s)

(10) 8-[3-[N-(4-乙酰氨基-3-甲氧基肉桂酰甘氨酸)-N-甲氨基]-2,6-二甲基苄氧基]-2,4-二甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.20 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.60 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.82-3.92 (4H, m), 5.33 (2H,

s), 6.39 (1H, d, J=15Hz), 6.64 (1H, br t, J=5Hz),
6.98 (1H, br s), 7.03-7.26 (5H, m), 7.40-7.52 (2H,
m), 7.61 (1H, d, J=8Hz), 7.80 (1H, br s), 8.36 (1H,
d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.21 (3H, s), 2.33 (3H, s),
2.49 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.29 (3H,
s), 3.82 (2H, br s), 3.93 (3H, s), 5.42 (1H, d,
J=10Hz), 5.50 (1H, d, J=10Hz), 6.50 (1H, d,
J=15Hz), 7.01-7.08 (2H, m), 7.20 (1H, d, J=8Hz),
7.26 (1H, d, J=8Hz), 7.45 (1H, d, J=15Hz), 7.61
(1H, br d, J=8Hz), 7.70 (1H, br s), 7.78-7.92 (2H,
m), 8.28 (1H, d, J=8Hz)

(11) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-[4-(二甲基氨基甲酰基)肉桂酰 甘氨酸]-N-甲氧基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.37 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.65 (3H,
s), 2.67 (3H, s), 2.99 (3H, br s), 3.11 (3H, br s),
3.26 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.89 (1H,
dd, J=17, 5Hz), 5.33 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=15Hz),
6.71 (1H, br s), 7.07 (1H, d, J=8Hz), 7.11-7.28
(3H, m), 7.37-7.64 (7H, m)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.24 (3H, s), 2.50 (3H, s),
2.94 (3H, s), 3.06 (6H, br s), 3.14 (3H, s), 3.30
(3H, s), 3.84 (2H, br s), 5.42 (1H, d, J=10Hz),
5.50 (1H, d, J=10Hz), 6.61 (1H, d, J=15Hz), 7.21
(1H, d, J=8Hz), 7.26 (1H, d, J=8Hz), 7.40 (2H, br

d, $J=8\text{Hz}$), 7.49-7.58 (3H, m), 7.61 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.70 (1H, br s), 7.78-7.90 (2H, m)

(12) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.11-2.23 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.59-2.70 (8H, m), 3.26 (3H, s), 3.61 (1H, dd, $J=17, 4\text{Hz}$), 3.83-3.93 (3H, m), 5.35 (2H, s), 6.42 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.65 (1H, br s), 7.07 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14-7.19 (2H, m), 7.22-7.28 (1H, overlapped with CDCl_3), 7.41-7.57 (4H, m), 7.60-7.67 (3H, m)

其盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 2.13-2.26 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.63 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 2.95 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.81 (2H, s), 3.89 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.42 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.50 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.20 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.26 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.44-7.52 (3H, m), 7.59-7.66 (3H, m), 7.70 (1H, br s), 7.79-7.90 (2H, m)

(13) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[4-(丙酰氨基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.22 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.31-2.42 (5H, m), 2.51 (3H, s), 2.66 (6H, s), 3.24 (3H, s), 3.61 (1H, dd, $J=17, 5\text{Hz}$), 3.86 (1H, dd, $J=17, 5\text{Hz}$), 5.32 (2H, s), 6.39 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.64 (1H, br t, $J=5\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),

7.25 (1H, d, J=8Hz), 7.40-7.56 (7H, m), 7.62 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.20 (3H, t, J=7.5Hz),
2.31 (3H, s), 2.40-2.50 (5H, m), 2.93 (3H, s), 3.05
(3H, br s), 3.27 (3H, s), 3.85 (2H, br s), 5.40
(1H, br d, J=10Hz), 5.48 (1H, br d, J=10Hz), 6.42
(1H, br d, J=15Hz), 7.18-7.39 (3H, m), 7.58-7.65
(3H, m), 7.69 (1H, br s), 7.76-7.89 (2H, m)

(14) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.36 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.65 (6H, s), 3.01 (3H, d, J=5Hz), 3.26 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=4, 17Hz), 3.88 (1H, dd, J=4, 17Hz), 5.35 (2H, s), 6.21 (1H, 似 q), 6.53 (1H, d, J=16Hz), 6.72 (1H, 似 t), 7.07 (1H, d, J=8Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.46 (1H, t, J=8Hz), 7.50-7.65 (4H, m), 7.75 (2H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.27 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.79 (3H, d, J=4Hz), 2.90 (6H, s), 3.12 (3H, s), 3.57 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.63-3.85 (1H, m), 5.41-5.55 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=16Hz), 7.28-7.44 (3H, m), 7.63 (2H, d, J=8Hz), 7.82-8.00 (6H, m), 8.28 (1H, 似 t), 8.50 (1H, 似 q)

(15) 8-[3-[N-(4-乙酰氨基-3-甲基肉桂酰甘氨酸)-N-甲氨基]-2,6-二

甲基苄氧基]-2,4-二甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.22 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.61 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.87 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.35 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=16Hz), 6.64 (1H, 宽峰), 6.99 (1H, 宽峰), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.11-7.19 (2H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.40-7.54 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 7.93 (1H, br d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.07 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.90 (6H, s), 3.11 (3H, s), 3.54 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.70 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.43-5.55 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=16Hz), 7.22-7.42 (5H, m), 7.54 (1H, d, J=8Hz), 7.86-8.00 (4H, m), 8.18 (1H, t, J=6Hz), 9.36 (1H, s)

(16) 8-[3-[N-[(E)-3-(1-乙酰-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二甲基苄氧基]-2,4-二甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.96 (2H, quint, J=7Hz), 2.25 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.74 (2H, t, J=7Hz), 3.25 (3H, s), 3.61 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.77 (2H, t, J=7Hz), 3.88 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.34 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=16Hz), 6.65 (1H, 似 t), 7.07 (1H, d, J=8Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.21-7.35 (4H, m), 7.41-7.56 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.84 (2H, quint), 2.16 (3H, s),
 2.25 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=7Hz),
 2.87 (6H, s), 3.53 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.61-3.73
 (3H, m), 5.41-5.53 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=16Hz),
 7.23-7.38 (5H, m), 7.46-7.59 (1H, 宽峰), 7.84-
 7.98 (4H, m), 8.16 (1H, t, J=6Hz)

(17) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-[4-(乙基氨基甲酰基)肉桂酰甘
 氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.25 (3H, t, J=7.5Hz), 2.36 (3H, s),
 2.52 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.26 (3H,
 s), 3.50 (2H, quint, J=7.5Hz), 3.62 (1H, dd, J=4,
 18Hz), 3.87 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.34 (2H, s), 6.09
 (1H, 似 t), 6.53 (1H, d, J=16Hz), 6.71 (1H,
 似 t), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.11-7.18 (2H, m),
 7.22-7.27 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=8Hz), 7.50-7.64
 (4H, m), 7.74 (2H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.11 (3H, t, J=7.5Hz), 2.28 (3H,
 s), 2.46 (3H, s), 2.88 (6H, s), 3.12 (3H, s), 3.28
 (2H, quint, J=7.5Hz), 3.56 (1H, dd, J=4, 18Hz),
 3.73 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.43-5.55 (2H, m), 6.90
 (1H, d, J=16Hz), 7.31 (1H, d, J=8Hz), 7.35-7.44
 (2H, m), 7.63 (2H, d, J=8Hz), 7.82-8.00 (6H, m),
 8.28 (1H, 似 t), 8.52 (1H, 似 t)

(18) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[4-(异烟酰氨基)肉桂
 酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.26 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.80 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.30 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=16Hz), 7.00 (1H, d, J=8Hz), 7.07 (1H, d, J=8Hz), 7.14 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=8Hz), 7.40-7.53 (4H, m), 7.59-7.60 (3H, m), 7.75 (2H, d, J=5Hz), 8.67-8.75 (3H, m)

其二 盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.28 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.88 (6H, s), 3.11 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.42-5.55 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=16Hz), 7.28-7.43 (3H, m), 7.59 (2H, d, J=8Hz), 7.81-7.99 (6H, m), 7.99-8.06 (2H, m), 8.21 (1H, 似 t), 8.87 (2H, d, J=5Hz), 10.82 (1H, s)

(19) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-[(E)-3-(6-乙氧羰基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.46 (3H, t, J=7.5Hz), 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.62 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.90 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.49 (2H, q, J=7.5Hz), 5.35 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=15Hz), 6.79 (1H, br t, J=5Hz), 7.07 (1H, d, J=8Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.44 (1H, t, J=8Hz), 7.54-7.66 (3H, m), 7.91 (1H, dd, J=8, 3Hz), 8.12 (1H, d, J=8Hz), 8.84 (1H, br s)

(20) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-乙酰氧基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二甲基苄氧基]-2,4-二甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.20 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.88 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.33 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=16Hz), 6.72 (1H, 似 t), 7.07 (1H, d, J=8Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.40-7.56 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 7.81 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.07 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=8Hz), 8.34 (1H, d, J=2Hz)

其二盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.11 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.11 (3H, s), 3.54 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.71 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.42-5.55 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=16Hz), 7.29-7.42 (3H, m), 7.86-8.04 (5H, m), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 8.23 (1H, 似 t), 8.48 (1H, 似 d)

(21) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二甲基苄氧基]-2,4-二甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.33 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.61 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.86 (1H, dd, J=4, 18Hz), 4.66 (2H, br s), 5.33 (2H, s), 6.29 (1H, d, J=16Hz), 6.48 (1H, d, J=8Hz), 6.59 (1H, t-like), 7.05 (1H, d, J=8Hz), 7.10-7.19 (2H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.56-7.65 (2H, m), 8.17 (1H, d, J=2Hz)

(22) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-[(E)-2-(4-吡啶基)乙烯基]吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.90 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.35 (2H, s), 6.56

(1H, d, J=16Hz), 6.73 (1H, 似t), 7.07 (1H, d, J=8Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.20-7.32 (1H, m), 7.32-7.50 (6H, m), 7.53-7.65 (2H, m), 7.82 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.61 (1H, d, J=6Hz), 8.73 (1H, d, J=2Hz)

其三盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.27 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.11 (3H, s), 3.56 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.75 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.44-5.55 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=16Hz), 7.29-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=16Hz), 7.75 (1H, d, J=8Hz), 7.86-8.14 (8H, m), 8.25-8.40 (3H, m), 8.85-8.93 (3H, m)

(23) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-[(E)-2-(2-吡啶基)乙烯基]吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.89 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.35 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=16Hz), 6.75 (1H, 似t), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.13-7.28 (4H, m), 7.37-7.75 (8H, m), 7.80 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.65 (1H, d, J=5Hz), 8.73 (1H, d, J=2Hz)

其三盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.28 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.91 (6H, s), 3.12 (3H, s), 3.57 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.75 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.44-5.55 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=16Hz), 7.31 (1H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, d, J=16Hz), 7.71 (1H, dd, J=5, 8Hz), 7.79 (1H, d, J=8Hz), 7.89-8.06 (6H, m), 8.12-

8.21 (2H, m), 8.26-8.40 (2H, m), 8.77 (1H, d, J=5Hz), 8.49 (1H, 似 s)

(24) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-[(E)-2-(3-吡啶基)乙烯基]吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.37 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.89 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.35 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=16Hz), 6.73 (1H, 似 t), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.12-7.27 (4H, m), 7.31 (1H, dd, J=5, 8Hz), 7.39 (1H, t, J=8Hz), 7.45 (1H, d, J=8Hz), 7.52-7.71 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.89 (1H, ddd, J=2, 2, 8Hz), 8.53 (1H, d, J=5Hz), 8.70 (1H, d, J=2Hz), 8.80 (1H, d, J=2Hz)

其三盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.27 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.12 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.74 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.43-5.56 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=16Hz), 7.29-7.50 (3H, m), 7.64-7.76 (2H, m), 7.82-8.00 (6H, m), 8.09 (1H, d, J=8Hz), 8.32 (1H, 似 t), 8.20 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.76 (1H, d, J=5Hz), 8.83 (1H, 似 s), 9.13 (1H, 似 s)

(25) 2-甲基-8-[2-甲基-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.32 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.02 (3H, d, J=5Hz), 3.28 (3H, s), 3.67 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.88 (1H, dd, J=17, 4Hz), 5.38 (1H, d, J=10Hz), 5.46 (1H, d, J=10Hz), 6.18 (1H, br d, J=5Hz), 6.52

(1H, d, J=15Hz), 6.70 (1H, br s), 7.06 (1H, dd, J=8, 3Hz), 7.12 (1H, br d, J=8Hz), 7.24-7.43 (4H, m), 7.50-7.66 (4H, m), 7.75 (2H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, d, J=8Hz)

(26) 2,4-二甲基-8-[3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]-2,4,6-三甲基苄氧基]喹啉

mp : 213-215°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.20 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.02 (3H, d, J=5Hz), 3.21 (3H, s), 3.57-3.78 (2H, m), 5.30 (2H, s), 6.22 (1H, br d, J=5Hz), 6.53 (1H, d, J=15Hz), 6.72 (2H, br t, J=5Hz), 7.05 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.21-7.28 (1H, 与 H₂O 重叠), 7.44 (1H, t, J=8Hz), 7.50-7.65 (4H, m), 7.75 (2H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.28 (3H, s), 2.30 (3H, br s), 2.43 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, br s), 3.22 (3H, s), 3.70 (1H, br d, J=17Hz), 3.88 (1H, br d, J=17Hz), 5.38 (1H, br d, J=10Hz), 5.45 (1H, d, J=10Hz), 6.63 (1H, br d, J=15Hz), 7.11 (1H, s), 7.40-7.52 (3H, m), 7.60 (1H, br d, J=8Hz), 7.69-7.89 (5H, m)

(27) 8-[2,6-二甲氧基-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.26 (3H, s), 2.99 (3H, d, J=5Hz), 3.32 (3H, s), 3.82-3.92 (7H, m), 3.98 (1H, dd,

J=17, 5Hz), 5.31 (1H, d, J=10Hz), 5.47 (1H, d, J=10Hz), 6.28 (1H, br d, J=5Hz), 6.51 (1H, d, J=15Hz), 6.70 (1H, br t, J=5Hz), 6.75 (1H, d, J=8Hz), 7.19 (1H, d, J=8Hz), 7.22-7.59 (7H, m), 7.74 (2H, d, J=8Hz), 7.99 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 3.00 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.96 (1H, d, J=17Hz), 4.18 (1H, d, J=17Hz), 5.33 (1H, d, J=10Hz), 5.54 (1H, d, J=10Hz), 6.63 (1H, d, J=15Hz), 6.82 (1H, d, J=8Hz), 7.39 (2H, d, J=8Hz), 7.48-7.91 (8H, m), 8.83 (1H, d, J=8Hz)

(28) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-乙基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.18 (3H, t, J=7.5Hz), 2.35 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.66 (6H, s), 3.01 (3H, d, J=5Hz), 3.29 (1H, m), 3.60 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.86 (1H, dd, J=17, 5Hz), 4.19 (1H, m), 5.32 (1H, d, J=10Hz), 5.38 (1H, d, J=10Hz), 6.20 (1H, br d, J=5Hz), 6.52 (1H, d, J=15Hz), 6.76 (1H, br t, J=5Hz), 7.04 (1H, d, J=8Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.30 (1H, 与 H₂O 重叠), 7.46 (1H, t, 8Hz), 7.50-7.65 (4H, m), 7.75 (2H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.18 (3H, t, J=7.5Hz), 2.32 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.43 (1H, m), 3.80 (2H, br s), 4.09 (1H, m), 5.40 (1H, d, J=10Hz), 5.50 (1H, d, J=10Hz), 6.60 (1H, d, J=15Hz), 7.17-7.28 (2H, m),

7.40-7.53 (3H, m), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 7.71-7.90
(6H, m)

(29) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[3-[4-[(2-吡啶基甲基)
氨基甲酰基]苯基]丙酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.32 (3H, s), 2.48-2.57 (5H, m), 2.65
(3H, s), 2.67 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=7.5Hz), 3.45
(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.72 (1H, dd, J=4, 18Hz), 4.75
(2H, d, J=5Hz), 5.33 (2H, s), 6.43 (1H, t-like),
7.02 (1H, d, J=8Hz), 7.11-7.34 (7H, m), 7.44 (1H,
t, J=8Hz), 7.50 (1H, 似 t), 7.59-7.71 (2H, m),
7.77 (2H, d, J=8Hz), 8.55 (1H, d, J=5Hz)

其二盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.23 (3H, s), 2.38-2.52 (3H, m),
2.78-2.94 (8H, m), 3.09 (3H, s), 3.40 (1H, dd, J=4,
16Hz), 3.58 (1H, dd, J=4, 16Hz), 4.75 (2H, d,
J=6Hz), 5.42-5.53 (2H, m), 7.26-7.37 (4H, m), 7.71-
7.99 (8H, m), 8.06 (1H, t-like), 8.29-8.37 (1H, m),
8.76 (1H, d, J=5Hz), 9.35 (1H, 似 t)

(30) 8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)肉桂酰甘
氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.11-2.23 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.50
(3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.5Hz), 2.77 (3H, s), 3.26
(3H, s), 3.64 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.81-3.91 (3H,
m), 5.35 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=15Hz), 6.64 (1H,
br s), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.19 (1H, d, J=8Hz),
7.30 (1H, d, J=8Hz), 7.48-7.57 (3H, m), 7.62-7.70
(3H, m), 7.75 (1H, d, J=8Hz), 8.74 (1H, s)

(31) 8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[4-(丙酰氨基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹喔啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.24 (3H, t, J=7.5Hz), 2.34 (3H, s),
2.39 (2H, q, J=7.5Hz), 2.77 (3H, s), 3.27 (3H, s),
3.63 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.87 (1H, dd, J=17, 4Hz),
5.32 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=15Hz), 6.63 (1H, br t,
J=5Hz), 7.09 (1H, d, J=8Hz), 7.18 (1H, d, J=8Hz),
7.29-7.33 (2H, m), 7.42-7.57 (5H, m), 7.68 (1H, t,
J=8Hz), 7.75 (1H, d, J=8Hz), 8.73 (1H, br s)

(32) 8-[2,6-二甲基-3-[N-[4-(二甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹喔啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.31 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.73 (3H,
s), 2.98 (3H, br s), 3.11 (3H, br s), 3.26 (3H, s),
3.63 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.87 (1H, dd, J=4, 18Hz),
5.34 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=16Hz), 6.68 (1H, t-
like), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.18 (1H, d, J=8Hz),
7.30 (1H, d, J=8Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.48-7.60
(3H, m), 7.65 (1H, t, J=8Hz), 7.75 (1H, d, J=8Hz),
8.73 (1H, s)

(33) 8-[2,6-二甲基-3-[N-[4-(乙基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹喔啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.25 (3H, t, J=7.5Hz), 2.34 (3H, s),
2.51 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.45-3.56
(2H, m), 3.63 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.88 (1H, dd,
J=17, 4Hz), 5.35 (2H, s), 6.09 (1H, br t, J=7Hz),
6.52 (1H, d, J=15Hz), 6.71 (1H, br t, J=5Hz), 7.10
(1H, d, J=8Hz), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.30 (1H, d,

J=8Hz), 7.51-7.61 (3H, m), 7.66 (1H, t, J=8Hz),
7.72-7.79 (3H, m), 8.74 (1H, br s)

(34) 8-[2,6-二甲基-3-[N-[(E)-3-(6-乙氧羰基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸酰]-N-甲氧基]苄氧基]-2-甲基喹喔啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.45 (3H, t, J=7.5Hz), 2.33 (3H, s),
2.51 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.64 (1H,
dd, J=17, 5Hz), 3.89 (1H, dd, J=17, 4Hz), 4.49 (2H,
q, J=7.5Hz), 5.35 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=15Hz),
6.78 (1H, br t, J=5Hz), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.20
(1H, d, J=8Hz), 7.31 (1H, d, J=8Hz), 7.60 (1H, d,
J=15Hz), 7.67 (1H, t, J=8Hz), 7.76 (1H, d, J=8Hz),
7.92 (1H, dd, J=8, 3Hz), 8.14 (1H, d, J=8Hz), 8.74
(1H, br s), 8.85 (1H, d, J=3Hz)

(35) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸酰]-N-甲氧基]-
2,6-二甲基苄氧基]-2-甲基喹喔啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.33 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.85 (3H,
s), 3.25 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.85
(1H, dd, J=4, 18Hz), 4.69 (2H, s), 5.33 (2H, s),
6.30 (1H, d, J=16Hz), 6.49 (1H, d, J=8Hz), 6.61
(1H, 似 t), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.18 (1H, d,
J=8Hz), 7.31 (1H, d, J=8Hz), 7.47 (1H, d, J=16Hz),
7.57-7.71 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=8Hz), 8.17 (1H,
似 s), 8.74 (1H, 似 s)

实施例 51

按照与制备 15 - (1)类似的方法,由 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-(3-
甲基-4-硝基肉桂酰甘氨酸酰)氨基]苄氧基]-2-甲基喹喔啉得到 8-[3-[N-(4-
氨基-3-甲基肉桂酰甘氨酸酰)-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹喔啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.16 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.61 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.82 (2H, br s), 3.93 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.60-5.70 (2H, m), 6.27 (1H, d, J=16Hz), 6.48 (1H, 似 t), 6.64 (1H, d, J=8Hz), 7.17-7.35 (5H, m), 7.35-7.51 (4H, m), 8.02 (1H, d, J=8Hz)

实施例 52

在 0℃和氮气气氛下, 向 8-[3-[N-(4-氨基-3-甲基肉桂酰甘氨酸)-N-甲基氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (200 毫克) 和三乙胺 (35.9 毫克) 在二氯甲烷中的溶液中滴加异丁酰氯 (41.6 毫克), 并在同样的温度下搅拌该混合物 30 分钟。将该混合物浓缩, 将残余物溶解在甲醇 (3 毫升) 中。向所得溶液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (1 毫升), 在室温搅拌该混合物 2 小时并浓缩。向残余物中加入乙酸乙酯和水, 有机层用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 干燥并浓缩。残余物经制备薄层色谱 (二氯甲烷: 甲醇 = 15:1, V/V) 纯化, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-(4-异丁酰氨基-3-甲基肉桂酰甘氨酸)氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (195 毫克), 为非晶形粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.28 (6H, d, J=7.5Hz), 2.25 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.72 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.93 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.62 (1H, d, J=10Hz), 5.68 (1H, d, J=10Hz), 6.41 (1H, d, J=16Hz), 6.58 (1H, 似 t), 7.02 (1H, br s), 7.23-7.55 (9H, m), 7.95-8.07 (2H, m)

其盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.10 (6H, d, J=7Hz), 2.21 (3H, s), 2.69 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.58 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.88 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.57-5.69 (2H, m), 6.72 (1H, d, J=16Hz), 7.26-7.52 (4H, m), 7.77-7.99 (6H, m), 8.26 (1H, t, J=6Hz), 8.95 (1H, br s), 9.27 (1H, s)

实施例 53

按照与实施例 52 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[3-甲基-4-(异烟酰氨基)肉桂酰甘氨酸]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : : 2.33 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.93 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.58-5.68 (2H, m), 6.43 (1H, d, J=16Hz), 6.61 (1H, t-like), 7.21-7.33 (3H, m), 7.33-7.57 (6H, m), 7.70 (2H, d, J=6Hz), 7.77 (1H, s), 7.96-8.05 (2H, m), 8.80 (2H, d, J=6Hz)

其二盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.28 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.60 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.90 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.59-5.70 (2H, m), 6.79 (1H, d, J=16Hz), 7.37 (1H, d, J=16Hz), 7.41-7.53 (3H, m), 7.79-7.99 (6H, m), 8.01 (2H, d, J=6Hz), 8.31 (1H, t, J=6Hz), 8.91 (2H, d, J=6Hz), 8.98 (1H, d, J=8Hz), 10.44 (1H, s)

(2) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-(6-丙酰氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.25 (3H, t, J=7.5Hz), 2.36 (3H, s), 2.44 (2H, q, J=7.5Hz), 2.65 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.88 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.35 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=16Hz), 6.70 (1H, 似 t), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=8Hz),

7.51 (1H, d, J=16Hz), 7.82 (1H, dd, J=2, 8Hz),
7.98 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=8Hz), 8.44 (1H, d,
J=2Hz)

其二 盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.07 (3H, t, J=7.5Hz), 2.26 (3H, s),
2.42 (2H, q, J=7.5Hz), 2.46 (3H, s), 2.90 (6H, s),
3.11 (3H, s), 3.54 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.71 (1H,
dd, J=4, 16Hz), 5.54-5.55 (2H, m), 6.81 (1H, d,
J=16Hz), 7.28-7.41 (3H, m), 7.89-8.06 (6H, m),
8.13 (1H, d, J=8Hz), 8.23 (1H, 似 t), 8.48 (1H,
d, J=2Hz)

(3) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-甲基吡啶
-3-甲酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.65 (3H,
s), 2.67 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.63
(1H, dd, J=4, 18Hz), 3.89 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.35
(2H, s), 6.49 (1H, d, J=16Hz), 6.73 (1H, 似 t),
7.07 (1H, d, J=8Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.20-7.27
(2H, m), 7.45 (1H, t, J=8Hz), 7.52 (1H, d, J=16Hz),
7.62 (1H, d, J=8Hz), 7.83 (1H, d, J=8Hz), 7.90 (1H,
dd, J=2, 8Hz), 8.31-8.39 (2H, m), 8.40 (1H, s),
8.63 (1H, d, J=6Hz)

其三 盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.27 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.75
(3H, s), 2.90 (6H, s), 3.12 (3H, s), 3.55 (1H, dd,
J=4, 16Hz), 3.73 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.43-5.56
(2H, m), 6.88 (1H, d, J=16Hz), 7.28-7.45 (3H, m),

7.81 (1H, dd, J=6, 8Hz), 7.89-8.00 (4H, m), 8.10 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.20-8.31 (2H, m), 8.46 (1H, d, J=8Hz), 8.56 (1H, d, J=2Hz), 8.80 (1H, d, J=6Hz), 11.44 (1H, s)

(4) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(4-吡啶基乙酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸)氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.35 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.62 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.74 (2H, s), 3.87 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.33 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=16Hz), 6.74 (1H, t-like), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.22-7.30 (3H, m), 7.44 (1H, t, J=8Hz), 7.50 (1H, d, J=16Hz), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 7.80-7.86 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=8Hz), 8.33 (1H, d, J=2Hz), 8.62 (2H, d, J=7Hz)

其三盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.26 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.11 (3H, s), 3.47-3.59 (1H, m), 3.66-3.77 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.42-5.55 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=16Hz), 7.27-7.41 (3H, m), 7.85-8.10 (8H, m), 8.22 (1H, 似 t), 8.51 (1H, 似 s), 8.86 (2H, d, J=6Hz)

(5) 8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-甲基吡啶-3-甲酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸)氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.33 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.75 (6H, s), 3.25 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.87 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.34 (2H, s), 6.48 (1H, d,

J=16Hz), 6.72 (1H, t-like), 7.09 (1H, d, J=8Hz), 7.14-7.17 (2H, m), 7.31 (1H, d, J=8Hz), 7.54 (1H, d, J=16Hz), 7.67 (1H, t, J=8Hz), 7.75 (1H, d, J=8Hz), 7.83 (1H, d, J=8Hz), 7.92 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.32-8.44 (3H, m), 8.64 (1H, d, J=5Hz), 8.74 (1H, s)

实施例 54

在 0 °C 和氮气气氛下, 向 8-[3-[N-(4-氨基-3-甲基肉桂酰甘氨酸)-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (200 毫克) 和三乙胺 (35.9 毫克) 在二氯甲烷中的溶液中滴加甲磺酰氯 (0.03 毫升), 并在同样的温度下搅拌该混合物 1 小时。向该混合物中再次加入甲磺酰氯 (0.03 毫升) 和三乙胺 (36 毫克), 并在同样的温度下搅拌该混合物 1 小时。真空除去溶剂, 将残余物溶解在甲醇中。向该溶液中加入 1N 氢氧化钠溶液 (0.5 毫升), 在室温搅拌该混合物 3 小时并浓缩。向残余物中加入二氯甲烷和水, 有机层用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 干燥并真空浓缩。残余物经制备薄层色谱(二氯甲烷: 甲醇 = 15:1, V/V) 纯化, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-(4-甲磺酰氨基-3-甲基肉桂酰甘氨酸)-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (185 毫克), 为非晶形粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.29 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.95 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.65 (2H, s-like), 6.27 (1H, s), 6.43 (1H, d, J=16Hz), 6.62 (1H, 似 t), 7.22-7.57 (10H, m), 8.03 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.30 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.58 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.56-5.69 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=16Hz), 7.28-7.47 (4H, m), 7.75-7.97 (6H, m), 8.29 (1H, t, J=6Hz), 8.91 (1H, br s), 9.19 (1H, s)

实施例 55

按照与实施例 54 类似的方法, 得到 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-[(E)-3-(6-甲磺酰氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]喹啉。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.35 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.62 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 3.87 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 5.33 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.73 (1H, 似 t), 7.06 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10-7.27 (5H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

其二盐酸盐

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.27 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.11 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.53 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 3.71 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 5.43-5.55 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27-7.40 (3H, m), 7.86-8.00 (5H, m), 8.23 (1H, 似 t), 8.40 (1H, 似 s)

实施例 56

在 0°C 和氮气氛下, 向 8-[3-[N-(4-氨基-3-甲基肉桂酰甘氨酸)-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (200 毫克) 和三乙胺 (35.9 毫克) 在二氯甲烷中的溶液中滴加异氰酸甲酯 (0.023 毫升), 并在同样的温度下搅拌该混合物 1 小时, 在室温搅拌该混合物 2 小时。向该混合物中再次加入异氰酸甲酯 (0.03 毫升), 并在室温搅拌该混合物过夜。该混合物在二氯甲烷和水之间分配, 有机层用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 干燥并真空浓缩。残余物经制备薄层色谱 (二氯甲烷: 甲醇 = 15:1, V/V) 纯

化, 得到 8-[2, 6-二氯-3-[N-甲基-N-[3-甲基-4-(N'-甲基脒基) 肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (150 毫克), 为非晶形粉末。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.07 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.78 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.24 (3H, s), 3.63 (1H, dd, $J=4$, 18Hz), 3.90 (1H, dd, $J=4$, 18Hz), 5.31 (1H, 似 q), 5.61 (2H, 似 s), 6.38 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.50 (1H, s), 6.64 (1H, 似 t), 7.21-7.35 (5H, m), 7.39-7.51 (4H, m), 7.69 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

其盐酸盐

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.20 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.58 (1H, dd, $J=4$, 16Hz), 3.88 (1H, dd, $J=4$, 16Hz), 5.57-5.69 (2H, m), 6.63 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.21-7.34 (3H, m), 7.78-8.00 (8H, m), 8.19 (1H, 似 t), 9.00 (1H, 宽峰)

实施例 57

按照与实施例 56 类似的方法, 得到 2, 4-二甲基-8-[2, 6-二甲基-3-[N-[(E)-3-[6-(N'-乙基脒基) 吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]苄氧基]喹啉。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.36 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.42 (2H, quint, $J=7.5\text{Hz}$), 3.64 (1H, dd, $J=4$, 18Hz), 3.88 (1H, dd, $J=4$, 18Hz), 5.35 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.70-6.78 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.13-7.19 (2H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.40-7.52 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.15 (1H, 宽峰)

其二盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.09 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.27 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.88 (1H, s, $J=6\text{Hz}$), 3.11 (3H, s), 3.13-3.25 (2H, m), 3.54 (1H, dd, $J=4$, 17Hz), 3.71 (1H, dd, $J=4$, 17Hz), 5.42-5.56 (2H, m), 6.74 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.27-7.40 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85-8.02 (6H, m), 8.20 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.72 (1H, br s)

实施例 58

(1) 按照与实施例 5 类似的方法, 由 8-[3-[N-(4-氨基-3-甲基肉桂酰甘氨酸)-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉和 4-溴丁酸得到 8-[3-[N-[4-(4-溴丁酰氨基)-3-甲基肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.14-2.30 (5H, m), 2.61 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.73 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.59-3.71 (3H, m), 3.94 (1H, dd, $J=4$, 18Hz), 5.60-5.70 (2H, m), 6.41 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.60 (1H, 宽峰), 7.07 (1H, br s), 7.21-7.55 (9H, m), 7.95 (1H, 似 d), 8.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(2) 向 8-[3-[N-[4-(4-溴丁酰氨基)-3-甲基肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (110 毫克) 在 N,N -二甲基甲酰胺中的溶液中加入碳酸钾 (64 毫克), 并在 50°C 搅拌该混合物 2 小时。将该混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 干燥并真空浓缩。残余物经制备薄层色谱 (二氯甲烷-甲醇) 纯化, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[3-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (72 毫克), 为非晶形粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.15-2.29 (5H, m), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.73 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.73 (2H, t, J=7.5Hz), 3.93 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.60-5.70 (2H, m), 6.43 (1H, d, J=16Hz), 6.63 (1H, 宽峰), 7.21-7.58 (9H, m), 8.02 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.05-2.18 (5H, m), 2.41 (2H, t, J=7.5Hz), 2.90 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.58 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.68 (2H, t, J=7.5Hz), 3.90 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.58-5.69 (2H, m), 6.79 (1H, d, J=16Hz), 7.26 (1H, d, J=8Hz), 7.35 (1H, d, J=16Hz), 7.39-7.50 (2H, m), 7.77-7.98 (6H, m), 8.30 (1H, 似 t), 7.96 (1H, 宽峰)

实施例 59

按照与实施例 58 - (1) 和 (2) 类似的方法得到下列化合物。

(1) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.15 (2H, quint, J=7.5Hz), 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.61-2.72 (8H, m), 3.25 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.87 (1H, dd, J=4, 18Hz), 4.11 (1H, t, J=7.5Hz), 5.35 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=16Hz), 6.69 (1H, t-like), 7.07 (1H, d, J=8Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=8Hz), 7.52 (1H, d, J=16Hz), 7.63 (1H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.38-8.45 (2H, m)

其二盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.05 (2H, quint, $J=7.5\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.90 (6H, s), 3.11 (3H, s), 3.54 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 4.00 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.43-5.56 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.27-7.41 (3H, m), 7.86-8.05 (5H, m), 8.25 (1H, 似 t), 8.34 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.53 (1H, 似 d)

(2) 8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.14 (2H, quint, $J=7.5\text{Hz}$), 2.34 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.68 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.76 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.63 (1H, dd, $J=4, 18\text{Hz}$), 3.87 (1H, dd, $J=4, 18\text{Hz}$), 4.11 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.34 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.67 (1H, 似 t), 7.10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.67 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.84 (1H, 似 dd, $J=8\text{Hz}$), 8.41-8.46 (2H, m), 8.74 (1H, s)

实施例 60

按照与实施例 3 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-羧基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲基]-2,6-二甲基苄氧基]-2,4-二甲基喹啉。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.30 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J=17, 5\text{Hz}$), 3.68 (1H, dd, $J=17, 5\text{Hz}$), 5.28 (2H, br s), 7.00 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.20-7.31 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.42-7.60 (3H, m), 7.61 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 8.31 (1H, br t, $J=8\text{Hz}$), 8.85 (1H, br s)

(2) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-羧基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二甲基苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.36 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.66 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.90 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.35 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=15Hz), 6.83 (1H, br t, J=5Hz), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.20 (1H, d, J=8Hz), 7.31 (1H, d, J=8Hz), 7.58-7.70 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=8Hz), 8.02 (1H, dd, J=8, 2Hz), 8.21 (1H, d, J=8Hz), 8.70 (1H, br d, J=2Hz), 8.75 (1H, s)

实施例 61

按照与实施例 7 类似的方法得到下列化合物。

(1) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(4-吡啶基氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.39 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.67 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.91 (1H, dd, J=17, 4Hz), 5.36 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=15Hz), 6.82 (1H, br s), 7.08 (1H, br d, J=8Hz), 7.13-7.30 (4H, m), 7.45 (1H, t, J=8Hz), 7.60-7.68 (2H, m), 7.71 (2H, d, J=7Hz), 8.01 (1H, br d, J=8Hz), 8.29 (1H, d, J=8Hz), 8.58 (2H, d, J=7Hz), 8.70 (1H, br s)

其三盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.36 (3H, s), 2.49 (3H, s),
2.97 (3H, s), 3.12 (3H, br s), 3.30 (3H, s), 3.84
(1H, br d, J=17Hz), 3.95 (1H, br d, J=17Hz), 5.39
(1H, br d, J=10Hz), 5.49 (1H, br d, J=10Hz), 6.91
(1H, br d, J=15Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.52 (1H, br
d, J=15Hz), 7.62 (1H, br d, J=8Hz), 7.74 (1H, br
s), 7.80-7.90 (2H, m), 8.16 (1H, br s), 8.37 (1H,
br s), 8.42-8.51 (2H, m), 8.61-8.70 (2H, m), 8.95
(1H, br s)

(2) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-[(2-吡啶基
甲基)氨基甲酰基]吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.38 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.65 (3H,
s), 2.67 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=17,
5Hz), 3.90 (1H, dd, J=17, 4Hz), 4.80 (2H, d,
J=7Hz), 5.35 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=15Hz), 6.78
(1H, br t, J=5Hz), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.13-7.28
(4H, m), 7.34 (1H, br d, J=8Hz), 7.45 (1H, t,
J=8Hz), 7.57-7.70 (3H, m), 7.94 (1H, dd, J=8, 2Hz),
8.20 (1H, d, J=8Hz), 8.60 (1H, br d, J=7Hz), 8.68
(1H, d, J=2Hz), 8.89 (1H, br t, J=7Hz)

其三盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.32 (3H, s), 2.46 (3H, s),
2.97 (3H, s), 3.10 (3H, br s), 3.26 (3H, s), 3.84
(1H, d, J=17Hz), 3.92 (1H, d, J=17Hz), 5.16 (2H,
s), 5.39 (1H, br d, J=10Hz), 5.49 (1H, br d,
J=10Hz), 6.99 (1H, br d, J=15Hz), 7.19-7.28 (2H,
m), 7.50 (1H, br d, J=15Hz), 7.61 (1H, br d,
J=8Hz), 7.72-7.92 (4H, m), 8.15 (1H, br d, J=8Hz),
8.34-8.58 (3H, m), 8.78 (1H, br d, J=7Hz), 9.07
(1H, br s)

(3) 2,4-二甲基-8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.04 (3H, d, J=5Hz), 3.27 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.90 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.34 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=15Hz), 6.79 (1H, br t, J=5Hz), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.25 (1H, d, J=8Hz), 7.45 (1H, t, J=8Hz), 7.56-7.66 (2H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=8Hz), 8.61 (1H, d, J=2Hz)

其二盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.31 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.11 (3H, br s), 3.28 (3H, s), 3.88 (1H, d, J=17Hz), 4.06 (1H, d, J=17Hz), 5.34 (1H, d, J=10Hz), 5.46 (1H, d, J=10Hz), 7.10 (1H, br d, J=15Hz), 7.19-7.32 (2H, m), 7.49 (1H, br d, J=15Hz), 7.60 (1H, br d, J=8Hz), 7.72-7.89 (3H, m), 8.74 (1H, br d, J=8Hz), 8.88 (1H, br d, J=8Hz), 9.42 (1H, br s)

(4) 8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.34 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.04 (3H, d, J=5Hz), 3.28 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.89 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.34 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=15Hz), 6.76 (1H, br t, J=5Hz), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.19 (1H, d, J=8Hz), 7.31 (1H, d, J=8Hz), 7.60 (1H, d, J=15Hz), 7.67 (1H, t, J=8Hz), 7.75 (1H, d, J=8Hz), 7.91-8.00 (2H, m),

8.20 (1H, d, J=8Hz), 8.61 (1H, d, J=2Hz), 8.73 (1H, s)

实施例 62

(1) 按照与实施例 3 类似的方法, 由 8-[2,6-二甲基-3-[N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-4-乙氧羰基-2-甲基喹啉得到 4-羧基-8-[2,6-二甲基-3-[N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 178.2-184.2°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.30 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.76 (3H, d, J=5Hz), 3.10 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.69 (1H, dd, J=17, 4Hz), 5.34 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=15Hz), 7.27 (1H, d, J=8Hz), 7.34 (1H, d, J=8Hz), 7.40 (1H, d, J=15Hz), 7.53-7.71 (4H, m), 7.80-8.04 (3H, m), 8.18 (1H, d, J=8Hz), 8.27 (1H, br t, J=5Hz), 8.52 (1H, br q, J=5Hz)

(2) 按照与实施例 7 类似的方法, 由 4-羧基-8-[2,6-二甲基-3-[N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉和甲胺盐酸盐得到 8-[2,6-二甲基-3-[N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.36 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.99 (3H, d, J=5Hz), 3.06 (3H, d, J=5Hz), 3.23 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.79 (1H, dd, J=17, 4Hz), 5.36 (2H, s), 6.27 (1H, br q, J=5Hz), 6.50 (1H, d, J=15Hz), 6.58 (1H, br q, J=5Hz), 6.71-6.80 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=9Hz), 7.15 (1H, d, J=9Hz), 7.21-7.30 (2H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.51

(1H, d, J=15Hz), 7.67 (1H, d, J=9Hz), 7.75 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.30 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.74 (1H, d, J=17Hz), 3.89 (1H, d, J=17Hz), 5.36 (1H, d, J=9Hz), 5.49 (1H, d, J=9Hz), 6.60 (1H, d, J=15Hz), 7.20-7.31 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=15Hz), 7.55 (2H, d, J=9Hz), 7.65 (1H, d, J=8Hz), 7.78 (2H, d, J=9Hz), 7.85 (1H, t, J=8Hz), 8.00 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8Hz)

实施例 63

将 3-[(Z)-2-(4-甲基氨基甲酰基苯基) 乙烯基] 苯甲酸 (281 毫克) 和亚硫酸氯 (10 毫升) 的混合物回流 2 小时, 然后将该混合物真空浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷 (10 毫升) 和三乙胺 (0.3 毫升) 中, 并在搅拌和冰浴冷却下向其中加入 8-[2,6-二氯-3-(甲氧基) 苄氧基]-2-甲基喹啉 (347 毫克)。在室温搅拌该混合物 12 小时。向其中加入氯仿和盐水, 有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物经闪式色谱 (氯仿-甲醇) 纯化, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[3-[(Z)-2-(4-甲基氨基甲酰基苯基) 乙烯基] 苯甲酰基] 氨基] 苄氧基]-2-甲基喹啉 (110 毫克), 为非晶形粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.73 (3H, s), 3.02 (3H, d, J=6Hz), 3.40 (3H, s), 5.48 (1H, d, J=10Hz), 5.54 (1H, d, J=10Hz), 6.23 (1H, br s), 6.98-7.63 (14H), 7.70 (1H, d, J=8Hz), 8.02 (1H, d, J=8Hz)

实施例 64

按照与实施例 63 类似的方法, 由 3-[(E)-2-(4-甲基氨基甲酰基苯基) 乙烯基] 苯甲酸和 8-[2,6-二氯-3-(甲氧基) 苄氧基]-2-甲基喹啉得到 8-

[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[3-[(E)-2-(4-甲基氨基甲酰基苯基)乙烯基]苯甲酰基]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.67 (2.4H, s), 2.69 (0.6H, s), 2.78 (3H, d, J=6Hz), 3.29 (2.4H, br s), 3.40 (0.6H, br s), 5.58 (2H, br s), 6.41 (0.4H, br s), 6.58 (1.6H, br s), 6.98-7.73 (15H), 8.03 (1H, d, J=8Hz)

制备 50

将 4-氯-8-羟基-2-甲基喹啉 (600 毫克)、哌啶 (6.13 毫升) 和碘化四丁基铵 (10 毫克) 的混合物回流 18 小时。将冷却的反应混合物真空浓缩, 并向残余物中加入氯仿和碳酸氢钠水溶液。有机层用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物从正己烷中重结晶, 得到 8-羟基-2-甲基-4-哌啶子基喹啉 (712 毫克), 为淡棕色结晶。

熔点 115 - 118 °C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.63-1.74 (2H, m), 1.79-1.89 (4H, m), 2.64 (3H, s), 3.15-3.22 (4H, m), 6.70 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.39 (1H, d, J=8Hz)

制备 51

按照与制备 6 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰)氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.66 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.21 (3H, s), 4.07 (2H, s), 5.63 (1H, d, J=10Hz), 5.71 (1H, d, J=10Hz), 6.99 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=8Hz), 7.30 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, d, J=8Hz), 7.53 (1H, d, J=8Hz), 7.65-7.75 (3H, m), 7.82-7.90 (2H, m)

(2) 8-[2,6-二氯-3-(N-邻苯二甲酰亚氨基乙酰-N-甲氨基)苄氧基]-2-甲基-4-嘧啶基喹啉

mp : 223-226°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.59-1.72 (2H, m), 1.78-1.88 (4H, m), 2.65 (3H, s), 3.07-3.19 (4H, m), 3.22 (3H, s), 4.08 (2H, s), 5.64 (1H, d, J=10Hz), 5.71 (1H, d, J=10Hz), 6.73 (1H, s), 7.20 (1H, br d, J=8Hz), 7.30 (1H, t, J=8Hz), 7.46 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, d, J=8Hz), 7.64 (1H, br d, J=8Hz), 7.70-7.76 (2H, m), 7.82-7.89 (2H, m)

(3) 8-[2,6-二氯-3-(N-邻苯二甲酰亚氨基乙酰-N-甲氨基)苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.69 (3H, s), 3.19 (4H, t, J=6Hz), 3.21 (3H, s), 3.96 (4H, t, J=5Hz), 4.06 (2H, s), 5.65 (1H, d, J=10Hz), 5.72 (1H, d, J=10Hz), 6.76 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=8Hz), 7.32 (1H, t, J=8Hz), 7.47 (1H, d, J=8Hz), 7.53 (1H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, d, J=8Hz), 7.72 (2H, dd, J=8, 2Hz), 7.84 (2H, dd, J=8, 2Hz)

制备 52

按照与制备 11 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-2,6-二氯苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.66 (3H, s), 2.91-3.13 (8H, m), 3.21 (3H, s), 5.61 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.12-7.36 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=8Hz), 7.70 (1H, d, J=8Hz)

(2) 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基-4-哌啶子基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.57-1.90 (6H, m), 2.65 (3H, s), 2.97 (1H, d, J=17Hz), 3.02-3.18 (4H, m), 3.20 (3H, s), 5.60 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.15 (1H, br d, J=8Hz), 7.19-7.34 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=8Hz), 7.64 (1H, br d, J=8Hz)

(3) 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.69 (3H, s), 2.98 (1H, d, J=17Hz), 3.09 (1H, d, J=17Hz), 3.13-3.22 (4H), 3.20 (3H, s), 3.92-4.00 (4H), 5.62 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.16-7.26 (2H), 7.33 (1H, t, J=8Hz), 7.44 (1H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, d, J=8Hz)

制备 53

按照与制备 2 类似的方法得到下列化合物。

(1) 4-[N-(2-二甲氨基乙基)氨基甲酰基]肉桂酸甲酯

熔点: 104 - 106 °C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.27 (6H, s), 2.51 (2H, t, J=7Hz), 3.51 (2H, br q, J=7Hz), 3.81 (3H, s), 6.49 (1H, d, J=15Hz), 6.85 (1H, br s), 7.58 (2H, br d, J=8Hz), 7.70 (1H, d, J=15Hz), 7.81 (2H, br d, J=8Hz)

(2) 4-[N-(2-二甲氨基乙基)-N-甲基氨基甲酰基]肉桂酸甲酯

NMR (CDCl₃, δ) : 2.09 (3H, br s), 2.31 (3H, br s), 2.36-2.64 (2H, m), 2.94-3.14 (3H, m), 3.32 (1H, br s), 3.65 (1H, br s), 3.80 (3H, s), 6.47 (1H, d,

J=15Hz), 7.42 (2H, br d, J=8Hz), 7.55 (2H, br d, J=8Hz), 7.69 (1H, d, J=15Hz)

制备 54

按照与制备 3 类似的方法得到下列化合物。

(1) 4-[N-(2-二甲氨基乙基)氨基甲酰基]肉桂酸

mp : 219-223°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.33 (6H, s), 2.62 (2H, br t, J=7Hz), 3.43 (2H, br q, J=7Hz), 6.59 (1H, d, J=15Hz), 7.57 (1H, d, J=15Hz), 7.75 (2H, d, J=8Hz), 7.86 (2H, d, J=8Hz), 8.54 (1H, br t, J=7Hz)

(2) 4-[N-(2-二甲氨基乙基)-N-甲基氨基甲酰基]肉桂酸

mp : 171-174°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.98 (3H, br s), 2.28-2.60 (5H, m), 2.84-3.00 (4H, m), 3.07-3.75 (1H, 与 H₂O 重叠), 6.59 (1H, d, J=15Hz), 7.40 (2H, d, J=8Hz), 7.61 (1H, d, J=15Hz), 7.74 (2H, d, J=8Hz)

制备 55

按照与制备 46 - (1) 类似的方法得到下列化合物。

(1) 由 N-(3-硝基苯甲酰基)甲磺酰胺得到 N-(3-氨基苯甲酰基)甲磺酰胺

mp : 153-155°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.32 (3H, s), 6.78 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.01-7.17 (3H, m)

(2) 由 N-(3-硝基苯甲酰基)-4-甲基苯磺酰胺得到 N-(3-氨基苯甲酰基)

基)-4-甲基苯磺酰胺

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.39 (3H, s), 6.74 (1H, br dd, $J=8$, 2Hz), 6.92-6.99 (2H, m), 7.08 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8$ Hz)

制备 56

在冰冷却下, 向 N-(3-氨基苯甲酰基)甲磺酰胺 (400 毫克) 在二噁烷 (4 毫升) 和 1N 氢氧化钠溶液 (3.73 毫升) 中的溶液中加入氯甲酸苯酯 (351 毫克), 并在室温搅拌该混合物 2.5 小时。向其中加入水, 用盐酸调节该混合物的 pH 为 3。该混合物用氯仿-甲醇萃取, 提取液用硫酸镁干燥, 并真空浓缩, 得到 3-(甲磺酰氨基羰基)苯基氨基甲酸苯酯 (600 毫克), 为无色结晶。

mp : 201-202°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.22 (3H, s), 7.22-7.30 (3H, m), 7.47-7.57 (3H, m), 7.62 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.70 (1H, br d, $J=8$ Hz), 8.07 (1H, br s)

制备 57

按照与制备 55 类似的方法得到 3-(4-甲基苯磺酰氨基羰基)苯基氨基甲酸苯酯。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.38 (3H, br s), 7.11-7.43 (10H, m), 7.51 (1H, br d, $J=8$ Hz), 7.66 (1H, br d, $J=8$ Hz), 7.87 (1H, br s), 7.99 (2H, br d, $J=8$ Hz)

制备 58

(1) 将 2-羟基吡啶 (2.40 克)、4-碘苯甲酸乙酯 (6.97 克)、碳酸钾 (3.83 克) 和铜 (253 毫克) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (12 毫升) 中的混合物在 175 °C 和氮气氛下搅拌 4 小时。滤出不溶物, 真空浓缩滤液。向残余物中加入乙酸乙酯和 1N 盐酸, 有机层用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-基)苯甲

酸乙酯 (2.18 克), 为棕色粉末。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.40 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.40 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.26 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.41 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.17 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

(2) 按照与制备 27 - (5) 类似的方法得到 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-基) 苄醇。

NMR (CDCl_3 , δ) : 4.71 (2H, s), 6.23 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.29-7.51 (2H, m), 7.33 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

(3) 按照与制备 32 - (7) 类似的方法得到 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-基) 苯甲醛。

NMR (CDCl_3 , δ) : 6.31 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.42 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.03 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 10.08 (1H, s)

(4) 按照与制备 4 类似的方法得到 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-基) 肉桂酸。

mp : 279-282°C

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 6.37 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.33-7.54 (4H, m), 7.67 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$)

实施例 65

(1) 按照与制备 16 类似的方法, 由 4-氯-8-羟基-2-甲基喹啉和吡咯烷

得到 8-羟基-2-甲基-4-(吡咯烷-1-基)喹啉。

mp : 135-137°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.99-2.10 (4H, m), 2.56 (3H, s),
3.65-3.76 (4H, m), 6.32 (1H, s), 7.03 (1H, d,
J=7.5Hz), 7.16 (1H, t, J=7.5Hz), 7.65 (1H, d,
J=7.5Hz)

(2) 按照与实施例 9 类似的方法, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-(吡咯烷-1-基)喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.98-2.06 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.99
(3H, d, J=5Hz), 3.24 (3H, s), 3.59-3.72 (5H, m),
3.93 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.56 (1H, d, J=10Hz),
5.60 (1H, d, J=10Hz), 6.33-6.41 (2H, m), 6.52 (1H,
d, J=15Hz), 6.85 (1H, br s), 7.11-7.30 (3H, m),
7.41-7.50 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=15Hz), 7.71 (2H,
br d, J=8Hz), 7.84 (1H, br d, J=8Hz)

其二盐酸盐

mp : 203-206°C

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.14-2.26 (4H, m), 2.67 (3H,
s), 2.99 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.87 (1H, d,
J=17Hz), 3.89-4.08 (4H, m), 4.13 (1H, d, J=17Hz),
5.48 (1H, d, J=10Hz), 5.65 (1H, d, J=10Hz), 6.51
(1H, s), 6.62 (1H, d, J=15Hz), 7.33-7.64 (7H, m),
7.81 (2H, d, J=8Hz), 8.02 (1H, d, J=8Hz)

实施例 66

(1) 按照与制备 16 类似的方法, 由 4-氯-8-羟基-2-甲基喹啉和 1-甲基哌嗪得到 8-羟基-2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉。

mp : >300°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.66 (3H, s), 2.46 (3H, br s),
3.10-3.60 (8H, 与 H₂O 重叠), 7.01-7.11 (2H,
m), 7.30-7.42 (2H, m)

(2) 按照与实施例 9 类似的方法, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-(4-甲基喹啉-1-基)喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.42 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.67-2.75
(4H, m), 3.01 (3H, d, J=5Hz), 3.19-3.29 (7H, m),
3.68 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.94 (1H, dd, J=17, 5Hz),
5.59 (1H, d, J=10Hz), 5.65 (1H, d, J=10Hz), 6.25
(1H, br d, J=5Hz), 6.53 (1H, d, J=15Hz), 6.70-6.79
(2H, m), 7.18-7.68 (8H, m), 7.75 (2H, br d,
J=7.5Hz)

其三盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.84 (3H, br s), 2.99 (3H, s),
3.04 (3H, br s), 3.30 (3H, s), 3.50-3.59 (2H, m),
3.86-4.02 (4H, m), 4.19-4.29 (4H, m), 5.50 (1H, d,
J=10Hz), 5.68 (1H, d, J=10Hz), 6.59 (1H, d,
J=15Hz), 7.37-7.81 (11H, m)

实施例 67

(1) 按照与制备 16 类似的方法, 由 4-氯-8-羟基-2-甲基喹啉和六亚甲基亚胺得到 4-六亚甲基亚氨基-8-羟基-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.70-1.80 (4H, m), 1.87-1.99 (4H, m),
2.59 (3H, s), 3.49-3.58 (4H, m), 6.63 (1H, s), 7.03
(1H, d, J=8Hz), 7.21 (1H, t, J=8Hz), 7.46 (1H, d,
J=8Hz)

(2) 按照与实施例9类似的方法, 得到4-六亚甲基亚氨基-8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.59-1.80 (4H, m), 1.86-1.97 (4H, m), 2.60 (3H, br s), 2.99 (3H, d, J=5Hz), 3.24 (3H, s), 3.43-3.53 (4H, m), 3.70 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.95 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.57 (2H, s), 6.35 (1H, br s), 6.54 (1H, d, J=15Hz), 6.70 (1H, br s), 7.19 (1H, br d, J=8Hz), 7.27-7.35 (2H, m), 7.41-7.50 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=15Hz), 7.67-7.75 (3H, m)

其二盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.69-1.79 (4H, m), 2.00-2.11 (4H, m), 2.69 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.86 (1H, d, J=17Hz), 3.90-4.00 (4H, m), 4.24 (1H, br d, J=17Hz), 5.46 (1H, d, J=10Hz), 5.62 (1H, d, J=10Hz), 6.65 (1H, d, J=15Hz), 6.69 (1H, br s), 7.33 (1H, d, J=15Hz), 7.42 (1H, br d, J=8Hz), 7.48-7.61 (5H, m), 7.76-7.84 (3H, m)

实施例 68

按照与实施例1类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[2,6-二氯-3-[N-[4-(二甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲基基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.69 (3H, br s), 2.92-3.15 (12H, m), 3.28 (3H, s), 3.70 (1H, br d, J=17Hz), 3.98 (1H, br d, J=17Hz), 5.62 (2H, br s), 6.53 (1H, br d, J=15Hz), 6.69 (1H, s), 7.18-7.60 (10H, m), 7.71 (1H, br d, J=8Hz)

其二盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 2.78 (3H, br s), 2.95-3.15 (6H, m), 3.28 (3H, s), 3.49 (6H, s), 3.85 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.09 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.50 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.61 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.71 (1H, br s), 7.32-7.61 (9H, m), 7.79 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$)

(2) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-[N-(2-吡啶基甲基)氨基甲酰基]肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.67 (3H, s), 3.05 (6H, s), 3.27 (3H, s), 3.66-3.77 (1H, m), 3.91-4.05 (1H, m), 4.76 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.61 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.67 (1H, s), 7.16-7.74 (13H, m), 7.78-7.85 (2H, m), 8.53-8.60 (1H, m)

其三盐酸盐

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.63 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.42 (6H, s), 3.57 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 3.90 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 4.74 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.50-5.63 (2H, m), 6.85-6.97 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.64-7.90 (7H, m), 7.90-8.03 (3H, m), 8.23 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.40 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 9.43 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 12.75 (1H, s)

(3) 8-[2,6-二氯-3-[N-[4-[N-(2-二甲氨基乙基)氨基甲酰基]肉桂酰甘氨酸]-N-甲氧基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.30 (6H, s), 2.56 (1H, br t, J=7Hz), 2.65 (3H, s), 3.00 (6H, s), 3.26 (3H, s), 3.54 (1H, br q, J=7Hz), 3.69 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.95 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.59 (1H, d, J=10Hz), 5.64 (1H, d, J=10Hz), 6.53 (1H, d, J=15Hz), 6.69 (1H, s), 6.78 (1H, br s), 6.98 (1H, br s), 7.20 (1H, br d, J=8Hz), 7.28-7.38 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=15Hz), 7.70 (1H, br d, J=8Hz), 7.80 (2H, br d, J=8Hz)

其三盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.72 (3H, s), 2.95 (6H, s), 3.00 (6H, s), 3.27 (3H, s), 3.39-3.51 (8H, m), 3.82-3.92 (3H, m), 4.15 (1H, d, J=17Hz), 5.48 (1H, d, J=10Hz), 5.62 (1H, d, J=10Hz), 6.62 (1H, d, J=15Hz), 6.70 (1H, s), 7.33 (1H, d, J=15Hz), 7.40-7.61 (6H, m), 7.80 (1H, br d, J=8Hz), 7.96 (2H, br d, J=8Hz)

(4) 8-[2,6-二氯-3-[N-[4-[N-(2-二甲氨基乙基)-N-甲基氨基甲酰基]肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.09 (3H, br s), 2.24-2.46 (4H, m), 2.53-2.70 (4H, m), 2.91-3.13 (9H, m), 3.26 (3H, s), 3.34 (1H, m), 3.60-3.73 (2H, m), 3.96 (1H, dd, J=17, 5Hz), 5.60 (1H, d, J=10Hz), 5.65 (1H, d, J=10Hz), 6.50 (1H, d, J=15Hz), 6.69 (1H, s), 6.73 (1H, br s), 7.20 (1H, d, J=8Hz), 7.28-7.60 (9H, m), 7.70 (1H, br d, J=8Hz)

其三盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.74 (3H, br s), 2.97 (6H, br s), 3.10 (3H, br s), 3.28 (3H, br s), 3.38-3.52 (8H, m), 3.88 (1H, br d, J=17Hz), 3.95-4.02 (2H, m), 4.15 (1H, d, J=17Hz), 5.49 (1H, d, J=10Hz), 5.62 (1H, d, J=10Hz), 6.67 (1H, d, J=15Hz), 6.72 (1H, br s), 7.31-7.62 (9H, m), 7.79 (1H, br d, J=8Hz)

(5) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(4-吡啶基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.45 (3H, s), 3.01 (6H, s), 3.15 (3H, s), 3.61 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.81 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.51 (2H, s), 6.48 (1H, d, J=16Hz), 6.63 (1H, s), 6.87 (1H, 宽峰), 7.13-7.40 (6H, m), 7.46 (1H, d, J=16Hz), 7.64-7.76 (3H, m), 7.90 (2H, d, J=8Hz), 8.43 (2H, d, J=6Hz), 9.65 (1H, s)

其三盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.65 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.42 (6H, s), 3.60 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.93 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.51-5.63 (2H, m), 6.92 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=16Hz), 7.49 (1H, d, J=16Hz), 7.55-7.63 (1H, m), 7.72-7.85 (5H, m), 7.95 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (2H, d, J=8Hz), 8.35-8.50 (3H, m), 8.77 (2H, d, J=6Hz), 11.76 (1H, s)

(6) 8-[2,6-二氯-3-[N-[3-甲氧基-4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氧基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.67 (3H, s), 2.93-3.14 (9H, m), 3.25 (3H, s), 3.66-3.78 (1H, m), 3.89-4.02 (4H, m), 5.55-5.66 (2H, m), 6.52-6.63 (1H, m), 6.68 (1H, s),

7.04 (1H, s), 7.11-7.42 (5H, m), 7.46 (1H, d, J=8Hz), 7.52 (1H, d, J=16Hz), 7.70 (1H, d, J=8Hz), 7.74-7.83 (1H, m), 8.09-8.20 (1H, 宽峰)

其二盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.61 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.40 (6H, s), 3.47-3.65 (1H, m), 3.80-3.96 (4H, m), 5.50-5.63 (2H, m), 6.83-6.97 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=8Hz), 7.31 (1H, s), 7.41 (1H, d, J=16Hz), 7.53-7.63 (1H, m), 7.67-7.87 (4H, m), 7.93 (1H, d, J=8Hz), 8.14 (1H, 似q), 8.31 (1H, 似t)

(7) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[3-[4-[N-(2-吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯基]丙酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.52 (2H, br t, J=7.5Hz), 2.65 (3H, s), 2.92-3.06 (8H, m), 3.22 (3H, s), 3.49 (1H, br d, J=17Hz), 3.80 (1H, dd, J=17, 4Hz), 4.74 (2H, d, J=5Hz), 5.60 (2H, s), 6.68 (1H, br s), 7.17-7.36 (8H, m), 7.43-7.55 (2H, m), 7.63-7.80 (4H, m), 8.56 (1H, br d, J=5Hz)

其三盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.50-2.63 (4H, m), 2.90 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.51 (6H, s), 3.69 (1H, d, J=17Hz), 3.78 (1H, d, J=17Hz), 4.99 (2H, s), 5.48 (1H, d, J=10Hz), 5.63 (1H, d, J=10Hz), 6.80 (1H, br s), 7.18 (2H, d, J=8Hz), 7.40-7.61 (4H, m), 7.79-7.90 (4H, m), 8.11 (1H, br d, J=8Hz), 8.39 (1H, br t, J=8Hz), 8.73 (1H, br d, J=5Hz)

(8) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲磺酰氨基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.64 (3H, s), 3.01 (6H, s), 3.26 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.95 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.53-5.64 (2H, m), 6.41 (1H, d, J=16Hz), 6.67 (1H, s), 6.81 (1H, 宽峰), 7.11-7.38 (6H, m), 7.38-7.53 (4H, m), 7.70 (1H, d, J=8Hz)

其二盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.63 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.41 (6H, s), 3.55 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.90 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.53 (1H, d, J=10Hz), 5.59 (1H, d, J=10Hz), 6.68 (1H, d, J=16Hz), 6.92 (1H, s), 7.23 (2H, d, J=8Hz), 7.32 (1H, d, J=16Hz), 7.52 (2H, d, J=8Hz), 7.58 (1H, t, J=8Hz), 7.72-7.83 (3H, m), 7.94 (1H, d, J=8Hz), 8.29 (1H, 似 t), 10.03 (1H, s)

(9) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(异烟酰氨基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-二甲氨基喹啉

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.58 (3H, s), 3.04 (6H, br), 3.25 (3H, s), 3.39 (1H, m), 3.69 (2H, m), 4.00 (1H, d, J=15Hz), 5.54 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=15Hz), 6.69 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=8Hz), 7.36-7.52 (6H, m), 7.70 (3H, m), 7.83 (2H, d, J=8Hz), 8.70 (2H, d, J=8Hz)

其三盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.70 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.52 (6H, s), 3.88-4.04 (4H, m), 5.49 (1H, d,

J=15Hz), 5.68 (1H, d, J=15Hz), 6.51 (1H, d, J=15Hz), 6.70 (1H, s), 7.36-7.64 (7H, m), 7.84 (1H, d, J=8Hz), 7.92 (2H, d, J=8Hz), 8.66 (2H, d, J=8Hz), 8.99 (2H, d, J=8Hz)

(10) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.10-2.23 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=7.5Hz), 2.67 (3H, s), 3.03 (6H, s), 3.26 (3H, s), 3.63-3.75 (1H, m), 3.86 (2H, t, J=7.5Hz), 3.90-4.02 (1H, m), 5.60 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=16Hz), 6.67 (1H, s), 7.16-7.28 (2H, m), 7.28-7.41 (2H, m), 7.41-7.56 (4H, m), 7.62 (2H, d, J=8Hz), 7.70 (1H, d, J=8Hz)

其二盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.00-2.13 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.41 (6H, s), 3.46-3.61 (1H, m), 3.80-3.97 (3H, m), 5.53 (1H, d, J=10Hz), 5.60 (1H, d, J=10Hz), 6.71 (1H, d, J=16Hz), 6.92 (1H, s), 7.33 (1H, d, J=16Hz), 7.52-7.63 (2H, m), 7.67-7.86 (5H, m), 7.93 (1H, d, J=8Hz), 8.30 (1H, t, J=6Hz), 12.75 (1H, s)

(11) 8-[2,6-二氯-3-[N-[4-[N-(2-甲氧基乙酰)-N-(3-吡啶基甲基)氨基]肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基-4-二甲氨基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.68 (3H, s), 3.07 (6H, s), 3.26 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.63-4.00 (2H, m), 3.78 (2H, s), 4.88 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=15Hz), 6.67 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=8Hz), 7.20 (2H, m),

7.30 (2H, m), 7.41-7.52 (4H, m), 7.63 (1H, d, J=8Hz), 7.68 (1H, d, J=8Hz), 8.34 (1H, br), 8.50 (1H, d, J=7Hz)

其三盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.70 (3H, br), 3.28 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.53 (6H, br), 3.83-4.10 (2H, m), 3.88 (2H, br), 5.09 (2H, br), 5.49 (1H, d, J=15Hz), 5.68 (1H, d, J=15Hz), 6.63-6.79 (2H, m), 7.17 (2H, br), 7.40 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=8Hz), 7.58 (4H, br), 7.83 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, br), 8.57 (1H, br), 8.75 (1H, br), 8.80 (1H, br)

(12) 8-[3-[N-(4-乙酰氨基-3-甲基肉桂酰甘氨酸)-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基-4-二甲氨基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.00 (6H, s), 3.25 (3H, s), 3.65 (1H, dd, J=7, 15Hz), 3.94 (1H, dd, J=7, 15Hz), 5.61 (2H, m), 6.40 (1H, d, J=15Hz), 6.68 (2H, s), 7.06 (1H, br), 7.20 (1H, d, J=8Hz), 7.27-7.36 (4H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=8Hz), 7.90 (1H, d, J=8Hz)

其二盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.49 (6H, s), 3.91 (2H, m), 5.48 (1H, d, J=8Hz), 5.67 (1H, d, J=8Hz), 6.47 (1H, d, J=15Hz), 6.70 (1H, s), 7.27-7.38 (3H, m), 7.47-7.63 (6H, m), 7.83 (1H, d, J=8Hz)

(13) 8-[3-[N-[(E)-3-(1-乙酰-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙烯酰甘氨酸

酰]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.96 (2H, quint, J=7Hz), 2.26 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.72 (2H, t, J=7Hz), 3.02 (6H, s), 3.27 (3H, s), 3.67 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.77 (2H, t, J=7Hz), 3.95 (1H, dd, J=5, 18Hz), 5.55-5.67 (2H, m), 6.45 (1H, d, J=16Hz), 6.69 (1H, s), 6.80 (1H, br peak), 7.22 (1H, d, J=8Hz), 7.25-7.39 (5H, m), 7.47 (1H, d, J=8Hz), 7.52 (1H, d, J=16Hz), 7.70 (1H, d, J=8Hz)

其二盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.87 (2H, quint, J=7Hz), 2.20 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.72 (2H, t, J=7Hz), 3.15 (3H, s), 3.42 (6H, s), 3.51-3.81 (3H, m), 3.91 (1H, dd, J=5, 16Hz), 5.52-5.63 (2H, m), 6.72 (1H, d, J=16Hz), 6.93 (1H, s), 7.26-7.41 (3H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=8Hz), 7.81 (2H, 似 s), 7.94 (1H, d, J=8Hz), 8.27 (1H, 似 t)

(14) 8-[2,6-二氯-3-[N-[(E)-3-(6-乙氧羰基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.45 (1H, t, J=7.5Hz), 2.62 (3H, s), 3.00 (6H, br s), 3.28 (3H, s), 3.72 (1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.95 (1H, br dd, J=17, 5Hz), 4.49 (2H, q, J=7.5Hz), 5.60 (1H, d, J=10Hz), 5.65 (1H, d, J=10Hz), 6.63-6.72 (2H, m), 6.88 (1H, br s), 7.20 (1H, br d, J=8Hz), 7.29-7.38 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=8Hz), 7.60 (1H, d, J=15Hz), 7.70 (1H, d, J=8Hz), 7.90 (1H, dd, J=8, 2Hz), 8.10 (1H, br d, J=8Hz), 8.83 (1H, br s)

(15) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.63 (3H, s), 2.98 (6H, s), 3.24 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=4, 17Hz), 3.93 (1H, dd, J=4, 17Hz), 4.67 (2H, s), 5.55-5.67 (2H, m), 6.29 (1H, d, J=16Hz), 6.46 (1H, d, J=8Hz), 6.55 (1H, t-like), 6.69 (1H, s), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.22-7.36 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8Hz), 7.69 (1H, d, J=8Hz), 8.16 (1H, s)

(16) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-[(E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基]吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.67 (3H, s), 3.03 (6H, s), 3.27 (3H, s), 3.66-3.80 (1H, m), 3.91-4.05 (1H, m), 5.56-5.68 (2H, m), 6.61 (1H, d, J=16Hz), 6.70 (1H, s), 7.15-7.66 (11H, m), 7.66-7.77 (1H, m), 7.77-7.85 (1H, m), 8.61 (2H, d, J=6Hz), 8.69-8.75 (1H, m)

其四盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.63 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.43 (6H, s), 3.91 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.51-5.64 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=16Hz), 7.47 (1H, d, J=16Hz), 7.59 (1H, t, J=8Hz), 7.73-8.15 (8H, m), 8.29 (2H, d, J=6Hz), 8.44 (1H, t-like), 8.85-8.93 (3H, m)

(17) 8-[2,6-二氯-3-[N-[4-(二甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基-4-哌啶子基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.60-1.75 (2H, overlapped with H₂O), 1.79-1.90 (4H, m), 2.68 (3H, br s), 2.98 (3H, br s), 3.06-3.29 (10H, m), 3.70 (1H, br d, J=17Hz), 3.97 (1H, br d, J=17Hz), 5.60 (2H, br s), 6.52 (1H, br d, J=15Hz), 6.71 (1H, s), 7.20 (1H, br d, J=8Hz), 7.27-7.60 (9H, m), 7.62 (1H, br d, J=8Hz)

其二盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.82-1.94 (6H, m), 2.84 (3H, br s), 3.00 (3H, br s), 3.10 (3H, br s), 3.39 (3H, s), 3.67-3.76 (4H, m), 3.89 (1H, br d, J=17Hz), 4.12 (1H, br d, J=17Hz), 5.51 (1H, d, J=10Hz), 5.61 (1H, d, J=10Hz), 6.68 (1H, d, J=15Hz), 6.84 (1H, br s), 7.32-7.61 (10H, m)

(18) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-[N-(2-吡啶基甲基)氨基甲酰基]肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-哌啶子基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.24 (2H, t, J=7Hz), 1.80 (4H, br), 2.66 (3H, s), 3.17 (4H, br), 3.25 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.96 (1H, dd, J=7, 15Hz), 4.75 (2H, d, J=7Hz), 5.58 (2H, m), 6.55 (1H, d, J=15Hz), 6.72 (1H, s), 7.20 (2H, m), 7.29-7.38 (3H, m), 7.44-7.77 (7H, m), 7.80-7.91 (2H, m), 8.55 (1H, d, J=7Hz)

其三盐酸盐

NMR (CD₃OD, δ) : 1.67 (6H, br), 2.49 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.58 (4H, br), 3.60-3.83 (2H, m), 4.65 (2H, br (overlap)), 5.42 (1H, d, J=8Hz), 5.50 (1H, d, J=8Hz), 6.58 (1H, d, J=15Hz), 6.83 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=15Hz), 7.40-7.58 (6H, m), 7.19-7.83 (4H, m), 8.30 (2H, m), 8.52 (2H, br)

(19) 8-[2,6-二氯-3-[N-[3-甲氧基-4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氧基]苄氧基]-2-甲基-4-哌啶子基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.57-1.74 (2H, 与 H₂O 重叠), 1.79-1.90 (4H, m), 2.65 (3H, br s), 3.00 (3H, d, J=5Hz), 3.19-3.22 (4H, m), 3.26 (3H, s), 3.70 (1H, br d, J=17Hz), 3.90-4.01 (5H, m), 5.58 (1H, d, J=10Hz), 5.64 (1H, d, J=10Hz), 6.57 (1H, br d, J=15Hz), 6.70-6.80 (2H, m), 7.04 (1H, br s), 7.16-7.39 (4H, m), 7.48 (1H, d, J=8Hz), 7.52 (1H, br d, J=15Hz), 7.64 (1H, br d, J=8Hz), 7.79 (1H, br d, J=5Hz), 8.19 (1H, br s)

其二盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.81-1.95 (6H, m), 2.82 (3H, br s), 3.00 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.69-3.78 (4H, m), 3.88 (1H, br d, J=17Hz), 4.04 (3H, s), 4.20 (1H, br d, J=17Hz), 5.50 (1H, br d, J=10Hz), 5.61 (1H, br d, J=10Hz), 6.73-6.86 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=8Hz), 7.21 (1H, br s), 7.33-7.61 (6H, m), 8.01 (1H, br d, J=8Hz)

(20) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(异烟酰氨基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-哌啶子基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.58-1.90 (6H, m), 2.51 (3H, br s), 3.14-3.27 (7H, m), 3.62 (1H, br d, J=17Hz), 3.89 (1H, br dd, J=17, 5Hz), 5.52 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=15Hz), 6.70 (1H, s), 7.18-7.31 (4H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.49 (1H, br d, J=15Hz), 7.64 (1H, br d, J=18Hz), 7.72 (2H, d, J=8Hz), 7.78 (2H, d, J=5Hz), 8.63 (2H, d, J=5Hz), 9.35 (1H, br s)

其三盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 1.81-1.96 (6H, m), 2.76 (3H, br s), 3.28 (3H, s), 3.70-3.80 (4H, m), 3.88 (1H, br d, $J=17\text{Hz}$), 4.11 (1H, br d, $J=17\text{Hz}$), 5.48 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.66 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.50 (1H, br d, $J=15\text{Hz}$), 6.86 (1H, br s), 7.24-7.63 (8H, m), 7.92 (2H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.70 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.95 (2H, d, $J=5\text{Hz}$)

(21) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-哌啶基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.84 (4H, br), 2.15 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.65 (3H, s), 3.16 (4H, br), 3.27 (3H, s), 3.65 (1H, dd, $J=7, 15\text{Hz}$), 3.87 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.93 (1H, dd, $J=7, 15\text{Hz}$), 5.60 (2H, m), 6.44 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.72 (1H, s), 6.80 (1H, br), 7.18 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30-7.37 (2H, m), 7.46-7.66 (7H, m)

其二盐酸盐

NMR (CD_3OD , δ) : 1.84 (6H, br), 2.19 (2H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.69 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.78 (4H, br), 3.85-4.03 (2H, m), 5.60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.72 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.54 (2H, m), 7.62-7.75 (7H, m)

(22) 8-[3-[N-[(E)-3-(1-乙酰-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙烯酰甘氨酸]

酰]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基-4-哌啶子基喹啉及其二盐酸盐

(23) 8-[2,6-二氯-3-[N-[(E)-3-(6-乙氧羰基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸酰]-N-甲氧基]苄氧基]-2-甲基-4-哌啶子基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.43 (1H, t, J=7.5Hz), 1.59-1.74 (2H, overlapped with H₂O), 1.78-1.90 (4H, m), 2.65 (3H, br s), 3.09-3.22 (4H, m), 3.27 (3H, s), 3.74 (1H, br d, J=17Hz), 3.97 (1H, br d, J=17Hz), 4.48 (2H, q, J=7.5Hz), 5.60 (1H, s), 6.64-6.75 (2H, m), 6.89 (1H, br s), 7.16-7.40 (3H, m), 7.47 (1H, br d, J=8Hz), 7.52-7.67 (2H, m), 7.90 (1H, br d, J=8Hz), 8.08 (1H, br d, J=8Hz), 8.70 (1H, br s)

(24) 8-[3-[N-[(E)-3-[6-(乙酰氧基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸酰]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基-4-哌啶子基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.10-1.26 (2H, m), 1.82 (4H, br), 2.19 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.15 (4H, br), 3.24 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=7, 15Hz), 3.94 (1H, dd, J=7, 15Hz), 5.60 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=15Hz), 6.72 (1H, s), 6.83 (1H, br), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.27-7.39 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=8Hz), 7.52 (1H, d, J=15Hz), 7.63 (1H, d, J=8Hz), 7.80 (1H, dd, J=4, 8Hz), 8.17 (1H, d, J=8Hz), 8.26 (1H, br), 8.32 (1H, s)

(25) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸酰]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基-4-哌啶子基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.55-1.72 (2H, m), 1.77-1.88 (4H, m), 2.64 (3H, s), 3.07-3.18 (4H, m), 3.24 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.93 (1H, dd, J=4, 18Hz),

4.66 (2H, s), 5.57 (1H, d, J=10Hz), 5.63 (1H, d, J=10Hz), 6.29 (1H, d, J=15Hz), 6.47 (1H, d, J=8Hz), 6.59 (1H, t-like), 6.73 (1H, s), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.23-7.37 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.64 (1H, d, J=8Hz), 8.16 (1H, d, J=2Hz)

(26) 8-[2,6-二氯-3-[N-[4-(二甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲基]苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.69 (3H, s), 2.99 (3H, br s), 3.11 (3H, br s), 3.17-3.24 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.67 (1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.90-4.01 (5H, m), 5.60 (1H, d, J=10Hz), 5.65 (1H, d, J=10Hz), 6.50 (1H, d, J=15Hz), 6.69 (1H, br s), 6.78 (1H, s), 7.19-7.53 (8H, m), 7.58 (1H, d, J=15Hz), 7.68 (1H, br d, J=8Hz)

其二盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.91 (3H, s), 2.97-3.14 (6H, m), 3.29 (3H, s), 3.72-3.81 (4H, m), 3.88 (1H, br d, J=17Hz), 3.96-4.05 (5H, m), 5.53 (1H, d, J=10Hz), 5.64 (1H, d, J=10Hz), 6.65 (1H, d, J=15Hz), 7.06 (1H, br s), 7.37 (2H, d, J=8Hz), 7.42-7.68 (8H, m)

(27) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-[N-(2-吡啶基甲基)氨基甲酰基]肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.68 (3H, s), 3.22 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.64-3.77 (2H, m), 3.95 (4H, m), 4.74 (2H, d, J=7Hz), 5.60 (2H, m), 6.54 (1H, d, J=15Hz), 6.78 (1H, s), 7.00 (1H, br), 7.20-7.25 (2H, m), 7.29-7.42 (3H, m), 7.45-7.73 (7H, m), 7.76-7.90 (2H, m)

其三盐酸盐

NMR (CD_3OD , δ) : 2.74 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.78-3.87 (6H, m), 3.95 (4H, m), 4.90 (2H, s), 5.65 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.73 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.66-7.79 (8H, m), 7.93-8.05 (4H, m), 8.09 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.60 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(28) 8-[2,6-二氯-3-[N-[3-甲氧基-4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.67 (3H, br s), 3.00 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.16-3.22 (4H, m), 3.27 (3H, s), 3.69 (1H, br dd, $J=17, 4\text{Hz}$), 3.89-4.01 (7H, m), 5.59 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.64 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.72 (1H, br s), 6.78 (1H, s), 7.21 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.37 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.66 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.79 (1H, br d, $J=5\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

其二盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 2.90 (3H, br s), 2.99 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.73-3.81 (4H, m), 3.87 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.97-4.07 (7H, m), 4.15 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.52 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.62 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.00-7.09 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.37-7.68 (6H, m), 7.98 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

(29) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(异烟酰氨基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.52 (3H, br s), 3.13-3.25 (7H, m),
3.60 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.85 (1H, dd, J=17, 5Hz),
3.93-4.02 (4H, m), 5.56 (2H, s), 6.40 (1H, d,
J=15Hz), 6.63 (1H, br s), 6.72 (1H, s), 7.17-7.34
(3H, m), 7.38-7.47 (3H, m), 7.50 (1H, d, J=15Hz),
7.63-7.77 (5H, m), 8.66 (2H, br d, J=8Hz), 9.11
(1H, br s)

其三盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.83 (3H, br s), 3.28 (3H, s),
3.70-3.87 (5H, m), 3.92-4.03 (4H, m), 4.16 (1H, br
d, J=17Hz), 5.48 (1H, br d, J=10Hz), 5.67 (1H, br
d, J=10Hz), 6.54 (1H, br s), 7.07 (1H, br s), 7.24-
7.68 (8H, m), 7.89-7.99 (2H, m), 8.71-8.93 (4H, m)

(30) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.18 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=7Hz),
2.67 (3H, s), 3.22 (4H, br), 3.26 (3H, s), 3.60-
3.73 (2H, m), 3.87 (2H, m), 3.96 (4H, m), 5.60 (2H,
m), 6.40 (1H, d, J=15Hz), 6.76 (2H, br), 7.19 (1H,
d, J=8Hz), 7.29-7.38 (2H, m), 7.46-7.50 (4H, m),
7.59-7.68 (3H, m)

其二盐酸盐

NMR (CD₃OD, δ) : 2.19 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=7Hz),
2.74 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.79 (4H, m), 3.88-3.98
(8H, m), 5.63 (1H, d, J=8Hz), 5.72 (1H, d, J=8Hz),

6.60 (1H, d, J=15Hz), 7.12 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=15Hz), 7.54 (2H, d, J=8Hz), 7.60-7.78 (7H, m)

(31) 8-[3-[N-[(E)-3-(1-乙酰-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉及其二盐酸盐

(32) 8-[2,6-二氯-3-[N-[(E)-3-(6-乙氧羰基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.45 (1H, t, J=7.5Hz), 2.66 (3H, s), 3.17-3.25 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.73 (1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.90-4.02 (5H, m), 4.50 (2H, q, J=7.5Hz), 5.60 (1H, d, J=10Hz), 5.66 (1H, d, J=10Hz), 6.67 (1H, d, J=15Hz), 6.78 (1H, s), 6.83 (1H, br s), 7.20-7.28 (1H, 与 CDCl₃ 重叠), 7.31 (1H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, t, J=8Hz), 7.60 (1H, d, J=15Hz), 7.68 (1H, br d, J=8Hz), 7.91 (1H, br d, J=8Hz), 8.11 (1H, br d, J=8Hz), 8.73 (1H, br s)

(33) 8-[3-[N-[(E)-3-[6-(乙酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.21 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.15-3.23 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.70 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.88-4.01 (5H, m), 5.58 (1H, d, J=10Hz), 5.63 (1H, d, J=10Hz), 6.47 (1H, d, J=15Hz), 6.39-6.79 (2H, m), 7.19-7.28 (1H, 与 CDCl₃ 重叠), 7.30 (1H, d, J=8Hz), 7.37 (1H, t, J=8Hz), 7.47 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, d, J=15Hz), 7.65 (1H, d, J=8Hz), 7.80 (1H, br d, J=8Hz), 8.09 (1H, br s), 8.19 (1H, br d, J=8Hz), 8.33 (1H, br s)

(34) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.67 (3H, s), 3.19 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.73 (2H, m), 3.98 (4H, m), 4.71 (2H, br), 5.61 (2H, m), 6.29 (1H, d, J=15Hz), 6.47 (1H, d, J=8Hz), 6.60 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.21 (1H, m), 7.28-7.39 (2H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, d, J=8Hz), 8.18 (1H, s)

(35) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-[(E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基]肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.73 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.67 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.96 (1H, d, J=14, 5Hz), 5.64 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=15Hz), 6.67 (1H, br s), 7.04 (1H, d, J=16Hz), 7.23-7.61 (14H, m), 8.02 (1H, d, J=8Hz), 8.59 (2H, d, J=7Hz)

其二盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 3.23 (3H, br s), 3.31 (3H, s), 3.91 (1H, d, J=17Hz), 4.09 (1H, d, J=17Hz), 5.62 (1H, d, J=10Hz), 5.70 (1H, d, J=10Hz), 6.68 (1H, br d, J=15Hz), 7.14 (1H, br d, J=15Hz), 7.43 (1H, br d, J=15Hz), 7.50-7.64 (8H, m), 7.77 (1H, d, J=8Hz), 7.82-7.98 (4H, m), 8.64-8.73 (2H, m), 8.82 (1H, br d, J=8Hz)

(36) 8-[2,6-二氯-3-[N-[3-甲氧基-4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.72 (3H, s), 3.01 (3H, d, J=5Hz), 3.28 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.89-4.02

(4H, m), 5.60-5.70 (2H, m), 6.55 (1H, d, J=16Hz),
6.70 (1H, t-like), 7.04 (1H, 似 s), 7.18-7.36
(5H, m), 7.38-7.60 (3H, m), 7.78 (1H,
似 q), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, d, J=8Hz)

其盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.79 (3H, d, J=5Hz), 2.92 (3H, s),
3.16 (3H, s), 3.60 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.83-3.96
(4H, m), 5.58-5.71 (2H, m), 6.93 (1H, d, J=16Hz),
7.23 (1H, d, J=8Hz), 7.30-7.46 (2H, m), 7.73-8.01
(7H, m), 8.16 (1H, 似 q), 8.32 (1H, 似 t),
8.94-9.06 (1H, 宽峰)

(37) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-基)肉桂 酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 160.5-172°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.73 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.64 (1H,
dd, J=17.5, 4.0Hz), 3.94 (1H, dd, J=17.5, 5.5Hz),
5.63 (1H, d, J=11.5Hz), 5.68 (1H, d, J=11.5Hz),
6.23 (1H, t, J=7.5Hz), 6.50 (1H, d, J=16.0Hz), 6.66
(1H, d, J=7.5Hz), 6.67 (1H, m), 7.22-7.34 (4H, m),
7.36-7.52 (6H, m), 7.60 (1H, d, J=16.0Hz), 7.61
(2H, d, J=8.5Hz), 8.01 (1H, d, J=7.5Hz)

(38) 8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-[(E)-2-(吡啶-4-基)乙 烯基]吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.73 (3H,
s), 3.27 (3H, s), 3.66 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.90
(1H, dd, J=4, 18Hz), 5.37 (2H, s), 6.56 (1H, d,
J=16Hz), 6.75 (1H, 似 t), 7.09 (1H, d, J=8Hz),

7.19 (1H, d, J=8Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 7.33-7.48 (6H, m), 7.53-7.67 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, d, J=8Hz), 8.62 (2H, d, J=5Hz), 8.74 (1H, 似 s)

其三 盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.30 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J=4, 16Hz), 3.74 (1H, dd, J=4, 16Hz), 5.44 (2H, s), 7.01 (1H, d, J=16Hz), 7.30 (1H, d, J=8Hz), 7.38 (1H, d, J=8Hz), 7.47 (1H, d, J=16Hz), 7.70-7.95 (6H, m), 8.02 (1H, d, J=8Hz), 8.11 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.23-8.29 (2H, m), 8.35 (1H, 似 t), 8.76-8.91 (4H, m)

(39) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二甲基苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.62 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.87 (1H, dd, J=4, 18Hz), 4.68 (2H, br s), 5.35 (2H, s), 6.30 (1H, d, J=16Hz), 6.49 (1H, d, J=8Hz), 6.60 (1H, 似 t), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.17 (1H, d, J=8Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.60 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.17 (1H, d, J=2Hz)

(40) 8-[2,6-二甲基-3-[N-[(E)-3-(6-乙氧羰基吡啶-3-基)丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.45 (3H, t, J=7.5Hz), 2.38 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.64 (1H,

dd, J=4, 18Hz), 3.90 (1H, dd, J=4, 18Hz), 4.49 (2H, q, J=7.5Hz), 5.36 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=16Hz), 6.78 (1H, t-like), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.23-7.33 (2H, m), 7.39-7.49 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=16Hz), 7.92 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (1H, d, J=8Hz), 8.84 (1H, d, J=2Hz)

(41) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(4-吡啶基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-哌啶子基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.65-1.76 (2H, m), 1.79-1.90 (4H, m), 2.54 (3H, br s), 3.18 (3H, s), 3.20-3.30 (4H, m), 3.64 (1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.91 (1H, br d, J=17Hz), 5.52 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=15Hz), 6.71 (1H, s), 7.21-7.45 (7H, m), 7.64 (1H, br d, J=8Hz), 7.75 (2H, br d, J=7Hz), 7.90 (2H, d, J=8Hz), 8.45 (2H, d, J=7Hz), 9.59 (1H, br s)

其三盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.78-2.04 (6H, m), 2.78 (3H, br s), 3.29 (3H, s), 3.62-4.00 (5H, m), 4.21 (1H, br s), 5.49 (1H, d, J=10Hz), 5.66 (1H, d, J=10Hz), 6.60 (1H, br s), 6.87 (1H, br s), 7.22-7.70 (8H, m), 8.06-8.20 (2H, m), 8.41-8.55 (2H, m), 8.60-8.77 (2H, m)

(42) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(4-吡啶基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.55 (3H, s), 3.17-3.24 (7H, m), 3.62 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.85 (1H, dd, J=17, 5Hz),

3.95-4.01 (4H, m), 5.57 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=15Hz), 6.70-6.76 (2H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 7.33-7.56 (5H, m), 7.61-7.71 (3H, m), 7.89 (2H, d, J=8Hz), 8.49 (2H, d, J=7Hz), 8.99 (1H, br s)

其三 盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.87 (3H, br s), 3.29 (3H, s), 3.68-4.25 (10H, m), 5.50 (1H, br d, J=10Hz), 5.69 (1H, br d, J=10Hz), 6.61 (1H, br s), 7.07 (1H, br s), 7.28-7.74 (8H, m), 8.01-8.16 (2H, m), 8.45-8.70 (4H, m)

实施例 69

按照与实施例 3 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-羧基吡啶-3-基) 丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-4-二甲氧基-2-甲基喹啉

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.20-3.42 (6H, overlapped with H₂O), 3.58 (1H, br dd, J=17, 4Hz), 3.90 (1H, br dd, J=17, 5Hz), 5.51 (1H, d, J=10Hz), 5.58 (1H, d, J=10Hz), 6.90 (1H, br s), 7.01 (1H, d, J=15Hz), 7.44-7.93 (6H, m), 8.07 (1H, d, J=8Hz), 8.14 (1H, br d, J=8Hz), 8.45 (1H, br t, J=5Hz), 8.88 (1H, br s)

(2) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-羧基吡啶-3-基) 丙烯酰甘氨酸]-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基-4-哌啶子基喹啉

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.59-1.83 (6H, m), 2.55 (3H, br s), 3.00-3.60 (8H, overlapped with H₂O), 3.86 (1H, br d, J=17, 4Hz), 5.50 (2H, br s), 6.87-7.08 (2H, m), 7.30-7.67 (4H, m), 7.79 (2H, s), 8.03-8.51 (4H, m), 8.59 (0.5H, br s), 8.89 (0.5H, br s)

(3) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-羧基吡啶-3-基) 丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.67 (3H, br s), 3.25 (3H, s), 3.30-3.45 (4H, m), 3.77 (1H, br d, J=17Hz), 3.92-4.11 (5H, m), 5.45-5.62 (2H, m), 6.64-7.00 (2H, m), 7.24-7.68 (6H, m), 7.90 (1H, br d, J=8Hz), 8.04 (1H, br s), 8.70 (1H, br s)

(4) 8-[3-[N-[(E)-3-(6-羧基吡啶-3-基) 丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二甲基苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.33 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J=5, 16Hz), 3.71 (1H, dd, J=5, 16Hz), 5.25-5.37 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=16Hz), 7.25 (1H, d, J=8Hz), 7.37 (1H, d, J=8Hz), 7.37-7.57 (5H, m), 8.00 (1H, d, J=8Hz), 8.08 (1H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, d, J=8Hz), 8.33 (1H, 似 t), 8.78 (1H, 似 s)

实施例 70

按照与实施例 7 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(甲基氨基甲酰基) 吡啶-3-基] 丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-二甲氨基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.62 (3H, s), 2.98 (6H, s), 3.04 (3H, d, J=7Hz), 3.26 (3H, s), 3.74 (1H, dd, J=7, 15Hz), 3.95 (1H, dd, J=7, 15Hz), 5.58 (2H, m), 6.59-6.68 (2H, m), 6.94 (1H, br), 7.19 (1H, d, J=8Hz), 7.28-7.36 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=8Hz), 7.58 (1H, d, J=15Hz), 7.70 (1H, d, J=8Hz), 7.84-8.01 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=10Hz), 8.56 (1H, s)

其三盐酸盐

NMR (CDCl_3 - CD_3OD , δ) : 2.74 (3H, s), 3.07 (3H, s),
3.28 (3H, br), 3.51 (6H, s), 3.87 (1H, d, $J=15\text{Hz}$),
4.30 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.65
(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.77 (1H, br), 6.98 (1H, d,
 $J=15\text{Hz}$), 7.37-7.47 (2H, m), 7.51-7.64 (3H, m), 7.81
(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.49 (1H, br), 8.64 (1H, br), 9.23
(1H, br)

(2) 8-[2,6-二氯-3-[N-[(E)-3-[6-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙 烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.66 (3H, br s), 3.03 (6H, br s),
3.13 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.75 (1H, br d,
 $J=18\text{Hz}$), 3.98 (1H, br d, $J=18\text{Hz}$), 5.54-5.65 (2H,
m), 6.58-6.71 (2H, m), 7.15-7.41 (4H, m), 7.48 (1H,
d, $J=8\text{Hz}$), 7.51-7.64 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.89 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.64 (1H, s)

其三盐酸盐

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.63 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.01
(3H, s), 3.14 (3H, s), 3.42 (6H, s), 3.59 (1H, dd,
 $J=4, 16\text{Hz}$), 3.92 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 5.53 (1H, d,
 $J=10\text{Hz}$), 5.60 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.90-7.00 (2H, m),
7.45 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.53-7.65 (2H, m), 7.72-7.89
(3H, m), 7.95 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
8.43 (1H, 似 t), 8.75 (1H, s)

(3) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-吡啶基甲基氨基甲酰基)

吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.65 (3H, br s), 3.00 (6H, br s),
3.26 (3H, s), 3.73 (1H, br d, J=17Hz), 3.97 (1H, br
d, J=17Hz), 4.79 (2H, d, J=5Hz), 5.60 (2H, br s),
6.67 (1H, br s), 6.85 (1H, broad), 7.17-7.36 (5H,
m), 7.46 (1H, d, J=8Hz), 7.59 (1H, d, J=15Hz),
7.62-7.72 (3H, m), 7.90 (1H, br d, J=8Hz), 8.15
(1H, m), 8.57-8.65 (2H, m), 8.88 (1H, m)

其四盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.62-2.88 (3H, overlapped with
H₂O), 3.27 (3H, s), 3.50 (6H, s), 3.87 (1H, d,
J=17Hz), 4.25 (1H, d, J=17Hz), 5.12 (2H, br s),
5.46 (1H, d, J=10Hz), 5.62 (1H, d, J=10Hz), 6.74
(1H, br s), 6.95 (1H, br d, J=15Hz), 7.37-7.65 (5H,
m), 7.81 (1H, br d, J=8Hz), 7.89 (1H, br t, J=7Hz),
8.11 (1H, br d, J=8Hz), 8.27 (1H, m), 8.34 (1H, m),
8.44 (1H, br t, J=8Hz), 8.78 (1H, br d, J=5Hz),
8.92 (1H, m)

(4) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-[N-(4-吡啶基)氨基甲酰基]
吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-二甲氨基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.63 (3H, s), 3.00 (6H, s), 3.28 (3H,
s), 3.79 (1H, dd, J=7, 15Hz), 3.99 (1H, dd, J=7,
15Hz), 5.60 (2H, m), 6.68 (1H, s), 6.73 (1H, d,
J=15Hz), 7.19-7.28 (3H, m), 7.31-7.42 (2H, m), 7.48
(1H, d, J=8Hz), 7.62 (1H, d, J=15Hz), 7.66-7.75
(3H, m), 7.95 (1H, dd, J=4, 8Hz), 8.17 (1H, d,
J=8Hz), 8.57 (2H, d, J=8Hz), 8.62 (1H, s)

其四盐酸盐

NMR (CD₃OD, δ) : 2.68 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.49 (6H, s), 3.82 (1H, d, J=15Hz), 4.02 (1H, d, J=15Hz), 5.65 (1H, d, J=8Hz), 5.71 (1H, d, J=8Hz), 6.87 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=15Hz), 7.54-7.71 (6H, m), 7.97 (1H, d, J=8Hz), 8.28 (2H, m), 8.53 (2H, d, J=8Hz), 8.70 (2H, d, J=8Hz), 8.91 (1H, s)

(5) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-吡啶基甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-哌啶子基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.59-1.74 (2H, 与 H₂O 重叠), 1.79-1.89 (4H, m), 2.63 (3H, br s), 3.09-3.20 (4H, m), 3.26 (3H, s), 3.73 (1H, br d, J=17Hz), 3.95 (1H, br d, J=17Hz), 4.79 (2H, d, J=5Hz), 5.60 (2H, s), 6.63 (1H, br d, J=15Hz), 6.72 (1H, br s), 6.85 (1H, br s), 7.17-7.39 (5H, m), 7.48 (1H, d, J=8Hz), 7.56-7.71 (3H, m), 7.91 (1H, br d, J=8Hz), 8.16 (1H, br d, J=8Hz), 8.61 (1H, d, J=5Hz), 8.65 (1H, br s), 8.89 (1H, br t, J=5Hz)

其四盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1.81-1.98 (6H, m), 2.80 (3H, br s), 3.27 (3H, s), 3.69-3.79 (4H, m), 3.89 (1H, br d, J=17Hz), 4.40 (1H, br d, J=17Hz), 5.16 (2H, br s), 5.48 (1H, br d, J=10Hz), 5.63 (1H, br d, J=10Hz), 6.89 (1H, br s), 7.04 (1H, br d, J=15Hz), 7.33-7.70 (6H, m), 7.89 (1H, br s), 8.15 (1H, br s), 8.39-8.50 (2H, m), 8.53 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 9.04 (1H, br s)

(6) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-吡啶基甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉及其四盐酸盐

(7) 8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.05 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.27 (3H, s), 3.64 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 3.90 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 5.36 (2H, s), 6.61 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.77 (1H, t-like), 7.07 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22-7.33 (2H, m), 7.40-7.49 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.90-8.00 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

其二盐酸盐

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.29 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.82 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 2.92 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.55 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=4, 16\text{Hz}$), 5.41-5.54 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.81-8.00 (4H, m), 8.05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.15 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.35 (1H, 似 t), 8.74-8.84 (2H, m), 8.98 (1H, 宽峰)

(8) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-哌啶子基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 1.69 (2H, br s), 1.84 (4H, br s),
 2.63 (3H, s), 3.05 (3H, d, J=5Hz), 3.18 (4H, br s),
 3.26 (3H, s), 3.72 (1H, dd, J=17, 4Hz), 3.96 (1H,
 dd, J=17, 4Hz), 5.59 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=16Hz),
 6.72 (1H, s), 7.00-7.70 (7H), 7.83-8.21 (3H), 8.58
 (1H, s)

其三盐酸盐

NMR (CD₃OD, δ) : 1.87 (6H, br s), 2.71 (3H, s), 2.98
 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.78 (4H, br s), 3.82 (1H,
 d, J=17Hz), 4.02 (1H, d, J=17Hz), 5.64 (1H, d,
 J=11Hz), 5.72 (1H, d, J=11Hz), 6.82-8.30 (10H),
 8.79 (1H, br s)

(9) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.67 (3H, s), 3.04 (3H, d, J=5Hz),
 3.18-3.24 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.70 (1H, br dd,
 J=17, 4Hz), 3.90-4.01 (5H, m), 5.60 (1H, d,
 J=10Hz), 5.67 (1H, d, J=10Hz), 6.62 (1H, br d,
 J=15Hz), 6.78 (2H, s), 7.22 (1H, br d, J=8Hz), 7.30
 (1H, d, J=8Hz), 7.38 (1H, t, J=8Hz), 7.49 (1H, d,
 J=8Hz), 7.60 (1H, d, J=15Hz), 7.67 (1H, br d,
 J=8Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=8Hz),
 8.61 (1H, br s)

其三盐酸盐

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.86 (3H, br s), 3.07 (3H, s),
 3.29 (3H, s), 3.73-3.90 (5H, m), 3.98-4.06 (4H, m),
 4.48 (1H, br d, J=17Hz), 5.44 (1H, d, J=10Hz), 5.63
 (1H, d, J=10Hz), 6.99-7.09 (2H, m), 7.30-7.69 (6H,
 m), 8.68-8.80 (2H, m), 9.44 (1H, br s)

实施例 71

按照与实施例 5 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(4-吡啶基乙酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.66 (3H, s), 3.02 (6H, s), 3.26 (3H, s), 3.63-3.79 (3H, m), 3.96 (1H, br d, J=18Hz), 6.55-6.67 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=16Hz), 6.68 (1H, s), 7.16-7.40 (6H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, d, J=8Hz), 8.10-8.21 (2H, m), 8.32 (1H, s-like), 8.62 (2H, d, J=6Hz)

(2) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-甲基烟酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.64 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.99 (6H, s), 3.27 (3H, s), 3.64-3.77 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.56-5.67 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=16Hz), 6.69 (1H, s), 6.76 (1H, br peak), 7.15-7.38 (4H, m), 7.45-7.48 (2H, m), 7.66-7.74 (1H, m), 7.83 (1H, d, J=8Hz), 7.80 (1H, d, J=8Hz), 8.30-8.40 (3H, m), 8.64 (1H, d, J=6Hz)

(3) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(异烟酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.66 (3H, s), 3.04 (6H, s), 3.27 (3H, s), 3.76 (1H, br d, J=18Hz), 3.98 (1H, br d, J=18Hz), 5.60 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=16Hz), 6.69 (1H, s), 7.17-7.42 (4H, m), 7.48 (1H, d, J=8Hz),

7.54 (1H, d, J=16Hz), 7.71 (1H, d, J=8Hz), 7.78 (2H, d, J=6Hz), 7.90 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.33 (1H, d, J=8Hz), 8.41 (1H, d, J=2Hz), 8.76 (1H, s), 8.84 (2H, d, J=6Hz)

(4) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(4-吡啶基乙酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-哌啶子基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.61-2.90 (6H, m), 2.68 (3H, br s), 3.20 (4H, br peak), 3.25 (3H, s), 3.65-3.80 (3H, m), 3.98 (1H, br d, J=18Hz), 5.59 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=16Hz), 6.72 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=8Hz), 7.25-7.41 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=8Hz), 7.49 (1H, d, J=16Hz), 7.63 (1H, d, J=8Hz), 7.81 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.08-8.19 (1H, m), 8.23-8.33 (2H, m), 8.61 (2H, d, J=6Hz)

(5) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(4-吡啶基乙酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.67 (3H, s), 3.22 (4H, br), 3.27 (3H, s), 3.66-3.76 (4H, m), 3.98 (4H, m), 5.68 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=15Hz), 6.78 (1H, s), 6.94 (1H, br), 7.22 (1H, d, J=8Hz), 7.28-7.50 (6H, m), 7.66 (1H, d, J=8Hz), 7.79 (1H, dd, J=4, 8Hz), 8.16 (1H, d, J=8Hz), 8.30 (1H, br), 8.60 (2H, d, J=7Hz), 8.68 (1H, s)

实施例 72

按照与实施例 19 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[N'-[3-[N-(4-吡啶基)氨基甲酰基]苯基]脲基乙酰]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-二甲氨基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.50 (3H, s), 3.01 (6H, s), 3.19 (3H, s), 3.92 (2H, m), 5.40 (2H, m), 6.32 (1H, br), 6.65 (1H, s), 7.03 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.28-7.42 (4H, m), 7.64 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8Hz), 7.78 (2H, m), 8.40-8.52 (2H, m), 8.69 (1H, br), 9.47 (1H, br)

其三盐酸盐

NMR (CD₃OD, δ) : 2.41 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.27 (6H, s), 3.42-3.70 (2H, m), 5.40 (1H, d, J=15Hz), 5.52 (1H, d, J=15Hz), 6.62 (1H, s), 7.18-7.48 (9H, m), 7.72 (1H, d, J=8Hz), 7.86 (1H, m), 8.10-8.20 (3H, m), 8.44 (2H, m)

(2) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[N'-(3-硝基苯基)脲基乙酰]氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.44 (3H, s), 3.06 (6H, s), 3.23 (3H, s), 3.77 (1H, dd, J=3, 18Hz), 4.70 (1H, dd, J=10, 18Hz), 5.32 (1H, d, J=10Hz), 5.44-5.53 (1H, m), 5.56 (1H, d, J=10Hz), 7.68 (1H, s), 7.10-7.21 (2H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.29-7.48 (3H, m), 7.63-7.74 (2H, m), 8.20 (1H, s), 9.90 (1H, s)

(3) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[N'-[3-[(E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基]苯基]脲基乙酰]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-二甲氨基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.48 (3H, s), 3.04 (6H, s), 3.22 (3H, s), 3.65-3.87 (2H, m), 5.41 (1H, d, J=8Hz), 5.61 (1H, d, J=8Hz), 5.63 (1H, br), 6.68-6.80 (2H, m), 7.00-7.22 (7H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 7.45 (1H, t, J=8Hz), 7.57 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8Hz), 8.52 (2H, d, J=7Hz), 8.86 (1H, br)

其三盐酸盐

NMR (CD_3OD , δ) : 2.57 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.46 (6H, s), 3.70 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 3.90 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.63 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.76 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.75 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.58 (1H, m), 7.66-7.99 (6H, m), 8.12 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.68 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

(4) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[N'-[3-[N-(4-吡啶基)氨基甲酰基]苯基]脲基乙酰]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-哌啶子基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.65-1.90 (6H, m), 2.54 (3H, s), 3.11-3.29 (7H, m), 4.00 (2H, br s), 5.49 (2H, br s), 6.32 (1H, br s), 6.70 (1H, br s), 7.06 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.19 (2H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.23-7.48 (5H, m), 7.63 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.75 (2H, br d, $J=6\text{Hz}$), 8.49 (2H, br d, $J=6\text{Hz}$), 8.88 (1H, br s), 9.35 (1H, br s)

其三盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 1.81-1.94 (6H, m), 2.57 (3H, br s), 3.24 (3H, s), 3.67-3.77 (4H, m), 3.82 (1H, br d, $J=17\text{Hz}$), 4.19 (1H, br d, $J=17\text{Hz}$), 5.48 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.67 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.73 (1H, br s), 7.18 (1H, br t, $J=8\text{Hz}$), 7.39-7.65 (7H, m), 7.92 (1H, br s), 8.45-8.54 (4H, m)

(5) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[N'-[3-[N-(4-吡啶基)氨基甲酰基]苯基]脲基乙酰]氨基]苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.59 (3H, s), 3.17-3.26 (7H, m),
3.91-4.01 (4H, m), 5.41 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.49 (1H,
d, $J=10\text{Hz}$), 6.45 (1H, br s), 6.76 (1H, s), 7.00-
7.10 (2H, m), 7.19 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.22-7.48
(5H, m), 7.68 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.82 (2H, br d,
 $J=7\text{Hz}$), 8.51 (2H, br d, $J=7\text{Hz}$), 8.58 (1H, br s),
9.51 (1H, br s)

其三盐酸盐

NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ) : 2.66 (3H, s), 3.25 (3H, s),
3.68-4.07 (9H, m), 4.19 (1H, br s), 5.49 (1H, d,
 $J=7.5\text{Hz}$), 5.69 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.92 (1H, br s),
7.16 (1H, br s), 7.41-7.70 (7H, m), 7.91 (1H, br
s), 8.40-8.59 (4H, m)

(6) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[N'-[4-[N-(4-吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯基]脲基乙酰]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.56 (3H, s), 3.17 (3H, br), 3.49-
3.82 (2H, m), 4.54 (2H, br), 5.47 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
5.57 (1H, m), 7.15 (2H, br), 7.23-7.33 (5H, m),
7.46 (2H, br), 7.60 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.08 (1H, m),
8.46 (2H, br), 8.93 (1H, br)

其二盐酸盐

NMR (CD_3OD , δ) : 3.00 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.80
(2H, m), 4.84 (2H, br), 5.70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.84
(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.73 (2H, d,
 $J=4\text{Hz}$), 7.84 (2H, m), 7.91 (4H, m), 8.04 (2H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 8.78 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.03 (1H, m)

(7) 8-[2,6-二氯-3-[N-[N'-[3-(甲磺酰氨基羰基)苯基]脲基乙酰]-N-

甲氨基] 苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 239-242°C

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.64 (3H, s), 3.22 (3H, s),
3.28 (3H, s), 3.79 (1H, br d, J=17Hz), 3.90 (1H, br
d, J=17Hz), 5.52 (1H, d, J=10Hz), 5.60 (1H, d,
J=10Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.22-7.60 (7H, m), 7.81
(1H, br s), 8.09 (1H, d, J=8Hz)

(8) 8-[2,6-二氯-3-[N-[N'-[3-(4-甲基苯磺酰氨基羰基) 苯基] 脲基乙 酰]-N-甲氨基] 苄氧基]-2-甲基喹啉

mp : 235-240°C

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.37 (3H, s), 2.61 (3H, s),
3.21 (3H, s), 3.80 (1H, br d, J=17Hz), 3.90 (1H, br
d, J=17Hz), 5.51 (1H, d, J=10Hz), 5.69 (1H, d,
J=10Hz), 6.99-7.13 (2H, m), 7.18-7.49 (9H, m), 7.70
(1H, br s), 7.97 (2H, d, J=8Hz), 8.05 (1H, d,
J=8Hz)

(9) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[N'-[3-[(E)-2-(吡啶-4-基) 乙烯基] 苯 基] 脲基乙酰] 氨基] 苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.62 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.63-3.88
(2H, m), 5.49 (1H, d, J=8Hz), 5.63 (1H, d, J=8Hz),
5.67 (1H, br), 6.78-6.88 (2H, m), 7.03-7.25 (7H,
m), 7.33 (2H, m), 7.48 (1H, m), 7.59 (1H, br), 8.02
(1H, br), 8.08 (1H, d, J=8Hz), 8.41 (1H, br), 8.51
(2H, d, J=7Hz)

其二盐酸盐

NMR (CD₃OD, δ) : 2.93 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.77 (1H,
d, J=15Hz), 3.89 (1H, d, J=15Hz), 5.65 (1H, m),

5.72 (1H, d, J=8Hz), 5.84 (1H, d, J=8Hz), 7.29-7.40
(3H, m), 7.59-8.00 (9H, m), 8.13 (2H, d, J=8Hz),
8.69 (2H, d, J=8Hz), 9.00 (2H, m)

(10) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[N'-[3-[(Z)-2-(吡啶-4-基) 乙烯基]
苯基]脲基乙酰]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.61 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.76 (1H,
dd, J=4, 16Hz), 4.01 (1H, dd, J=5, 16Hz), 5.47 (1H,
d, J=10Hz), 5.60 (1H, d, J=10Hz), 5.73 (1H,
似 t), 6.35 (1H, d, J=11Hz), 6.64 (1H, d, J=11Hz),
6.74 (1H, d, J=8Hz), 6.94-7.19 (5H, m), 7.19-7.37
(4H, m), 7.37-7.51 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=8Hz),
8.23-8.58 (3H, m)

(11) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[N'-[3-[2-(吡啶-4-基) 乙基] 苯基]脲
基乙酰]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.61 (3H, s), 2.66-2.80 (4H, m), 3.22
(3H, s), 3.80 (1H, dd, J=4, 17Hz), 4.23 (1H, dd,
J=5, 17Hz), 5.47 (1H, d, J=10Hz), 5.53 (1H,
似 t), 5.63 (1H, d, J=10Hz), 6.71 (1H, d, J=8Hz),
6.90-7.13 (4H, m), 7.19 (1H, s-like), 7.21-7.35
(4H, m), 7.42-7.50 (2H, m), 8.02 (1H, 似 s), 8.08
(1H, d, J=8Hz), 8.43 (2H, d, J=6Hz)

其二盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.82-2.97 (5H, m), 3.06-3.21 (5H,
m), 3.40-3.90 (2H, m, (与 H₂O 重叠)), 5.61 (2H,
s), 6.48 (1H, br s), 6.77 (1H, d, J=8Hz), 7.11 (1H,
t, J=8Hz), 7.16-7.31 (2H, m), 7.67-7.88 (6H, m),
7.93 (2H, d, J=6Hz), 8.75-8.89 (3H, m), 8.96 (1H,
s)

实施例 73

(1) 按照与制备 6 类似的方法, 由 8-叔丁氧羰基氨基-2-甲基喹啉与 2, 6-二氯-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰) 氨基] 苄基溴得到 8-[N-叔丁氧羰基-N-[2, 6-二氯-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰亚氨基乙酰) 氨基] 苄基] 氨基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl_3 - CD_3OD , δ) : 1.24, 1.66 (9H, s), 2.72, 2.78 (3H, s), 2.96, 3.04 (3H, s), 3.16-3.22, 3.56-3.66 (2H, m), 5.18-5.38, 5.50-5.69 (2H, m), 6.83-8.08 (11H, m)

(2) 按照与制备 11 类似的方法, 得到 8-[N-[3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-2, 6-二氯苄基]-N-叔丁氧羰基氨基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.20, 1.63 (3H, s), 2.14-2.20, 2.59-2.88 (2H, m), 2.19, 2.23 (3H, s), 5.07-5.22, 5.54-5.70 (2H, m), 6.83-7.88, 7.66, 8.00 (7H, m)

(3) 按照与实施例 1 类似的方法得到 8-[N-叔丁氧羰基-N-[2, 6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基) 肉桂酰甘氨酸] 氨基] 苄基] 氨基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.24, 1.60 (9H, s), 2.74 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.08 (3H, s), 2.84, 2.90, 3.80, 3.86 (2H, m), 5.00-5.16, 5.62-5.72 (2H, m), 6.16 (1H, br), 6.48 (1H, m), 6.56 (1H, m), 6.60-6.98 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.50-7.66 (4H, m), 7.75 (2H, m), 7.96 (1H, m)

(4) 在冰冷却下, 向 8-[N-叔丁氧羰基-N-[2, 6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基) 肉桂酰甘氨酸] 氨基] 苄基] 氨基]-2-甲基喹啉 (32.3 毫

克)在乙酸乙酯(0.5毫升)中的溶液中加入4N氯化氢在乙酸乙酯(0.5毫升)中的溶液,并在同样的温度下搅拌该混合物30分钟,在室温搅拌2小时。将该混合物真空浓缩,得到8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉二盐酸盐(22.0毫克),为非晶形粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 3.00 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.84-4.06 (2H, m), 4.71-4.85 (2H, m), 6.25 (1H, m), 6.55 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=8Hz), 7.27-7.31 (2H, m), 7.42-7.58 (4H, m), 7.64-7.74 (3H, m), 8.57 (1H, m)

实施例 74

在氮气氛下和冰水浴中,向氢氧化钠(60%,在油中,38毫克)在无水二甲基甲酰胺(2.0毫升)中的悬浮液中加入8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉(189毫克)。搅拌40分钟后,向其中加入碘甲烷(0.06毫升),再搅拌该混合物2小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配,分离有机层。水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水洗涤2次,用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物与乙醚一起研制,得到8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[N-甲基-N-[4-(二甲基氨基甲酰基)肉桂酰]甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉(160毫克),为淡黄色粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.72 (3H, s), 2.98 (3H, br s), 3.11 (3H, br s), 3.23 (6H, s), 3.41 (1H, d, J=16Hz), 4.36 (1H, d, J=16Hz), 5.66 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=15Hz), 7.14-7.59 (10H), 7.66 (1H, d, J=15Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz)

实施例 75

(1) 向8-(3-氨基-2,6-二氯苄氧基)-2-甲基喹啉(1.67克)、三乙胺(0.9毫升)和无水二氯甲烷(84毫升)的混合物中加入3-甲氧羰基丙酰

氯 (0.7 毫升)。在室温搅拌 9 小时后, 向其中加入三乙胺 (1.8 毫升) 和 3-甲氧羰基丙酰氯 (1.4 毫升), 再搅拌该混合物 30 分钟。该反应混合物用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物经硅胶柱色谱纯化, 用氯仿洗脱, 得到 8-[2,6-二氯-3-(3-甲氧羰基丙酰氨基) 苄氧基]-2-甲基喹啉 (2.04 克), 为淡黄色油。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.63-3.05 (4H), 2.74 (3H, s), 3.69 (3H, s), 5.68 (2H, s), 7.18-7.46 (6H), 8.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.27 (1H, br s)

(2) 在冰水浴冷却下, 向 8-[2,6-二氯-3-(3-甲氧羰基丙酰氨基) 苄氧基]-2-甲基喹啉 (447 毫克)、碘甲烷 (0.1 毫升) 和二甲基甲酰胺 (5.0 毫升) 的混合物中加入氢化钠 (60%, 在油中, 44 毫克)。在同样的温度下搅拌 2 小时后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物, 并用水洗涤 2 次。有机层用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物经硅胶柱色谱纯化, 用氯仿洗脱, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-(3-甲氧羰基丙酰)-N-甲氨基] 苄氧基]-2-甲基喹啉 (310 毫克), 为淡黄色油。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.15 (1H, dt, $J=16, 7\text{Hz}$), 2.30-2.55 (2H), 2.65-2.78 (1H), 2.75 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.68 (3H, s), 5.67 (2H, s), 7.21-7.49 (6H), 8.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(3) 在室温下, 向 8-[2,6-二氯-3-[N-(3-甲氧羰基丙酰)-N-甲氨基] 苄氧基]-2-甲基喹啉 (303 毫克) 在甲醇 (3 毫升) 中的溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0 毫升)。搅拌该混合物 1 小时, 用 1N 盐酸将其中和至 pH 4。反应混合物用氯仿稀释, 并用水洗涤。有机层用氯化钠饱和, 并用氯仿萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并真空蒸发, 得到 8-[3-[N-(3-羧基丙酰)-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (242 毫克), 为米色粉末。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.32 (1H, m), 2.53-2.69 (3H), 2.67 (3H, s), 3.23 (3H, s), 5.44 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.62 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.18-7.53 (6H), 8.08 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(4) 向 8-[3-[N-(3-羧基丙酰)-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (139 毫克)、3-氨基-N-甲基苯甲酰胺 (51.3 毫克) 和无水二氯甲烷 (4 毫升) 的混合物中加入 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (71.5 毫克) 和 1-羟基苯并三唑 (54.6 毫克)。在室温搅拌该混合物 12 小时, 并用水洗涤。有机层用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物经制备薄层色谱 (氯仿-甲醇) 纯化, 然后与乙醚一起研制, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-[3-[N-(3-甲基氨基甲酰基苯基) 氨基甲酰基] 丙酰]-N-甲氨基] 苄氧基]-2-甲基喹啉 (103 毫克), 为非晶形粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.32 (1H, m), 2.48-2.69 (2H), 2.72 (3H, s), 2.82 (1H, m), 2.97 (3H, d, J=6Hz), 3.19 (3H, s), 5.64 (2H, s), 6.74 (1H, br s), 7.20-7.50 (8H), 7.57-7.67 (2H), 8.04 (1H, d, J=8Hz), 9.17 (1H, s)

实施例 76

(1) 按照与实施例 9 类似的方法, 由 8-羟基-2-甲基喹啉和 3-(N-乙酰氧乙酰-N-甲氨基)-2,6-二氯苄基溴得到 8-[3-(N-乙酰氧乙酰-N-甲氨基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 104-105°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.22 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.20 (3H, s), 4.12 (1H, d, J=15Hz), 4.45 (1H, d, J=15Hz), 5.62 (1H, d, J=10Hz), 5.68 (1H, d, J=10Hz), 7.20-7.50 (6H, m), 8.02 (1H, d, J=8Hz)

(2) 向 8-[3-(N-乙酰氧乙酰-N-甲氨基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (640 毫克) 在甲醇 (6.4 毫升) 中的溶液中加入碳酸钾 (395 毫克), 并在室温搅拌该混合物 2 小时。向该混合物中加入氯仿和水, 有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物经硅胶色谱 (氯仿: 乙酸乙

酯 = 3:1, V/V) 纯化, 得到 8-[2,6-二氯-3-(N-羟基乙酰-N-甲氧基) 苄氧基]-2-甲基喹啉 (580 毫克), 为无色非晶形物质。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.74 (3H, s), 3.20-3.29 (4H, m), 3.62 (1H, dd, $J=15$, 4Hz), 3.80 (1H, dd, $J=15$, 5Hz), 5.62 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.69 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.20-7.50 (6H, m), 8.02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(3) 在冰冷却下, 向 8-[2,6-二氯-3-(N-羟基乙酰-N-甲氧基) 苄氧基]-2-甲基喹啉 (200 毫克) 和三乙胺 (99.9 毫克) 在无水二氯甲烷 (2 毫升) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (62.2 毫升), 并搅拌该混合物 30 分钟。该混合物用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到 8-[2,6-二氯-3-(N-甲磺酰氧基乙酰-N-甲氧基) 苄氧基]-2-甲基喹啉 (220 毫克), 为无色非晶形物质。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.73 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.30 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 4.50 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 5.63 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.69 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.21-7.53 (6H, m), 8.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(4) 在冰冷却下, 向二甲胺盐酸盐 (2.79 克) 和三乙胺 (6.92 克) 在二氯甲烷 (50 毫升) 中的混合物中缓缓加入 4-溴苯甲酰氯 (5 克), 并在同样的温度下搅拌该混合物 20 分钟, 在室温搅拌 2 小时。该混合物用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到 4-(二甲基氨基甲酰基)-1-溴苯 (5.20 克), 为棕色油。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.97 (3H, br s), 3.10 (3H, br s), 7.30 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

(5) 室温下, 向 3-氨基苯基硼酸半硫酸盐 (4.88 克) 在甲苯 (57 毫升) 中的混合物中加入四(三苯膦) 钯(0) (659 毫克)、碳酸钠 (6.04 克) 在水 (28.5 毫升) 中的溶液、4-(二甲基氨基甲酰基)-1-溴苯 (5.2 克) 和甲醇 (14.3 毫升), 并在 80 °C 加热该混合物。90 分钟后, 冷却的反应

混合物用氯仿萃取，有机层用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用硫酸镁干燥并真空蒸发。残余物从正己烷-乙酸乙酯中重结晶，得到4-(3-氨基苯基)-N,N-二甲基苯甲酰胺（4.7克），为棕色结晶。

mp : 139-141°C

NMR (CDCl₃, δ) : 3.04 (3H, br s), 3.13 (3H, br s),
3.75 (2H, br s), 6.69 (1H, d, J=8Hz), 6.89 (1H, s),
6.98 (1H, d, J=8Hz), 7.22 (1H, t, J=8Hz), 7.47 (2H,
d, J=8Hz), 7.59 (2H, d, J=8Hz)

(6) 将8-[2,6-二氯-3-(N-甲磺酰氧基乙酰-N-甲氨基)苄氧基]-2-甲基喹啉（110毫克）、4-(3-氨基苯基)-N,N-二甲基苯甲酰胺（60.2毫克）和碳酸钾（94.2毫克）在N,N-二甲基甲酰胺（1毫升）中的混合物在60℃搅拌12小时，向其中加入乙酸乙酯和水，有机层用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物经制备薄层色谱（氯仿:甲醇=20:1, V/V）纯化，得到8-[2,6-二氯-3-[N-[2-[4'-(二甲基氨基甲酰基)联苯-3-基氨基]乙酰]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉（30毫克），为无色非晶形物质。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.70 (3H, s), 3.01 (3H, br s), 3.12
(3H, br s), 3.27 (3H, s), 3.51 (1H, br dd, J=17,
4Hz), 3.67 (1H, br dd, J=17, 5Hz), 4.81 (1H, br s),
5.66 (1H, d, J=10Hz), 5.71 (1H, d, J=10Hz), 6.49
(1H, br dd, J=8, 3Hz), 6.70 (1H s), 6.91 (1H, br d,
J=8Hz), 7.17-7.59 (11H, m), 8.02 (1H, d, J=8Hz)

实施例 77

按照与实施例 63 类似的方法得到下列化合物。

(1) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[3-[4-(甲基氨基甲酰基)苄氧基]苯甲酰基]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.70 (3H, s), 2.98 (3H, m), 3.33 (3H,
s), 5.03 (2H, m), 5.60 (2H, m), 6.40 (1H, br),

6.80-8.10 (15H, m)

(2) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[3-[4-(甲基氨基甲酰基)苯氧基甲基]苯甲酰基]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.70 (3H, s), 2.90 (3H, m), 3.33 (3H, s), 5.00 (2H, m), 5.55 (2H, m), 6.15 (1H, br), 6.80-8.10 (15H, m)

(3) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[3-[2-[4-(甲基氨基甲酰基)苯基]乙基]苯甲酰基]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.70 (3H, s), 2.80 (3H, br), 2.90 (3H, d, J=7Hz), 3.33 (3H, br), 5.60 (2H, d, J=8Hz), 6.20 (1H, br), 6.90-8.10 (15H, m)

(4) 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[6-[(E)-2-(4-甲基氨基甲酰基苯基)乙烯基]吡啶-2-基羰基]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉

NMR (CDCl₃, δ) : 2.69 (3H, s), 3.02 (3H, d, J=6Hz), 3.45 (3H, s), 5.48 (1H, d, J=12Hz), 5.55 (1H, d, J=12Hz), 6.25 (1H, br s), 6.83 (1H, d, J=15Hz), 7.02 (1H, d, J=8Hz), 7.10-7.73 (14H), 7.98 (1H, d, J=8Hz)

实施例 78

(1) 在室温下, 向 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-(4-氨基肉桂酰甘氨酸)氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (50 毫克) 在乙醇 (2 毫升) 中的溶液中加入 N,N-二(叔丁氧羰基)-S-甲氧基异硫脲 (28 毫克) 和氧化汞(II) (21 毫克), 并在 40 °C 搅拌 1 小时。将反应混合物过滤, 真空蒸发滤液。残余物经制备薄层色谱 (8 % 甲醇的氯仿溶液) 纯化, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-[4-[2,3-二(叔丁氧羰基)胍基]肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (60 毫克), 为非晶形粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.50 (9H, s), 1.53 (9H, s), 2.73 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.94 (1H, dd, J=4, 18Hz), 5.60-5.71 (2H, m), 6.40 (1H, d, J=16Hz), 6.58 (1H, 似 t), 7.21-7.35 (5H, m), 7.35-7.60 (6H, m), 7.64 (2H, d, J=8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz)

(2) 向 8-[2,6-二氯-3-[N-[4-[2,3-二(叔丁氧羰基)胍基]肉桂酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (51 毫克) 在乙酸乙酯和甲醇中的溶液中加入 4N 氯化氢在甲醇 (0.5 毫升) 中的溶液, 并在室温搅拌该混合物 2 天。将该混合物真空浓缩, 残余物溶解在甲醇中。所得溶液用氨水调节 pH 为 7 - 8, 并真空浓缩。残余物经制备薄层色谱 (氯仿-甲醇-氨水) 纯化, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-(4-胍基肉桂酰甘氨酸)-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (12 毫克), 为非晶形粉末。

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.67 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.48 (1H, br d, J=16Hz), 3.71 (1H, br d, J=16Hz), 5.50 (1H, d, J=10Hz), 5.65 (1H, d, J=10Hz), 6.26 (1H, d, J=16Hz), 6.97-7.12 (3H, m), 7.21-7.36 (4H, m), 7.42-7.58 (3H, m), 7.80 (1H, d, J=8Hz), 8.08 (1H, d, J=8Hz)

实施例 79

按照与实施例 58 - (1) 和 (2) 类似的方法, 得到 8-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[(E)-3-[6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.13 (2H, quint, J=7.5Hz), 2.36 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.68 (2H, t, J=7.5Hz), 2.72 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.89 (1H, dd, J=4, 18Hz), 4.11 (2H, t, J=7.5Hz), 5.36 (2H, s), 6.47 (1H, d, J=16Hz), 6.70 (1H, 似 t), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.16 (1H, d, J=8Hz), 7.22-7.32

(2H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=16Hz),
7.83 (1H, dd, J=2, 8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.39-
8.46 (2H, m)

其二盐酸盐

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.04 (2H, quint, J=7.5Hz), 2.28
(3H, s), 2.48 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7.5Hz), 2.93
(3H, s), 3.11 (3H, s), 3.54 (1H, dd, J=4, 16Hz),
3.71 (1H, dd, J=4, 16Hz), 4.00 (2H, t, J=7.5Hz),
5.41-5.53 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=16Hz), 7.28-7.41
(3H, m), 7.81-8.06 (5H, m), 8.25 (1H, t-like), 8.35
(1H, d, J=8Hz), 8.54 (1H, d, J=2Hz), 8.98 (1H, br
s)

实施例 80

(1) 按照与制备 2 类似的方法, 由 4-甲氧羰基肉桂酸和甲胺盐酸盐得到 4-(甲氧羰基)-N-甲基肉桂酰胺。

mp : 180-182°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.71 (3H, d, J=4.0Hz), 3.87 (3H,
s), 6.71 (1H, d, J=16.5Hz), 7.47 (1H, d, J=16.5Hz),
7.70 (2H, d, J=8.5Hz), 7.98 (2H, d, J=8.5Hz), 8.14
(1H, q, J=4.0Hz)

(2) 按照与制备 3 类似的方法, 得到 4-羧基-N-甲基肉桂酰胺。

mp : 270-273°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.72 (3H, d, J=4.0Hz), 6.70 (1H, d,
J=16.0Hz), 7.47 (1H, d, J=16.0Hz), 7.69 (2H, d,
J=8.5Hz), 7.96 (2H, d, J=8.5Hz), 8.14 (1H, q,
J=4.0Hz)

(3) 按照与实施例1类似的方法, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-[(E)-2-(甲氧基甲酰基)乙烯基]苯甲酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 143-150°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.61 (3H, s), 2.73 (3H, d, J=5.5Hz), 3.16 (3H, s), 3.57 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 3.85 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.50 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=15.0Hz), 7.35-7.57 (5H, m), 7.67 (2H, d, J=8.5Hz), 7.79 (2H, s), 7.87 (2H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.11 (1H, q, J=5.5Hz), 8.22 (1H, d, J=8.5Hz), 8.72 (1H, t, J=5.5Hz)

其盐酸盐

mp : 160-168°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.72 (3H, d, J=4.0Hz), 2.89 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.46-3.79 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J=16.5, 5.5Hz), 5.59 (1H, d, J=10.5Hz), 5.65 (1H, d, J=10.5Hz), 6.70 (1H, d, J=16.0Hz), 7.45 (1H, d, J=16.0Hz), 7.64 (2H, d, J=8.5Hz), 7.77-7.97 (8H, m), 8.18 (1H, q, J=4.0Hz), 8.76 (1H, t, J=5.5Hz), 8.94 (1H, m)

实施例 81

按照与实施例1类似的方法, 由 8-[3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉得到 8-[2,6-二氯-3-[N-[4-[(E)-2-(甲氧羰基)乙烯基]苯甲酰甘氨酸]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.73 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.70 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 3.81 (3H, s), 4.00 (1H, dd, J=16.5, 4.5Hz), 5.63 (2H, s), 6.50 (1H, d,

$J=16.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 7.23-7.34 (3H, m), 7.37-7.51 (3H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

其盐酸盐

mp : 171-175°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.88 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.64 (1H, dd, $J=16.5$, 5.5Hz), 3.76 (3H, s), 3.92 (1H, dd, $J=16.5$, 5.5Hz), 5.59 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 5.66 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.78-7.97 (10H, m), 8.82 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 8.92 (1H, m)

实施例 82

按照与实施例 9 类似的方法, 由 8-羟基-2-甲基-4-吗啉代喹啉和 3-[N-[(E)-3-[6-(乙酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄基氯得到 8-[3-[N-[(E)-3-[6-(乙酰氨基)吡啶-3-基]丙烯酰甘氨酸]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基-4-吗啉代喹啉。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.21 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.15-3.23 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.70 (1H, dd, $J=17$, 4Hz), 3.88-4.01 (5H, m), 5.58 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.63 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.39-6.79 (2H, m), 7.19-7.28 (1H, overlapped with CDCl_3), 7.30 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.37 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.09 (1H, br s), 8.19 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.33 (1H, br s)

实施例 83

(1) 按照与实施例 19 类似的方法, 通过 8-[N-[3-(N-甘氨酸-N-甲氨基)-2,6-二氯苄基]-N-叔丁氧羰基氨基]-2-甲基喹啉与 4-吡啶基氨基甲酸苯酯反应, 得到 8-[N-叔丁氧羰基-N-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[N'-(4-吡啶基)脲基乙酰]氨基]苄基]氨基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.21, 1.72 (9H, s), 2.72 (3H, s),
3.08, 3.12 (3H, s), 2.80, 3.26, 3.60-3.80 (2H, m),
5.03-5.18, 5.58-5.70 (2H, m), 6.20 (1H, m), 6.83,
6.95 (1H, m), 7.18 (4H, br), 7.36 (1H, m), 7.60
(1H, m), 7.90-8.05 (2H, m), 8.29 (2H, br)

(2) 按照与实施例 73 - (4) 类似的方法, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[N'-(4-吡啶基)脲基乙酰]氨基]苄基氨基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 2.85 (3H, s), 3.29 (3H, s),
3.40, 3.61-3.71, 3.84, 3.90 (2H, m), 4.86 (2H, m),
7.13 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.46-7.60 (5H, m), 7.97
(2H, m), 8.48 (2H, d, J=8Hz)

实施例 84

(1) 按照与制备 9 类似的方法, 由 8-(3-氨基-2,6-二氯苄氧基)-2-甲基喹啉和 2-邻苯二甲酰亚氨基丙酰氯得到 8-[2,6-二氯-3-[(邻苯二甲酰-DL-丙氨酰)氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 98-100°C (分解)

NMR (CDCl₃, δ) : 1.75 (3H, d, J=6Hz), 2.72 (3H, s),
5.14 (1H, q, J=6Hz), 5.60 (2H, s), 7.20 (1H, d,
J=8Hz), 7.23-7.43 (4H), 7.76 (2H, dd, J=8, 2Hz),
7.89 (2H, dd, J=8, 2Hz), 8.00 (1H, d, J=8Hz),
8.32-8.39 (2H)

(2) 按照与制备 10 类似的方法, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-(邻苯二甲酰-DL-丙氨酰)氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 169-171°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.56 (0.9H, d, J=6Hz), 1.59 (2.1H, d, J=6Hz), 2.70 (0.9H, s), 2.73 (2.1H, s), 3.21 (3H, s), 4.77-4.92 (1H), 5.00 (0.3H, d, J=10Hz), 5.28 (0.3H, d, J=10Hz), 5.64 (0.7H, d, J=10Hz), 5.70 (0.7H, d, J=10Hz), 7.00-8.06 (11H)

(3) 按照与制备 11 类似的方法, 得到 8-[3-(N-DL-丙氨酰-N-甲氨基)-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.08-1.16 (3H), 2.73 (0.9H, s), 2.75 (2.1H, s), 3.14 (0.7H, q, J=6Hz), 3.21 (3H, s), 3.35 (0.3H, q, J=6Hz), 5.60-5.72 (0.6H), 5.66 (1.4H, s), 7.22-7.51 (6H), 8.03 (1H, d, J=8Hz)

(4) 按照与实施例 1 类似的方法, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰-DL-丙氨酰]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.20 (1.8H, d, J=7Hz), 1.27 (1.2H, d, J=7Hz), 2.70 (1.2H, s), 2.72 (1.8H, s), 2.95-3.03 (3H, m), 3.23 (3H, s), 4.43-4.51 (0.4H, m), 4.51-4.63 (0.6H, m), 5.53-5.73 (2H, m), 6.17-6.30 (1H, m), 6.40-6.70 (2H, m), 7.18-7.35 (2H, m), 7.35-7.63 (7H, m), 7.63-7.80 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=8Hz)

实施例 85

(1) 按照与制备 9 类似的方法, 由 8-(3-氨基-2,6-二氯苄氧基)-2-甲基喹啉和 3-溴丙酰氯得到 8-[3-[(3-溴丙酰)氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.70 (3H, s), 2.99 (0.4H, t, J=6Hz), 3.11 (1.6H, t, J=6Hz), 3.68 (1.6H, t, J=6Hz), 3.86 (0.4H, t, J=6Hz), 5.53 (2H, br s), 7.20-7.48 (6H),

8.00-8.09 (1H), 8.30-8.50 (1H)

(2) 向 8-[3-[(3-溴丙酰)氨基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉 (2.08 克) 在无二甲基甲酰胺 (21 毫升) 中的溶液中加入邻苯二甲酰亚氨基钾 (905 毫克), 并在 100 °C 搅拌该混合物 1.5 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (105 毫升) 和水 (105 毫升), 并在冰冷却下搅拌该混合物 1 小时。过滤收集沉淀物, 用乙酸乙酯和水洗涤, 得到 8-[2,6-二氯-3-[(3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰)氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉 (1.49 克), 为灰色粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.70 (3H, s), 2.90 (2H, t, J=6Hz),
4.12 (2H, t, J=6Hz), 5.53 (2H, s), 7.18-7.45 (6H),
7.72 (2H, dd, J=8, 2Hz), 7.86 (2H, dd, J=8, 2Hz),
8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.15-8.22 (1H)

(3) 按照与制备 10 类似的方法, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-(3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰)氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

mp : 176-177°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.25-2.52 (2H), 2.70 (3H, s), 3.18
(3H, s), 3.86-4.04 (2H), 5.61 (2H, s), 7.20-7.46
(6H), 7.68 (2H, dd, J=8, 2Hz), 7.80 (2H, dd, J=8,
2Hz), 8.00 (1H, d, J=8Hz)

(4) 按照与制备 11 类似的方法, 得到 8-[3-[N-(3-氨基丙酰)-N-甲氧基]-2,6-二氯苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.96-2.21 (2H, m), 2.73 (3H, s),
2.81-2.98 (2H, m), 3.18 (3H, s), 5.64 (2H, s),
7.20-7.33 (3H, m), 7.33-7.50 (3H, m), 8.02 (1H, d,
J=8Hz)

(5) 按照与实施例 1 类似的方法, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[3-

[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰氨基]丙酰]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.03-2.18 (1H, m), 2.18-2.33 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.98 (3H, d, J=6Hz), 3.17 (3H, s), 3.51-3.64 (2H, m), 5.62 (2H, s), 6.32-6.42 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=15Hz), 6.73 (1H, t-like), 7.17-7.31 (3H, m), 7.34-7.51 (5H, m), 7.55 (1H, d, J=15Hz), 7.73 (2H, d, J=8Hz), 8.01 (1H, d, J=8Hz)

(6) 按照与实施例 19 类似的方法, 得到 8-[2,6-二氯-3-[N-[3-[N'-[3-(4-吡啶基氨基甲酰基)苯基]脲基]丙酰]-N-甲氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.23-2.33 (1H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 2.53 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.21-3.41 (1H, m), 3.41-3.57 (1H, m), 5.46 (1H, d, J=10Hz), 5.57 (1H, d, J=10Hz), 5.82 (1H, br peak), 7.03-7.17 (1H, m), 7.17-7.34 (4H, m), 7.43-7.52 (3H, m), 7.67 (2H, d, J=6Hz), 7.79 (1H, br s), 8.08 (1H, d, J=8Hz), 8.45 (2H, d, J=6Hz), 8.53 (1H, br s), 9.37 (1H, br s)

实施例 86

按照与制备 15 类似的方法, 由 8-[2,6-二氯-3-[N-甲基-[N-[N'-(3-硝基苯基)脲基乙酰]氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉得到 8-[3-[N-[N'-(3-氨基苯基)脲基乙酰]-N-甲氨基]-2,6-二氯苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.48 (3H, s), 3.10 (6H, br peak), 3.20 (3H, s), 5.43 (1H, d, J=10Hz), 5.61 (1H, d, J=10Hz), 6.22 (1H, d, J=8Hz), 6.49 (1H, d, J=8Hz), 6.61 (1H, s-like), 6.75-6.88 (2H, m), 7.15-7.47 (7H, m), 7.63-7.71 (2H, m)

实施例 87

按照与实施例 52 类似的方法, 由 8-[3-[N-[N'-(3-氨基苯基)脲基乙酰]-N-甲氨基]-2, 6-二氯苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉和异烟酰氯盐酸盐得到 8-[2, 6-二氯-3-[N-[N'-(3-异烟酰氨基苯基)脲基乙酰]-N-甲氨基]苄氧基]-4-二甲氨基-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.43 (3H, s), 3.03 (6H, s), 3.11 (3H, s), 3.74-4.08 (2H, m), 5.43 (1H, d, J=10Hz), 5.53 (1H, d, J=10Hz), 6.61 (1H, s), 6.89 (1H, 宽峰), 7.03 (1H, t-like), 7.08-7.33 (4H, m), 7.40 (1H, t, J=8Hz), 7.44-7.55 (1H, m), 7.55-7.88 (5H, m), 8.65 (2H, d, J=6Hz), 8.90 (1H, br s)

其三盐酸盐

NMR (DMSO₆, δ) : 2.65 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.41 (6H, s), 3.75 (1H, br d, J=18Hz), 5.56 (2H, s), 6.48 (1H, br s), 6.91 (1H, s), 7.18-7.25 (2H, m), 7.25-7.33 (1H, m), 7.58 (1H, t, J=8Hz), 7.75 (1H, d, J=8Hz), 7.81 (2H, s-like), 7.88 (1H, 似 s), 7.93 (1H, d, J=8Hz), 8.03 (2H, d, J=6Hz), 8.88 (2H, d, J=6Hz), 9.08 (1H, s), 10.61 (1H, s)

实施例 88

按照与实施例 7 类似的方法, 由 8-[2, 6-二氯-3-[N-甲基-N-[N'-(4-羧基苯基)脲基乙酰]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉和 4-氨基吡啶得到 8-[2, 6-二氯-3-[N-甲基-N-[N'-(4-[N-(4-吡啶基)氨基甲酰基]苯基)脲基乙酰]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

实施例 89

按照与实施例 7 类似的方法, 由 8-[2, 6-二氯-3-[N-甲基-N-[N'-(4-羧基苯基)脲基乙酰]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉和 4-氨基甲基吡啶得到 8-

[2,6-二氯-3-[N-甲基-N-[N'-[4-[N-(4-吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯基]脲基乙酰]氨基]苄氧基]-2-甲基喹啉。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.56 (3H, s), 3.17 (3H, br), 3.49-3.82 (2H, m), 4.54 (2H, br), 5.47 (1H, d, J=8Hz), 5.57 (1H, m), 7.15 (2H, br), 7.23-7.33 (5H, m), 7.46 (2H, br), 7.60 (2H, d, J=8Hz), 8.08 (1H, m), 8.46 (2H, br), 8.93 (1H, br)

其二盐酸盐

NMR (CD₃OD, δ) : 3.00 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.84 (2H, br), 5.70 (1H, d, J=8Hz), 5.84 (1H, d, J=8Hz), 7.49 (2H, d, J=8Hz), 7.73 (2H, d, J=4Hz), 7.84 (2H, m), 7.91 (4H, m), 8.04 (2H, d, J=8Hz), 8.78 (2H, d, J=8Hz), 9.03 (1H, m)

实施例 90

(1) 在 60 °C 向 2-氨基-3-苄氧基吡啶 (5.01 克) 在多磷酸 (40 毫升) 中的悬浮液中滴加乙酰乙酸乙酯 (6.51 克), 并在 100 °C 加热该混合物 3 小时。将该混合物倒入冰水中, 用氢氧化钠中和, 并用氯仿萃取。提取液用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。残余物经闪式色谱 (甲醇-氯仿) 纯化, 得到 9-羟基-2-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (880 毫克)。

mp : 146.3 °C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.46 (3H, s), 6.30 (1H, s), 7.00 (1H, t, J=8Hz), 7.13 (1H, d, J=8Hz), 8.51 (1H, d, J=8Hz)

(2) 按照与实施例 9 类似的方法, 得到 9-[2,6-二甲基-3-[N-甲基-N-[4-(甲基氨基甲酰基)肉桂酰甘氨酸]氨基]苄氧基]-2-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.31 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.49
 (3H, s), 3.00 (3H, d, J=5Hz), 3.25 (3H, s), 3.63
 (1H, dd, J=17, 5Hz), 3.82 (1H, dd, J=17, 4Hz), 5.27
 (2H, s), 6.23 (1H, br q, J=5Hz), 6.36 (1H, s), 6.51
 (1H, d, J=15Hz), 6.73 (1H, br t, J=5Hz), 7.05 (1H,
 t, J=8Hz), 7.10 (1H, d, J=9Hz), 7.17 (1H, d,
 J=9Hz), 7.21 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (2H, d, J=9Hz),
 7.55 (1H, d, J=15Hz), 7.74 (2H, d, J=9Hz), 8.74
 (1H, d, J=8Hz)