



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102015607 A

(43) 申请公布日 2011.04.13

(21) 申请号 200980115036.1

代理人 李华英

(22) 申请日 2009.03.25

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

08290278.4 2008.03.26 EP

C07C 50/14 (2006.01)

C07C 50/24 (2006.01)

C07C 50/32 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.10.27

C07C 50/38 (2006.01)

C07D 295/116 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/053483 2009.03.25

C07D 295/096 (2006.01)

A61K 31/04 (2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

W02009/118327 EN 2009.10.01

A61K 31/122 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 33/06 (2006.01)

(71) 申请人 国家科研中心

地址 法国巴黎

(72) 发明人 E·戴沃德-查韦特 T·穆勒

H·鲍尔 R·H·施勒莫

(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 11038

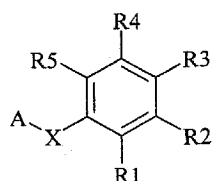
权利要求书 12 页 说明书 48 页 附图 13 页

(54) 发明名称

1,4-萘醌衍生物及其治疗用途

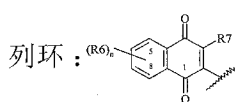
(57) 摘要

式 (I) 的 1,4-萘醌衍生物

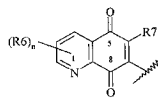


其中 A 选自下

(I)



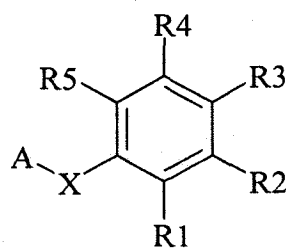
列环:



它们的

制备和它们作为抗疟剂的应用。

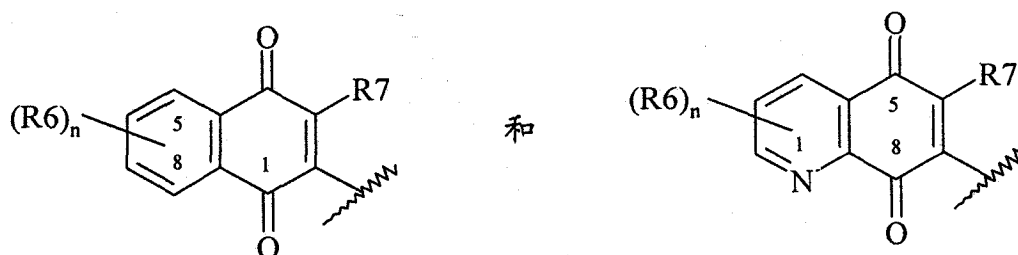
1. 式 (I) 的化合物



(I)

其中

-A 选自下列环：



其中每个 R6, 可以在萘醌的苯环的 5、6、7 或 8 位, 或在喹啉-5, 8-二酮的 2、3 或 4 位, 其独立地代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基, n 是 0-4 之间的整数, 且 R7 代表甲基,

-X 代表 -C(O)- 或 -CHY-, 其中 Y 选自: 氢原子、羟基、线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基,

-R1、R2、R3、R4 和 R5 彼此独立地代表:

- . 氢原子,
- . 卤素原子,
- . 羟基,
- . 线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基,
- . 三氟甲基,
- . 二氟甲基,
- . 线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷氧基,
- . 三氟甲氧基,
- . 二氟甲氧基,
- . 五氟硫烷基

. -COOH,

. -COO(C₁-C₄) 烷基,

. -CONR8(CH₂)_mCN, 其中 R8 是氢原子或线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基, 且 m = 1、2 或 3,

. -CSNR8(CH₂)_mCN, 其中 R8 是氢原子或线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基, 且 m = 1、2 或 3,

.-CONR⁸Het, 其中 R⁸ 是氢原子或线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基, Het 代表吡啶 -2- 基, 或被在 -6 的氨基或在 -5 的 -CONH₂ 基团取代的吡啶 -2- 基,

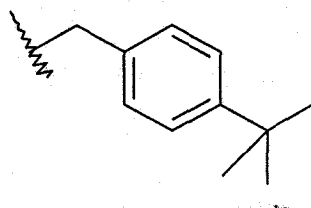
.-NO₂,

.-CN,

.-NR⁹R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 彼此独立地代表氢原子, 选自 Boc 基团和 (C₁-C₄) 烷基的氨基保护基, 或 R⁹ 和 R¹⁰ 与携带它们的氮原子一起形成选自吗啉和哌嗪基团的环基, 或被取代的所述环基,

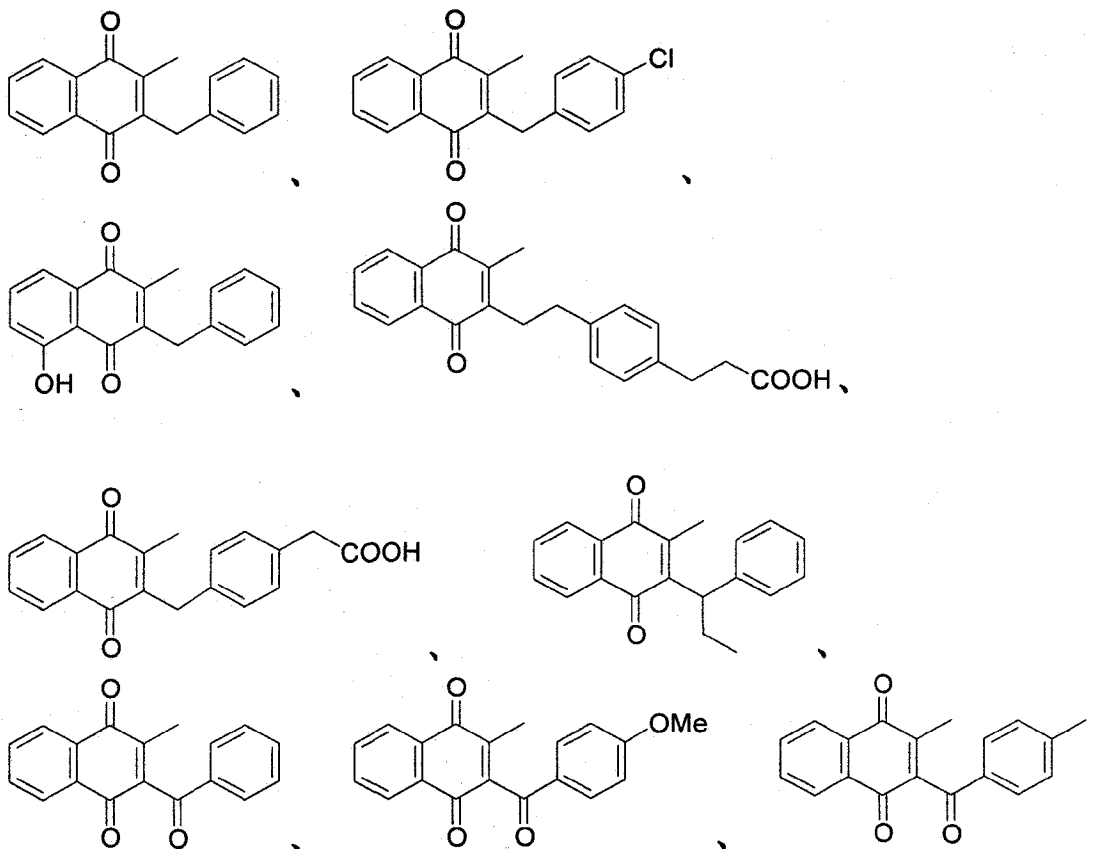
.芳基或被一个或几个取代基取代的芳基, 所述取代基选自: (C₁-C₄) 烷基、-NO₂ 基团、-COOR¹¹、-NR¹²R¹³, 其中 R¹¹ 选自氢原子和线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基, 其中 R¹² 和 R¹³ 独立地选自氢原子和线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基,

.选自吗啉基或哌嗪基的基团的杂环基, 或每个所述基团被一个或几个选自下述的取代基取代: 线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基, -COOCH₂CH₃, 或基团

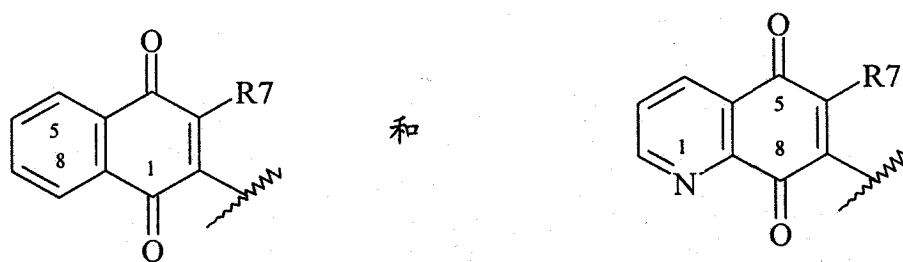


和其药学可接受的衍生物,

条件是, 式 (I) 的化合物不是选自



2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 选自下列环:



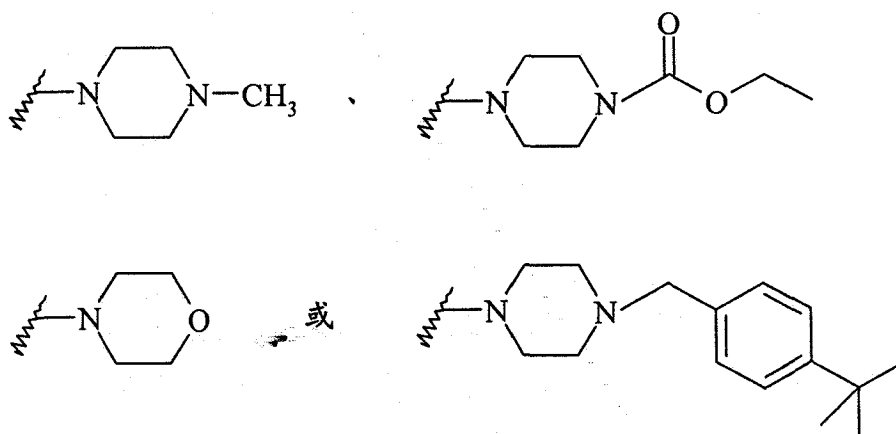
其中 R7 代表甲基。

3. 根据权利要求 1 或 2 中任一项的化合物，其中 X 代表 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{CH}_2-$ 。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中：

$-\text{R}_1$ 、 $-\text{R}_2$ 、 $-\text{R}_3$ 、 $-\text{R}_4$ 、 $-\text{R}_5$ 彼此独立地代表：

- . 氢原子，
- . 卤素原子，其选自 Br、Cl 和 F，
- . 羟基，
- . 线性的或分支的 (C_1 - C_4) 烷基，其选自甲基和叔丁基，
- . 二或三氟甲基，
- . 甲氧基，
- . 三氟甲氧基，
- . 五氟硫烷基
- . $-\text{NO}_2$ ，
- . $-\text{CN}$ ，
- . $-\text{COOR}_{14}$ ，其中 R_{14} 代表氢原子或甲基，
- . $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CN}$
- . $-\text{NHBoc}$ ，
- . 选自下述的基团



. 在对位被叔丁基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 取代的苯基。

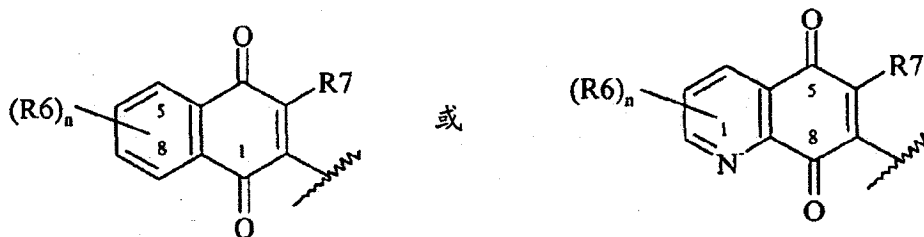
5. 根据权利要求 1-4 中任一项的化合物，其中：

$-\text{R}_1$ 、 $-\text{R}_2$ 、 $-\text{R}_3$ 、 $-\text{R}_4$ 和 $-\text{R}_5$ 各自独立地选自：氢原子、羟基、甲氧基、二或三氟甲基和三氟甲氧基、五氟硫烷基或氨基。

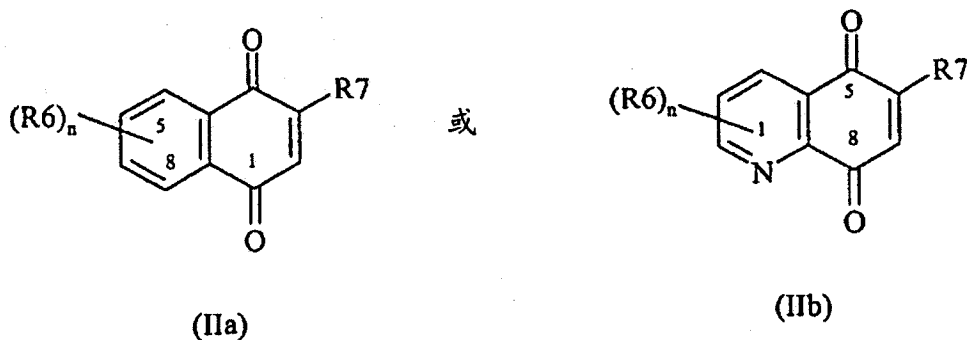
6. 根据权利要求 1-2 中任一项的化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 代表氟原子、

二或三氟甲基、或三氟甲氧基、五氟硫烷基。

7. 制备根据权利要求 1 的式 (I) 的化合物的方法, 其中 A 代表



该方法包括, 使式 (IIa) 或 (IIb) 的化合物

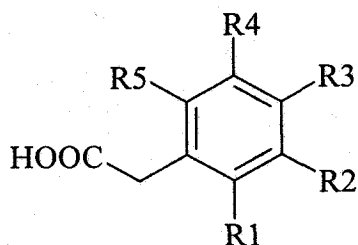


其中

- 每个 R₆, 可以在 1, 4- 萘醌的苯环的 5、6、7 或 8 位, 或在喹啉-5, 8- 二酮的 2、3 或 4 位, 其独立地代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基, n 是 0-4 之间的整数, 且

-R7 代表甲基,

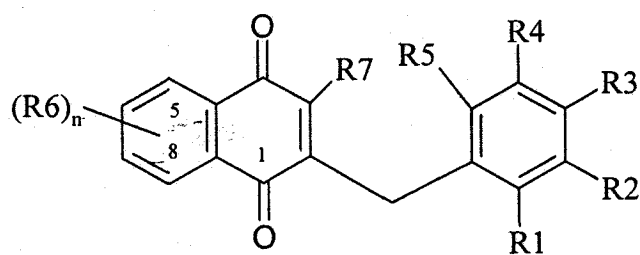
与式 (III) 的苯乙酸衍生物反应



(III)

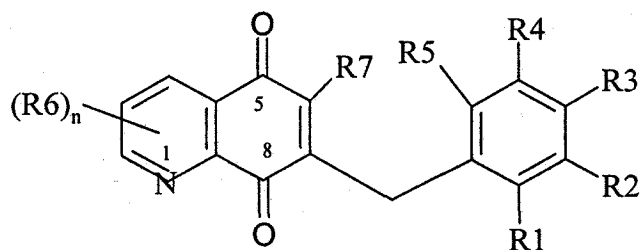
其中

-R1、R2、R3、R4 和 R5 如在权利要求 1 中所定义，以分别得到式 (Ia) 的化合物



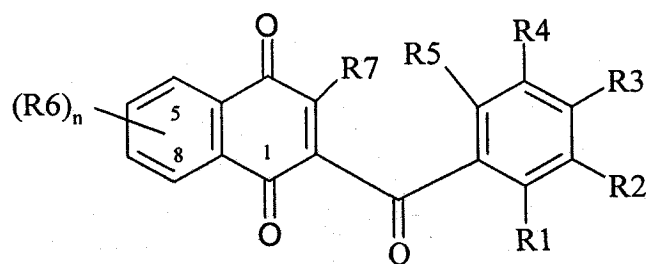
(Ia)

或式 (Ib) 的化合物



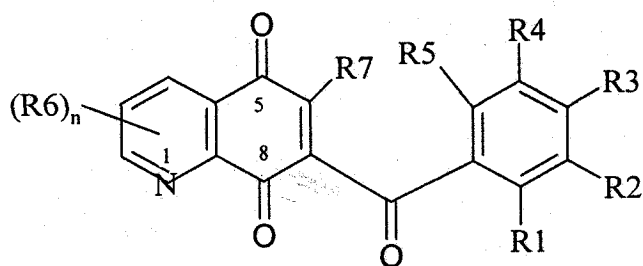
(Ib)

其可以在氧化条件下处理，以分别生成式 (Ic) 的化合物



(Ic)

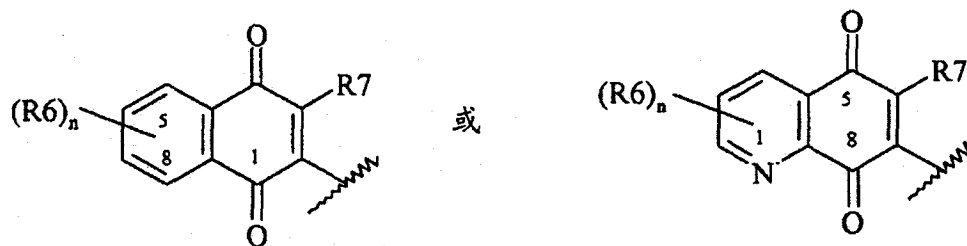
或式 (Id) 的化合物



(Id)

其中 R1、R2、R3、R4、R5、R6 和 n 如在上面所定义。

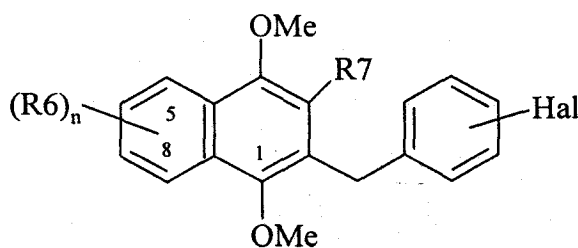
8. 制备与根据权利要求 1 的式 (I) 化合物相对应的式 (Ia1、Ib1、Ic1、Id1、Ie 和 If) 化合物的方法，其中 A 代表



且 X 代表 $-\text{CH}_2-$, 或 $-\text{C}(\text{O})-$

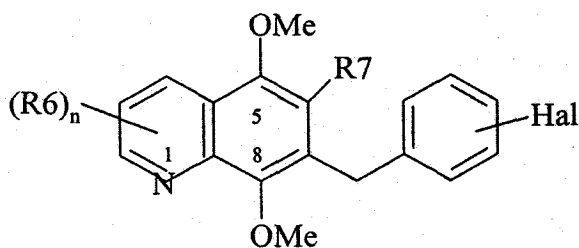
该方法包含,

a) 通过还原对应的醌, 随后将二氢萘醌中间体甲基化成对应的式 (IIc) 的二甲氧基萘或式 (IId) 的二甲氧基喹啉, 制备式 (IIc) 的化合物



(IIc)

或式 (IId) 的化合物



(IId)

其中

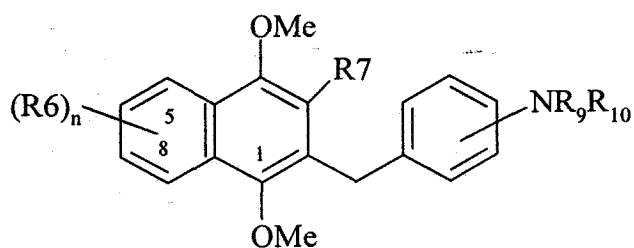
-R6, 可以在 1, 4-二甲氧基萘的苯环的 5、6、7 或 8 位, 或在 5, 8-二甲氧基喹啉的 2、3 或 4 位, 其代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的 (C_1-C_4) 烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基, 且 n 是 0-4 之间的整数,

-R7 代表甲基, 且

-Hal 代表氯、溴或碘原子,

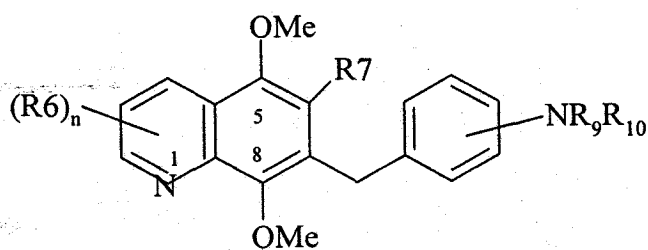
b) 在有钯催化剂和适当的钯配体存在下, 使式 (IIc) 或 (IId) 的一种化合物分别与式 $\text{HNR}_9\text{R}_{10}$ 的氨基化合物反应, 其中 R9 和 R10 彼此独立地代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基, 条件是 R9 和 R10 不同时是氢原子, 或 R9 和 R10 与携带它们的氮原子一起形成选自吗啉和哌嗪基团的环基, 或被取代的所述环基,

以得到式 (Ie) 的化合物



(Ie)

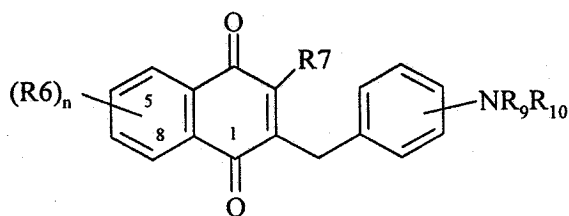
或式 (If) 的化合物



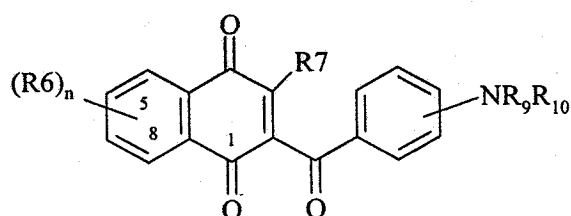
(If)

其中 R6、R7、R9 和 R10 如在上面所定义，

c) 再氧化式 (Ie) 或 (If) 的化合物，生成式 (Ia1) 或 (Ic1) 的最终化合物

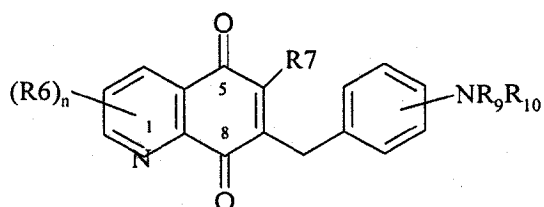


(Ia1)

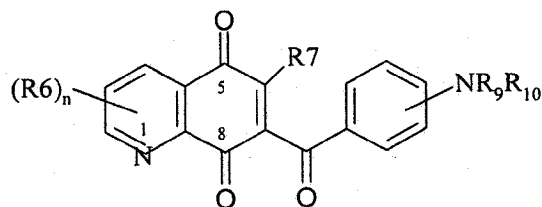


(Ic1)

或式 (Ib1) 或 (Id1) 的化合物

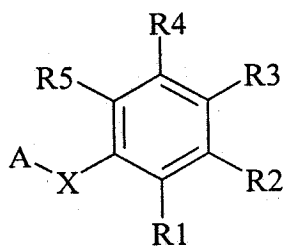


(Ib1)



(Id1)

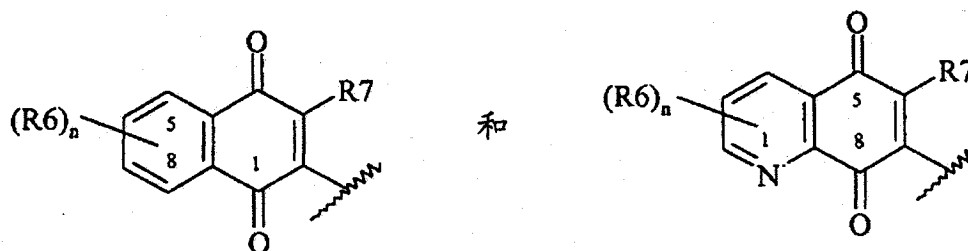
9. 制备式 I 的化合物的方法



(I)

其中

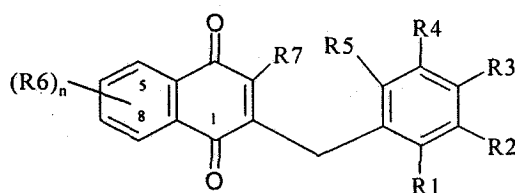
-A 选自下列环：



其中每个 R6，可以在萘醌的苯环的 5、6、7 或 8 位，或在喹啉-5, 8-二酮的 2、3 或 4 位，其独立地代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基，n 是 0-4 之间的整数，且 R7 代表甲基，

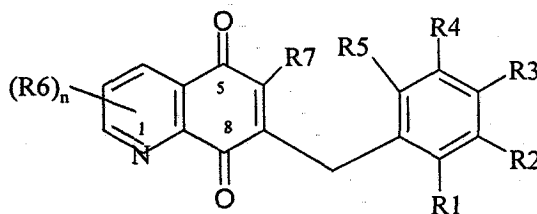
-R1、R2、R3、R4、R5 之一代表在对位携带叔丁基、-NO₂、-COOR₁₁ 或 NMe₂ 基团的苯环，其中 R₁₁ 是氢原子或线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基，

该方法包括，在有钯催化剂和碱存在下，从式 (Ia) 或 (Ib) 或 (Ic) 或 (Id) 的对应化合物开始，



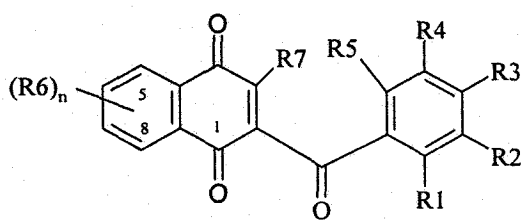
(Ia)

或 (Ib)



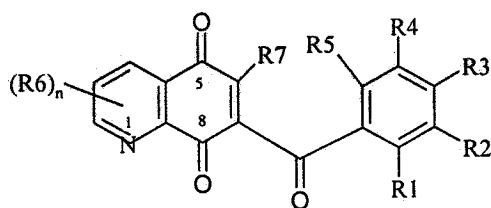
(Ib)

或 (Ic)



(Ic)

或 (Id)



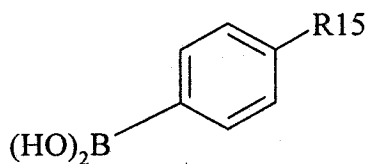
(Id)

其中

-R1、R2、R3、R4 和 R5 之一代表卤素原子，其它是氢原子，

-X 代表 -C(O)- 或 -CHY-, 其中 Y 选自：氢原子、羟基、线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基，和

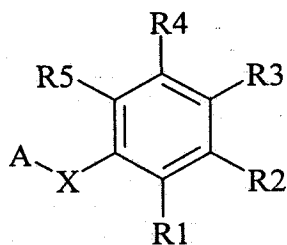
与式 (IV) 的硼酸衍生物反应



(IV)

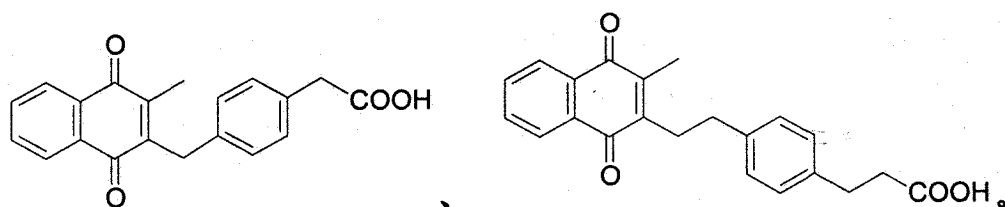
其中 R15 代表叔丁基、-NO₂、-COOR₁₁ 或 NMe₂ 基团，其中 R₁₁ 是氢原子或线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基。

10. 用作药物的式 (I) 的化合物

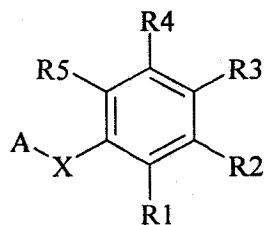


(I)

其中 A、X、R1、R2、R3、R4、R5 如在权利要求 1 中所定义，条件是，式 (I) 的化合物不是

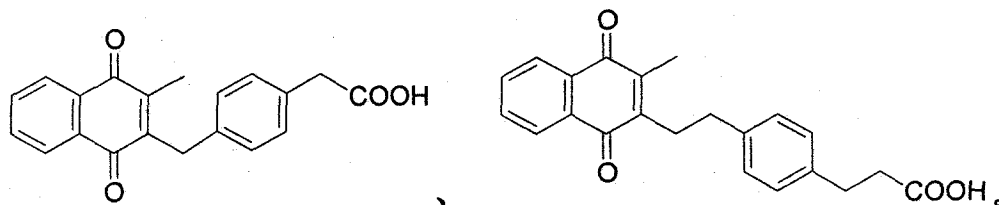


11. 式 (I) 的化合物在治疗或预防中的应用,

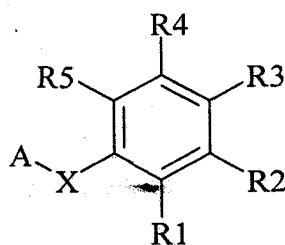


(I)

其中 A、X、R1、R2、R3、R4、R5 如在权利要求 1 中所定义, 条件是, 式 (I) 的化合物不是

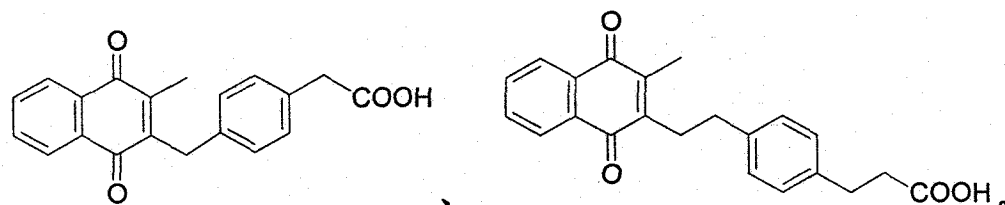


12. 用作抗疟剂的式 (I) 的化合物,

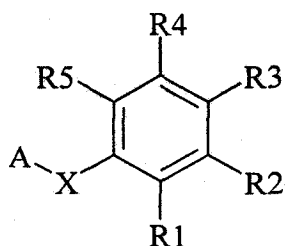


(I)

其中 A、X、R1、R2、R3、R4、R5 如在权利要求 1 中所定义, 条件是, 式 (I) 的化合物不是



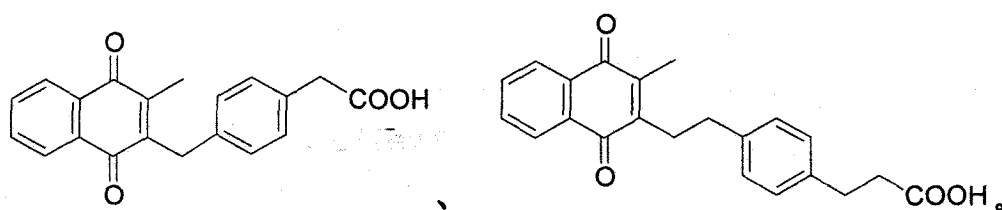
13. 药物组合物, 其包含作为活性成分的一种或多种式 (I) 的化合物,



(I)

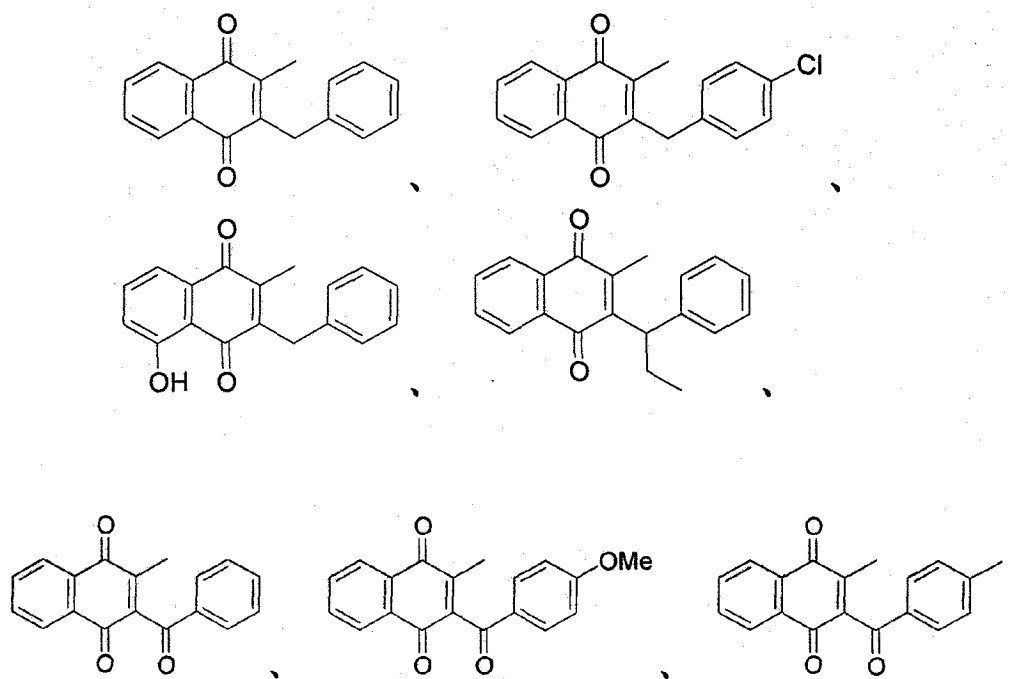
其中 A、X、R1、R2、R3、R4、R5 如在权利要求 1 中所定义，与赋形剂和 / 或药
学可接受的稀释剂或载体的组合，

条件是，式 (I) 的化合物不是

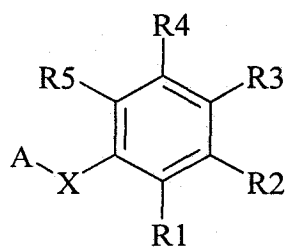


14. 根据权利要求 13 的药物组合物，其另外包含作为活性成分的 1-3 种其它的抗疟
剂，该抗疟剂选自阿托伐醌、氯喹、阿莫地喹、甲氟喹、青蒿素和来自药物市场的有关
的 peroxans，如青蒿琥酯、蒿乙醚和蒿甲醚、甲萘醌、亚甲蓝、氯胍、环氯胍、氯丙胍、
乙胺嘧啶、伯氨喹、哌喹、磷胺霉素、卤泛群、氨苯砒、甲氧苄啶、磺胺甲噁唑、磺胺
多辛，用于同时、分开或相继给药。

15. 用于预防和 / 或治疗疟疾的方法中的式 (I) 的化合物，包括选自下述的式 (I) 的化
合物



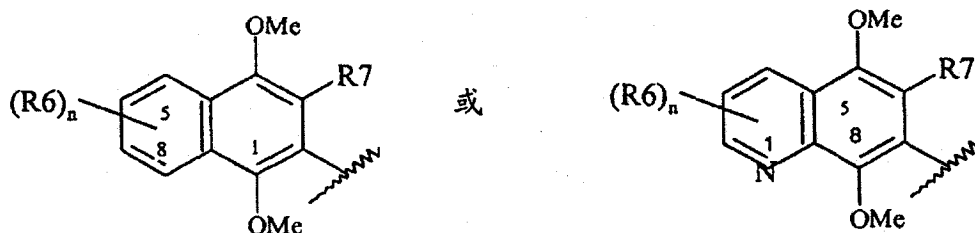
16. 与式 (I) 的化合物相对应的式 (II) 的化合物



(I)

其中

-(A) 代表

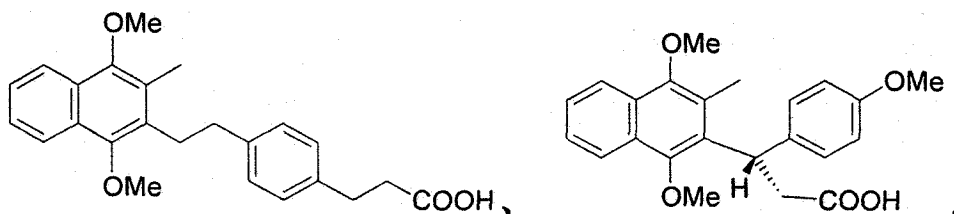


其中 R6, 可以在 1, 4-二甲氧基萘的苯环的 5、6、7 或 8 位, 或在 5, 8-二甲氧基喹啉的 2、3 或 4 位, 其代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基, n 是 0-4 之间的整数, 且 R7 代表甲基, 且

-X = CH₂、C(O) 或 -CHY-, 其中 Y 选自: 氢原子、羟基、线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基,

-R1、R2、R3、R4 和 R5 如在权利要求 1 中所定义,

条件是, 式 (II) 的化合物不是选自



17. 用作合成式 (I) 的化合物的中间体的根据权利要求 16 的化合物。

1,4- 萘醌衍生物及其治疗用途

[0001] 本发明涉及 1, 4- 萘醌衍生物、它们的制备和它们在治疗中的应用。

[0002] 由于传播抗性, 在贫穷的国家中持续需要新的抗疟疾药物, 在这些国家中, 严重的疟疾每年杀死数百万儿童。合乎规格的药物必须是廉价的, 因此如果它们不能作为市售的化学制品容易地得到, 则它们必须容易合成。

[0003] 疟原虫属寄生虫在人宿主中的生命周期期间暴露于高通量的活性氧, 因此需要高活性的细胞内抗氧化剂系统。最重要的抗氧化系统由硫醇 (thiols) 组成, 所述硫醇由二硫化物还原酶再生; 它们包括 3 种经验证的药物靶物, 疟原虫恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*) 的谷胱甘肽还原酶 (GR) 和人红细胞的谷胱甘肽还原酶以及恶性疟原虫的硫氧还蛋白还原酶 (Schirmer 等人, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*1995, 34, 141-54; Krauth-Siegel 等人, *Angewandte Chemie International Edition* (2005), 44 (5), 690-715)。一种经验证的抗疟原虫恶性疟原虫的靶物是酶谷胱甘肽还原酶, 其消耗 NADPH, 将谷胱甘肽二硫化物还原成它的硫醇形式谷胱甘肽。谷胱甘肽参与氯喹抗性的发展: 恶性疟原虫中谷胱甘肽含量的升高, 导致增加的对氯喹的抗性, 而抗性菌株中的谷胱甘肽耗竭会恢复对氯喹的敏感性 (Meierjohan 等人, *Biochem.J.*2002, 368, 761-768)。除了别的以外, 高细胞内谷胱甘肽水平依赖于 GR 和还原的硫氧还蛋白对谷胱甘肽二硫化物的有效还原 (Kanzok 等人, *Science* 2001, 291, 643-646)。目前对临床试验中的常用抗疟药氯喹研究了 GR 抑制剂对抗药性的反转的贡献 (Sarma 等人, *J.Mol.Biol.*2003, 328, 893-907)。证实了甲萘醌的衍生物是人和恶性疟原虫谷胱甘肽还原酶的有效抑制剂, 其在低微摩尔范围起作用 (Davioud-Charvet 等人, *J.Med.Chem.*2001, 44, 4268-4276; Biot 等人, *J.Med.Chem.*47, 5972-5983; Bauer 等人, *J.Am.Chem.Soc.*2006, 128, 10784-10794)。

[0004] 疟原虫恶性疟原虫在它的红细胞周期中消化它的宿主细胞的大量血红蛋白, 作为必需营养素的来源 (Zarchin 等人, *Biochem.Pharmacol.*1986, 35, 2435-2442)。消化是一个复杂的过程, 其包含几种蛋白酶, 且发生在寄生虫的食物泡中, 导致形成铁 III 亚铁原卟啉 (FPIX) (Goldberg 等人, *Parasitol.Today*, 1992, 8, 280-283), 后者是对寄生虫有毒的副产物。由于 FPIX 的毒性, 寄生虫已经形了解毒过程, 其中 FPIX (Fe^{3+}) (高铁血红素) 被聚合, 形成疟原虫色素或疟色素的惰性晶体 (Dorn 等人, *Nature* 1995, 374, 269-271)。FPIX (Fe^{2+}) 是高铁血红素聚合的抑制剂 (Monti 等人, *Biochemistry* 1999, 38, 8858-8863)。早期的观察表明, 游离的 FPIX (Fe^{3+}) 能与携带氮的芳族化合物例如吡啶、4- 氨基喹啉形成复合物 (Cohen 等人, *Nature* 1964, 202, 805-806; Egan 等人, *J.Inorg.Biochem.*2006, 100, 916-926), 且现在公认, 4- 氨基喹啉可以与 FPIX 形成 μ -氧化二聚体 (μ -oxodimer), 从而阻止疟原虫色素的形成。结果, 游离的血红素在食物泡中的积累, 导致杀死寄生虫 (Vippagunta 等人, *Biomed.Biochim.Acta* 2000, 1475, 133-140)。在有活性氧存在下, 铁-卟啉复合物 (例如游离血红素) 是氧化反应的催化剂。它们在寄生虫的食物泡中大量释放, 认为它们在疟疾食物泡的特定酸性条件下会强烈地影响药物的活性。药物代谢物可以比它的前体更有活性 (前药效应) 或毒性 (Bernadou 等人, *Adv.Synth.Catal.*2004, 346, 171-184)。

[0005] 高铁血红蛋白 (Fe^{3+}) 向血红蛋白 (Fe^{2+}) 的还原, 在疟疾的治疗中非常重要。因为疟原虫非常能够使用高铁血红蛋白作为营养素, 并比血红蛋白更快地消化高铁血红蛋白, 高铁血红蛋白的还原可以用于减慢寄生虫的高铁血红蛋白消化, 这通过降低它的浓度来实现。靶向高铁血红蛋白的还原的第二个原因是, 高铁血红蛋白 (血红蛋白的三价铁形式) 不能运输氧。在间日疟原虫 (*Plasmodium vivax*) 感染期间会发现高水平的高铁血红蛋白 (Anstey 等人, *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.*1996, 90, 147-151)。由于贫血导致的血液的减少的氧携带能力, 被来自甚至最适浓度的高铁血红蛋白的氧携带能力的减少进一步恶化, 导致受损的对组织的氧供应; 这是在脑型疟疾中观察到的特定情况。

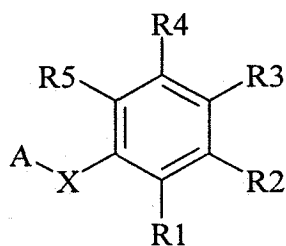
[0006] 由于疟原虫恶性疟原虫在人红细胞中繁殖, 大多数药物针对该寄生虫的生命周期的该阶段。由于逐渐增加的寄生虫对标准药物例如氯喹的抗性, 迫切需要新的药物。

[0007] 因此, 仍然需要具有抗疟疾效能的化合物, 且没有它们的常见缺点。此外, 需要可以容易地配制成药物组合物的抗疟疾药物。

[0008] 相应地, 本发明提供了新的有效的抗疟剂和使用新的有效的抗疟剂治疗疟疾的方法。本发明也提供了有效的抗疟剂, 它们是恶性疟原虫谷胱甘肽还原酶的抑制剂, 且对氯喹敏感的和抗性的疟疾菌株有活性。

[0009] 本发明涉及式 (I) 的化合物

[0010]

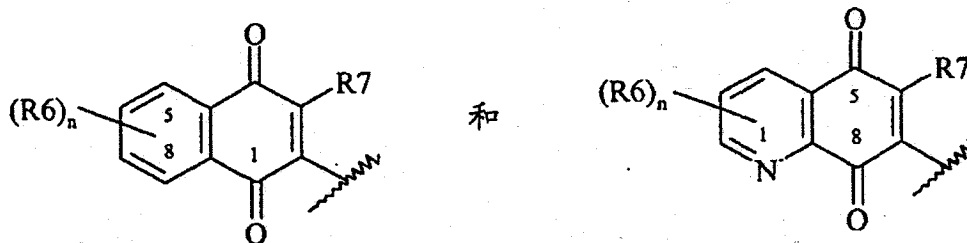


(I)

[0011] 其中

[0012] -A 选自下列环:

[0013]



[0014] 其中每个 R6, 可以在萘醌的苯环的 5、6、7 或 8 位, 或在喹啉-5, 8-二酮的 2、3 或 4 位, 其独立地代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的 (linear) 或分支的 (branched) (C_1 - C_4) 烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基 (pentafluorosulfanyl), n 是 0-4 之间的整数, 且 R7 代表甲基,

[0015] -X 代表 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{CHY}-$, 其中 Y 选自: 氢原子、羟基、线性的或分支的

(C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基,

[0016] -R1、R2、R3、R4 和 R5 彼此独立地代表:

[0017] . 氢原子,

[0018] . 卤素原子,

[0019] . 羟基,

[0020] . 线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基,

[0021] . 三氟甲基,

[0022] . 二氟甲基,

[0023] . 线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷氧基,

[0024] . 三氟甲氧基,

[0025] . 二氟甲氧基,

[0026] . 五氟硫烷基

[0027] . -COOH,

[0028] . -COO(C₁-C₄) 烷基,

[0029] . -CONR8(CH₂)_mCN, 其中 R8 是氢原子或线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基, 且 m = 1、2 或 3,

[0030] . -CSNR8(CH₂)_mCN, 其中 R8 是氢原子或线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基, 且 m = 1、2 或 3,

[0031] . -CONR8Het, 其中 R8 是氢原子或线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基, Het 代表被在 -6 的氨基或在 -5 的 -CONH₂ 基团任选地取代的吡啶 -2- 基,

[0032] . -NO₂,

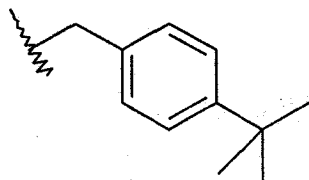
[0033] . -CN,

[0034] . -NR₉R₁₀, 其中 R₉ 和 R₁₀ 彼此独立地代表氢原子, 选自 Boc 基团和 (C₁-C₄) 烷基的氨基保护基, 或 R₉ 和 R₁₀ 与携带 (bearing) 它们的氮原子一起形成选自吗啉和哌嗪基团的基团的环基, 所述环基被任选地取代,

[0035] . 芳基, 其被 (C₁-C₄) 烷基、-NO₂ 基团、-COOR₁₁、-NR₁₂R₁₃ 任选地取代, 其中 R₁₁ 选自氢原子和线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基, 其中 R₁₂ 和 R₁₃ 独立地选自氢原子和线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基,

[0036] . 选自吗啉基或哌嗪基的基团的杂环基, 每个所述基团被一个或几个选自下述的取代基任选地取代: 线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基、-COOCH₂CH₃ 或基团

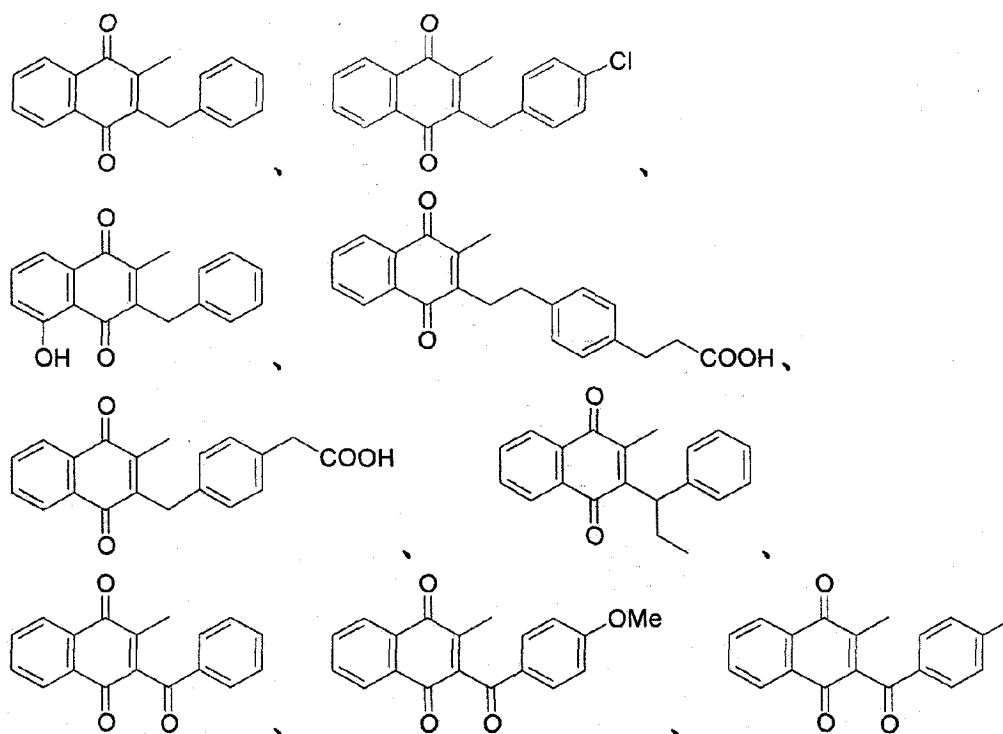
[0037]



[0038] 和其药学可接受的衍生物,

[0039] 条件是, 式 (I) 的化合物不是选自

[0040]



[0041] 它们分别公开在：US 2417919, P.Waske 等人, Tetrahedron Lett.2006, 47, 1329-1332, Ogiwara 等人, Chem.Pharm.Bull., 1997, 45, 437-445, Howland 等人, Biochim.Biophys.Acta, 1965, 105, 205-213, Bauer 等人, J.Am.Chem.Soc., 2006, 128, 10784-10794, Friebohn 等人, J.Med.Chem., 2008, 128, 10784-10794 和 K.Chandrasenan 等人, Tetrahedron 1971, 27(12), 2529-39。

[0042] 术语“烷基”是指具有指定数目的碳原子的直链或支链饱和烃。(C₁-C₄) 烷基意在包括、但不限于, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基。烷基可以是未取代的或任选地被一个或多个取代基取代。

[0043] 术语“烷氧基”是指具有指定数目的碳原子的 -O- 烷基。(C₁-C₄) 烷氧基包括 -O- 甲基、-O- 乙基、-O- 丙基、-O- 异丙基、-O- 丁基、-O- 仲丁基、-O- 叔丁基。

[0044] 术语“芳基”是指 6- 至 18- 元单环、双环、三环或多环芳族烃环系统。芳基的实例包括苯基、萘基、蒽基、蒽基、喹啉基和异喹啉基。芳基可以是未取代的或任选地被一个或多个下文所述的取代基取代。

[0045] 根据本发明, “药学可接受的盐”是本发明化合物的药学可接受的有机或无机酸或碱盐。代表性的药学可接受的盐包括, 例如, 碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、水溶性的和水不溶性的盐, 例如醋酸盐、氨基磺酸盐 (4, 4- 二氨基均二苯乙烯 -2, 2- 二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙、依地酸钙、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐 (clavulanic acid)、盐酸化物、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基磺酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐 (fumarate)、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、glycyllysine、六氟磷酸盐、己基间苯二酸盐 (hexylresorcinol)、hydrabamine、氢溴化物、盐酸化物、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来

酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐(1,1-亚甲基-2,2-羟基-3-萘甲酸盐, einbonate)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次醋酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐(sulfosalicylate)、suramate、单宁酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘和戊酸盐。药学可接受的盐在它的结构中可以有超过一个带电荷的原子。在该情况下,药学可接受的盐可以有多个抗衡离子。因而,药学可接受的盐可以具有一个或多个带电荷的原子和/或一个或多个抗衡离子。

[0046] 在一个实施方案中,式(I)的化合物是这样的化合物,其中

[0047] -R₁、R₂、R₄和R₅彼此独立地代表氢原子、卤素原子、二或三氟甲基或(C₁-C₄)烷氧基,

[0048] -R₃代表

[0049] .氢原子,

[0050] .卤素原子,

[0051] .羟基,

[0052] .线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,

[0053] .三氟甲基,

[0054] .二氟甲基,

[0055] .线性的或分支的(C₁-C₄)烷氧基,

[0056] .三氟甲氧基,

[0057] .二氟甲氧基,

[0058] .五氟硫烷基

[0059] .-COOH,

[0060] .-COO(C₁-C₄)烷基,

[0061] .-CONR₈(CH₂)_mCN,其中R₈是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,且m=1、2或3,

[0062] .-CSNR₈(CH₂)_mCN,其中R₈是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,且m=1、2或3,

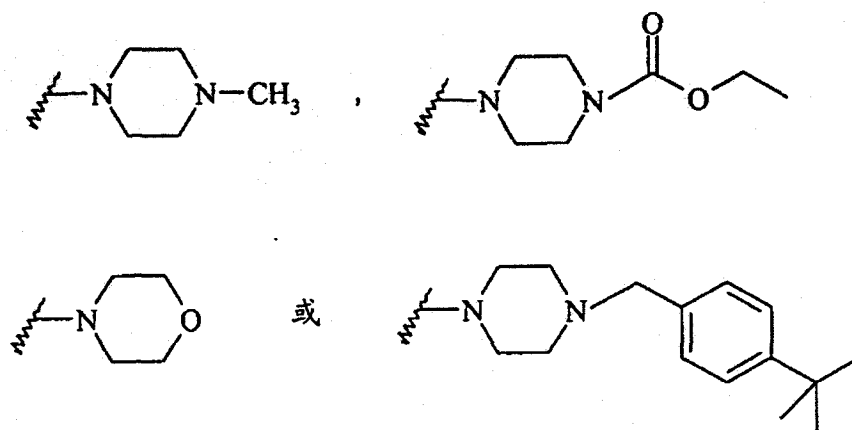
[0063] .-CONR₈Het,其中R₈是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,Het代表被在-6的氨基或在-5的-CONH₂基团任选地取代的吡啶-2-基,

[0064] .-NO₂,

[0065] .-CN,

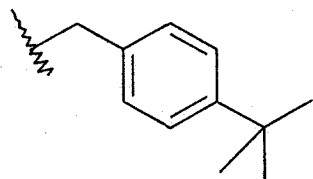
[0066] .-NR₉R₁₀,其中R₉代表氢原子或(C₁-C₄)烷基,且R₁₀代表(C₁-C₄)烷基,或R₉和R₁₀与携带它们的氮原子一起形成

[0067]



[0068] . 苯基，其在对位被 (C₁-C₄) 烷基、-NO₂ 基团、-COOR₁₁、-NR₁₂R₁₃ 取代，其中 R₁₁ 选自氢原子和线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基，其中 R₁₂ 和 R₁₃ 选自氢原子和线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基。

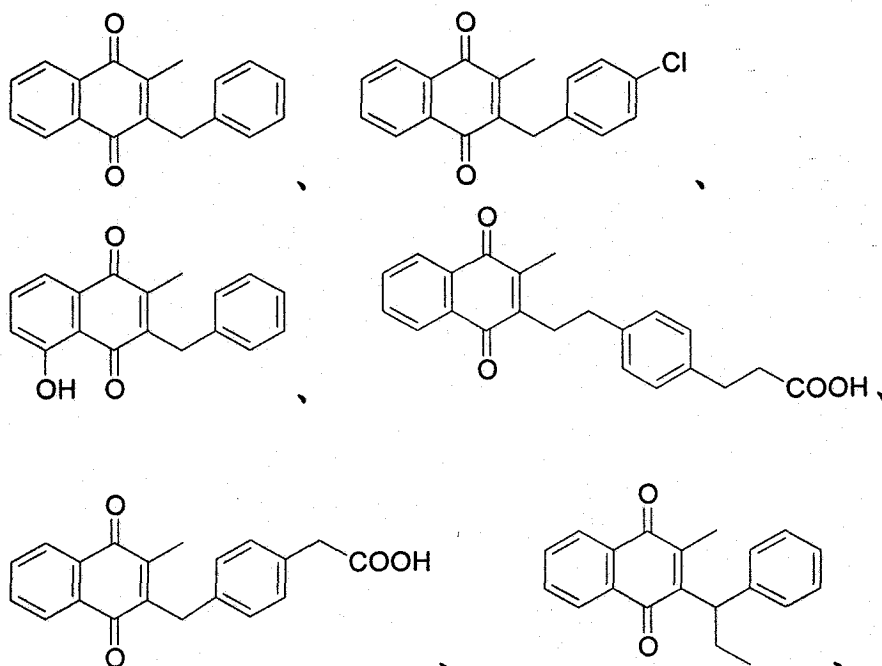
[0069] . 选自吗啉基或哌嗪基的基团的杂环基，每个所述基团被一个或几个选自下述的取代基任选地取代：线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基，-COOCH₂CH₃，或基团



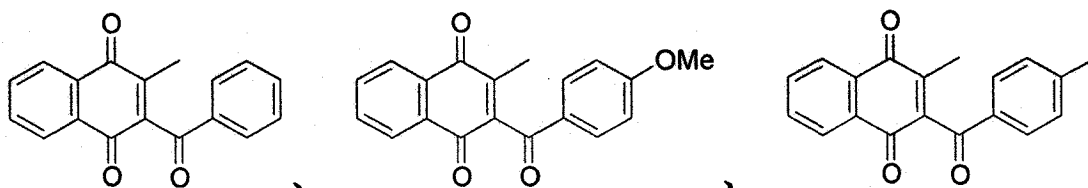
[0070] 和其药学可接受的衍生物，

[0071] 条件是，式 (I) 的化合物不是选自

[0072]



[0073]



[0074] 在另一个实施方案中，A 选自下列环：

[0075]



[0076] 其中 R7 代表甲基。

[0077] 在另一个实施方案中，X 代表 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{CH}_2-$ 。

[0078] 在另一个实施方案中：

[0079] $-\text{R}_1$ 、 $-\text{R}_2$ 、 $-\text{R}_3$ 、 $-\text{R}_4$ 、 $-\text{R}_5$ 各自代表：

[0080] . 氢原子，

[0081] . 卤素原子，其选自 Br、Cl 和 F，

[0082] . 羟基，

[0083] . 线性的或分支的 (C_1 - C_4) 烷基，其选自甲基和叔丁基，

[0084] . 二或三氟甲基，

[0085] . 甲氧基，

[0086] . 三氟甲氧基，

[0087] . 五氟硫烷基

[0088] . $-\text{NO}_2$ ，

[0089] . $-\text{CN}$ ，

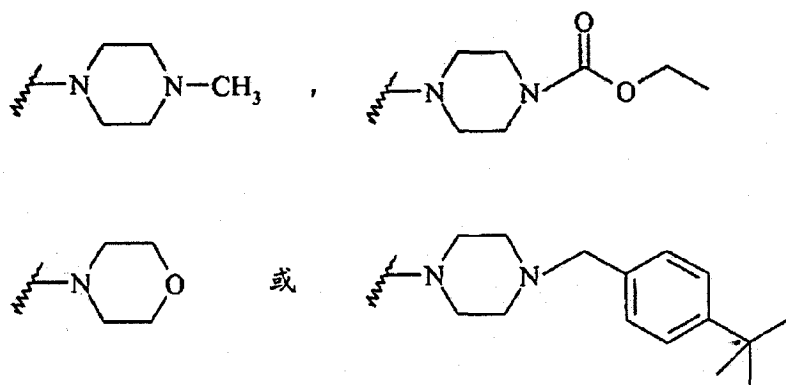
[0090] . $-\text{COOR}_{14}$ ，其中 R_{14} 代表氢原子或甲基，

[0091] . $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CN}$

[0092] . $-\text{NHBoc}$ ，

[0093] . 选自下述的基团

[0094]



[0095] 在对位被叔丁基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 取代的苯基。

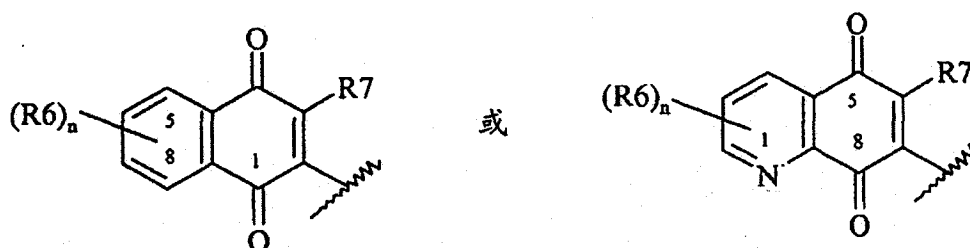
[0096] 在另一个实施方案中：

[0097] $-\text{R}_1$ 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自：氢原子、羟基、甲氧基、二或三氟甲基和三氟甲氧基、五氟硫烷基或氨基

[0098] 在另一个实施方案中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 代表氟原子、二或三氟甲基、或三氟甲氧基、五氟硫烷基。

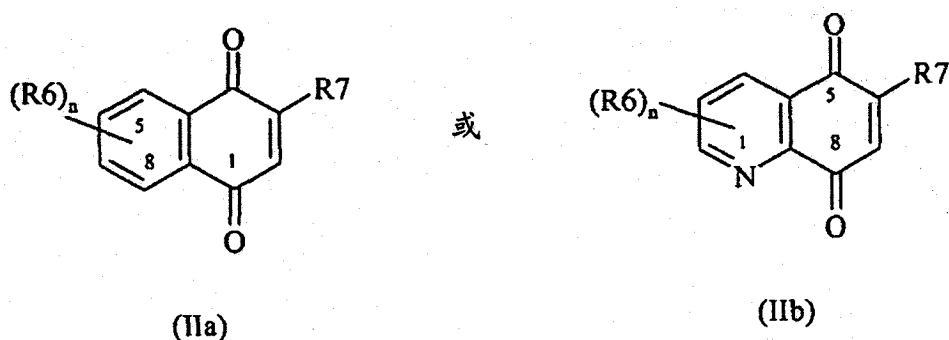
[0099] 在另一个实施方案中，本发明提供了制备式 (I) 的化合物的方法，其中 A 代表：

[0100]



[0101] 该方法包括，使式 (IIa) 或 (IIb) 的化合物

[0102]



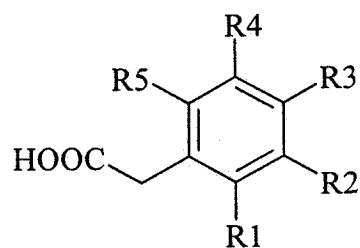
[0103] 其中

[0104] 每个 R_6 ，可以在 1, 4-萘醌的苯环的 5、6、7 或 8 位，或在喹啉-5, 8-二酮的 2、3 或 4 位，其独立地代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的 (C_1 - C_4) 烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基， n 是 0-4 之间的整数，且

[0105] -R7 代表甲基,

[0106] 与式 (III) 的苯乙酸衍生物反应

[0107]



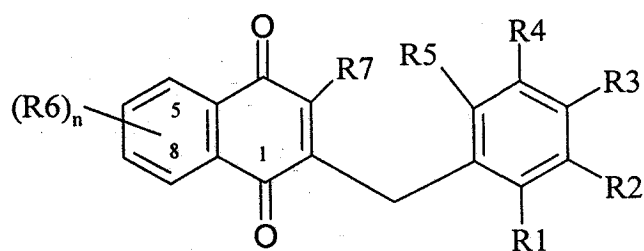
(III)

[0108] 其中

[0109] -R1、R2、R3、R4 和 R5 如在权利要求 1 中所定义,

[0110] 以分别得到式 (Ia) 的化合物

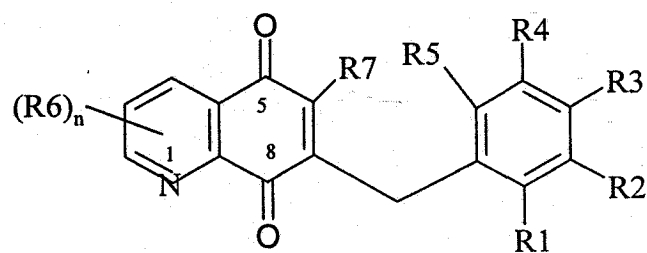
[0111]



(Ia)

[0112] 或式 (Ib) 的化合物

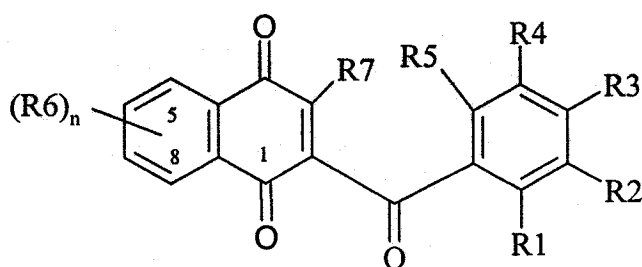
[0113]



(Ib)

[0114] 其可以在氧化条件下处理, 以分别生成式 (Ic) 的化合物

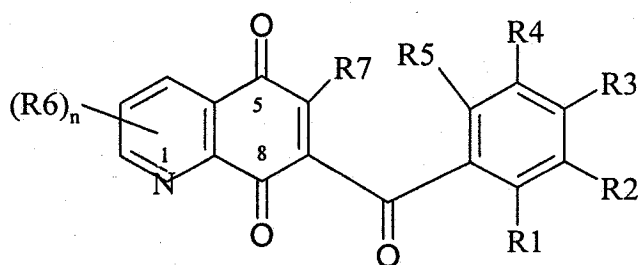
[0115]



(Ic)

[0116] 或式 (Id) 的化合物

[0117]

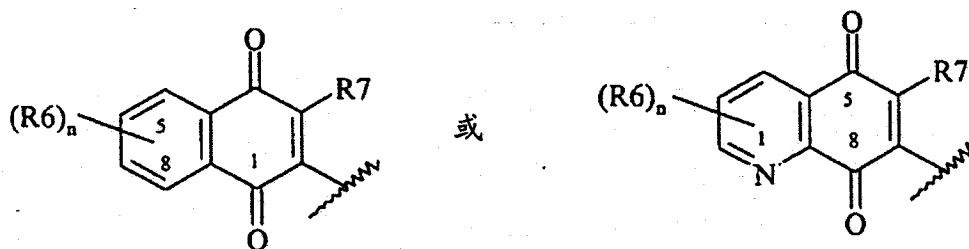


(Id)

[0118] 其中 R1、R2、R3、R4、R5、R6 和 n 如在上面所定义。

[0119] 本发明也提供了制备与式 (I) 化合物相对应的式 (Ia1、Ib1、Ic1、Id1、Ie 和 If) 化合物的方法，其中 A 代表

[0120]

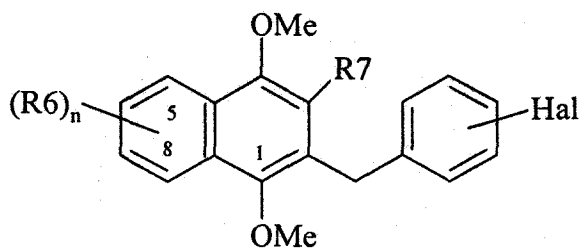


[0121] 且 X 代表 $-\text{CH}_2-$ ，或 $-\text{C}(\text{O})-$

[0122] 该方法包括，

[0123] a) 通过还原对应的醌，随后将二氢萘醌中间体甲基化成对应的式 (IIc) 的二甲氧基萘或式 (IId) 的二甲氧基喹啉，制备式 (IIc) 的化合物

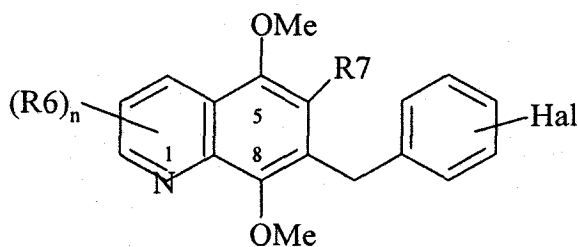
[0124]



(IIc)

[0125] 或式 (IId) 的化合物

[0126]



(IId)

[0127] 其中

[0128] $-R6$, 可以在 1, 4-二甲氧基萘的苯环的 5、6、7 或 8 位, 或在 5, 8-二甲氧基喹啉的 2、3 或 4 位, 其代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的 (C_1-C_4) 烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基, 且 n 是 0-4 之间的整数,

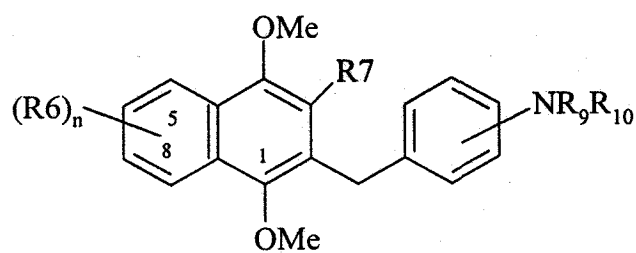
[0129] $-R7$ 代表甲基, 且

[0130] $-Hal$ 代表氯、溴或碘原子,

[0131] b) 在有钯催化剂和适当的钯配体存在下, 使式 (IIc) 或 (IId) 的一种化合物分别与式 $HNR9R10$ 的氨基化合物反应, 其中 $R9$ 和 $R10$ 彼此独立地代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基, 条件是 $R9$ 和 $R10$ 不同时是氢原子, 或 $R9$ 和 $R10$ 与携带它们的氮原子一起形成选自吗啉和哌嗪基团的基团的环基, 所述环基被任选地取代,

[0132] 以得到式 (Ie) 的化合物

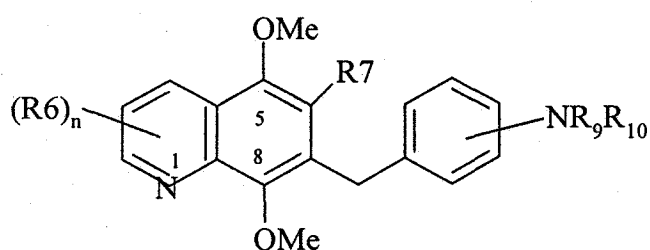
[0133]



(Ie)

[0134] 或式 (If) 的化合物

[0135]

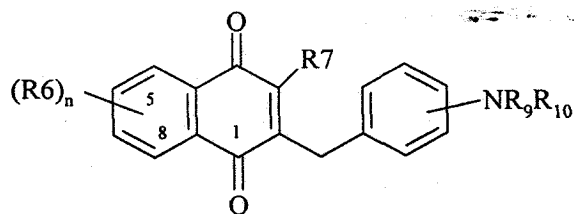


(If)

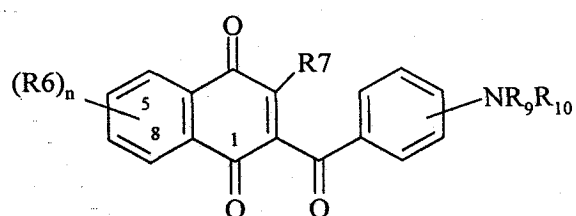
[0136] 其中 R6、R7、R9 和 R10 如在上面所定义，

[0137] c) 再氧化式 (Ie) 或 (If) 的化合物，生成式 (Ia1) 或 (Ic1) 的最终化合物

[0138]



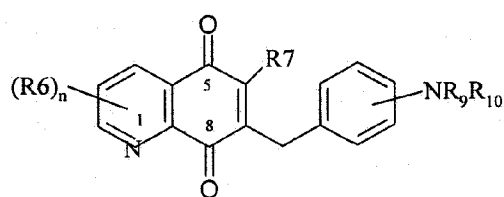
(Ia1)



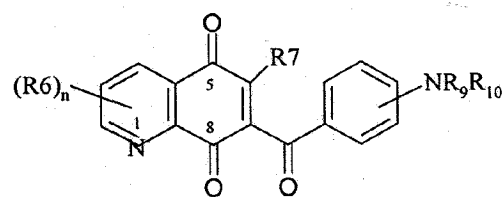
(Ic1)

[0139] 或式 (Ib1) 或 (Id1) 的化合物

[0140]



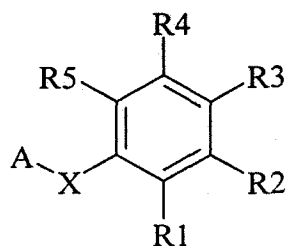
(Ib1)



(Id1)

[0141] 本发明也提供制备式 (I) 的化合物的方法

[0142]

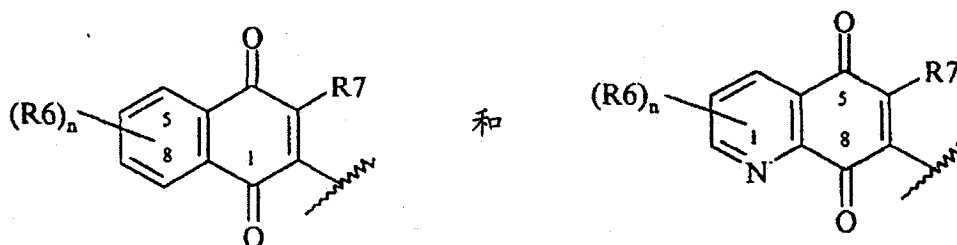


(I)

[0143] 其中

[0144] -A 选自下列环：

[0145]



[0146] 其中每个 R6, 可以在萘醌的苯环的 5、6、7 或 8 位, 或在喹啉-5, 8-二酮的 2、3 或 4 位, 其独立地代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基, n 是 0-4 之间的整数, 且 R7 代表甲基,

[0147] -R1、R2、R3、R4、R5 之一代表在对位携带叔丁基、-NO₂、-COOR₁₁ 或 NMe₂ 基团的苯环, 其中 R₁₁ 是氢原子或线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基,

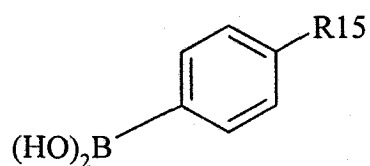
[0148] 该方法包括, 在有钯催化剂和碱存在下, 从式 (Ia) 或 (Ib) 或 (Ic) 或 (Id) 的对应化合物开始, 其中

[0149] -R1、R2、R3、R4 和 R5 之一代表卤素原子, 其它是氢原子,

[0150] -X 代表 -C(O)- 或 -CHY-, 其中 Y 选自: 氢原子、羟基、线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基, 并且

[0151] 与式 (IV) 的硼酸衍生物反应

[0152]



(IV)

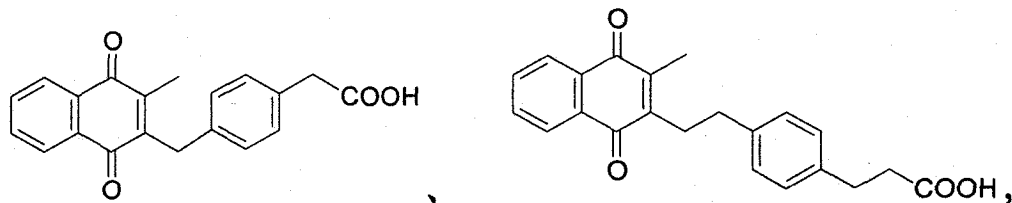
[0153] 其中 R₁₅ 代表叔丁基、-NO₂、-COOR₁₁ 或 NMe₂ 基团, 其中 R₁₁ 是氢原子或线

性的或分支的 (C_1-C_4) 烷基。

[0154] 本发明也提供了用作药物、尤其是抗疟剂的式 (I) 的化合物。

[0155] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 的化合物在治疗或预防中的应用, 条件是式 (I) 的化合物不是

[0156]



[0157] 根据本发明, 式 (I) 的化合物或它们的药学可接受的盐可用于药学可接受的组合物中。根据本发明的药物组合物包含作为活性成分的一种或多种式 (I) 的化合物或它的药学可接受的盐, 其与赋形剂和 / 或药学可接受的稀释剂或载体相组合。可以利用任意常规的载体材料。载体材料可以是有机或无机的惰性载体材料, 例如适合经口给药的惰性载体材料。合适的载体包括水、明胶、阿拉伯树胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、菜油、聚亚烷基 - 二醇、甘油和凡士林。此外, 药物制剂也可以含有其它药学活性剂。根据药物配制的常规实践, 可以加入其它添加剂, 例如矫味剂、防腐剂、稳定剂、乳化剂、缓冲剂等。

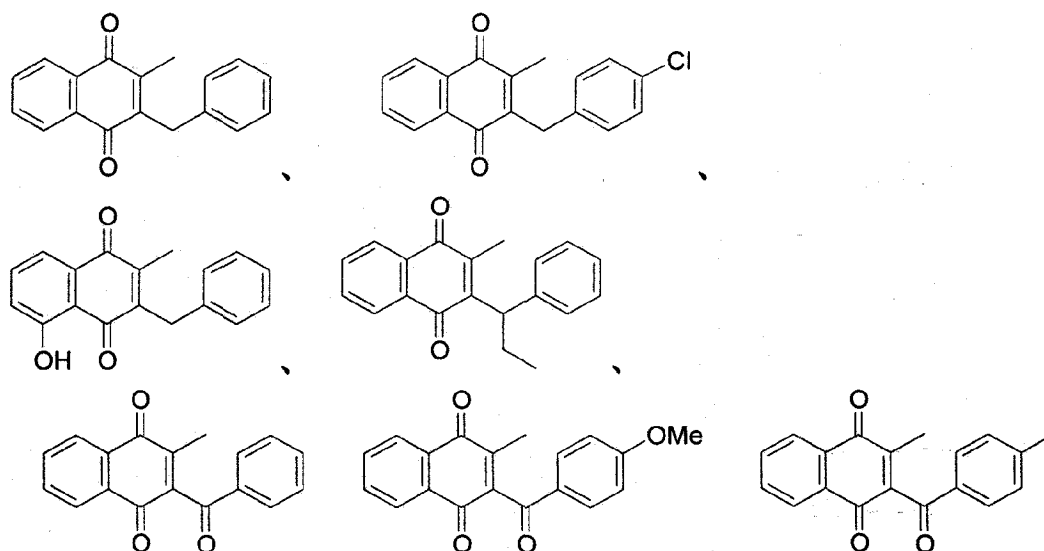
[0158] 药物制剂可以制成任意常规形式, 包括用于经口给药的固体形式, 例如片剂、胶囊、丸剂、散剂、颗粒剂和直肠栓剂。药物制剂可以经过灭菌, 和 / 或可以含有佐剂, 例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于改变渗透压的盐和 / 或缓冲剂。

[0159] 根据本发明, 通过局部的 (包括透皮的、含服的或舌下) 或肠胃外的 (包括腹膜内的、皮下的、静脉内的、真皮内的或肌肉内的注射) 途径, 也可以将本发明的化合物施用给患者。

[0160] 根据本发明有用的其它活性剂可以是 1-3 种其它的抗疟剂, 其选自阿托伐醌、氯喹、阿莫地喹、甲氟喹、青蒿素和来自药物市场的有关的 peroxans, 如青蒿琥酯、蒿乙醚 (arteether) 和蒿甲醚 (artemether)、甲萘醌、亚甲蓝、氯胍、环氯胍、氯丙胍、乙胺嘧啶、伯氨喹、哌喹、磷胺霉素、卤泛群、氨苯砒、甲氧苄啶、磺胺甲噁唑、磺胺多辛, 用于同时、分开或相继给药。

[0161] 本发明也提供了用于预防和治疗疟疾的式 (I) 的化合物, 包括选自下述的式 (I) 的化合物

[0162]

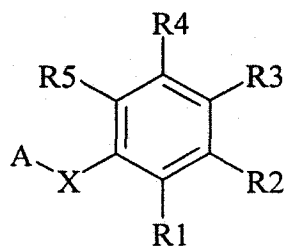


[0163] 在一个实施方案中, 本发明提供了抑制寄生虫中的谷胱甘肽还原酶的方法, 其包括, 使所述寄生虫接触包含本发明化合物的药物组合物。 在一个实施方案中, 所述寄生虫是疟原虫属的成员。 在另一个实施方案中, 所述寄生虫是恶性疟原虫, 或间日疟原虫。

[0164] 在另一个实施方案中, 本发明提供了治疗或预防疟疾的方法, 在体外或在体内抑制寄生虫例如恶性疟原虫或间日疟原虫的谷胱甘肽还原酶的方法, 或杀死恶性疟原虫或间日疟原虫寄生虫的方法, 其中药物组合物包含式 (I) 的化合物。

[0165] 与式 (I) 的化合物相对应的式 (II) 的化合物

[0166]



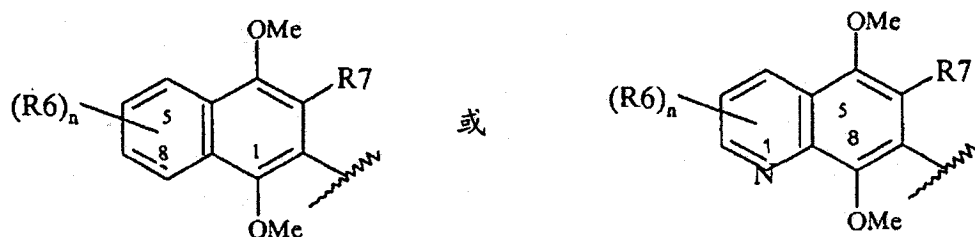
(I)

[0167] 是新的, 且也是本发明的一部分,

[0168] 其中

[0169] -(A) 代表

[0170]



[0171] R6, 可以在 1, 4-二甲氧基萘的苯环的 5、6、7 或 8 位, 或在 5, 8-二甲氧基喹啉的 2、3 或 4 位, 其代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的 (C₁-C₄) 烷基, 二

或三氟甲基，三氟甲氧基和五氟硫烷基， n 是 0-4 之间的整数，且 R_7 代表甲基，且

[0172] $-X = CH_2$ 、 $C(O)$ 或 $-CHY-$ ，其中 Y 选自：氢原子、羟基、线性的或分支的 (C_1-C_4) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基，

[0173] $-R_1$ 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 彼此独立地代表：

[0174] . 氢原子，

[0175] . 卤素原子，

[0176] . 羟基，

[0177] . 线性的或分支的 (C_1-C_4) 烷基，

[0178] . 三氟甲基，

[0179] . 二氟甲基，

[0180] . 线性的或分支的 (C_1-C_4) 烷氧基，

[0181] . 三氟甲氧基，

[0182] . 二氟甲氧基，

[0183] . 五氟硫烷基

[0184] . $-COOH$ ，

[0185] . $-COO(C_1-C_4)$ 烷基，

[0186] . $-CONR_8(CH_2)_mCN$ ，其中 R_8 是氢原子或线性的或分支的 (C_1-C_4) 烷基，且 $m = 1$ 、 2 或 3 ，

[0187] . $-CSNR_8(CH_2)_mCN$ ，其中 R_8 是氢原子或线性的或分支的 (C_1-C_4) 烷基，且 $m = 1$ 、 2 或 3 ，

[0188] . $-CONR_8Het$ ，其中 R_8 是氢原子或线性的或分支的 (C_1-C_4) 烷基， Het 代表被在 -6 的氨基或在 -5 的 $-CONH_2$ 基团任选地取代的吡啶 $-2-$ 基，

[0189] . $-NO_2$ ，

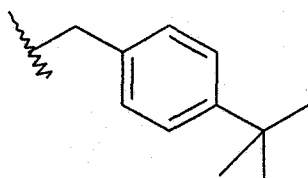
[0190] . $-CN$ ，

[0191] . $-NR_9R_{10}$ ，其中 R_9 和 R_{10} 彼此独立地代表氢原子、选自 Boc 基团和 (C_1-C_4) 烷基的氨基保护基，或 R_9 和 R_{10} 与携带它们的氮原子一起形成选自吗啉和哌嗪基团的基团的环基，所述环基被任选地取代，

[0192] . 芳基，其被 (C_1-C_4) 烷基、 $-NO_2$ 基团、 $-COOR_{11}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 任选地取代，其中 R_{11} 选自氢原子和线性的或分支的 (C_1-C_4) 烷基，其中 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自氢原子和线性的或分支的 (C_1-C_4) 烷基，

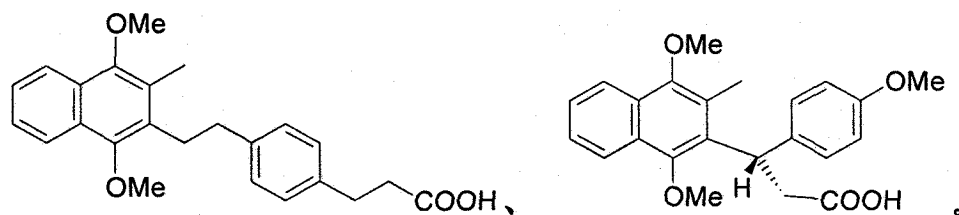
[0193] . 选自吗啉基或哌嗪基的基团的杂环基，每个所述基团被一个或几个选自下述的取代基任选地取代：线性的或分支的 (C_1-C_4) 烷基、 $-COOCH_2CH_3$ 或基团

[0194]



[0195] 条件是，式 (II) 的化合物不是选自

[0196]



[0197] 它们可以用作合成式 (I) 的化合物的中间体。

[0198] 下面的实施例 1-16 意在例证合成根据本发明的化合物的几个实施方案。在这些实施例中，在 Büchi 熔点仪器上测定熔点，未经过校正。将 ^1H (300MHz) 和 ^{13}C (75MHz) NMR 光谱记录在 Bruker DRX-300 光谱仪上；按照相对于 TMS 的 ppm，表达化学位移；将多重态指示为 s (单峰)，d (双峰)，t (三重峰)，q (四重峰)，sep (七重峰)，m (多重峰)，dd (双峰的双峰)，dt (三重峰的双峰) 和 td (双峰的三重峰)。将 IR 波谱中的强度指示为 vs (非常强)，s (强)，m (中等)，w (弱)，b (宽)。在 Mikroanalytisches Laboratorium der Chemischen **Fakultät** der **Universität** Heidelberg 进行元素分析。

将 EI-MS 和 CI-MS 记录在 Institut für Organische Chemie der **Universität** Heidelberg 的设备中。在来自 Macherey&Nagel 的预包被的 Sil G-25UV₂₅₄ 平板上进行分析 TLC。使用来自 Macherey&Nagel 的硅胶 G60 (230-400 目)，进行快速色谱法。

[0199] 下面的实施例 17-22 意在例证根据本发明的化合物的药理学活性。

[0200] 图 1-8 也例证本发明。

[0201] 图 1a-1c 解释了根据实施例 1-16 合成的一些化合物的结构。

[0202] 图 2 解释了用作恶性疟原虫和人谷胱甘肽还原酶的抑制剂的根据本发明的甲萘醌的苄基-和苯甲酰基-取代的衍生物的 IC_{50} 值。根据实施例 17，在有 1mM GSSG 存在下，在 pH 6.9 和 25°C 测定该值。^b 来自参考文献的数据 (Bauer 等人, J.Am.Chem.Soc.2006, 128, 10784-10794)。^c 在有 5% DMSO 存在下。^d 比色皿中化合物的再沉淀妨碍 IC_{50} 测定。^e 在有 1% DMSO 存在下。nd：未测定。

[0203] 图 3 解释了如在实施例 18 中公开的，测得的谷胱甘肽还原酶-催化的萘醌还原酶活性。^{*} 在 10 μM 以上，观察到化合物的沉淀；在 10 μM ，没有抑制。

[0204] 图 4 解释了在 5min (蓝色)，10min (黑色)，20min (绿色) 和 30min (红色) 后测得的，在有 NADPH/GR 系统存在下，P_{TM25} 对高铁血红蛋白 (Fe^{3+}) 向氧合血红蛋白 (Fe^{2+}) 的还原-氧化循环活性的影响。MethHb = 高铁血红蛋白。OxyHb = 氧合血红蛋白。MB = 亚甲蓝。第二幅图 (右图) 是第一幅图 (左图) 的 350-450nm 区域中的波谱的放大。

[0205] 图 5 解释了作为体外抗疟原虫 (Dd2, 3D7, K1, Pf-GHA) 和人细胞 (KB, MRC-5) 的细胞毒素剂的甲萘醌衍生物的 IC_{50} 值。a: CQ, Pf3D7 IC_{50} 0.005 μM , K1 IC_{50} 0.55 μM ; b: CQ, PfK1 IC_{50} 0.01 μM ; c: CQ, Pf3D7 IC_{50} 0.0147 μM ; d: CQ, Pf K1 IC_{50} 0.217 μM ; e: CQ, Pf K1 IC_{50} 50.7-750.1nM, Pf3D7 IC_{50} 3.8nM; f: CQ, PfK1 IC_{50} 571.2nM, Pf3D7 IC_{50} 11.5-15.3nM; g: CQ, Pf3D7 IC_{50} 0.02-0.85 μM , Pf K1 IC_{50} 0.01-0.02 μM ; h: CQ, Pf3D7 IC_{50} 1.9-5.8nM, Pf K1 IC_{50} 57.7-750.1nM; CQ = 氯喹。

[0206] 图 6 解释了根据实施例 21 测得的抗不同恶性疟原虫菌株的 IC_{50} 和 IC_{90} 值。CQ = 氯喹；DHA = 双氢青蒿素；FQ = 二茂铁喹 (ferroquine)；LMF = 本芴醇；MQ = 甲氟喹；MDAQ = monodesethylamodiaquine；QN = 奎宁。

[0207] 图 7. 根据实施例 22 测得的伯氏疟原虫 (*Plasmodium berghei*) ANKA- 感染的 CD1 小鼠中寄生虫血症的减少。* 在 1.0mg/kg、3.0mg/kg 和 10.0mg/kg，氯喹分别表现 2.5%、16.6% 和 94.9% 的寄生虫血症减少。

[0208] 图 8 解释了根据实施例 22 测得的伯氏疟原虫 - 感染的小鼠中的体内抗疟疾活性。

[0209] 实施例 1 银催化的 1, 4- 萘醌与羧酸的偶联反应的一般程序

[0210] 将甲萘醌或白花丹素 (5.81mmol) 和苯乙酸衍生物 (11.58mmol) 在 52.5mL 乙腈和 17.5mL 水中的溶液加热至 85°C。加入 $AgNO_3$ (90mg, 0.58mmol)。在 45 分钟的时间段内，逐滴加入在 15mL 乙腈和 5mL 水中的 $(NH_4)_2S_2O_8$ (1.72g, 7.54mmol)，然后回流加热 2 小时。真空去除乙腈。用二氯甲烷 (4×10mL) 萃取水相，在 $MgSO_4$ 上干燥，并通过快速色谱法纯化。

[0211] 实施例 1.1：2- 甲基 -3-(4- 甲基 - 苄基) -4a, 8a- 二氢 -[1, 4] 萘醌 (P_TM21)

[0212] 使用甲萘醌和对甲苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序，进行合成。在硅胶上的色谱法 (石油醚：醋酸乙酯 = 1 : 1, UV) 之后，分离出 2.82g (10.21mmol, 77% 产率) 的 P_TM21，为黄色固体。

[0213] 熔点：225 °C 分解。 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ = 8.04-8.05 (m, 2H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.08 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) : δ = 185.42 (C_q), 184.66 (C_q), 145.53 (C_q), 144.20 (C_q), 135.97 (C_q), 134.94 (C_q), 133.42 (CH), 133.39 (CH), 132.12 (C_q), 132.06 (C_q), 129.31 (CH), 128.46 (CH), 126.44 (CH), 126.21 (CH), 31.99 (CH_2), 20.96 (CH_3), 13.23 (CH_3). -FAB MS (NBA, m/z (%)) : 277.2 ($[M+H]^+$, 73), 261.1 (26), 212.1 (24). -IR (KBr) : 3437 cm^{-1} (b, m), 2923 (w), 1660 (vs), 1616 (w), 1595 (m), 1512 (m), 1377 (w), 1332 (w), 1295 (vs), 809 (w), 754 (m), 705 (m). -元素分析：对于 $C_{19}H_{16}O_2$ ，实测值 C, 82.44%；H, 5.84%，计算值 C, 82.58%；H, 5.84%。

[0214] 实施例 1.2：2- 甲基 -3-(4- 溴 - 苄基) -4a, 8a- 二氢 -[1, 4] 萘醌 (P_TM24)

[0215] 使用甲萘醌和 4- 溴苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序，进行合成。在硅胶上的色谱法 (石油醚： CH_2Cl_2 = 1 : 1, UV) 之后，分离出 3.10g (9.12mmol, 78% 产率) 的 P_TM24，为黄色固体。

[0216] 熔点：121-122 °C。 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ = 8.03-8.10 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.36 (dt, 3J = 8.46Hz, 4J = 1.95Hz, 2H), 7.09 (d, 3J = 8.53Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.22 (s, 3H). ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) : δ = 185.20 (C_q), 184.54 (C_q), 144.75 (C_q), 144.57 (C_q), 137.06 (C_q), 133.58 (CH), 132.08 (C_q), 131.94 (C_q), 131.71 (CH), 130.32 (CH), 126.50 (CH), 126.35 (CH), 120.31 (C_q), 31.93 (CH_2), 13.31 (CH_3). -EI MS (70eV, m/z (%)) : 340.1 ($[M]^+$, 13), 325.0 (100), 246.1 (63), 215.1 (41), 202.1 (49), 128.1 (72), 76.0 (74). -IR (KBr) : 3449 cm^{-1} (b, w), 3068 (w), 2962 (w), 1661 (vs), 1624 (m), 1618 (m), 1594 (s), 1486 (s), 1376 (m),

1332(s), 1315(s), 1294(vs), 1071(m), 1010(s), 971(w), 815(m), 787(s), 730(m), 702(m), 629(w), 426(w).-元素分析: 对于 $C_{18}H_{13}BrO_2$, 实测值 C, 63.02%; H, 3.84%, 计算值 C, 63.36%; H, 3.84%。

[0217] 实施例 1.3: 2-甲基-3-(4-氟-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌 (P_TM26)。

[0218] 使用甲萘醌和 4-氟苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷: 醋酸乙酯 = 3 : 1, UV) 之后, 分离出 5.34g(19.1mmol, 66%产率)的 P_TM26, 为黄色固体。

[0219] 熔点: 118-119 °C。 1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ = 8.05-8.08(m, 2H), 7.65-7.71(m, 2H), 7.15-7.20(m, 2H), 6.93(t, 3J = 8.68Hz, 2H), 3.97(s, 2H), 2.22(s, 3H). ^{13}C -NMR(75MHz, $CDCl_3$): δ = 185.31(C_q), 184.63(C_q), 161.52($^1J_{CF}$ = 244.8Hz, CF), 145.15(C_q), 144.40(C_q), 133.72(C_q), 133.67(C_q), 133.57(C_q), 131.02(CH), 130.05($^3J_{CF}$ = 8.0Hz, CH), 128.95($^4J_{CF}$ = 3.4Hz, C_q), 126.50(CH), 126.34(CH), 115.45($^2J_{CF}$ = 21.4Hz, CH), 31.69(CH_2), 13.28(CH_3).-EI MS(70eV, m/z(%)): 280.1($[M]^+$, 21), 265.1(100), 109.0(53), 76.0(24).-IR(KBr): 3428 cm^{-1} (b, m), 1708(w), 1684(w), 1661(vs), 1619(w), 1597(m), 1509(vs), 1377(w), 1295(s), 1222(m), 1158(m), 824(w), 705(m).-元素分析: 对于 $C_{18}H_{13}FO_2$, 实测值 C, 77.19%; H, 4.71%, 计算值 C, 77.13%; H, 4.67%。

[0220] 实施例 1.4: 2-甲基-3-(4-三氟-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌 (P_TM29)

[0221] 使用甲萘醌和 4-(三氟甲基)苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH_2Cl_2 = 1 : 1, UV) 之后, 分离出 3.09g(9.36mmol, 76%产率)的 P_TM29, 为黄色固体。

[0222] 熔点: 68-69 °C。 1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ = 8.04-8.09(m, 2H), 7.66-7.72(m, 2H), 7.50(d, 3J = 8.21Hz, 2H), 7.33(d, 3J = 8.03Hz, 2H), 4.07(s, 2H), 2.23(s, 3H). ^{13}C -NMR(75MHz, $CDCl_3$): δ = 185.12(C_q), 184.50(C_q), 144.88(C_q), 144.41(C_q), 142.22(C_q), 133.67(CH), 133.66(CH), 132.09(C_q), 131.91(C_q), 128.88(CH), 128.85($^2J_{CF}$ = 32.4Hz, $C-CF_3$), 126.53(CH), 126.41(CH), 125.59($^3J_{CF}$ = 3.8Hz, CH), 124.19($^1J_{CF}$ = 278.6Hz, CF_3), 32.37(CH_2), 13.38(CH_3).-EI MS(70eV, m/z(%)): 330.0($[M]^+$, 30), 315.0(100).-IR(KBr): 3400 cm^{-1} (b, m), 3047(w), 2930(m), 1662(vs), 1617(vs), 1593(vs), 1418(m), 1377(s), 1329(vs), 1295(vs), 1259(m), 1184(m), 1161(vs), 1112(vs), 1069(vs), 1019(s), 977(m), 950(m), 823(m), 789(m), 758(m), 715(m), 691(m).-元素分析: 对于 $C_{19}H_{13}F_3O_2$, 实测值 C, 68.87%; H, 3.98%, 计算值 C, 69.09%; H, 3.97%。

[0223] 实施例 1.5: 2-甲基-3-(4-氯-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌 (P_TM30)。

[0224] 使用甲萘醌和 4-氯苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷: 醋酸乙酯 = 3 : 1, UV) 之后, 分离出 6.46g(21.8mmol, 75%产率)的 P_TM30, 为黄色固体。

[0225] 熔点: 134-135 °C。 1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ = 8.04-8.10(m, 2H), 7.66-7.72(m, 2H), 7.22(d, 3J = 8.37Hz, 2H), 7.14(d, 3J = 8.42Hz, 2H), 3.98(s, 2H), 2.22(s, 3H). ^{13}C -NMR(75MHz, $CDCl_3$): δ = 185.23(C_q), 184.56(C_q),

144.85(C_q), 144.55(C_q), 136.53(C_q), 133.58(CH), 132.29(C_q), 132.10(C_q), 131.97(C_q), 129.93(CH), 128.76(CH), 126.50(CH), 126.35(CH), 31.87(CH₂), 13.31(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)) : 296.1([M]⁺, 25), 281.0(100).-IR(KBr) : 3439cm⁻¹(b, m), 3076(w), 2962(w), 1687(s), 1668(vs), 1656(vs), 1627(m), 1595(m), 1413(m), 1379(w), 1326(vs), 1291(vs), 1273(m), 1235(m), 1172(s), 1130(vs), 1110(m), 1065(s), 979(m), 871(m), 762(m), 715(w).-元素分析: 对于 C₁₈H₁₃ClO₂, 实测值 C, 72.89%; H, 4.38%; Cl, 11.83%, 计算值 C, 72.85%; H, 4.42%; Cl, 11.95%。

[0226] 实施例 1.6: 2-甲基-3-(4-甲氧基-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM31)

[0227] 使用甲萘醌和 4-甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH₂Cl₂ = 1 : 1, UV)之后, 分离出 1.97g(6.74mmol, 45%产率)的 P_TM31, 为黄色固体。

[0228] 熔点: 112-113 °C .-¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) : δ = 8.03-8.09(m, 2H), 7.64-7.69(m, 2H), 7.14(d, 3J = 8.77Hz, 2H), 6.78(d, 3J = 8.74Hz, 2H), 3.97(s, 2H), 3.73(s, 3H), 2.23(s, 3H).-¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃) : δ = 185.45(C_q), 184.71(C_q), 158.14(C_q), 145.59(C_q), 144.02(C_q), 133.43(CH), 133.40(CH), 132.10(C_q), 132.04(C_q), 130.02(C_q), 129.60(CH), 126.42(CH), 126.21(CH), 114.04(CH), 55.21(CH₃), 31.53(CH₂), 13.19(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)) : 292.1([M]⁺, 24), 277.0(100), 250.1(14), 219.1(19).-IR(KBr) : 3441cm⁻¹(b, m), 2933(w), 2841(w), 1662(vs), 1618(m), 1595(s), 1511(vs), 1458(w), 1375(w), 1332(m), 1297(vs), 1247(s), 1178(m), 1035(m), 823(m), 793(w), 707(s).-元素分析: 对于 C₁₉H₁₆O₃, 实测值 C, 77.80%; H, 5.51%, 计算值 C, 78.06%; H, 5.51%。

[0229] 实施例 1.7: 2-甲基-3-(2-甲氧基-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM32)

[0230] 使用甲萘醌和 2-甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH₂Cl₂ = 1 : 1, UV)之后, 分离出 3.59g(12.28mmol, 82%产率)的 P_TM32, 为黄色固体。

[0231] 熔点: 117-118 °C .-¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ = 8.04-8.10(m, 2H), 7.64-7.70(m, 2H), 7.13-7.19(m, 1H), 7.03(d, 3J = 6.53Hz, 1H), 6.79(m, 2H), 3.99(s, 2H), 3.81(s, 3H), 2.15(s, 3H).-¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃) : δ = 185.45(C_q), 184.65(C_q), 157.17(C_q), 145.64(C_q), 144.88(C_q), 133.39(CH), 133.30(CH), 132.27(C_q), 132.22(C_q), 129.32(CH), 127.54(CH), 126.45(CH), 126.26(C_q), 126.22(CH), 120.56(CH), 110.30(CH), 55.34(CH₃), 26.81(CH₂), 13.05(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)) : 292.1([M]⁺, 39), 277.1(100), 250.1(42).-IR(KBr) : 3432cm⁻¹(b, m), 2960(w), 2836(w), 1695(w), 1661(s), 1617(w), 1596(m), 1493(m), 1459(w), 1334(w), 1295(s), 1259(w), 1245(m), 1110(w), 1029(m), 754(w), 711(w).-元素分析: 对于 C₁₉H₁₆O₃, 实测值 C, 77.77%; H, 5.43%, 计算值 C, 78.06%; H, 5.52%。

[0232] 实施例 1.8: 2-甲基-3-(4-羟基-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM36)

[0233] 使用甲萘醌和 4-羟基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序

中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷: 醋酸乙酯= 3 : 1, UV)之后, 分离出 596mg(2.1mmol, 7%产率)的 P_TM36, 为黄色固体。

[0234] 熔 点: 165-166 °C。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 8.04-8.09(m, 2H), 7.65-7.71(m, 2H), 7.06-7.10(m, 2H), 6.69-6.73(m, 2H), 4.70(bs, 1H), 3.93(s, 2H), 2.23(s, 3H)。¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ = 185.52(C_q), 184.80(C_q), 154.09(C_q), 145.60(C_q), 144.13(C_q), 133.50(CH), 133.47(C_q), 130.12(C_q), 129.78(CH), 129.01(CH), 126.45(CH), 126.26(CH), 115.58(CH), 115.48(CH), 31.56(CH₂), 13.23(CH₃)。-FAB MS(NBA): 277.9([M]⁺, 49)。-IR(KBr): 3480cm⁻¹(b, s), 1659(vs), 1616(m), 1595(s), 1513(vs), 1336(m), 1295(vs), 1260(m), 1217(m), 1203(w), 1176(w), 708(s)。-元素分析: 对于 C₁₈H₁₄O₃, 实测值 C, 77.47%; H, 5.07%, 计算值 C, 77.68%; H, 5.07%。

[0235] 实施例 1.9: 2-甲基-3-(4-硝基-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM37)

[0236] 使用甲萘醌和 4-硝基苯乙酸, 作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷: 醋酸乙酯= 3 : 1, UV)之后, 分离出 7.97g(25.9mmol, 89%产率)的 P_TM37, 为黄色固体。

[0237] 熔 点: 156-157 °C。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 8.03-8.13(m, 4H), 7.68-7.74(m, 2H), 7.38(d, 3J = 8.71Hz, 2H), 4.11(s, 2H), 2.24(s, 3H)。¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ = 184.94(C_q), 184.39(C_q), 146.69(C_q), 145.83(C_q), 145.17(C_q), 143.82(C_q), 133.81(CH), 133.76(CH), 132.05(C_q), 131.81(C_q), 129.39(CH), 126.57(CH), 126.49(CH), 123.91(CH), 32.51(CH₂), 13.45(CH₃)。-EI MS(70eV, m/z(%)): 307.0([M]⁺, 37), 292.0(100)。-IR(KBr): 3441cm⁻¹(b, m), 3106(w), 3076(w), 1662(vs), 1625(s), 1604(s), 1595(vs), 1510(vs), 1494(m), 1381(m), 1348(vs), 1324(vs), 1297(vs), 1260(m), 1184(m), 982(m), 951(s), 847(s), 786(s), 742(s), 724(vs), 694(s)。-元素分析: 对于 C₁₈H₁₃NO₄, 实测值 C, 70.24%; H, 4.11%; N, 4.65%, 计算值 C, 70.35%; H, 4.26%; N, 4.56%。

[0238] 实施例 1.10: 2-甲基-3-(4-氰基-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM41)

[0239] 使用甲萘醌和 4-氰基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷: 醋酸乙酯= 3 : 1, UV)之后, 分离出 565g(1.9mmol, 63%产率)的 P_TM41, 为黄色固体。

[0240] 熔 点: 159-160 °C。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 8.03-8.11(m, 2H), 7.67-7.73(m, 2H), 7.55(d, 3J = 8.32Hz, 2H), 7.32(d, 3J = 8.28Hz, 2H), 4.06(s, 2H), 2.22(s, 3H)。¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ = 184.98(C_q), 184.42(C_q), 145.09(C_q), 143.91(C_q), 143.71(C_q), 133.78(CH), 133.73(CH), 132.47(CH), 132.06(C_q), 131.82(C_q), 129.35(CH), 126.56(CH), 126.47(CH), 118.75(C_q), 110.49(C_q), 32.69(CH₂), 13.42(CH₃)。-EIMS(70eV, m/z(%)): 287([M]⁺, 8), 286.1(33), 271.0(100)。-IR(KBr): 3430cm⁻¹(b, m), 3087(w), 3069(w), 3054(w), 2941(w), 2227(vs, CN), 1664(vs), 1622(s), 1604(s), 1594(s), 1505(m), 1336(s), 1328(s), 1296(vs), 1264(w), 1178(m), 976(m), 952(m), 822(m),

749(s), 710(s), 691(m), 631(m), 567(w).-元素分析: 对于 $C_{19}H_{13}NO_2$, 实测值 C, 79.16%; H, 4.52%; N, 4.89%, 计算值 C, 79.43%; H, 4.56%; N, 4.88%。

[0241] 实施例 1.11: 2-甲基-3-(4-叔丁基-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌 (P_TM43)

[0242] 使用甲萘醌和 4-叔丁基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷: 醋酸乙酯 = 3 : 1, UV)之后, 分离出 995g (3.1mmol, 67% 产率) 的 P_TM43 为黄色固体。

[0243] 熔点: 60-61 °C . 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 8.04-8.09(m, 2H), 7.64-7.70(m, 2H), 7.27(d, 3J = 8.35Hz, 2H), 7.15(d, 3J = 8.33Hz, 2H), 3.98(s, 2H), 2.25(s, 3H), 1.26(s, 9H). ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 185.47(C_q), 184.70(C_q), 149.28(C_q), 145.52(C_q), 144.21(C_q), 134.90(C_q), 133.45(CH), 133.41(CH), 132.15(C_q), 132.10(C_q), 128.28(CH), 126.46(CH), 126.24(CH), 125.56(CH), 34.36(C_q), 31.93(CH_2), 31.08(CH_3), 13.30(CH_3).-EI MS (70eV, m/z(%)): 318.0($[M]^+$, 23), 303(100), 261.0(31), 247.0(12).-IR (KBr): 3400 cm^{-1} (b, m), 2961(m), 2905(w), 2868(w), 1659(vs), 1619(m), 1594(m), 1512(w), 1462(w), 1369(w), 1333(m), 1314(m), 1294(vs), 1270(w), 976(w), 81818(w), 717(m), 692(w), 571(w), 541(w).-元素分析: 对于 $C_{22}H_{22}O_2 \cdot 0.1EtOAc$, 实测值 C, 82.35%; H, 6.80%, 计算值 C, 82.22%; H, 7.01%。

[0244] 实施例 1.12: [4-(3-甲基-1, 4-二氧代-1, 4, 4a, 8a-四氢-萘(naphthalen)-2-基甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯 (P_TM45)

[0245] 使用甲萘醌和 (4-叔丁氧基羰基氨基-苄基)-醋酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷: 醋酸乙酯 = 3 : 1, UV)之后, 分离出 527mg (1.4mmol, 12% 产率) 的 P_TM45, 为黄色固体。

[0246] 熔点: 148-149 °C . 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 8.05-8.08(m, 2H), 7.66-7.71(m, 2H), 7.23(d, 3J = 8.26Hz, 2H), 7.12(d, 3J = 8.57Hz, 2H), 6.36(s, 1H), 3.95(s, 2H), 2.21(s, 3H), 1.47(s, 9H). ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 185.42(C_q), 184.68(C_q), 152.73(C_q), 145.38(C_q), 144.21(C_q), 136.70(C_q), 133.47(CH), 133.44(CH), 132.61(C_q), 132.10(C_q), 132.03(C_q), 129.14(CH), 126.45(CH), 126.25(CH), 118.88(CH), 80.49(C_q), 31.74(CH_2), 28.30(CH_3), 13.22(CH_3).-EI MS (70eV, m/z(%)): 377.2($[M]^+$, 18), 321.1(66), 305.9(100), 261.1(59), 201.3(14), 160.1(18), 121.1(21).-IR (KBr): 3439(b, vs), 1704(w), 1685(w), 1660(s), 1618(m), 1596(m), 1521(m), 1370(w), 1315(m), 1296(m), 1236(w), 1162(s), 709(w).-元素分析: 对于 $C_{23}H_{23}NO_4$, 实测值 C, 72.94%; H, 6.16%; N, 3.74%, 计算值 C, 73.19%; H, 6.14%, N, 3.71%。

[0247] 实施例 1.13: 4-(3-甲基-1, 4-二氧代-1, 4, 4a, 8a-四氢-萘-2-基甲基)-苯甲酸 (P_TM50)

[0248] 使用甲萘醌和 4-羧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH_2Cl_2 = 1 : 3, UV)之

后, 分离出 102mg(0.33mmol, 12%产率)的 P_TM50, 为黄色固体。

[0249] 熔 点: 206-208 °C .-¹H-NMR(300MHz, DMSO): δ = 7.99-8.04(m, 2H), 7.79-7.89(m, 4H), 7.35(d, 3J = 8.15Hz, 2H), 4.06(s, 2H), 2.15(s, 3H).-¹³C-NMR(75MHz, DMSO): δ = 184.57(C_q), 184.03(C_q), 167.26(C_q), 144.76(C_q), 143.79(C_q), 143.33(C_q), 133.95(CH), 133.90(CH), 131.71(C_q), 131.43(C_q), 129.51(CH), 128.40(CH), 125.98(CH), 125.88(CH), 31.78(CH₂), 13.05(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)): 305.9([M]⁺, 22), 290.9(100), 260.9(21).-IR(KBr): 3455cm⁻¹(b, vs), 3071(m), 2932(m), 1701(vs), 1659(vs), 1610(s), 1594(s), 1423(m), 1376(m), 1319(m), 1295(vs), 1234(m), 1181(m), 1114(w), 949(w), 778(m), 757(m), 719(m), 695(m), 631(w).-元素分析: 对于 C₁₉H₁₄O₄ · 0.25H₂O, 实测值 C, 73.28%; H, 4.84%, 计算值 C, 73.42%; H, 4.70%。

[0250] 实施例 1.14: 2-(3, 4-二甲氧基-苄基)-3-甲基-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM54)

[0251] 使用甲萘醌和 3, 4-二甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH₂Cl₂ = 1 : 1, UV)之后, 分离出 4.25g(13.2mmol, 65%产率)的 P_TM54, 为橙色固体。

[0252] 熔 点: 102-103 °C .-¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 8.06-8.08(m, 2H), 7.67-7.69(m, 2H), 6.79(s, 1H), 6.71-6.74(m, 2H), 3.95(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.80(s, 3H), 2.25(s, 3H).-¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ = 185.43(C_q), 184.78(C_q), 149.01(C_q), 147.67(C_q), 145.41(C_q), 144.13(C_q), 133.48(CH), 133.46(CH), 132.11(C_q), 132.04(C_q), 130.47(C_q), 126.45(CH), 126.26(CH), 120.46(CH), 112.19(CH), 111.27(CH), 55.88(CH₃), 31.99(CH₂), 13.26(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)): 322.2([M]⁺, 28), 307.1(100).-IR(KBr): 3400cm⁻¹(b, s), 3002(w), 2954(w), 2935(w), 2834(w), 1660(vs), 1618(m), 1594(m), 1514(vs), 1461(m), 1444(m), 1419(w), 1376(w), 1334(m), 1295(vs), 1262(vs), 1238(s), 1184(w), 1143(s), 1027(m), 976(w), 748(m), 701(m).-元素分析: 对于 C₂₀H₁₈O₄, 实测值 C, 74.28%; H, 5.64, 计算值 C, 74.52%; H, 5.63%。

[0253] 实施例 1.15: 2-(2, 4-二甲氧基-苄基)-3-甲基-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM56)

[0254] 使用甲萘醌和 2, 4-二甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH₂Cl₂ = 1 : 1, UV)之后, 分离出 922mg(2.86mmol, 37%产率)的 P_TM56, 为橙色固体。

[0255] 熔 点: 103-105 °C .-¹H-NMR(300MHz, CDCl₃,) : δ = 8.03-8.09(m, 2H), 7.64-7.70(m, 2H), 6.95(d, 3J = 8.33Hz, 1H), 6.41(d, 4J = 2.40Hz, 1H), 6.35(dd, 3J = 8.34Hz, 4J = 2.44Hz, 1H), 3.91(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.74(s, 3H), 2.16(s, 3H).-¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ = 185.95(C_q), 185.18(C_q), 159.87(C_q), 158.47(C_q), 146.21(C_q), 145.03(C_q), 133.76(CH), 133.67(CH), 132.69(C_q), 132.62(C_q), 130.21(CH), 126.82(CH), 126.59(CH), 118.98(C_q), 104.46(CH), 98.90(CH), 55.74(CH₃), 26.67(CH₂), 13.39(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)):

322.2 ($[M]^+$, 23), 307.2 (89), 138.1 (25).-IR (KBr): 3445 cm^{-1} (b, m), 2994 (w), 2937 (w), 2836 (w), 1660 (vs), 1614 (s), 1591 (s), 1506 (s), 1462 (m), 1421 (w), 1376 (w), 1331 (m), 1295 (vs), 1262 (s), 1209 (m), 1183 (m), 1157 (m), 1119 (m), 1037 (m), 828 (w), 707 (m).-元素分析: 对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4$, 实测值 C, 74.33%, H, 5.75%, 计算值 C, 74.52%; H, 5.63%。

[0256] 实施例 1.16: 2-甲基-3-五氟苯基甲基-4a, 8a-二氢 [1, 4] 萘醌 (P_TM57)

[0257] 使用甲萘醌和 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法 (石油醚: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$, UV) 之后, 分离出 306mg (0.87mmol, 44% 产率) 的 P_TM57, 为黄色固体。

[0258] 熔点: 103-104 $^{\circ}\text{C}$.- ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta = 8.00-8.07$ (m, 2H), 7.67-7.70 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).- ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3): $\delta = 184.70$ (C_q), 183.67 (C_q), 146.93 (CF), 145.43 (C_q), 143.66 (CF), 141.85 (C_q), 139.15 (CF), 138.36 (CF), 135.77 (CF), 133.73 (CH), 133.71 (CH), 131.97 (C_q), 131.73 (C_q), 126.48 (CH), 126.47 (CH), 111.95 (C_q), 20.90 (CH_2), 12.98 (CH_3).-EI MS (70eV, m/z (%)): 352.1 ($[M]^+$, 100), 332.1 (9), 303.1 (25).-IR (KBr): 3438 cm^{-1} (b, m), 1667 (vs), 1621 (m), 1594 (s), 1523 (vs), 1501 (vs), 1459 (w), 1375 (s), 1331 (vs), 1294 (vs), 1258 (m), 1119 (s), 1066 (m), 1027 (w), 1002 (s), 972 (s), 952 (vs), 729 (m), 713 (m).-元素分析: 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{F}_5\text{O}_2$, 实测值 C, 61.18%; H, 2.68%, 计算值 C, 61.37%; H, 2.58%。

[0259] 实施例 1.17: 2-(3, 5-二甲氧基-苄基)-3-甲基-4a, 8a-二氢-[1, 4] 萘醌 (P_TM58)

[0260] 使用甲萘醌和 3, 5-二甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法 (石油醚: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$, UV) 之后, 分离出 555mg (1.72mmol, 75% 产率) 的 P_TM58, 为黄色固体。

[0261] 熔点: 127-128 $^{\circ}\text{C}$.- ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta = 8.02-8.06$ (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H), 6.35 (d, 4J = 2.17Hz, 2H), 6.26 (t, 4J = 2.20Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.21 (s, 3H).- ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3 ,): $\delta = 185.21$ (C_q), 184.49 (C_q), 160.84 (C_q), 144.87 (C_q), 144.55 (C_q), 140.22 (C_q), 133.39 (CH), 133.37 (CH), 132.05 (C_q), 131.95 (C_q), 126.40 (CH), 126.18 (CH), 106.78 (CH), 97.94 (CH), 55.18 (CH_3), 32.43 (CH_2), 13.20 (CH_3).-EI MS (70eV, m/z (%)): 322.1 ($[M]^+$, 20), 307.1 (30), 292.1 (10).-IR (KBr): 3438 cm^{-1} (b, m), 2958 (w), 2941 (w), 2837 (w), 1661 (vs), 1600 (vs), 1471 (s), 1426 (m), 1376 (m), 1332 (s), 1292 (vs), 1262 (w), 1208 (s), 1157 (vs), 1071 (m), 1055 (m), 975 (w), 822 (m), 737 (vs), 691 (m).-元素分析: 对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4$, 实测值 C, 74.24%; H, 5.61%, 计算值 C, 74.52%; H, 5.63%。

[0262] 实施例 1.18: 2-甲基-3-(3, 4, 5-三甲氧基-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4] 萘醌 (P_TM59)

[0263] 使用甲萘醌和 3, 4, 5-三甲氧基-苯乙酸作为偶联反应的原料。在硅胶上的色谱法 (石油醚: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:3$, UV) 之后, 分离出 1.98g (5.62mmol, 85% 产率) 的 P_

TM59, 为黄色固体。

[0264] 熔 点: 147-149 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 8.01-8.07(m, 2H), 7.63-7.69(m, 2H), 6.42(s, 2H), 3.92(s, 2H), 3.77(s, 6H), 3.75(s, 3H), 2.24(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ = 185.23(C_q), 184.63(C_q), 153.18(C_q), 144.97(C_q), 144.23(C_q), 136.59(C_q), 133.54(C_q), 133.44(CH), 131.98(C_q), 131.89(C_q), 126.37(CH), 126.20(CH), 106.61(CH), 105.75(CH), 60.73(CH_3), 56.06(CH_3), 32.57(CH_2), 13.28(CH_3). -EI MS(70eV, m/z (%)): 352.1($[\text{M}]^+$, 54), 337.1(100). -IR(KBr): 3481 cm^{-1} (b, s), 2942(w), 2836(w), 1658(vs), 1592(s), 1507(m), 1458(m), 1330(m), 1296(s), 1127(vs), 731(m). -元素分析: 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_5$, 实测值 C, 71.25%; H, 5.75%, 计算值 C, 71.58%, H, 5.72%。

[0265] 实施例 1.19: 2-(2, 5-二甲氧基-苄基)-3-甲基-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌 (P_TM60)

[0266] 使用甲萘醌和 2, 5-二甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH_2Cl_2 = 1 : 3, UV) 之后, 分离出 1.96g(6.08mmol, 80%产率) 的 P_TM60, 为黄色固体。

[0267] 熔 点: 140-142 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 8.05-8.08(m, 2H), 7.64-7.69(m, 2H), 6.76(d, 3J = 8.80Hz, 1H), 6.66(dd, 3J = 8.81Hz, 4J = 2.96Hz, 1H), 6.59(d, 4J = 2.92Hz, 1H), 3.98(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.67(s, 3H), 2.15(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ = 185.35(C_q), 184.55(C_q), 153.52(C_q), 151.50(C_q), 145.40(C_q), 144.94(C_q), 133.36(CH), 133.28(CH), 132.22(C_q), 132.21(C_q), 127.62(C_q), 126.43(CH), 126.20(CH), 116.20(CH), 111.14(CH), 110.91(CH), 55.93(CH_3), 55.61(CH_3), 26.68(CH_2), 12.99(CH_3). -EI MS(70eV, m/z (%)): 322.1($[\text{M}]^+$, 100), 307.1(67), 291.1(38), 277.0(20). -IR(KBr): 3450 cm^{-1} (b, m), 3006(w), 2955(w), 2833(w), 1660(vs), 1612(s), 1590(s), 1499(vs), 1465(m), 1372(m), 1325(m), 1295(vs), 1280(s), 1261(s), 1235(vs), 1163(m), 1051(s), 1022(m), 793(m), 708(s). -元素分析: 对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4 \cdot 0.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 实测值 C, 73.16%; H, 5.51%, 计算值 C, 72.97%; H, 5.54%。

[0268] 实施例 1.20: 2-甲基-3-(2, 3, 4-三甲氧基-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌 (P_TM61)

[0269] 使用甲萘醌和 2, 3, 4-三甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH_2Cl_2 = 1 : 9, UV) 之后, 分离出 544mg(1.540mmol, 76%产率) 的 P_TM61, 为黄色固体。

[0270] 熔 点: 102-103 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 8.04-8.08(m, 2H), 7.64-7.69(m, 2H), 6.70(d, 3J = 8.69Hz, 1H), 6.52(d, 3J = 8.60Hz, 1H), 3.94(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.78(s, 3H), 2.15(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ = 185.40(C_q), 184.59(C_q), 152.40(C_q), 151.68(C_q), 145.70(C_q), 144.53(C_q), 142.28(C_q), 133.38(CH), 133.31(CH), 132.18(C_q), 132.16(C_q), 126.40(CH), 126.21(CH), 123.98(C_q), 123.36(CH), 107.18(CH), 60.75(CH_3), 60.69(CH_3), 55.94(CH_3), 26.52(CH_2), 12.99(CH_3). -EI MS(70eV, m/z (%)): m/z

= 352.2([M]⁺, 61), 337.2(100), 191.1(28).-IR(KBr): 3440cm⁻¹(b, m), 2974(w), 2941(w), 2927(w), 1663(vs), 1616(m), 1594(s), 1493(s), 1465(s), 1416(m), 1332(m), 1296(vs), 1260(m), 1202(w), 1101(vs), 1044(s), 973(w), 786(w), 713(w), 696(w).-元素分析: 对于 C₂₁H₂₀O₅, 实测值 C, 71.49%, H, 5.76%, 计算值 C, 71.58%; H, 5.72%。

[0271] 实施例 1.21: 2-甲基-3-苄基-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM62)

[0272] 使用甲萘醌和苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH₂Cl₂ = 1 : 3, UV)之后, 分离出 2.50g(9.53mmol, 86%产率)的 P_TM62, 为黄色吸湿性的固体。

[0273] 熔点: 103-104 °C .¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 8.03-8.09(m, 2H), 7.63-7.68(m, 2H), 7.16-7.33(m, 5H), 4.02(s, 2H), 2.24(s, 3H).-¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ = 185.16(C_q), 184.45(C_q), 145.17(C_q), 144.26(C_q), 137.95(C_q), 133.33(CH), 133.30(CH), 131.97(C_q), 131.89(C_q), 128.53(CH), 128.50(CH), 126.31(CH), 126.11(CH), 32.29(CH₂), 13.14(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)): 262.2([M]⁺, 30), 247.1(100).-IR(KBr): 3454cm⁻¹(b, m), 3061(w), 3028(w), 2937(w), 1662(vs), 1654(vs), 1620(m), 1593(m), 1333(m), 1293(vs), 718(s), 698(m).-元素分析: 对于 C₁₈H₁₄O₂, 实测值 C, 82.39%; H, 5.47%, 计算值 C, 82.42%; H, 5.38%。

[0274] 实施例 1.22: 3-(4-溴-苄基)-5-羟基-2-甲基-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM42)

[0275] 使用白花丹素和 4-溴苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷: 醋酸乙酯 = 3 : 1, UV)之后, 分离出 1.35g(3.8mmol, 71%产率)的 P_TM42, 为红色固体。

[0276] 熔点: 163-164 °C .¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 12.07(s, 1H), 7.54-7.63(m, 2H), 7.38(d, 3J = 8.38Hz, 2H), 7.22(dd, 3J = 7.94Hz, 4J = 1.53Hz, 1H), 7.09(d, 3J = 8.33Hz, 2H), 3.94(s, 2H), 2.22(s, 3H).-¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ = 189.68(C_q), 184.42(C_q), 161.33(C_q), 146.01(C_q), 144.54(C_q), 136.72(C_q), 136.17(CH), 132.07(C_q), 131.81(CH), 130.21(CH), 124.07(CH), 120.47(C_q), 119.09(CH), 114.86(C_q), 31.32(CH₂), 13.44(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)): 356.0([M]⁺, 26), 341(100), 261.1(25), 107(40), 77.0(80).-IR(KBr): 3440cm⁻¹(b, m), 3047(w), 1658(s), 1635(vs), 1610(s), 1486(s), 1456(s), 1376(w), 1359(w), 1315(w), 1294(vs), 1266(vs), 1198(m), 1163(w), 1070(w), 1011(m), 831(w), 752(m), 742(w).-元素分析: 对于 C₁₈H₁₃BrO₃, 实测值 C, 60.54%; H, 3.75%; Br, 22.52%, 计算值 C, 60.52%; H, 3.67%; Br, 22.37%。

[0277] 实施例 1.23: 3-(4-叔丁基-苄基)-5-羟基-2-甲基-[1, 4]萘醌(P_TM81)

[0278] 使用白花丹素和 4-叔丁基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH₂Cl₂ = 1 : 3, UV)之后, 分离出 1.25g(3.73mmol, 70%产率)的 P_TM81, 为红色固体。

[0279] 熔点: 112-113 °C .¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 12.15(s, 1H),

7.51-7.61(m, 2H), 7.29(d, 3J = 8.34Hz, 2H), 7.14-7.21(m, 3H), 3.97(s, 2H), 2.25(s, 3H), 1.28(s, 9H).⁻¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ = 189.82(C_q), 184.55(C_q), 161.16(C_q), 149.39(C_q), 145.57(C_q), 145.18(C_q), 135.91(CH), 134.48(C_q), 132.05(C_q), 128.11(CH), 125.57(CH), 123.83(CH), 118.84(CH), 114.88(C_q), 34.32(C_q), 31.27(CH₂), 31.26(CH₃), 13.36(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)) : 334.14([M]⁺, 31), 319.11(100), 277.07(38), 263.06(5), 173.05(8), 152.03(9).-IR(KBr) : 3443cm⁻¹(b, w), 2964(m), 1660(s), 1634(vs), 1612(vs), 1514(m), 1456(vs), 1384(w), 1360(s), 1323(m), 1305(vs), 1294(vs), 1270(vs), 1199(m), 1163(m), 1058(w), 831(m), 761(s), 748(s), 710(m).-元素分析: 对于 C₂₂H₂₂O₃, 实测值 C, 78.61%; H, 6.60%, 计算值 C, 79.02%; H, 6.63%。

[0280] 实施例 1.24: 2-(3-甲氧基-苄基)-3-甲基-[1, 4]萘醌(P_TM96)

[0281] 使用甲萘醌和 3-甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH₂Cl₂ = 1 : 1, UV)之后, 分离出 1.64g(5.61mmol, 75%产率)的 P_TM96, 为黄色固体。

[0282] 熔点: 87-88 °C.⁻¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 8.05-8.08(m, 2H), 7.66-7.69(m, 2H), 7.16(t, 3J = 7.87Hz, 1H), 6.69-6.81(m, 3H), 3.99(s, 2H), 3.74(s, 3H), 2.23(s, 3H).⁻¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ = 185.36(C_q), 184.62(C_q), 159.78(C_q), 145.14(C_q), 144.53(C_q), 139.58(C_q), 133.49(CH), 133.46(CH), 132.13(C_q), 132.04(C_q), 129.59(CH), 126.49(CH), 126.27(CH), 120.97(CH), 114.68(CH), 111.42(CH), 55.16(CH₃), 32.37(CH₂), 13.29(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)) : 292.19([M]⁺, 39), 277.16(100), 172.10(12).-IR(KBr) : 3066cm⁻¹(w), 2978(w), 2945(w), 2838(w), 1659(vs), 1617(s), 1599(vs), 1490(vs), 1470(s), 1434(m), 1383(s), 1327(vs), 1294(vs), 1264(vs), 1256(vs), 1163(s), 1040(vs), 976(m), 849(m), 799(s), 788(m), 745(vs), 710(m), 697(s).-元素分析: 对于 C₁₉H₁₆O₃, 实测值 C, 78.31%; H, 5.53%, 计算值 C, 78.06%; H, 5.52%。

[0283] 实施例 1.25: 2-甲基-3-(4-三氟甲氧基-苄基)-[1, 4]萘醌(P_TM97)

[0284] 使用甲萘醌和 4-(三氟甲氧基)苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH₂Cl₂ = 1 : 1, UV)之后, 分离出 494mg(1.43mmol, 78%产率)的 P_TM97, 为黄色固体。熔点: 64-65 °C.⁻¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 8.03-8.10(m, 2H), 7.65-7.71(m, 2H), 7.34(d, 3J = 8.74Hz, 2H), 7.09(d, 3J = 8.08Hz, 2H), 4.01(s, 2H), 2.23(s, 3H).⁻¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ = 185.17(C_q), 184.52(C_q), 147.42(C_q), 144.72(C_q), 144.57(C_q), 136.76(C_q), 133.57(CH), 132.07(C_q), 131.92(C_q), 129.87(CH), 126.47(CH), 126.33(CH), 121.15(CH), 120.44(q, ¹J_{CF} = 256.91Hz), 31.78(CH₂), 13.27(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)) : 346.0([M]⁺, 32), 331.1(100), 261.1(8), 175.1(71), 76.0(10), 28.0(49).-IR(KBr) : 3077cm⁻¹(w), 3047(w), 3021(w), 3003(w), 2963(w), 2948(w), 2853(w), 2143(w), 2004(w), 1975(w), 1901(w), 1876(w), 1664(vs), 1620(m), 1596(s), 1508(s), 1446(w), 1435(w),

1378(m), 1333(s), 1297(vs), 1271(vs), 1217(vs), 1188(vs), 1166(vs), 1111(m), 1019(w), 976(m), 793(w), 770(w), 708(s), 692(w).-元素分析: 对于 $C_{19}H_{13}F_3O_3$, 实测值 C, 65.78%; H, 3.98%, 计算值 C, 65.90%; H, 3.78%。

[0285] 实施例 1.26: 2-甲基-3-(2-溴-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM98)

[0286] 使用甲萘醌和 2-溴苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: $CH_2Cl_2 = 1 : 1$, UV)之后, 分离出 1.75g(5.14mmol, 88%产率)的 P_TM98, 为黄色固体。

[0287] 熔点: 94-95 °C。 1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.06-8.11(m, 2H)$, 7.66-7.72(m, 2H), 7.56(dd, 3J = 7.87Hz, 4J = 1.32Hz, 1H), 7.13(dt, 3J = 7.47Hz, 4J = 1.35Hz, 1H), 7.04(dt, 3J = 7.69Hz, 4J = 1.75Hz, 1H), 6.89(dd, 3J = 7.61Hz, 4J = 1.56Hz, 1H), 4.11(s, 2H), 2.10(s, 3H). ^{13}C -NMR(75MHz, $CDCl_3$): $\delta = 184.98(C_q)$, 184.30(C_q), 145.85(C_q), 144.53(C_q), 137.31(C_q), 133.55(CH), 133.53(CH), 132.87(CH), 132.13(C_q), 131.96(C_q), 128.59(CH), 127.93(CH), 127.55(CH), 126.53(CH), 126.33(CH), 124.67(C_q), 32.65(CH_2), 13.26(CH_3).-EI MS(70eV, m/z(%)): 261.1($[M-Br]^+$, 100), 231.1(11), 202.1(11), 130.1(8), 76.0(10).-IR(KBr): 3441 cm^{-1} (b, s), 3068(w), 3017(w), 2923(w), 1660(vs), 1621(s), 1594(s), 1467(m), 1439(m), 1376(w), 1318(m), 1296(vs), 1263(m), 1223(w), 1184(w), 1025(m), 976(m), 787(w), 749(s), 729(m), 695(w), 663(w).-元素分析: 对于 $C_{18}H_{13}BrO_2$, 实测值 C, 63.12%; H, 3.91%; Br, 23.31%, 计算值 C, 63.36%; H, 3.84%; Br, 23.42%。

[0288] 实施例 1.27: 2-甲基-3-(3-溴-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM99)

[0289] 使用甲萘醌和 3-溴苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: $CH_2Cl_2 = 1 : 1$, UV)之后, 分离出 328mg(0.96mmol, 52%产率)的 P_TM99, 为黄色固体。

[0290] 熔点: 108-109 °C。 1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.98-8.02(m, 2H)$, 7.59-7.65(m, 2H), 7.28(s, 1H), 7.24(td, 3J = 6.78Hz, 4J = 1.97Hz, 1H), 7.02-7.09(m, 2H), 3.92(s, 2H), 2.16(s, 3H). ^{13}C -NMR(75MHz, $CDCl_3$): $\delta = 185.16(C_q)$, 184.45(C_q), 144.78(C_q), 144.50(C_q), 140.35(C_q), 133.59(CH), 132.10(C_q), 131.94(C_q), 131.52(CH), 130.16(CH), 129.65(CH), 127.26(CH), 126.54(CH), 126.36(CH), 122.72(C_q), 32.09(CH_2), 13.35(CH_3).-EI MS(70eV, m/z(%)): 340.0($[M]^+$, 28), 325.06(100), 246.13(18), 215.14(7), 202.12(8), 184.99(12), 76.0(10).-IR(KBr): 3430 cm^{-1} (b, w), 1658(vs), 1620(vs), 1595(vs), 1568(s), 1474(s), 1431(m), 1381(s), 1334(vs), 1290(vs), 1261(s), 1180(s), 1074(m), 974(s), 955(s), 793(s), 780(vs), 728(vs), 692(s), 687(s), 422(m).-元素分析: 对于 $C_{18}H_{13}BrO_2$, 实测值 C, 63.55%; H, 3.94%; Br, 23.69%, 计算值 C, 63.36%; H, 3.84%; Br, 23.42%。

[0291] 实施例 1.28: 2-甲基-3-(4-异丙基-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM100)

[0292] 使用甲萘醌和 4-异丙基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程

序中所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂ = 1 : 1, UV)之后,分离出 395mg(1.30mmol, 58%产率)的 P_TM100,为黄色固体。

[0293] 熔点: 64-65 °C。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 8.05-8.09(m, 2H), 7.65-7.69(m, 2H), 7.14(d, 3J = 8.24Hz, 2H), 7.11(d, 3J = 8.24Hz, 2H), 3.99(s, 2H), 2.83(sep, 3J = 6.90Hz, 1H), 2.25(s, 3H), 1.19(d, 3J = 6.94Hz, 6H)。¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ = 185.45(C_q), 184.68(C_q), 146.99(C_q), 145.52(C_q), 144.20(C_q), 135.26(C_q), 133.44(CH), 133.40(CH), 132.13(C_q), 132.07(C_q), 128.53(CH), 126.68(CH), 126.45(CH), 126.23(CH), 33.66(CH), 32.02(CH₂), 23.97(CH₃), 13.29(CH₃)。-EI MS(70eV, m/z(%)): 304.1([M]⁺, 31), 289.2(100), 261.2(31)。-IR(KBr): 3447cm⁻¹(b, m), 2960(m), 2928(w), 2870(w), 1660(vs), 1618(m), 1594(s), 1511(m), 1460(w), 1419(w), 1377(w), 1333(m), 1294(vs), 1259(w), 1181(w), 975(w), 818(w), 788(w), 718(m), 694(m)。-元素分析: 对于 C₂₁H₂₀O₂, 实测值 C, 82.94%; H, 6.54%, 计算值 C, 82.86%; H, 6.62%。

[0294] 实施例 1.29: 2-(4-溴-苄基)-3-二氟甲基-[1, 4]萘醌(P_TM101)

[0295] 使用二氟甲萘醌和 4-溴苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂ = 1 : 1, UV)之后,分离出 132mg(0.35mmol, 73%产率)的 P_TM101,为黄色固体。

[0296] 熔点: 103-104 °C。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 8.07-8.13(m, 1H), 7.99-8.05(m, 1H), 7.70-7.79(m, 2H), 7.36(d, 3J = 8.46Hz, 2H), 7.24(t, ¹J = 53.87Hz, 1H, CHF₂), 7.18(d, 3J = 8.42Hz, 2H), 4.19(s, 2H)。¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ = 184.38(C_q), 182.79(C_q), 149.21(C_q), 136.03(C_q), 134.41(CH), 131.76(C_q), 131.63(CH), 130.89(CH), 126.87(CH), 126.54(CH), 120.67(C_q), 110.45(CHF₂, ¹J = 239.85Hz), 31.66(CH₂)。-EI MS(70eV, m/z(%)): 377.1([M]⁺, 21), 325.1(11), 257.1(10), 169.0(100), 90.1(18)。-IR(KBr): 3436cm⁻¹(b, w), 3100(w), 3076(w), 3049(w), 3018(w), 2936(w), 1672(vs), 1657(vs), 1625(s), 1594(s), 1487(vs), 1406(m), 1329(s), 1297(vs), 1181(m), 1123(s), 1082(s), 1071(m), 1035(vs), 1013(s), 876(m), 831(s), 788(s), 733(s), 713(m), 535(m)。-元素分析: 对于 C₁₈H₁₁BrF₂O₂, 实测值 C, 57.01%; H, 3.12%, 计算值 C, 57.32%; H, 2.94%。

[0297] 实施例 1.30: 2-(2-溴-4-甲氧基-苄基)-3-甲基-[1, 4]萘醌(P_TM102)

[0298] 使用甲萘醌和 2-溴-4-甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例 1 的一般程序中所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂ = 1 : 1, UV)之后,分离出 857mg(2.31mmol, 57%产率)的 P_TM102,为黄色油。

[0299] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 7.99-8.08(m, 2H), 7.63-7.69(m, 2H), 7.09(d, 4J = 2.63Hz, 1H), 6.79(d, 3J = 8.57Hz, 1H), 6.66(dd, 3J = 8.61Hz, 4J = 2.63Hz, 1H), 3.99(s, 2H), 3.70(s, 3H), 2.08(s, 3H)。¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ = 185.06(C_q), 184.40(C_q), 158.55(C_q), 145.64(C_q), 144.90(C_q), 133.54(CH), 133.51(CH), 132.14(C_q), 132.01(C_q), 129.22(C_q), 129.08(CH), 126.52(CH), 126.31(CH), 124.71(C_q), 118.13(CH), 113.67(CH), 55.48(CH₃), 31.76(CH₂),

13.27(CH₃).-EIMS(70eV, m/z(%)) : 370.11([M]⁺, 2), 355.08(8), 291.17(100), 276.14(8), 248.14(5), 202.12(3).-IR(薄 膜) : 3295cm⁻¹(w), 3069(w), 3004(w), 2940(w), 2987(w), 1685(m), 1660(vs), 1596(vs), 1566(m), 1491(vs), 1439(m), 1331(m), 1295(vs), 1239(vs), 1186(m), 1029(s), 861(m), 712(s), 696(s).-元素分析 : 对于 C₁₉H₁₅BrO₃, 实测值 C, 61.64%; H, 4.35%, 计算值 C, 61.47%; H, 4.07%。

[0300] 实施例 22-(3, 6- 二氧化 - 环己 -1, 4- 二烯基甲基 (dienylmethyl))-3- 甲基 -4a, 8a- 二氢 -[1, 4] 萘醌 (P_TM63)

[0301] 通过温和加热, 将根据实施例 1.19 得到的 P_TM60(200mg, 0.62mmol) 溶于 40mL CH₃CN 和 10mL H₂O 的混合物中, 生成黄色溶液。将在 10mL CH₃CN/H₂O 中的硝酸铈 (IV) 铵 (CAN)(918mg, 1.67mmol) (v/v = 1 : 1) 加入在室温的前述混合物中, 生成橙红色溶液, 将其搅拌 1.5 小时。真空去除 CH₃CN, 用 CH₂Cl₂ (5×20mL) 萃取产物, 在 MgSO₄ 上干燥, 并通过快速色谱法纯化。在硅胶上的色谱法 (石油醚 : CH₂Cl₂ = 1 : 3, UV) 之后, 分离出 74mg(0.25mmol, 41% 产率) 的 P_TM63, 为黄色固体。熔点 : 142-144 °C .-¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) : δ = 8.10(dd, 3J = 6.62Hz, 4J = 2.27Hz, 1H), 8.05(dd, 3J = 6.86Hz, 4J = 1.99Hz, 1H), 7.69-7.74(m, 2H), 6.81(d, 3J = 10.10Hz, 1H), 6.71(dd, 3J = 10.10Hz, 4J = 2.49Hz, 1H), 6.35(d, 4J = 1.85Hz, 1H), 3.79(s, 2H), 2.17(s, 3H).-¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃) : δ = 187.14(C_q), 186.48(C_q), 184.49(C_q), 183.90(C_q), 146.28(s, C_q), 145.70(C_q), 142.11(C_q), 136.69(CH), 136.43(CH), 133.85(CH), 133.76(CH), 132.61(CH), 132.06(C_q), 131.79(C_q), 126.56(CH), 126.54(CH), 26.32(CH₂), 13.32(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)) : 292.1(M⁺, 100), 264.1(15), 235.1(19), 221.1(13).-IR(KBr) : 3423cm⁻¹(b, m), 3027(w), 2937(w), 1659(vs), 1624(m), 1596(m), 1379(w), 1334(m), 1295(vs), 731(m), 694(m).-元素分析 : 对于 C₁₂H₁₄O₄ · 0.2H₂O, 实测值 C, 72.83%, H, 4.26%, 计算值 C, 73.07%; H, 4.22%。

[0302] 实施例 32- 甲基 -3-(4- 氨基 - 苄基) -4a, 8a- 二氢 -[1, 4] 萘醌 (P_TM103)

[0303] 向根据实施例 1.12 得到的 P_TM45(100mg, 0.265mmol) 在 7mL 干燥的 CH₂Cl₂ 中的溶液中, 加入在 0°C 的三氟醋酸 (157 μL, 2.04mmol)。在室温搅拌溶液 16h。通过加入 20mL 饱和的 Na₂CO₃ 溶液, 淬灭混合物, 用 CH₂Cl₂ (4×10mL) 萃取产物, 在 MgSO₄ 上干燥, 并通过硅胶上的快速色谱法 (CH₂Cl₂ : MeOH = 9 : 1, UV) 纯化, 生成 62mg(0.22mmol) 的分析纯的 P_TM103, 为红色固体, 产率为 84%。

[0304] 熔点 : 152-153 °C .-¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) : δ = 8.04-8.06(m, 2H), 7.65-7.68(m, 2H), 7.00(d, 3J = 8.32Hz, 2H), 6.57(d, 3J = 8.36Hz, 2H), 3.89(s, 2H), 2.23(s, 3H).-¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃) : δ = 185.54(C_q), 184.78(C_q), 145.83(C_q), 144.77(C_q), 144.71(C_q), 143.83(C_q), 133.38(CH), 133.34(CH), 132.11(C_q), 129.51(CH), 126.39(CH), 126.17(CH), 115.39(C_q), 115.36(CH), 31.53(CH₂), 13.17(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)) : 277.1([M]⁺, 52), 262.2(100), 106.1(12).-IR(KBr) : 3439cm⁻¹(b, s), 3380(m), 1659(vs), 1619(s), 1594(m), 1515(s), 1334(w), 1295(vs), 1261(w), 819(w), 786(w), 771(w), 708(m), 693(w), 630(w), 605(w), 572(w), 512(w), 458(w), 423(w).-元素分析 : 对于

$C_{18}H_{15}NO_2 \cdot 0.3CH_3OH$, 实测值 C, 76.46 % ; H, 5.41 % ; N, 4.85 % , 计算值 C, 76.46 % ; H, 5.69 % ; N, 4.88 %。

[0305] 实施例 4 将苄基衍生物氧化成对应的苯甲酰基 - 衍生物的一般程序

[0306] 通过剧烈搅拌, 将 H_5IO_6 (1.40g, 6.16mmol) 溶于 25mL 乙腈中, 然后将 CrO_3 (17.6mg, 0.18mmol) 溶于混合物中, 生成橙色溶液。在搅拌下, 将苄基 - 衍生物 (0.88mmol) 加入上述溶液中。溶液在几秒内变成橙色悬浮液, 其在几分钟后变成黄色。在室温搅拌溶液, 直到耗尽所有原料 (TLC 控制)。真空去除溶剂, 通过快速色谱法纯化残余物, 生成对应的苯甲酰基 - 衍生物。

[0307] 实施例 4.1 : 4-(3-甲基-1, 4-二氧化-1, 4, 4a, 8a-四氢-萘-2-羰基)-苯甲酸 (P_TM22)

[0308] 使用根据实施例 1.1 合成的 P_TM21 作为原料。根据在实施例 4 的一般程序中所所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法 (CH_2Cl_2 : MeOH : CH_3COOH = 19 : 1 : 0.1, UV) 之后, 分离出 389mg (1.22mmol, 67% 产率) 的 P_TM22, 为黄色固体。

[0309] 熔点: 201 °C 分解。 1H -NMR (300MHz, DMSO) : δ = 13.38 (s, 1H), 7.87-8.19 (m, 8H), 1.95 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (75MHz, DMSO) : δ = 193.64 (C_q), 184.07 (C_q), 183.37 (C_q), 166.40 (C_q), 144.34 (C_q), 142.58 (C_q), 138.23 (C_q), 135.79 (C_q), 134.51 (CH), 134.16 (CH), 131.96 (C_q), 131.17 (C_q), 129.94 (CH), 129.31 (CH), 126.19 (CH), 125.70 (CH), 13.47 (CH_3)。-HR-EI MS m/z (%) : 对于 $C_{19}H_{12}O_5$, 实测值 320.0699, 计算值 320.0685。-IR (KBr) : 3437 cm^{-1} (b, m), 3070 (w), 1774 (w), 1685 (vs), 1669 (vs), 1594 (m), 1502 (w), 1407 (w), 1292 (vs), 1226 (m), 1110 (w), 979 (w), 763 (m), 730 (w), 714 (w), 691 (w), 652 (w)。-元素分析: 对于 $C_{19}H_{12}O_5$, 实测值 71.07 % ; H, 4.00 % , 计算值 C, 71.25 % ; H, 3.78 %。

[0310] 实施例 4.2 : 2-甲基-3-(4-溴-苯甲酰基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌 (P_TM25)

[0311] 使用根据实施例 1.2 制备的 P_TM24 作为原料。根据在实施例 4 的一般程序中所所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法 (石油醚 : CH_2Cl_2 = 1 : 3, UV) 之后, 分离出 133mg (0.38mmol, 43% 产率) 的 P_TM25, 为黄色固体。

[0312] 熔点: 170-171 °C。 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ = 8.14-8.17 (m, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H), 7.73-7.81 (m, 4H), 7.64 (t, 3J = 2.08Hz, 1H), 7.61 (t, 3J = 1.95Hz, 1H), 2.05 (s, CH_3)。 ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) : δ = 192.72 (C_q), 184.63 (C_q), 183.32 (C_q), 144.30 (C_q), 143.85 (C_q), 134.49 (C_q), 134.30 (CH), 134.19 (CH), 132.48 (CH), 131.87 (C_q), 131.49 (C_q), 130.52 (CH), 130.01 (C_q), 126.78 (CH), 126.44 (CH), 13.60 (CH_3)。-EI MS (70eV, m/z (%)) : 353.9 ($[M]^+$, 41), 275.0 (100), 182.9 (71), 115.0 (50), 76.0 (41)。-IR (KBr) : 3442 cm^{-1} (b, m), 1669 (vs), 1653 (vs), 1627 (vs), 1586 (m), 1568 (m), 1398 (m), 1378 (m), 1329 (s), 1291 (vs), 1272 (s), 1241 (m), 1176 (m), 1069 (m), 1011 (m), 978 (s), 864 (m), 784 (s), 722 (m), 692 (m)。-元素分析: 对于 $C_{18}H_{11}BrO_3$, 实测值 C, 60.96 % ; H, 3.24 % ; Br, 22.60 % , 计算值 C, 60.87 % ; H, 3.12 % ; Br, 22.50 %。

[0313] 实施例 4.3 : 2-甲基-3-(氟-苯甲酰基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌 (P_TM27)

[0314] 使用根据实施例 1.3 制备的 P_TM26 作为原料。根据在实施例 4 的一般程序中所所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 3$, UV) 之后, 分离出 110mg(0.37mmol, 35% 产率) 的 P_TM27, 为黄色固体。

[0315] 熔点: 157-158 °C。 ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): $\delta = 8.13-8.16(\text{m}, 1\text{H})$, 8.03-8.06(m, 1H), 7.90-7.95(m, 2H), 7.75-7.78(m, 2H), 7.12-7.18(m, 2H), 2.05(s, 3H)。 ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3): $\delta = 192.02(\text{C}_\text{q})$, 184.69(C_q), 183.33(C_q), 166.58($^1\text{J}_\text{CF} = 257.5\text{Hz}$, CF), 144.13(C_q), 144.07(C_q), 134.23($^3\text{J}_\text{CF} = 7.1\text{Hz}$, CH), 132.30($^4\text{J}_\text{CF} = 2.8\text{Hz}$, C_q), 132.01(CH), 131.88(CH), 131.54(C_q), 126.77(CH), 126.45(CH), 116.41($^2\text{J}_\text{CF} = 22.2\text{Hz}$, CH), 13.56(CH_3)。-HR-EI MS(m/z): 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{FO}_3$, 实测值 294.0674, 计算值 294.0692。-IR(KBr): 3436 cm^{-1} (b, m), 1674(vs), 1655(vs), 1623(m), 1597(vs), 1507(w), 1412(w), 1332(m), 1293(vs), 1274(m), 1240(s), 1156(m), 979(w), 866(w), 841(w), 768(w), 712(w), 618(m)。-元素分析: 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{FO}_3$, 实测值 C, 73.21%; H, 3.97%, 计算值 C, 73.47%; H, 3.77%。

[0316] 实施例 4.4: 2-甲基-3-(4-三氟甲基-苯甲酰基)-4a, 8a-二氢-[1, 4] 萘醌 (P_TM33)

[0317] 使用根据实施例 1.4 制备的 P_TM29 作为原料。根据在实施例 4 的一般程序中所所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 3$, UV) 之后, 分离出 174mg(0.51mmol, 36% 产率) 的 P_TM33, 为黄色固体。

[0318] 熔点: 155-156 °C。 ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): $\delta = 8.13-8.16(\text{m}, 1\text{H})$, 7.99-8.04(m, 3H), 7.72-7.81(m, 4H), 2.05(s, 3H)。 ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3): $\delta = 192.87(\text{C}_\text{q})$, 184.46(C_q), 183.32(C_q), 144.65(C_q), 143.57(C_q), 138.28(C_q), 135.51($^2\text{J}_\text{CF} = 32.8\text{Hz}$, $\text{C}-\text{CF}_3$), 134.36(CH), 134.23(CH), 131.83(C_q), 131.39(C_q), 129.38(CH), 126.80(CH), 126.39(CH), 126.15($^3\text{J}_\text{CF} = 3.68\text{Hz}$, CH), 123.36($^1\text{J}_\text{CF} = 273.1\text{Hz}$, CF_3), 13.54(CH_3)。-EI MS(70eV, m/z(%)): 344.0($[\text{M}]^+$, 100), 315(14), 275(51), 173.0(98), 145.0(47)。-IR(KBr): 3433 cm^{-1} (b, m), 3071(w), 3032(w), 2972(w), 1659(vs), 1617(m), 1594(m), 1490(m), 1407(w), 1377(w), 1333(m), 1296(vs), 1103(w), 1091(w), 1013(w), 970(w), 813(w), 786(w), 734(m), 703(m), 691(m), 651(m)。-元素分析: 对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$, 实测值 C, 66.03%; H, 3.33%, 计算值 C, 66.28%; H, 3.22%。

[0319] 实施例 1.52- 甲基-3-(4-氯-苯甲酰基)-4a, 8a-二氢-[1, 4] 萘醌 (P_TM38)

[0320] 使用根据实施例 1.5 制备的 P_TM30 作为原料。根据在实施例 4 的一般程序中所所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 10$, UV) 之后, 分离出 560mg(1.80mmol, 48% 产率) 的 P_TM38, 为黄色固体。

[0321] 熔点: 136-137 °C。 ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): $\delta = 8.13-8.16(\text{m}, 1\text{H})$, 8.02-8.05(m, 1H), 7.83(d, 3J = 8.60Hz, 2H), 7.75-7.78(m, 2H), 7.45(d, 3J = 8.59Hz, 2H), 2.04(s, 3H)。 ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3): $\delta = 192.50(\text{C}_\text{q})$, 184.65(C_q), 183.34(C_q), 144.27(s, C_q), 143.89(s, C_q), 141.16(s, C_q), 134.30(CH), 134.20(CH), 134.10(C_q), 131.87(C_q), 131.49(C_q), 130.49(CH),

129.49(CH), 126.77(CH), 126.44(CH), 13.59(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)) : 310.9([M]⁺, 100), 284.9(41).-IR(KBr) : 3453cm⁻¹(b, m), 1668(vs), 1628(m), 1587(vs), 1571(m), 1401(m), 1380(w), 1329(m), 1292(vs), 1274(s), 1236(m), 1091(s), 978(m), 829(w), 784(m), 730(w), 704(w), 691(w), 531(w).-元素分析: 对于 C₁₈H₁₁ClO₃, 实测值 C, 69.28 % ; H, 3.63 % ; Cl, 11.18 %, 计算值 C, 69.58 % ; H, 3.57 % ; Cl, 11.41 %。

[0322] 实施例 4.6 : 2-甲基-3-(4-甲氧基-苯甲酰基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM34)

[0323] 使用根据实施例 1.6 制备的 P_TM31 作为原料。根据在实施例 4 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH₂Cl₂ = 1 : 10, UV)之后, 分离出 541mg(1.77mmol, 64%产率)的 P_TM34, 为黄色固体。

[0324] 熔点: 150-151 °C .-¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) : δ = 8.11-8.14(m, 1H), 8.02-8.05(m, 1H), 7.86(d, 3J = 8.92Hz, 2H), 7.71-7.78(m, 2H), 6.93(d, 3J = 8.93Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 2.03(s, 3H).-¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃) : δ = 191.88(C_q), 184.92(C_q), 183.36(C_q), 164.65(C_q), 144.55(C_q), 143.59(C_q), 134.05(CH), 134.01(CH), 131.86(C_q), 131.62(CH), 128.88(C_q), 126.59(CH), 126.36(CH), 114.32(CH), 55.58(CH₃), 13.54(CH₃).-EIMS(70eV, m/z(%)) : 306.0([M]⁺, 85), 275(14), 134.9(100).-IR(KBr) : 3400(b, m), 3076(w), 3006(w), 2937(w), 2843(w), 1668(vs), 1653(vs), 1624(m), 1598(s), 1573(s), 1511(s), 1423(s), 1379(m), 1344(m), 1329(s), 1291(vs), 1265(vs), 1246(vs), 1171(vs), 1026(m), 978(m), 834(m), 765(s), 715(m), 618(m).-元素分析: 对于 C₁₉H₁₄O₄, 实测值 C, 74.15 % ; H, 4.60 %, 计算值 C, 74.50 % ; H, 4.61 %。

[0325] 实施例 4.7 : 2-甲基-3-(2-甲氧基-苯甲酰基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM35)

[0326] 使用根据实施例 1.7 制备的 P_TM32 作为原料。根据在实施例 4 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(CH₂Cl₂ : 醋酸乙酯 = 1 : 1, UV)之后, 分离出 279mg(0.91mmol, 33%产率)的 P_TM35, 为黄色固体。

[0327] 熔点: 146-147 °C .-¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) : δ = 8.12-8.18(m, 1H), 8.02-8.11(m, 2H), 7.69-7.74(m, 2H), 7.51-7.61(m, 1H), 7.10(t, 3J = 2.93Hz, 1H), 6.85(d, 3J = 3.26Hz, 1H), 3.54(s, 3H), 2.02(s, 3H).-¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃) : δ = 191.70(C_q), 185.74(C_q), 183.33(C_q), 159.90(C_q), 147.88(C_q), 139.86(C_q), 135.93(CH), 133.85(CH), 131.99(C_q), 131.77(C_q), 130.86(CH), 126.55(CH), 126.01(CH), 125.68(C_q), 121.31(CH), 112.30(CH), 55.91(CH₃), 12.91(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)) : 306.0([M]⁺, 100), 274.0(32), 135.0(100).-IR(KBr) : 3400cm⁻¹(b, m), 3100(w), 3068(w), 2997(w), 2943(w), 2837(w), 1661(vs), 1652(vs), 1626(m), 1595(vs), 1484(s), 1466(m), 1435(m), 1385(m), 1330(s), 1295(vs), 1265(m), 1247(m), 1224(m), 1185(m), 1161(m), 1018(m), 981(s), 770(vs), 755(vs), 723(m).-元素分析: 对于 C₁₉H₁₄O₄·0.2H₂O, 实测值 C, 73.90 % ; H, 4.65 %, 计算值 C, 73.74 % ; H, 4.68 %。

[0328] 实施例 4.8 : 2-甲基-3-(4-硝基-苯甲酰基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌 (P_TM40)

[0329] 使用根据实施例 1.9 制备的 P_TM37 作为原料。根据在实施例 4 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法 (石油醚: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 10$, UV) 之后, 分离出 506mg (1.57mmol, 48% 产率) 的 P_TM40, 为黄色固体。

[0330] 熔点: 170-171 °C。- ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta = 8.30-8.33$ (d, $3J = 8.81\text{Hz}$, 2H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.01-8.06 (m, 3H), 7.74-7.82 (m, 2H), 2.07 (s, 3H)。- ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3): $\delta = 192.47$ (C_q), 184.34 (C_q), 183.34 (C_q), 150.98 (C_q), 145.12 (C_q), 143.19 (C_q), 140.00 (C_q), 134.54 (CH), 134.36 (CH), 131.83 (C_q), 131.33 (C_q), 130.05 (CH), 126.93 (CH), 126.46 (CH), 124.30 (CH), 13.63 (CH_3)。-EI MS (70eV, m/z (%)) : 321 ($[\text{M}]^+$, 51), 272.9 (100), 245.1 (52), 153.0 (42), 115.1 (46)。-IR (KBr): 3433 cm^{-1} (b, s), 1689 (s), 1668 (vs), 1654 (vs), 1627 (w), 1596 (m), 1527 (vs), 1378 (w), 1345 (s), 1322 (m), 1292 (vs), 1272 (m), 1228 (m), 979 (m), 856 (w), 781 (m), 724 (m), 697 (w)。-元素分析: 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$, 实测值 C, 66.39%; H, 3.64%; N, 4.19%, 计算值 C, 66.55%; H, 3.54%; N, 4.31%。

[0331] 实施例 4.9 : 2-甲基-3-(4-氰基-苯甲酰基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌 (P_TM46)

[0332] 使用根据实施例 1.10 制备的 P_TM41 作为原料。在硅胶上的色谱法 (石油醚: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 3$, UV) 之后, 分离出 148mg (0.49mmol, 47% 产率) 的 P_TM46, 为黄色固体。

[0333] 熔点: 185-186 °C。- ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta = 8.15-8.18$ (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.98 (d, $3J = 8.46\text{Hz}$, 2H), 7.77-7.79 (m, 4H), 2.06 (s, 3H)。- ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3): $\delta = 192.63$ (C_q), 184.36 (C_q), 183.35 (C_q), 145.03 (C_q), 143.26 (C_q), 138.58 (C_q), 134.51 (CH), 134.34 (CH), 132.91 (CH), 131.84 (C_q), 131.36 (C_q), 129.37 (CH), 126.92 (CH), 126.46 (CH), 117.64 (C_q), 117.58 (C_q), 13.70 (CH_3)。-EI MS (70eV, m/z (%)) : 300.8 ($[\text{M}]^+$, 60), 270.9 (14), 130.0 (41), 102.0 (45)。-IR (KBr): 3444 cm^{-1} (b, m), 2233 (w), 1685 (vs), 1658 (vs), 1626 (m), 1594 (m), 1407 (w), 1377 (w), 1330 (m), 1292 (vs), 1271 (m), 1234 (m), 1184 (m), 978 (m), 870 (w), 834 (w), 792 (w), 752 (m), 711 (m), 545 (w)。-元素分析: 对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{NO}_3$, 实测值 C, 75.47%; H, 3.96%; N, 4.50%, 计算值 C, 75.74%; H, 3.68%; N, 4.65%。

[0334] 实施例 4.10 : 2-甲基-3-(4-叔丁基-苯甲酰基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌 (P_TM48)

[0335] 使用根据实施例 1.11 制备的 P_TM43 作为原料。根据在实施例 4 的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法 (石油醚: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 10$, UV) 之后, 分离出 103mg (0.31mmol, 33% 产率) 的 P_TM48, 为黄色固体。

[0336] 熔点: 64-65 °C。- ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta = 8.11-8.14$ (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.82 (d, $3J = 8.56\text{Hz}$, 2H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.47 (d,

3J = 8.58Hz, 2H), 2.04(s, 3H), 1.31(s, 9H).¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃) : δ = 193.17(C_q), 184.84(C_q), 183.38(C_q), 158.48(C_q), 144.53(C_q), 143.71(C_q), 134.06(CH), 134.01(CH), 133.10(C_q), 131.85(C_q), 131.54(C_q), 129.13(CH), 126.60(CH), 126.32(CH), 126.02(CH), 35.27(C_q), 30.95(CH₃), 13.53(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)) : 332([M]⁺, 4), 317.1(18), 275(100), 161.1(41).-IR(KBr) : 3447cm⁻¹(b, m), 2965(w), 1668(s), 1657(s), 1632(s), 1604(s), 1328(w), 1291(s), 729(w), 701(w), 691(w), 668(w), 652(w), 547(w), 505(w).-元素分析 : 对于 C₂₂H₂₀O₃ · 0.2H₂O, 实测值 C, 78.38%; H, 6.12%, 计算值 C, 78.64%; H, 6.12%。

[0337] 实施例 4.11 : 3-(4-溴-苯甲酰基)-5-羟基-2-甲基 4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌 (P_TM47)

[0338] 使用根据实施例 1.22 制备的 P_TM42 作为原料。根据在实施例 4 的一般程序所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:醋酸乙酯=3 : 1, UV)之后, 分离出 216mg(0.58mmol, 52 % 产率)的 P_TM47, 为橙色固体。熔点: 161-162 °C。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) : δ = 11.59(s, 1H), 7.77(d, 3J = 8.63Hz, 2H), 7.62-7.71(m, 4H), 7.28(dd, 3J = 7.84Hz, 4J = 1.70Hz, 1H), 2.03(s, 3H).¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃) : δ = 192.12(C_q), 188.28(C_q), 183.83(C_q), 161.50(C_q), 145.73(C_q), 143.78(C_q), 136.85(CH), 134.36(C_q), 132.59(CH), 131.66(C_q), 130.47(CH), 130.28(C_q), 124.80(CH), 119.75(CH), 114.44(C_q), 13.70(CH₃).-EIMS(70eV, m/z(%)) : 370([M]⁺, 41), 290.2(100), 183.0(81).-IR(KBr) : 3450cm⁻¹(b, m), 1677(vs), 1636(vs), 1615(s), 1585(vs), 1570(m), 1456(s), 1399(m), 1382(m), 1367(m), 1296(s), 1273(vs), 1238(s), 1068(m), 1009(m), 972(m), 766(m), 743(m).-元素分析 : 对于 C₁₈H₁₁BrO₄, 实测值 C, 58.21%; H, 3.13%, 计算值 C, 58.24%; H, 2.99%。

[0339] 实施例 5 : 4-(3-甲基-1, 4-二氧代-1, 4-二氢-萘-2-羰基)-苯甲酸甲酯 (P_TM28)

[0340] 将根据实施例 4.1 制备的 P_TM22(500mg, 1.56mmol) 悬浮于 4mLSOCl₂ 中, 回流 3 小时。真空去除 SOCl₂, 加入 5mL 甲醇。在室温搅拌反应混合物 3 小时, 生成黄色悬浮液。真空去除甲醇, 通过色谱法纯化残余物。

[0341] 在硅胶上的色谱法(石油醚:醋酸乙酯=1 : 1, UV)之后, 分离出 351mg(1.05mmol, 67%产率)的 P_TM28, 为黄色固体。

[0342] 熔点: 162-162 °C。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) : δ = 8.15-8.18(m, 1H), 8.13(d, 3J = 8.52Hz, 2H), 8.04-8.06(m, 1H), 7.95(d, 3J = 8.21Hz, 2H), 7.77-7.81(m, 2H), 3.93(s, 3H), 2.06(s, 3H).¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃) : δ = 193.33(C_q), 184.62(C_q), 183.36(C_q), 165.93(C_q), 144.44(C_q), 143.89(C_q), 138.75(C_q), 135.06(C_q), 134.35(CH), 134.24(CH), 131.89(C_q), 131.49(C_q), 130.26(CH), 129.00(CH), 126.83(CH), 126.47(CH), 52.62(CH₃), 13.63(CH₃).-EI MS(70eV, m/z(%)) : 334.1([M]⁺, 69), 275.1(86), 163.0(100).-IR(KBr) : 3425cm⁻¹(b, w), 1725(s), 1670(s), 1655(s), 1595(w), 1436(w), 1407(w),

1328(m), 1291(vs), 1231(w), 1110(m), 978(w), 777(w), 733(w), 720(w), 697(w), 692(w).-元素分析: 对于 $C_{20}H_{14}O_5$, 实测值 C, 71.46%; H, 4.30%, 计算值 C, 71.85%; H, 4.22%。

[0343] 实施例6: 2-甲基-3-(4-羟基-苯甲酰基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM39)

[0344] 将根据实施例4.6制备的 P_TM34(100mg, 0.33mmol) 溶于 5mL 干燥的二氯甲烷中, 并冷却至 -78°C 。在 20 分钟内逐滴加入 1.0mL BBr_3 (1M, 在 CH_2Cl_2 中), 生成红色溶液。使混合物温热至室温, 并搅拌过夜。加入 1mL H_2O , 搅拌 5 分钟, 加入 2mL H_2O , 将混合物另外搅拌 10 分钟。用 CH_2Cl_2 (5×5mL) 萃取产物, 在 MgSO_4 上干燥, 并通过色谱法纯化。

[0345] 在硅胶上的色谱法(环己烷: 醋酸乙酯 = 1 : 2, UV) 之后, 分离出 75mg(0.25mmol, 78%产率) 的 P_TM39, 为黄色固体。

[0346] 熔点: $184-185^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 8.13-8.16(m, 1H), 8.03-8.06(m, 1H), 7.72-7.81(m, 4H), 6.84(d, 3J = 8.77Hz, 2H), 6.24(bs, 1H), 2.04(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ = 192.01(C_q), 184.92(C_q), 183.67(C_q), 161.58(C_q), 144.48(C_q), 143.88(C_q), 134.25(CH), 134.13(CH), 132.01(CH), 131.90(C_q), 131.58(C_q), 128.84(C_q), 126.72(CH), 126.46(CH), 116.00(CH), 13.64(CH_3).-EI MS(70eV, m/z(%)):

[0347] 292.0 ($[\text{M}]^+$, 63), 275(6), 121.0(100).-IR(KBr): 3443cm^{-1} (b, vs), 1667(vs), 1599(vs), 1517(w), 1442(w), 1331(w), 1292(vs), 1245(m), 1167(m), 773(w).-元素分析: 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_4 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$, 实测值 C, 72.76%; H, 4.21%, 计算值 C, 72.62; H, 4.27%。

[0348] 实施例7: (4-溴-苯基)-(1, 4-二甲氧基-3-甲基-萘-2-基)-甲醇(P_TM7)

[0349] 在氮气氛围下, 将在 -78°C 的 7.0mL nBuLi (1.6M, 在己烷中) 在 20mL 绝对(absolute) THF 中的溶液逐滴加入 2-溴-3-甲基-1, 4-二甲氧基萘(3.0g, 10.67mmol) 在 30mL 绝对 THF 中的溶液。在 -78°C 搅拌该黄色溶液 30 分钟。然后, 通过转移管, 加入在 -78°C 的 4-溴苯甲醛(1.97g, 10.67mmol) 在 15mL 绝对 THF 中的溶液。在 -78°C 搅拌得到的混合物 30 分钟, 然后温热至室温。颜色从黄色变成橙色, 再变成黄色。在室温搅拌 2 小时后, 通过加入 15mL 饱和的 NH_4Cl -溶液, 淬灭反应。加入 20mL 二乙醚, 并分离各相。用 10mL 二乙醚萃取水相 2 次。合并有机相, 并在无水 MgSO_4 上干燥。真空去除溶剂, 生成浅黄色粗产物, 通过色谱法进行纯化。在硅胶上的色谱法(CH_2Cl_2 : 石油醚 = 1 : 2, 然后 4 : 1, 然后纯的醋酸乙酯, UV) 之后, 分离出 3.5g(9.06mmol, 85%产率) 的 P_TM7, 为浅黄色固体。

[0350] 熔点: $67-68^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 8.01-8.05(m, 1H), 7.89-7.93(m, 1H), 7.37-7.49(m, 4H), 7.14-7.18(m, 2H), 6.19(s, 1H), 3.80(s, 3H), 3.48(s, 3H), 2.28(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ = 150.76(C_q), 150.59(C_q), 143.52(C_q), 131.96(CH), 131.54(C_q), 131.32(C_q), 127.58(CH), 127.19(C_q), 126.53(C_q), 126.05(CH), 125.59(CH), 122.37(CH), 122.29(CH), 120.83(C_q), 70.42(CH), 62.69(CH_3), 61.52(CH_3), 12.66(CH_3).-EI MS(70eV, m/z(%)) : 386.1 ($[\text{M}]^+$, 53), 260.1(14), 184.9(34), 61.1(100).-IR(KBr):

3427 cm^{-1} (bs), 3068(w), 2935(w), 2839(m), 1624(w), 1590(m), 1486(m), 1456(m), 1378(w), 1351(vs), 1268(w), 1193(w), 1172(w), 1098(m), 1068(vs), 1030(m), 1009(s), 961(m), 774(m), 727(w).-元素分析: 对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrO}_3$, 实测值 C, 61.92%; H, 5.00%, 计算值 C, 62.03%, H, 4.95%。

[0351] 实施例 8: 2-[(4-溴-苯基)-羟基-甲基]-3-甲基-[1, 4] 萘醌 (P_TM23)

[0352] 将根据实施例 7 制备的 P_TM7 (500mg, 1.29mmol) 溶于 40mL $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (v/v = 3 : 1) 中。在室温加入硝酸铈 (IV) 铵 (2.13g, 3.89mmol), 生成橙色溶液, 将其在室温搅拌过夜。真空去除 CH_3CN , 用 CH_2Cl_2 (4 $\times$ 15mL) 萃取产物, 在 MgSO_4 上干燥, 并通过快速色谱法纯化。在硅胶上的色谱法 (石油醚: CH_2Cl_2 = 1 : 10, UV) 之后, 分离出 395mg (1.11mmol, 86% 产率) 的 P_TM23, 为黄色固体。

[0353] 熔点: 61-62 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 8.07-8.11(m, 1H), 7.97-8.01(m, 1H), 7.67-7.76(m, 2H), 7.45(d, 3J = 8.36Hz, 2H), 7.26(d, 3J = 8.95Hz, 2H), 5.92(d, 3J = 9.84Hz, 1H), 4.33(d, 3J = 10.78Hz, 1H), 2.21(s, 3H).- ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3): δ = 184.87(C_q), 186.43(C_q), 144.80(C_q), 143.77(C_q), 140.63(C_q), 134.11(CH), 133.84(CH), 131.83(C_q), 131.68(CH), 127.05(CH), 126.53(CH), 126.40(CH), 121.51(C_q), 71.06(CH), 12.54(CH_3).-EI MS (70eV, m/z(%)) : 356.0($[\text{M}]^+$, 8), 340.9(100), 275.1(25), 202.1(39), 184.9(42), 115.1(80), 77.0(41).-IR (KBr): 3443 cm^{-1} (bs), 1657(s), 1619(m), 1592(m), 1485(w), 1329(w), 1292(s), 1187(w), 1072(w), 1010(w), 785(w), 718(w), 536(w).-元素分析: 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$, 实测值 C, 60.25%; H, 3.73%, 计算值 C, 60.52%; H, 3.67%。

[0354] 实施例 9: N-(2-氰基-乙基)-4-(3-甲基-1, 4-二氧代-1, 4, 4a, 8a-四氢萘-2-基甲基)-苯甲酰胺 (P_TM53)

[0355] 将根据实施例 1.13 制备的 P_TM50 (90mg, 0.29mmol) 溶于 3mL SOCl_2 , 并回流加热 2 小时, 生成橙色溶液。真空去除 SOCl_2 , 将残余物再溶于 4mL 干燥的 CH_2Cl_2 。然后加入 3-氨基丙腈 (22 μL , 0.29mmol), 并在室温搅拌 1 小时。用 10mL H_2O 淬灭反应, 用 CH_2Cl_2 (5 $\times$ 10mL) 萃取产物, 在 MgSO_4 上干燥, 并通过快速色谱法纯化 (环己烷: 丙酮 = 1 : 1, SiO_2 , UV), 生成 19mg P_TM53, 为黄色固体, 产率为 18%。

[0356] 熔点: 131-132 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 ,) : δ = 8.06-8.09(m, 2H), 7.66-7.71(m, 4H), 7.29(d, 3J = 8.10Hz, 2H), 6.49(s, 1H), 4.07(s, 2H), 3.68(q, 3J = 6.10Hz, 2H), 2.71(t, 3J = 6.16Hz, 2H), 2.22(s, 3H).- ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3): δ = 185.17(C_q), 184.53(C_q), 67.57(C_q), 144.85(C_q), 144.51(C_q), 142.63(C_q), 133.64(CH), 132.10(C_q), 131.93(C_q), 131.71(sC_q), 128.94(CH), 127.38(CH), 126.53(CH), 126.39(CH), 118.17(C_q), 36.20(CH_2), 32.43(CH_2), 18.56(CH_2), 13.37(CH_3).-EI MS (70eV, m/z(%)) : 358.2($[\text{M}]^+$, 28), 343.2(29), 291.1(40), 40.0(100).-IR (KBr): 2920 cm^{-1} (m), 2252(w), 1695(w), 1660(vs), 1613(s), 1594(s), 1548(m), 1295(vs), 1261(w), 723(w), 698(w).-HPLC 分析: R_t = 18.08min。

[0357] 实施例 10: N-(2-氰基-乙基)-4-(3-甲基-1, 4-二氧代-1, 4, 4a, 8a-四

氢-萘-2-羰基)-苯甲酰胺(P_TM51)

[0358] 根据实施例 9 中 P_TM53 的合成, 制备 P_TM51。原料是在根据实施例 4.1 中制备的 P_TM22。得到的化合物为橙色固体, 产率为 18%。熔点: 172-173 °C。¹H-NMR(300MHz, DMSO): δ = 9.07(t, 3J = 5.53Hz, 1H), 8.16(d, 3J = 8.40Hz, 2H), 8.09-8.11(m, 1H), 7.88-7.98(m, 5H), 3.51(q, 3J = 6.30Hz, 2H), 2.78(t, 3J = 6.46Hz, 2H), 1.92(s, 3H)。¹³C-NMR(75MHz, DMSO,) : δ = 193.59(C_q), 184.15(C_q), 183.41(C_q), 165.64(C_q), 144.22(C_q), 142.66(C_q), 139.03(C_q), 137.26(C_q), 134.51(CH), 134.18(CH), 132.01(C_q), 131.22(C_q), 129.31(CH), 128.01(CH), 126.20(CH), 125.71(CH), 119.21(C_q), 35.51(CH₂), 17.44(CH₂), 13.50(CH₃)。-EI MS(70eV, m/z(%)) : 372.2([M]⁺, 100), 303.1(30), 276.1(29), 201.1(61)。-IR(KBr) : 3419cm⁻¹(b, s), 3071(w), 2926(w), 2252(w), 1666(vs), 1595(m), 1540(s), 1502(w), 1440(w), 1419(w), 1406(w), 1379(w), 1328(m), 1293(vs), 1235(m), 1185(m), 978(m), 778(m), 719(m), 691(m), 651(m)。-HPLC 分析: R_t = 17.59min。

[0359] 实施例 11: 用于合成 P_TM66、P_TM67 和 P_TM69 的 Suzuki 偶联反应的一般程序

[0360] 用氩冲洗 Schlenk-管, 相继装入 1 当量的根据实施例 1.2 制备的 P_TM24(100mg, 0.29mmol)、1.1 当量的硼酸衍生物(0.32mmol)、3.0 当量的 K₂CO₃(122mg, 0.88mmol), 最后溶于二噁烷/水(12mL/3mL)中。通过将氩在混合物中鼓泡 20 分钟, 将溶液脱气。然后加入 4mol% PdCl₂(dppf)(10mg, 0.012mmol), 密封 Schlenk-管, 并在 80°C 加热过夜。通过加入 10mL H₂O, 淬灭反应。真空去除所有挥发物, 用 CH₂Cl₂ 萃取产物, 在 MgSO₄ 上干燥, 并通过快速色谱法纯化。

[0361] 实施例 11.1: 2-(4'-叔丁基-联苯基-4-基甲基)-3-甲基-[1, 4]萘醌(P_TM66)

[0362] 使用作为硼酸的叔丁基苯基硼酸, 作为根据实施例 1.2 制备的 P_TM24 的偶联伴侣(coupling partner)。在硅胶上的色谱法(CH₂Cl₂:石油醚=3:1, UV)之后, 分离出 113mg(0.286mmol, 97%产率)的 P_TM66, 为黄色固体。

[0363] 熔点: 112-114 °C。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 8.06-8.13(m, 2H), 7.66-7.71(m, 2H), 7.41-7.50(m, 6H), 7.24-7.30(m, 2H), 4.06(s, 2H), 2.28(s, 3H), 1.35(s, 9H)。¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ = 185.34(C_q), 184.63(C_q), 150.13(C_q), 145.25(C_q), 144.40(C_q), 139.24(C_q), 137.85(C_q), 136.75(C_q), 133.45(CH), 132.12(C_q), 132.03(C_q), 128.93(CH), 127.21(CH), 126.59(CH), 126.46(CH), 126.25(CH), 125.64(CH), 34.47(C_q), 32.08(CH₂), 31.32(CH₃), 13.30(CH₃)。-EI MS(70eV, m/z(%)) : 394.3([M]⁺, 42), 379.2(100)。-IR(KBr) : 3439cm⁻¹(b, m), 2962(w), 1659(vs), 1620(m), 1595(m), 1498(w), 1462(w), 1377(w), 1334(w), 1295(s), 1182(w), 1114(w), 976(w), 815(m), 790(w), 713(w), 568(w)。-元素分析: 对于 C₂₈H₂₆O₂, 实测值 C, 85.16%; H, 6.66%, 计算值 C, 85.25%; H, 6.64%。

[0364] 实施例 11.2: 2-(4'-硝基-丁基-联苯基-4-基甲基)-3-甲基-[1, 4]萘醌

(P_TM67)

[0365] 使用作为硼酸的 4-硝基苯基硼酸，作为根据实施例 1.2 制备的 P_TM24 的偶联伴侣。在硅胶上的色谱法 (CH_2Cl_2 : 石油醚 = 3 : 1, UV) 之后，分离出 67mg (0.175mmol, 59% 产率) 的 P_TM67，为黄色固体。

[0366] 熔点：197–199 °C。 ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 8.23–8.26 (m, 2H), 8.05–8.11 (m, 2H), 7.65–7.73 (m, 4H), 7.51 (d, 3J = 8.27Hz, 2H), 7.34 (d, 3J = 8.22Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) : δ = 185.27 (C_q), 184.65 (C_q), 147.18 (C_q), 147.00 (C_q), 144.86 (C_q), 144.68 (C_q), 139.16 (C_q), 136.95 (C_q), 133.63 (CH), 132.12 (C_q), 131.98 (C_q), 129.40 (CH), 127.65 (CH), 127.59 (CH), 126.52 (CH), 126.38 (CH), 124.12 (CH), 32.22 (CH_2), 13.40 (CH_3)。 -EI MS (70eV, m/z (%)) : 383.3 ($[\text{M}]^+$, 41), 368.2 (100)。 -IR (KBr) : 3436 cm^{-1} (b, m), 3073 (w), 2934 (w), 1661 (vs), 1620 (m), 1596 (vs), 1513 (vs), 1485 (m), 1375 (w), 1344 (vs), 1295 (vs), 1261 (w), 1182 (w), 1111 (m), 974 (w), 852 (m), 821 (m), 787 (w), 745 (m), 711 (m), 693 (m), 555 (w)。 -元素分析：对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NO}_4 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ ，实测值 C, 72.95% ; H, 4.47% ; N, 3.56% , 计算值 C, 72.79% ; H, 4.68% ; N, 3.54%。

[0367] 实施例 11.3 : 2-(4'-二甲氨基-联苯基-4-基甲基)-3-甲基-[1, 4] 萘醌 (P_TM69)

[0368] 使用作为硼酸的 4-二甲氨基苯基硼酸，作为根据实施例 1.2 制备的 P_TM24 的偶联伴侣。在硅胶上的色谱法 (CH_2Cl_2 : 石油醚 = 3 : 1, UV) 之后，分离出 96mg (0.25mmol, 86% 产率) 的 P_TM69，为黑色固体。

[0369] 熔点：170–171 °C。 ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 8.05–8.11 (m, 2H), 7.65–7.71 (m, 2H), 7.43 (d, 3J = 8.39Hz, 4H), 7.24 (d, 3J = 8.17Hz, 2H), 6.76 (d, 3J = 8.09Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.27 (s, 3H)。 ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) : δ = 185.47 (C_q), 184.74 (C_q), 145.43 (C_q), 144.34 (C_q), 139.43 (C_q), 135.69 (C_q), 133.49 (CH), 133.46 (CH), 132.15 (C_q), 132.09 (C_q), 128.94 (CH), 127.58 (CH), 126.53 (CH), 126.52 (CH), 126.28 (CH), 112.75 (CH), 40.60 (CH_3), 32.08 (CH_2), 13.37 (CH_3)。 -EI MS (70eV, m/z (%)) : 381.2 ($[\text{M}]^+$, 100), 366.1 (19)。 -IR (KBr) : 3432 cm^{-1} (b, m), 3028 (w), 2922 (w), 2855 (w), 2803 (w), 1660 (vs), 1612 (vs), 1595 (s), 1534 (w), 1504 (vs), 1444 (w), 1375 (w), 1357 (m), 1333 (m), 1294 (vs), 1226 (w), 1168 (w), 946 (w), 810 (s), 790 (s), 766 (w), 722 (w), 711 (w), 692 (w)。 -元素分析：对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ ，实测值 C, 81.58 % ; H, 6.19% ; N, 3.60% , 计算值 C, 81.86% ; H, 6.08% ; N, 3.67%。

[0370] 实施例 12 : 2-(4-氯-苄基)-1, 4-二甲氧基-3-甲基-萘 (P_TM75)

[0371] 将根据实施例 1.5 制备的 P_TM30 (2g, 6.74mmol) 悬浮于 20mLEtOH 中。将 SnCl_2 (3.83g, 20.22mmol) 溶于 4.5mL 36% HCl 中，逐滴加入至在室温的前述溶液，并搅拌 40 分钟。真空去除溶剂，生成白色沉淀，将其分离，并真空干燥。将该白色固体溶于 34mL 丙酮中，加入硫酸二甲酯 (3.2mL, 33.70mmol)。将 KOH (3.78g, 67.4mmol) 溶于 15mL MeOH 中，并逐滴加入至在 60 °C 的前述溶液中。溶液变成黑色，形成白色

沉淀。在 60℃ 加热混合物 4 小时。通过加入 30mL 20% KOH- 溶液，淬灭反应。用 CH_2Cl_2 (6×30mL) 萃取产物，在 MgSO_4 上干燥，并通过硅胶上的色谱法 (CH_2Cl_2 : 石油醚 = 1 : 1, UV) 纯化，生成 1.49g (4.569mmol, 68% 产率) 的 P_TM75 为白色固体。

[0372] 熔点: 101-102 °C. ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 8.10-8.17(m, 2H), 7.50-7.56(m, 2H), 7.22(d, 3J = 8.42Hz, 2H), 7.08(d, 3J = 8.39Hz, 2H), 4.26(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.86(s, 3H), 2.28(s, 3H). ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3): δ = 150.49(C_q), 150.40(C_q), 138.90(C_q), 131.46(C_q), 129.38(CH), 128.56(C_q), 128.40(CH), 128.00(C_q), 127.13(C_q), 126.76(C_q), 125.81(CH), 125.48(CH), 122.42(CH), 122.19(CH), 62.21(CH_3), 61.31(CH_3), 32.07(CH_2), 12.58(CH_3). -EI MS (70eV, m/z(%)) : 326.12([M]⁺, 100), 311.10(43), 296.08(8), 279.07(10), 261.11(5), 244.10(10), 215.10(8). -IR (KBr) : 3443 cm^{-1} (b, m), 2990(w), 2933(m), 2838(w), 1592(m), 1490(s), 1456(m), 1377(m), 1353(vs), 1273(m), 1193(w), 1096(s), 1063(vs), 1028(m), 1014(vs), 963(m), 804(w), 784(m), 770(s), 694(w). -元素分析: 对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClO}_2$, 实测值 C, 73.30%; H, 5.90%; Cl, 10.84%, 计算值 C, 73.50%; H, 5.86%, Cl, 10.85%。

[0373] 实施例 13: P_TM75 和不同胺之间的 Buchwald-Hartwig 偶联反应的一般程序

[0374] 用氩冲洗 Schlenk- 管，相继装入 1 当量的根据实施例 12 制备的 P_TM75 (100mg, 0.306mmol)、2.0 当量的 NaOtBu (59mg, 0.612mmol)、5mol % 1, 3- 二(2, 6- 二异丙基苯基) 咪唑鎓氯化物 (7mg, 0.015mmol)、5mol % $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (8mg, 0.015mmol)、4.0 当量的胺 (1.224mmol) 和 3mL 干燥的 DME。密封 Schlenk- 管，并在 80℃ 加热 4-24h。真空去除溶剂，通过快速色谱法纯化残余物。

[0375] 实施例 13.1: 1-(4-叔丁基-苄基)-4-[4-(1, 4-二甲氧基-3-甲基-萘-2-基甲基)-苄基]-哌嗪 (P_TM78)

[0376] 使用 1-(4-叔丁基苄基) 哌嗪作为胺。在硅胶上的色谱法 (CH_2Cl_2 : MeOH = 40 : 1, UV) 之后，分离出 390mg (0.746mmol, 81% 产率) 的 P_TM78, 为灰色固体。

[0377] 熔点: 63-65 °C. ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 8.07-8.11(m, 2H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.35(d, 3J = 8.35Hz, 2H), 7.27(d, 3J = 8.31Hz, 2H), 7.00(d, 3J = 8.62Hz, 2H), 6.80(d, 3J = 8.68Hz), 4.20(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.54(s, 2H), 3.14(t, 3J = 4.74Hz, 4H), 2.59(t, 3J = 4.95Hz, 4H), 2.27(s, 3H), 1.33(s, 9H). ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3): δ = 150.41(C_q), 150.25(C_q), 149.97(C_q), 149.46(C_q), 134.74(C_q), 131.38(C_q), 129.63(C_q), 128.90(CH), 128.66(CH), 127.82(C_q), 127.21(C_q), 125.55(CH), 125.28(CH), 125.09(CH), 122.45(CH), 122.15(CH), 116.14(CH), 62.67(CH_2), 62.26(CH_3), 61.32(CH_3), 53.09(CH_2), 49.34(CH_2), 34.45(C_q), 31.83(CH_2), 31.39(CH_3), 12.63(CH_3). MALDI MS (Dith., m/z) : 522.1(M^+). -IR (KBr) : 3436 cm^{-1} (s), 2958(s), 2904(m), 2879(m), 2817(m), 1612(m), 1592(m), 1514(s), 1454(s), 1375(m), 1353(vs), 1268(m), 1242(m), 1229(m), 1147(m), 1108(m), 1097(m), 1066(s), 1014(m), 771(m). 元素分析: 对于 $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2$, 实测值 C, 80.19%; H, 8.01%; N, 5.35%, 计算值 C, 80.42%; H, 8.10%, N, 5.36%。

[0378] 实施例 14：2-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苄基]-3-甲基-[1,4]萘醌(P_TM87)

[0379] 将根据实施例 13.1 制备的 59mg(0.0957mmol)P_TM78 溶于 2mL 干燥的 CH_2Cl_2 中，并冷却至 -78°C 。加入 0.5mL(0.478mmol, 1M 在 CH_2Cl_2 中) BBr_3 ，使混合物温热至室温，将该红色悬浮液搅拌过夜。通过加入 2mL H_2O ，淬灭混合物，用 CH_2Cl_2 (5×10mL) 萃取，在 MgSO_4 上干燥，并通过色谱法纯化，生成分析纯的 P_TM87。在硅胶上的色谱法 (CH_2Cl_2 : MeOH = 40 : 1, UV) 之后，分离出 37mg(0.075mmol, 78 % 产率) 的 P_TM87，为红色固体。熔点： $81-82^\circ\text{C}$ 。— ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) : δ = 8.05–8.08(m, 2H), 7.65–7.68(m, 2H), 7.33(d, 3J = 8.23Hz, 2H), 7.24(d, 3J = 8.16Hz, 2H), 7.11(d, 3J = 8.50Hz, 2H), 6.80(d, 3J = 8.58Hz, 2H), 3.93(s, 2H), 3.51(s, 2H), 3.13(t, 3J = 4.76Hz, 4H), 2.58(t, 3J = 4.99Hz, 4H), 2.24(s, 3H), 1.30(s, 9H)。— ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3) : δ = 185.48(C_q), 184.72(C_q), 149.99(C_q), 149.90(C_q), 145.67(C_q), 143.86(C_q), 134.71(C_q), 133.36(CH), 133.33(CH), 132.09(C_q), 132.05(C_q), 129.28(CH), 128.91(CH), 128.77(C_q), 126.38(CH), 126.16(CH), 125.10(CH), 116.19(CH), 62.65(CH_2), 53.01(CH_2), 49.11(CH_2), 34.43(C_q), 31.48(CH_2), 31.36(CH_3), 13.18(CH_3)。—FAB MS(NBA, m/z(%)) : 492.2($[\text{M}]^+$, 100)。—IR(KBr) : 3448cm^{-1} (b, vs), 2961(m), 2819(w), 1660(vs), 1616(s), 1595(m), 1514(s), 1333(w), 1295(vs), 1261(w), 1243(w), 1230(w), 815(w), 803(w), 707(w), 581(w), 555(w), 537(w), 528(w)。—元素分析：对于 $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.3\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，实测值 C, 77.34 % ; H, 7.43 % ; N, 5.32 %，计算值 C, 77.19 % ; H, 7.12 % ; N, 5.41 %。

[0380] 实施例 15：2-二氟甲基-1,4-二甲氧基-萘(HB39)

[0381] 在 N_2 -气氛下，在 **Teflon**[®] 瓶中，进行反应。在 0°C ，向根据 Uno 等人 (J.Org. Chem.1986, 51(3), 350–8) 制备的 750mg(3.47mmol) 1,4-二甲氧基-萘-2-甲醛在 10mL 干燥的 CH_2Cl_2 中的溶液中，加入 775 μL (950mg, 5.90mmol) 三氟化二乙氨基硫 (DAST) 或相同量的 Deoxo-**Fluor**[®] 和 10 μL (0.17mmol) 乙醇。将反应混合物在该温度搅拌 1h，然后加热过夜至 40°C 。为了使反应彻底，加入另外 140 μL DAST，随后在 40°C 温育另外 5h。分成小份加入 10mL 饱和的 NaHCO_3 -溶液，以淬灭反应。分离有机相，用 CH_2Cl_2 (2×20mL) 萃取水相，在 MgSO_4 上干燥，并通过硅胶上的快速色谱法 (石油醚 : CH_2Cl_2 = 1 : 1, UV) 纯化，生成 723mg HB39(3.03mmol, 88 %) 的几乎无色的固体。

[0382] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) : δ = 8.25–8.30(m, 1H), 8.06–8.11(m, 1H), 7.53–7.62(m, 2H), 7.16(t, ^1J = 55.8Hz, 1H, CHF_2), 6.90(s, 1H), 4.02(s, 3H), 3.97(s, 3H)。— ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3) : δ = 152.3(C_q), 148.5(C_q), 127.9(C_q), 126.9(CH), 126.7(CH), 122.6(C_q), 122.5(CH), 122.2(C_q), 122.0(CH), 111.7(t, ^1J = 235Hz, CHF_2), 98.6(CH), 63.8(CH_3), 55.5(CH_3)。— ^{19}F -NMR(CDCl_3) : δ = -112.37(d, ^1J = 55.8Hz) ; MS(EI, m/z) 238.07 计算值 238.08。—元素分析：对于 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2$ ，实测值 C, 65.39 % ; H, 5.20 %，计算值 C, 65.54 % ; H, 5.08 %。

[0383] 实施例 16：2-二氟甲基-1,4-萘醌(HB49)

[0384] 将 500mg(2.10mmol) 根据实施例 15 制备的 2-二氟甲基-1,4-二甲氧基-萘

(HB39) 溶于 10mL CH₃CN 中, 并加入 3.45g (6.30mmol) CAN 在 8mL H₂O 中的溶液。在室温搅拌反应混合物 15min, 真空去除乙腈, 用 CH₂Cl₂ (5×10mL) 萃取产物, 在 MgSO₄ 上干燥, 并通过硅胶上的快速色谱法 (石油醚: CH₂Cl₂ = 1 : 1, UV) 纯化, 生成 405mg HB49, 为黄色固体 (1.95mmol, 93%)。

[0385] 熔点: 74 °C。-¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 8.07-8.15 (m, 2H), 7.76-7.83 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.83 (t, ¹J = 53.9Hz, CHF₂, 1H)。-¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ 183.9 (C_q), 182.4 (C_q), 140.4 (t, ²J = 21.2Hz, C_q), 135.1 (CH), 134.9 (CH), 134.3 (CH), 134.2 (CH), 131.6 (C_q), 131.3 (C_q), 126.4 (CH), 109.2 (t, ¹J = 240.4Hz, CHF₂)。-¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ = -123.85 (d, ¹J = 53.9Hz)。-MS (EI, m/z) 208.02 计算值 208.03。-元素分析: 对于 C₁₁H₆F₂O₂, 实测值 C, 63.58%; H, 3.02%, 计算值 C, 63.47%; H, 2.91%。

[0386] 实施例 17: 在稳态条件下恶性疟原虫和人谷胱甘肽还原酶的抑制。

[0387] 17.1. 材料和方法

[0388] 在 1mL 比色皿中, 在 25°C 进行标准测定法。测定混合物含有在 GR 缓冲液 (100mM 磷酸钾缓冲液, 200mM KCl, 1mM EDTA, pH 6.9) 中的 100 μM NADPH 和 1mM GSSG。在有 0-100 μM 的 7 种抑制剂浓度存在下, 一式两份地评价 IC₅₀ 值。在 100% DMSO 中制备抑制剂储备溶液。在测定比色皿中, 1% DMSO 浓度保持恒定。通过加入酶 (8mU 人 GR, 6.5mU 恶性疟原虫 GR), 开始反应, 在 340nm (ε_{340nm} = 6.22mM⁻¹cm⁻¹) 监视 NADPH 氧化的起始速率。

[0389] 17.2 结果

[0390] 它们显示在图 2 中。

[0391] 在稳态条件下, 测得苄基-(P_TM24、P_TM26、P_TM29、P_TM30、P_TM31、P_TM36、P_TM63) 和苯甲酰基-取代的衍生物 (P_TM22、P_TM25、P_TM27、P_TM28、P_TM33、P_TM34、P_TM40 和 P_TM47) 的 IC₅₀ 值, 并与作为参照的甲萘醌进行对比。

[0392] 在该测定中, 使用 1mM 谷胱甘肽二硫化物 (GSSG) 浓度, 以便选择最有效的谷胱甘肽还原酶抑制剂。使用的该高 GSSG 浓度不是细胞生理条件, 而是细胞病理条件, GSSG 浓度从此浓度开始对寄生虫是有毒的。

[0393] 甲萘醌表现出 42.0 μM (对于 PfGR) 和 27.5 μM (对于 hGR) 的 IC₅₀ 值 (Bauer 等人, J.Am.Chem.Soc.2006, 128, 10784-10794)。一般而言, 所有苄基-和苯甲酰基-取代的衍生物都表现出 0.8 μM 至 8.2 μM (对于 PfGR) 和 0.3 μM 至 8.6 μM (对于 hGR) 的 IC₅₀ 值。具体地, 在 PfGR 测定中, 苄基-系列仅表现出中等的抑制性质, 其中 P_TM26 是该系列中最好的 PfGR 抑制剂, 具有 7.8 μM 的 IC₅₀ 值。整个苄基-系列具有对人 GR 更高的抑制能力, 其中 P_TM29 是该系列中最好的 hGR 抑制剂, 具有 1.6 μM 的 IC₅₀ 值。与它们的对应的苄基-类似物相比, 苯甲酰基-系列表现出更低的 IC₅₀ 值: 对于 PfGR, 该值为 0.8 μM 至 6.3 μM, 对于 hGR, 该值为 0.3 μM 至 2.0 μM, 表明还原-氧化循环萘醌-部分之后酮基对人酶的更好识别导致提高的抑制。“二苯甲醇” P_TM23 也在两种酶测定中起有效的最好的 GR 抑制剂的作用, 具有 4.5 (PfGR) 和 1.3 μM (hGR) 的 IC₅₀ 值。

[0394] 实施例 18 恶性疟原虫谷胱甘肽还原酶的 1, 4- 萘醌还原酶活性。

[0395] 18.1. 材料和方法

[0396] 还原测定混合物由 100mM 磷酸钾缓冲液 pH 6.9、200mM KCl、1mM EDTA 和 100 μ M NADPH 组成，总体积 1mL。通过记录在由递增的萘醌浓度 (0–300 μ M) 存在下的初速度，测定 1, 4- 萘醌还原酶活性。首先将 1, 4- 萘醌溶于 DMSO 中，最终的 1% DMSO 浓度在 1, 4- 萘醌还原酶测定中保持恒定。为了测定 K_M 和 V_{max} 值，使用非线性回归分析软件 (Kaleidagraph)，使稳态速率拟合米 – 门二氏 (Michaelis-Menten) 方程。从这些值，计算周转率 k_{cat} 和催化效率 k_{cat}/K_M 。

[0397] 18.2 结果

[0398] 它们显示在图 3 中。

[0399] 在 Biot 等人 (2004J.Med.Chem.47, 5972–5983) 中，证实了甲萘醌抗恶性疟原虫 GR 的催化参数 K_M 和 k_{cat} 分别是 82.2 μ M 和 9.6min⁻¹，导致 k_{cat}/K_M 为 1.99mM⁻¹s⁻¹ 的催化效率。

[0400] 与作为参照的甲萘醌相比，携带不同取代基集合的测试化合物 P_TM26、P_TM36、P_TM27、P_TM25、P_TM34 和 P_TM33 表现出从 6.1 μ M (P_TM25) 至 56.1 μ M (P_TM27) 的低 K_M 值，这指示与甲萘醌相比对酶 PfGR 的更紧密的结合。仅具有 87 μ M 的 K_M 值的 P_TM36 表现出与甲萘醌相比类似的酶亲和力。从表达为 k_{cat}/K_M 值的催化效率看，与甲萘醌相比，P_TM27、P_TM25、P_TM34、P_TM23、P_TM39、P_TM40、P_TM47 和 P_TM63 起 PfGR 的非常有效的底物的作用。具有 2 个还原 – 氧化活性部分的化合物如 P_TM63 (具有第二个醌) 和 P_TM40 (具有硝基苯基) 表现出与甲萘醌相比增加了 17.2- 倍和 3.9- 倍的催化效率。以白花丹素衍生物 P_TM47 所表现的，增加的氧化剂特征也导致与甲萘醌相比提高 6.3- 倍的底物效率。

[0401] 实施例 19 高铁血红蛋白 (Fe³⁺) 向氧合血红蛋白 (Fe²⁺) 的还原 – 氧化循环活性

[0402] 19.1 材料和方法

[0403] 由于 FPIX (Fe²⁺) 是高铁血红素聚合的抑制剂，表现出将 FPIX (Fe³⁺) 还原成 FPIX (Fe²⁺) 的能力的化合物可能与 GR 抑制协同地促成受感染的红细胞中增加的氧化性应激。为了评价 FPIX (Fe³⁺) 向 FPIX (Fe²⁺) 的还原 – 氧化循环活性，我们使用萘醌、基于谷胱甘肽还原酶 / NADPH 的系统建立了测定，以连续再生二氢萘醌和高铁血红蛋白 (Fe³⁺) (MetHb)。在 300nm 和 700nm 之间的 MetHb 紫外光谱的特征在于，在 405nm 的最大吸光度和以 630nm 附近为中心的宽带。还原后，氧合血红蛋白 (Fe²⁺) (OxyHb) 的光谱显示出从 405nm 至 410nm 的最大吸光度转移，和在 536 和 576nm 的 2 个弱带。我们使用 20 μ M 亚甲蓝作为该还原 – 氧化循环活性的阳性对照。

[0404] 在含有溶于 885 μ L GR 缓冲液 (47mM 磷酸钾缓冲液 pH6.9, 200mM KCl, 100mM EDTA) 中的 6.4mg MetHb 的埃彭道夫管中，加入 10 μ L 溶于 DMSO 中的 20mM P_TM25 和 100 μ L 溶于 GR 缓冲液中的 NADPH。通过加入 5 μ L 人 GR，开始反应，然后在 37°C 温育。在 1mL 比色皿中，用 980 μ L GR 缓冲液稀释 20 μ L 反应混合物，在 5min、10min、20min 和 30min 温育时间后，测定 300nm 和 700nm 之间的紫外光谱。反应混合物中的最终浓度是 100 μ M MetHb, 200 μ M P_TM25, 400 μ M NADPH 和 1.06 μ mol hGR，最终 DMSO 浓度 1%。

[0405] 在 5min (蓝色)、10min (黑色)、20min (绿色) 和 30min (红色) 后，测量光谱。

[0406] 19.2 结果

[0407] 它们显示在图 4 中。

[0408] 在生理条件下,在有 GR 存在下, P_{TM25} 可以经历高铁血红蛋白的还原-氧化循环,这支持了(虽然仅证实了 P_{TM25}) 2- 苄基- 和 2- 苯甲酰基- 系列的化合物具有几个靶物,使得寄生虫中的抗性的快速发展不太可能,即:(i) 在低微摩尔范围的人和恶性疟原虫谷胱甘肽还原酶与苯甲酰基系列的无竞争抑制,表现出与它们的苄基类似物相比更有效的抑制性质;(ii) 在有化合物、尤其是 2- 苯甲酰基衍生物存在下,两种酶(破坏性的底物)的还原-氧化循环将抗氧化剂谷胱甘肽还原酶催化成促氧化剂酶,(iii) 除了在有 NADPH/GR 系统和 2- 苯甲酰基甲萘醌代表性的 P_{TM25} 存在下,高铁血红蛋白的还原-氧化循环。

[0409] 图 4 显示了在有 200 μ M P_{TM25}, 400 μ M NADPH 和 1 μ mol 人 GR 存在下, 100 μ M MetHb 的还原-氧化循环效应,但是从 50 μ M P_{TM25} 已经看到从 405nm 至 410nm 的最大吸光度转移,如同甲萘醌的情况(数据未显示)。在有 NADPH 和人 GR 存在下 P_{TM25} 与 MetHb 的反应,造成 MetHb 的 λ_{max} 的转移(从 405 至 410nm)。对于 P_{TM25}, 转移从 50 μ M 的 P_{TM} 浓度开始可见,如同甲萘醌的情况。在相同条件下,在有 20 μ M 亚甲蓝(MB)存在下,观察到 MetHb 的 λ_{max} 的明显转移。

[0410] 实施例 20: 体外抗疟疾和细胞毒性效应

[0411] 20.1 材料和方法

[0412] 通过使用不同寄生虫菌株和不同测定法,测定杀死 50% 的寄生虫所需的抑制剂浓度(IC₅₀ 值),评价了萘醌对恶性疟原虫生长的抑制。

[0413] 使用 ³H- 次黄嘌呤测定法(Desjardins 等人, 1979),测定了针对多重耐药菌株 Dd2 的 IC₅₀ 值,也测定了针对氯喹敏感菌株 3D7 和氯喹抗性菌株 K1 的 IC₅₀ 值。使用基于还原-氧化反应的灵敏度更低的比色的基于 NBT 的乳酸脱氢酶测定法(Makler 等人, Am.J.Trop.Med.Hyg.1993, 48(6), 739-741),测定了针对 Pf-GHA 和 MRC-5 的 IC₅₀ 值。

[0414] 20.1.1 Dd2 生长抑制的 IC₅₀ 值的测定。

[0415] 通过标准的体外抗增殖测定法(Desjardins 等人, 1979 Antimicrob.Agents Chemother 1979, 16, 710-718),测试了 IC₅₀。将在 96- 孔平板中的在环状体期的受感染的红细胞(0.5% 寄生虫血症, 2.5% 血细胞比容)暴露于化合物 48h,然后暴露于放射性的次黄嘌呤 24h。可沉淀的材料中的放射活性的量用作细胞增殖的指数。

[0416] 20.1.2 用人 KB 细胞测定 3D7、K1 的 IC₅₀ 值和细胞毒性。

[0417] 寄生虫培养物。从 MR4 (Malaria Research and Reference Reagent Resource Center, Manassas, VA) 获得 NF54 分离物的 CQ- 敏感的 3D7 克隆(Ponnurai 等人, 1981 Trop.Geogr.Med., 33, 50-54) 和恶性疟原虫的氯喹-、乙胺嘧啶- 和环氯胍- 抗性的 K1 菌株(秦国)。使用经改进的标准方法(Trager 等人, 1976 Science, 193, 673-675),进行恶性疟原虫体外培养。简而言之,在 37°C、在 5% CO₂/ 空气混合物中,在装有人 A Rh+ 红细胞的组织培养烧瓶中培养寄生虫,所述人 A Rh+ 红细胞以 5% 血细胞比容存在于添加了 25mM HEPES、24mM NaHCO₃、0.2% (w/v) 葡萄糖、0.03% L- 谷氨酰胺、150 μ M 次黄嘌呤和 0.5% Albumax II® (Invitrogen) 的 RPMI 1640 中,并每天更换培养基。

[0418] 体外抗寄生虫生物测定法。使用前述方法 (Desjardins 等人, 1979) 的改进方法 (Cameron 等人, 2004J.Biol.Chem.279, 31429-31439), 研究了恶性疟原虫的药物敏感性。所有测定包括 CQ 二磷酸盐 (Sigma, UK) 作为标准, 并作为含有未治疗的受感染的和未感染的红细胞的对照孔。通过 S 形回归分析 (Microsoft xfit™) 衍生出 IC₅₀ 值。

[0419] 细胞毒性的评价。使用所述的 Alamar Blue 测定法, 评价了对人 KB 细胞 (人口咽癌) 的细胞毒性。阳性对照药物是鬼臼毒素 (Sigma)。计算 IC₅₀ 值, 并与空白和未治疗的对照相对比。

[0420] 20.1.3Pf-GHA 的 IC₅₀ 值和对 MRC-5 细胞的细胞毒性的测定。

[0421] 体外抗寄生虫生物测定法。在添加了 0.37mM 次黄嘌呤、25mMHEPES、25mM NaHCO₃ 和 10% O⁺ 人血清以及 2-4% 洗过的人 O⁺ 红细胞的 RPMI-1640 培养基中培养菌株。在 4% CO₂、3% O₂ 和 93% N₂ 气氛下, 进行所有培养和测定。在 96-孔微量滴定板中进行测定, 每个孔含有 10 μL 化合物水稀释液和 190 μL 疟疾寄生虫接种物 (1% 寄生虫血症, 2% HCT)。温育 72h 后, 冷冻平板, 并在 -20℃ 保藏。融化后, 将 20 μL 每个孔与 100 μL Malstat 试剂和 20 μL PES (吩噻乙基硫酸酯 (ethosulfate), 0.1mg/mL) 和 NBT (硝基蓝四唑 III 级, 2mg/mL) 的 1/1 混合物一起转移至另一个平板中。在 655nm 分光光度计地测量颜色变化。将结果表达为与对照孔相比寄生虫血症的减少百分比。在 5 个浓度 (64-16-4-1 和 0.25 μM 或 μg/mL) 处理化合物。包含青蒿琥酯 (IC₅₀ = 0.005+0.004 μM) 和氯喹 (IC₅₀ 0.05+0.08 μM) 作为参照药物。

[0422] 细胞毒性的评价。在 Earl' sMEM+5% FCSi 中培养人 MRC-5_{SV2} 细胞。在 96-孔微量滴定板中进行测定, 每个孔含有约 10⁴ 细胞/孔。温育 3 天后, 在加入刃天青后荧光地测定细胞生存, 并测量荧光 (λ_{ex} 550nm, λ_{em} 590nm)。将结果表达为与未处理的对照孔相比细胞生长/生存的减少百分比, 并测定 CC₅₀。在 5 个浓度 (64-14-4-1 和 0.25 μM 或 mg/mL) 测试化合物。当 CC₅₀ 低于 4 μg/mL 或 μM 时, 认为化合物是有毒的。

[0423] 20.2. 结果

[0424] 它们显示在图 5 中。

[0425] 针对 Dd2 寄生虫的测定揭示出 16 种具有低于 100nM 的 IC₅₀ 值的化合物。作为参照, 也测试了如阿托伐醌和氯喹等标准药物, 其分别表现出 < 0.1nM 和 291nM 的 IC₅₀ 值。这 16 种化合物属于携带卤化物 -(P_TM24, P_TM26, P_TM30, P_TM57)、(几个) 甲氧基 -(P_TM31, P_TM32, P_TM58, P_TM59, P_TM60, P_TM61)、-羟基 -(P_TM36)、氰基 -(P_TM41)、硝基 -(P_TM37) 和烷基-取代基 (P_TM29, P_TM43) 的苄基系列。未取代的衍生物 P_TM62 的活性更低。与苄基系列相比, 对应的苯甲酰基-系列表现出更低的抗疟疾活性, 除了硝基衍生物 P_TM40 的情况以外, IC₅₀ 值高于 1 μM。在苄基链的对位具有硝基-取代基的化合物表现出 103nM 的 IC₅₀ 值, 它是它的苄基类似物 P_TM37 (具有 46nM 的 IC₅₀ 值) 的情况的 3 倍。

[0426] 当针对 3D7 和 K1 恶性疟原虫菌株测试化合物时, 结果证实了以前发现的针对 Dd2 的高抗疟疾活性。最有活性的化合物属于苄基系列, 具有低于 1 μM 的 IC₅₀ 值。使用氯喹作为对照, 表现出约 1 μM (针对 K1) 和约 20nM (针对 3D7) 的 IC₅₀ 值。与 Dd2 测定不同, 仅 P_TM21 表现出高活性 (针对 3D7 是 0.27 μM, 针对 K1 是 0.10 μM), 这在以前的实验中没有检测出, 表现出 791nM 的针对 Dd2 的活性。

[0427] 第三个测定（基于作为抗疟疾活性的指示剂的甲臍（formazan）染料的比色检测）仅揭示出几种对于寄生虫菌株 Pf-GHA 有活性的化合物。使用阿托伐醌作为参照，显示出 $0.31 \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值。P_TM21, P_TM24, P_TM26, P_TM29, P_TM30, P_TM33, P_TM36, P_TM38, P_TM39, P_TM41, P_TM42, P_TM46, P_TM57, P_TM58, P_TM59, P_TM66, P_TM67, P_TM69, P_TM72, P_TM79, 和 P_TM81, 表现出抗疟疾活性，其 IC_{50} 值低于 $5 \mu\text{M}$ ，证实了抗疟疾作用，但是这些化合物都没有象阿托伐醌一样有活性。

[0428] 实施例 21 针对表现出对氯喹和多种已知抗疟药的不同程度的抗性的恶性疟原虫菌株的体外抗疟疾活性

[0429] 21.1. 材料和方法

[0430] 恶性疟原虫培养物。在添加了 10% 人血清 (Abcys S.A.Paris, 法国)、并用 25mM HEPES 和 25mM NaHCO_3 缓冲的 RPMI 1640 (Invitrogen, Paisley, 英国) 中，培养来自多个国家（非洲 (3D7)，巴西 (Bre)，柬埔寨 (K2 和 K14)，喀麦隆 (FCM29)，吉布提 (Voll)，冈比亚 (FCR3)，印度支那 (W2)，尼日尔 (L1)，塞内加尔 (8425)，塞拉利昂 (D6)，和乌干达 (PA)) 的 12 种寄生虫菌株或分离物。在 37°C ，在 95% 的湿度，在由 10% O_2 、5% CO_2 和 85% N_2 组成的受控气氛条件下，在 A- 阳性人血中培养寄生虫。

[0431] 药物。从 Sanofi-Aventis (法国) 得到铁氯喹碱 (ferroquine base) (SR97193) (FQ)。氯喹二磷酸盐 (CQ)、奎宁盐酸化物 (QN) 和二氢青蒿素 (DHA) 购自 Sigma (Saint Louis, MO)。从世界卫生组织 (Geneva, 瑞士) 得到 Monodesethylamodiaquine (MDAQ)，从 Hoffman-LaRoche (Bale, 瑞士) 得到甲氟喹 (MQ)，并从 Novartis Pharma (Basel, 瑞士) 得到本芴醇 (LMF)。

[0432] 将 FQ 和合成的化合物重新悬浮，然后在 RPMI-DMSO 中稀释 (99v/1v)，以得到从 0.125 至 500nM 的终浓度。

[0433] 以 5 至 3200nM 的浓度，将 CQ 重新悬浮于水中。将 QN、MDAQ、MQ 和 DHA 首先溶于甲醇中，然后在水中稀释，以得到下述终浓度：5-3200nM (对于 QN)，1.56-1000nM (对于 MDAQ)，3.2-400nM (对于 MQ)，和 0.1-100nM (对于 DHA)。对于 LMF，在乙醇中制备储备溶液，然后在乙醇中稀释，以得到 0.5-310nM 的浓度。

[0434] 体外测定法。对于体外同位素微试验，将 $25 \mu\text{L}$ /孔的抗疟药和 $200 \mu\text{L}$ /孔的寄生的红细胞悬浮液（最终的寄生虫血症，0.5%；最终的血细胞比容，1.5%）分布于 96 孔平板中。通过在计时起点向每个孔加入 $1 \mu\text{Ci}$ 氚化的次黄嘌呤（具有 $14.1\text{Ci}/\text{mmol}$ 的比活）(Perkin-Elmer, Courtaboeuf, 法国)，评估寄生虫生长。然后在受控的气氛条件下温育平板 48h。在温育后立即冷冻和融化平板，以裂解红细胞。在标准的过滤式微量培养板 (Unifilter GF/B; Perkin-Elmer) 上收集每个孔的内容物，并用细胞采集器 (Filter-Mate Cell Harvester; Perkin-Elmer) 洗涤。干燥过滤式微量培养板，将 $25 \mu\text{L}$ 闪烁液体混合物 (Microscint O; Perkin-Elmer) 放入每个孔中。用闪烁计数器 (Top Count; Perkin-Elmer) 测量被寄生虫掺入的放射活性。

[0435] 通过鉴别与无药物的对照孔中寄生虫对氚化的次黄嘌呤的 50% 摄入相对应的药物浓度，评估 IC_{50} ，即能使寄生虫生长被抑制 50% 的药物浓度。通过基于 log 的剂量-反应曲线的非线性回归分析 (RiasmartTM, Packard, Meriden, USA)，测定 IC_{50} 值。

[0436] 在统计学上（在平均值以上 $> 2SD$ ，与或不与临床失败（clinical failures）关联）定义的对氯喹、奎宁、甲氟喹、monodesethylamodiaquine、本芴醇和二氢青蒿素的体外抗性或减少的敏感性的截止（cut-off）值分别是 100nM、800nM、30nM、60nM、150nM 和 10.5nM。

[0437] 21.2. 结果

[0438] 在图 6 中给出了 P_TM24、P_TM29、P_TM37、P_TM41、P_TM45P_TM57、P_TM58 和 P_TM60 对表现出对氯喹（CQ）和多种已知抗疟药的不同程度的抗性的恶性疟原虫菌株的体外影响。

[0439] 从对氯喹最敏感至最有抗性，菌株是：3D7，D6，8425，Voll，L1，PA，Bres，FCR3，W2，K2，K14，和 FCM29，并表现出对用作参照的已知抗疟剂的不同敏感性（图 6）。关于氯喹（CQ），菌株表现出从 21.3(3D7) 至 879.0(FCM29) 的 IC_{50} 值，和从 40.4nM(3D7) 至 1241.7nM(FCM29) 的 IC_{90} 。其它已知的抗疟药是用于人药或临床研究中的化合物：奎宁（QN），monodesethylamodiaquine(MDAQ)，本芴醇（LMF），甲氟喹（MQ），二氢青蒿素（DHA）和铁氯喹（FQ）。

[0440] 实施例 22：针对小鼠中的伯氏疟原虫的体内抗疟疾活性

[0441] 22.1. 材料和方法

[0442] 根据标准方法（Peters 等人 Handbook of Animal Models of Infection ; Academic Press, London, 1999 ; 756-771 页），进行小鼠模型中的体内实验。使用 4- 天抑制实验（按照 Peters 的指示），并使用氯喹作为阳性对照，在伯氏疟原虫模型中测试化合物。简而言之，在第 +0 天，用 2×10^6 寄生化的红细胞静脉内地感染原初（naive）18-20-g ANKA BALB/c 小鼠。为了给药，在使用当天，在 10% DMSO 无菌磷酸盐缓冲盐水溶液中新鲜制备化合物。感染后 2 小时，通过腹膜内途径第一次治疗小鼠。在第 +1-3 天，进一步治疗小鼠。在第 +4 天，从尾血制备血膜，通过显微镜检查吉姆萨染色的血膜，测定寄生虫血症。通过腹膜内或经口途径，以 50 或 30mg/kg 的日剂量，测试化合物。包括 10mg/kg/ 天的氯喹经口治疗作为阳性对照，且产生完全抑制（数据未显示）。CQ 的腹膜内给药已经表现出类似的活性（在 10mg/kg 腹膜内，98.9% 抑制）。按照所述，处理小鼠，并测定寄生虫血症的水平。

[0443] 22.2. 结果

[0444] 它们显示在图 7 和 8 中。

[0445] 通过腹膜内给药，在伯氏疟原虫 - 感染的小鼠中测试了最有活性的化合物中的 6 种（P_TM24 = HB67，P_TM29，P_TM31，P_TM36，P_TM37，P_TM43）。在图 7 中给出了根据 Peters 的 4 天实验针对氯喹 - 敏感的伯氏疟原虫 ANKA BALB/c 小鼠进行的 6 种化合物的体内筛选结果。为了对比目的，包括了在相同筛选中为 CQ 和 6 种衍生物获得的数据。化合物 P_TM37、P_TM43、P_TM36、P_TM29 和 P_TM24 在 4 天治疗中表现出显著的活性。使用 30mg/kg 的日剂量，2 种最有活性的药物 P_TM43(BJ321) 和 P_TM37(BJ323) 分别造成寄生虫血症的 43.4% 减少和 42.4% 减少。在该剂量水平，P_TM31、P_TM36 和 P_TM29 仅能造成寄生虫血症的 20.7-28.4% 抑制，这可能源自较差的生物利用度。在腹膜内 50mg/kg 日剂量，化合物 P_TM24(HB67) 仅表现出寄生虫血症的 35.6% 降低。

[0446] 在图 8 中给出了其它数据，它们证实了腹膜内施用的化合物 P_TM41、P_TM45 和 P_TM57 在伯氏疟原虫 - 感染的小鼠中的抗疟疾效应。

苄基系列的结构 (1)

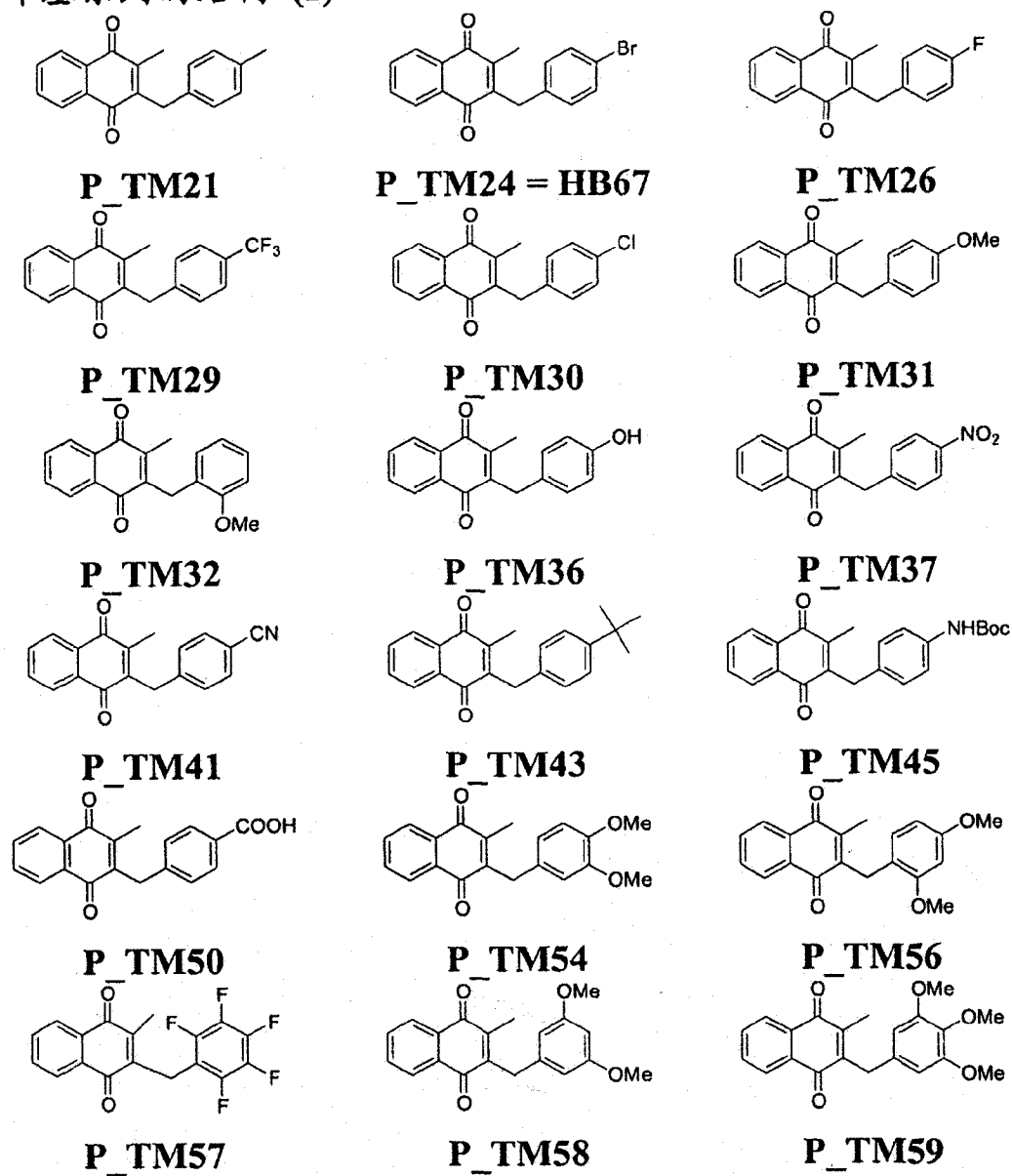


图 1a

苄基-系列的结构 (2)

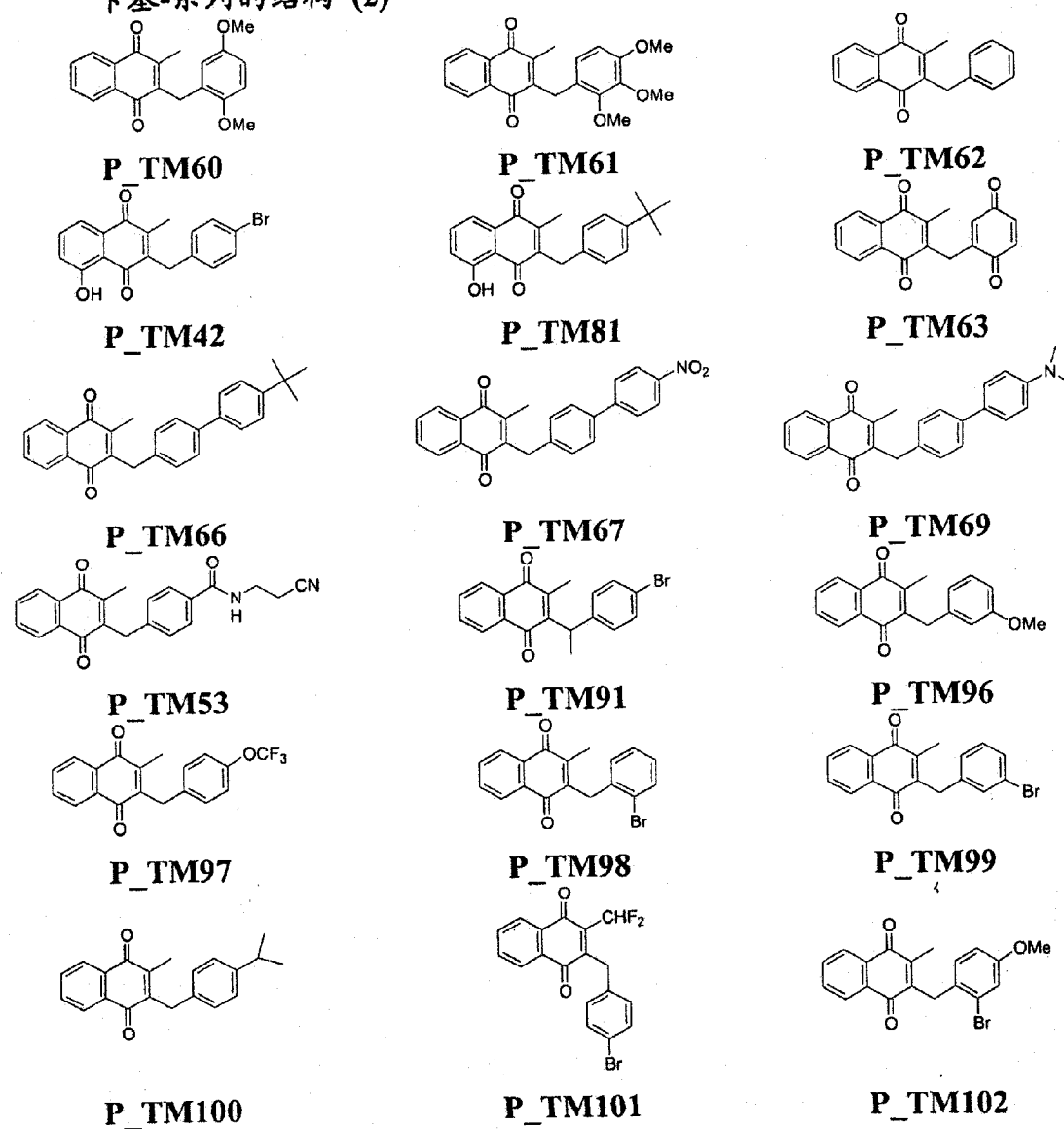
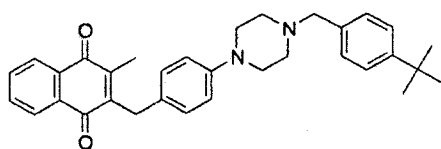
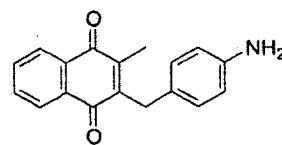


图 1b

苄基-系列的结构 (3)



P_TM87



P_TM103

图 1c

苯甲酰基系列的结构

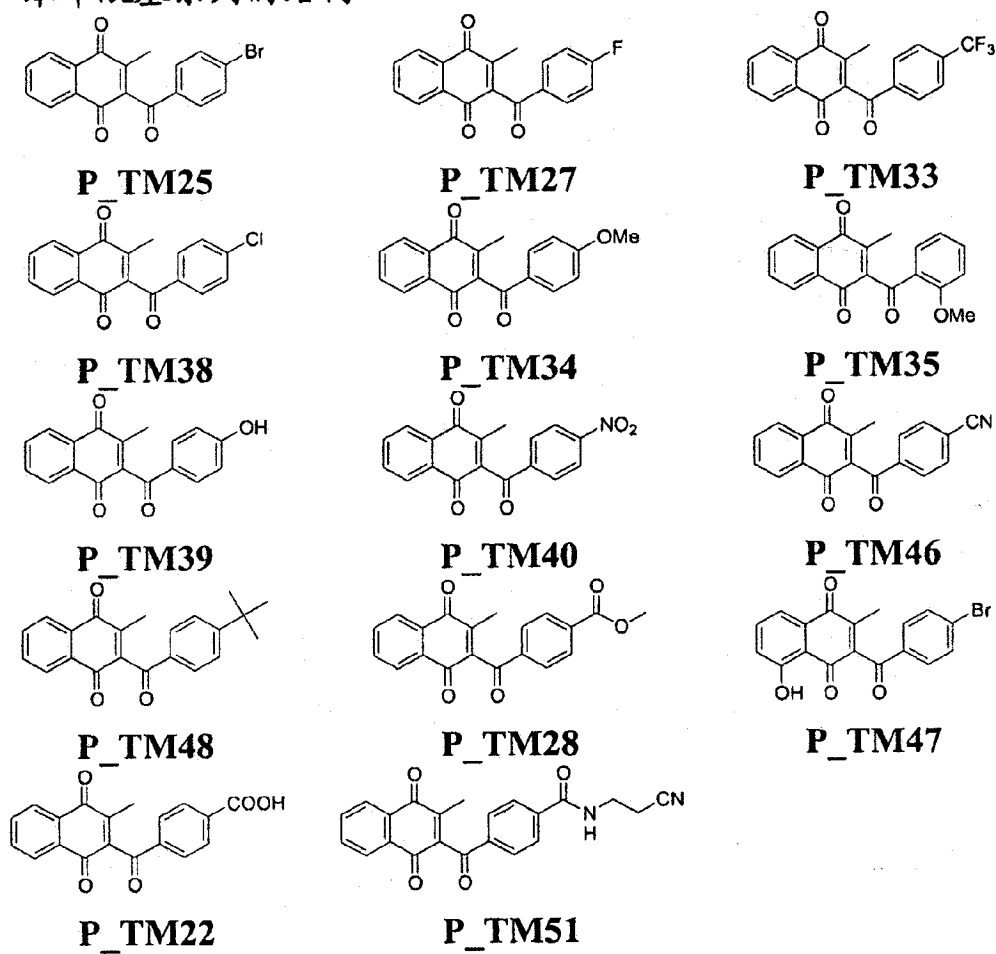


图 1d

前体和生物代谢物的结构

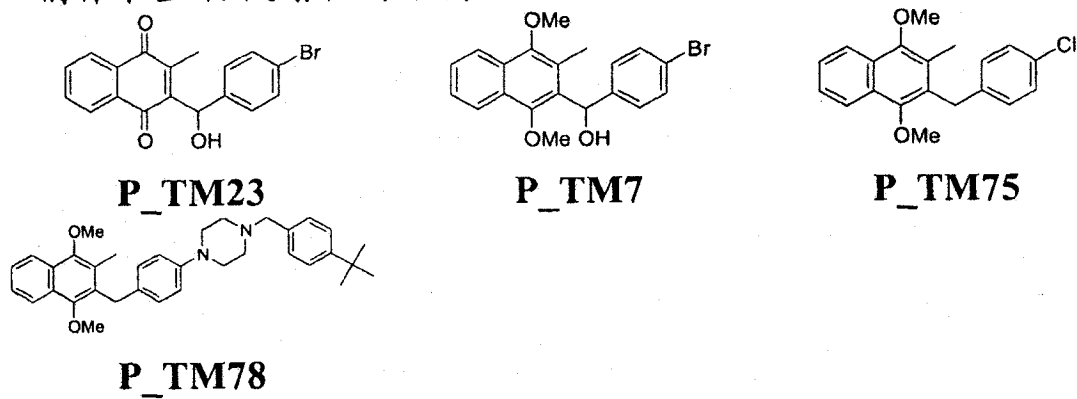


图 1e

用作恶性疟原虫和人谷胱甘肽还原酶的抑制剂的甲萘醌的
苄基-和苯甲酰基-取代的衍生物的 IC_{50} 值

	化合物	IC_{50} (μM)	
		恶性疟原虫 GR 测定 ^a	人 GR 测定 ^a
苄基-系列	P_TM24 = HB67	> 10 ^{c,d} (nd) ^e	1.0 ^c (2.3) ^e
	P_TM26	7.8	3.3
	P_TM30	25	1.5
	P_TM31	17	4.5
	P_TM29	> 50	1.6
	P_TM63	9	12
	P_TM36	8.2	8.6
苯甲酰基-系列	P_TM22	1.1	0.7
	P_TM27	1.5	1.2
	P_TM25	1.2	0.3
	P_TM34	1.9	1.5
	P_TM33	6.3	0.7
	P_TM28	n.d.	2.0
	P_TM40	0.8	0.4
	P_TM47	2.5	0.75
其它化合物	甲萘醌 ^b	42.0	27.5
	P_TM23	4.5	1.3

图 2

谷胱甘肽还原酶-催化的萘醌还原酶活性

	化合物	<i>PfGR</i> 的萘醌还原酶活性		
		K_M (μM)	k_{cat} (min^{-1})	k_{cat} / K_M ($\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$)
苯基-系列	P_TM26	26	2.53	1.62
	P_TM36	87	4.09	0.78
	P_TM63	96.5	198	34.2
	P_TM24 = HB67	n.a.*	n.a.*	n.a.*
苯甲酰基-系列	P_TM27	56.1	16.7	4.96
	P_TM25	6.1	2.31	6.31
	P_TM39	84.2	26.6	5.26
	P_TM40	18	8.38	7.76
	P_TM47	3.07	2.3	12.5
	P_TM34	38.4	6.6	2.86
	P_TM33	42.4	3.36	1.32
其它化合物	甲萘醌	82.2	9.6	1.99
	P_TM23	8.5	2.17	4.25

图 3

在有苯甲酰基衍生物P-TM25存在下的高铁血红蛋白还原-氧化循环活性

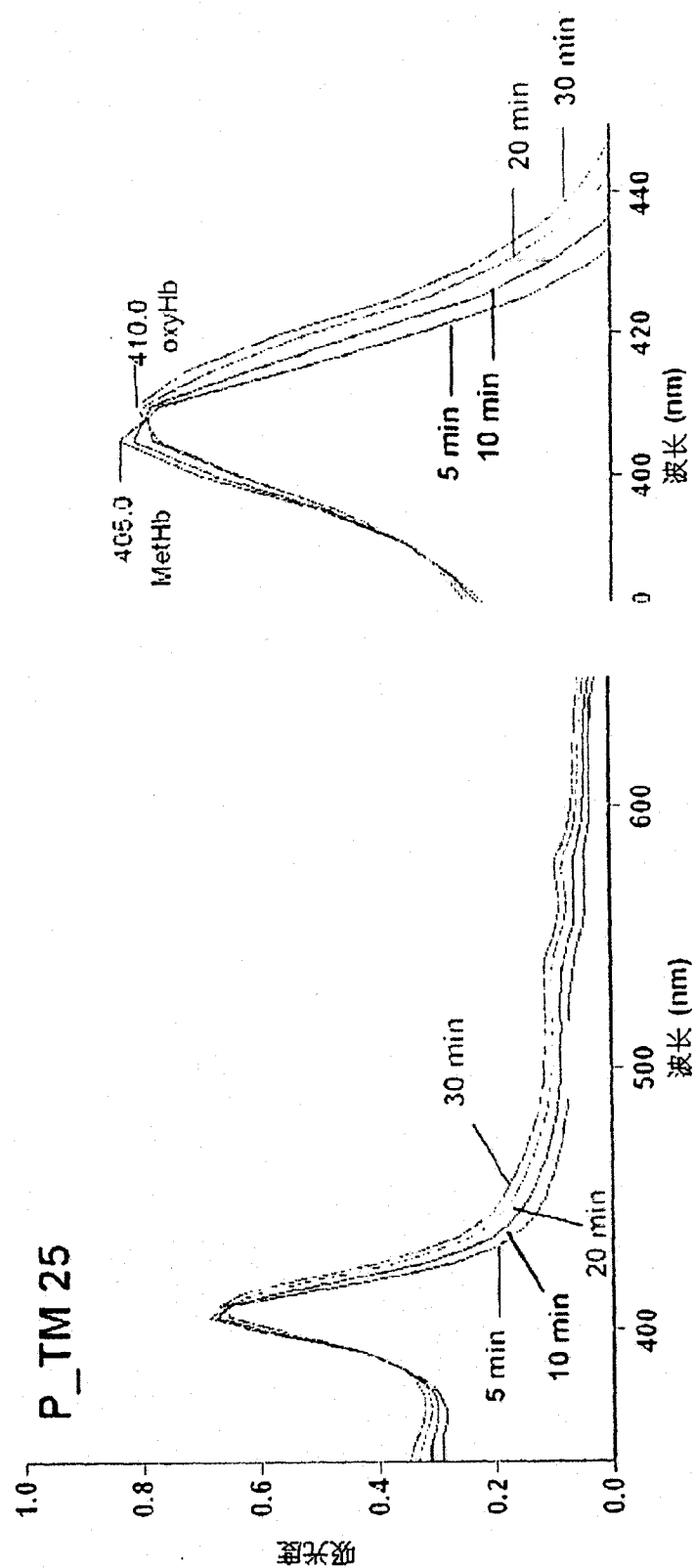


图 4

作为体外抗疟原虫(Dd2, 3D7, K1, Pf-GHA)和人细胞 (KB, MRC-5)的细胞毒素剂的甲萘醌衍生物的 IC₅₀ 值

化合物	Dd2		3D7		K1	Tox	Pf-GHA	Tox
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	MRC-5 (μM)
P_TM21	791		0.27 ^b	0.10 ^b	45.5 ^b	3.00	> 32.00	
P_TM22	>1μM		> 30 ^b	13.28 ^b	183.41 ^b	7.00	> 32.00	
P_TM23	634							
P_TM24	54	54	n.d.	0.04 ^a	189.5 ^a	4.00	> 32.00	
= HB67			0.026 ^h	0.029 ^h	156.65 ^h			
P_TM25	>1μM		1.02 ^b	2.96 ^b	206.49 ^b	> 32.00	> 32.00	
P_TM26	65	66	0.2 ^b	0.1 ^b	62 ^b	3.00	12.00	
P_TM27	>1μM		2.49 ^a	8.45 ^a	255.21 ^a	> 32.00	> 32.00	
P_TM28	>1μM		0.44 ^a	10.97 ^a	211.51 ^a	> 32.00	> 32.00	
P_TM29	30	28	0.002 ^a	0.16 ^a	80.26 ^a	1.00	> 32.00	
P_TM30	65	34	0.003 ^a	0.11 ^a	8.68 ^a	1.00	> 32.00	
P_TM31	95	85	0.041 ^a	0.46 ^a	113.66 ^a	16.00	> 32.00	
P_TM32	88	110	0.35 ^a	1.12 ^a	186.48 ^a	11.00	> 32.00	
P_TM33	>1μM		1.90 ^a	1.70 ^a	123.81 ^a	3.00	> 32.00	
P_TM34	>1μM		1.67 ^a	3.86 ^a	32.42 ^a	> 32.00	> 32.00	
P_TM35	>1μM		2.78 ^c	5.50 ^a	58.69 ^a	> 32.00	> 32.00	
P_TM36	58	64	0.36 ^a	0.40 ^a	224.9 ^a	4.00	> 32.00	
P_TM37	46	54	0.12 ^a	0.19 ^a	58.6 ^a	> 37.00	> 32.00	
P_TM38	>1μM		1.14 ^a	3.17 ^a	138.07 ^a	4.00	> 32.00	
P_TM39	>1μM		> 30 ^c			5.00	> 32.00	
P_TM40	103		1.03 ^c			15.00	> 32.00	
P_TM41	48	46	n.d.	7.79	222.74	0.87	> 32.00	
P_TM42	190		0.006 ^a	0.35 ^a	7.92 ^a	0.89	> 32.00	
P_TM43	80	74	0.0005 ^a	0.005 ^a	45.71 ^a	11.00	10.00	
P_TM45	42	43				12.00	> 32.00	
P_TM46	>1μM					4.00	> 32.00	
P_TM47	>1μM					> 32.00	> 32.00	
P_TM48	>1μM					12.00	> 32.00	
P_TM50	>1μM		2.3 ^f	5.9 ^f	254.8 ^f	> 32.00	> 32.00	
P_TM51	>1μM					> 32.00	> 32.00	
P_TM53	552					> 32.00	> 32.00	
P_TM54	274					8.00	> 64.00	
P_TM56	111					9.00	> 64.00	
P_TM57	55	42				< 0.25	> 64.00	
P_TM58	21	51				2.00	> 64.00	
P_TM59	49	168				2.00	> 64.00	
P_TM60	29	58				> 64.00	> 64.00	
P_TM61	70	230				> 64.00	> 64.00	
P_TM62	>1μM					9.00	> 64.00	
P_TM63	>1μM					8.00	> 64.00	
P_TM64	262					6.35	33.01	
P_TM65	417					7.81	> 64.00	

图 5

抗不同恶性疟原虫菌株的 IC₅₀ 和 IC₉₀ 值

按 nM 计的抑制浓度 50% (IC50) 和抑制浓度 90% (IC90) 和恶性疟原虫菌株的置信区间 95% (CI95%)																								
化合物	3D7		W2		K2		K14		Brc		FCN29		8425		D6		L1		FCR3		PA		Voll	
	IC ₅₀ [CI95%]	IC ₉₀ [CI95%]	IC ₅₀ [CI95%]	IC ₉₀ [CI95%]	IC ₅₀ [CI95%]	IC ₉₀ [CI95%]	IC ₅₀ [CI95%]	IC ₉₀ [CI95%]	IC ₅₀ [CI95%]	IC ₉₀ [CI95%]	IC ₅₀ [CI95%]	IC ₉₀ [CI95%]	IC ₅₀ [CI95%]	IC ₉₀ [CI95%]	IC ₅₀ [CI95%]	IC ₉₀ [CI95%]	IC ₅₀ [CI95%]	IC ₉₀ [CI95%]	IC ₅₀ [CI95%]	IC ₉₀ [CI95%]	IC ₅₀ [CI95%]	IC ₉₀ [CI95%]	IC ₅₀ [CI95%]	IC ₉₀ [CI95%]
CQ	31.3 [17.9-52.3]	46.4 [33.2-60.0]	49.2 [34.0-60.0]	91.0 [64.8-125.0]	42.6 [30.0-59.0]	41.8 [30.0-55.0]	25.3 [17.8-33.0]	39.2 [28.0-50.0]	33.9 [23.0-44.0]	44.4 [33.0-55.0]	41.8 [30.0-53.0]	48.3 [37.0-59.0]	39.4 [28.0-50.0]	48.1 [37.0-59.0]	39.4 [28.0-50.0]	48.1 [37.0-59.0]	41.7 [30.0-53.0]	48.3 [37.0-59.0]	39.4 [28.0-50.0]	48.1 [37.0-59.0]	39.4 [28.0-50.0]	48.1 [37.0-59.0]	39.4 [28.0-50.0]	
QN	10.8 [7.1-14.8]	30.0 [21.0-40.0]	61.4 [45.0-70.0]	150.1 [109.1-201.0]	40.5 [30.0-50.0]	41.8 [30.0-50.0]	18.3 [13.0-23.0]	38.9 [28.0-49.0]	41.8 [30.0-53.0]	44.4 [33.0-55.0]	41.8 [30.0-53.0]	48.3 [37.0-59.0]	39.4 [28.0-50.0]	48.1 [37.0-59.0]	39.4 [28.0-50.0]	48.1 [37.0-59.0]	41.7 [30.0-53.0]	48.3 [37.0-59.0]	39.4 [28.0-50.0]	48.1 [37.0-59.0]	39.4 [28.0-50.0]	48.1 [37.0-59.0]	39.4 [28.0-50.0]	
MDAQ	18.1 [14.1-20.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	14.2 [10.0-18.0]	
LMF	23.6 [18.2-29.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	47.3 [37.0-57.0]	
MQ	32.1 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	32.0 [27.5-37.0]	
DHA	1.9 [1.2-2.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	
FQ	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	3.5 [2.4-4.6]	
PTM24	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	14.2 [11.7-16.7]	
PTM29	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	4.2 [3.1-5.3]	
PTM37	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	16.6 [13.4-20.0]	
PTM41	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	14.3 [11.7-16.7]	
PTM45	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	21.3 [17.8-24.8]	
PTM57	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	11.0 [8.4-13.6]	
PTM58	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	15.2 [12.6-17.8]	
PTM60	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	16.2 [13.6-18.8]	

图 6

化合物	Dd2		3D7	K1	Tox	Pf-GHA	Tox
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	MRC-5 (μM)
P_TM66	485					1.49	> 64.00
P_TM67	474					1.85	> 64.00
P_TM69	223					2.31	> 64.00
P_TM72	218					1.95	57.20
P_TM76	>1μM					53.98	43.85
P_TM77	>1μM					> 64.00	> 64.00
P_TM78	>1μM					> 64.00	> 64.00
P_TM79	>1μM					2.31	> 64.00
P_TM80	>1μM					-	-
P_TM81	>1μM					< 0.25	17.80
P_TM82	>1μM					-	-
P_TM87	369					< 0.25	38.05
阿托伐醌	< 0.1					0.31	> 64.00
氯喹	291					< 0.25	51.54

伯氏疟原虫 ANKA-感染的 CD1 小鼠中寄生虫血症的减少

化合物	剂量	%减少 腹膜内	%减少 经口
未治疗的对照	-	0	0
氯喹	10 mg/kg. x4	94.9	98.8
P-TM24 (HB67)	30 mg/kg x4	n. d.	0
P-TM24 (HB67)	50 mg/kg x4	35.6*	0.8
P-TM37 (BJ323)	30 mg/kg x4	42.4	10.4
P-TM43 (BJ321)	30 mg/kg x4	43.4	34.9
P-TM31	30 mg/kg x4	24.4	n. d.
P-TM36 (BJ319)	30 mg/kg x4	28.4	n. d.
P-TM29	30 mg/kg x4	20.7	n. d.

图 7

伯氏疟原虫-感染的小鼠中的体内抗疟疾活性

化合物	治疗	动物	% 寄生虫血症 (dpi)				%抑制 (dpi)				健康状况
			4	7	11	14	4	7	11	14	
未治疗的 对照	-	5	38.28	42.2	67.7	61.9	0	0	0	0	从注射后第4天向前: 较差的形态, 震颤, 体重减轻, 毛发蓬乱, 在注射后第7天之前, 4只动物死亡
CQ	10 mg/kg	5	5.24	9.8	32.1	56.2	86.30	76.84	52.66	9.23	从注射后第9天向前: 较差的形态, 震颤, 体重减轻, 毛发蓬乱, 在注射后第14天之前, 1只动物死亡
P-TM41	50 mg/kg	4	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	从注射后第7天向前: 较差的形态, 在注射后第11天之前, 所有动物死亡
P-TM45	50 mg/kg	4	9.37	7.7	41.9	69.3	75.52	81.79	38.12	-11.97	从注射后第7天向前: 较差的形态 (间歇性), 在注射后第14天之前, 1只动物死亡
P-TM57	50 mg/kg	4	9.19	17.3	38.8	63.1	75.99	58.90	42.69	-1.87	从注射后第8天向前: 较差的形态 (间歇性), 在注射后第14天之前, 3只动物死亡