

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D215/48

A61K 31/47



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96198560.7

[45] 授权公告日 2003 年 12 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1130346C

[22] 申请日 1996.9.26 [21] 申请号 96198560.7

[30] 优先权

[32] 1995.9.29 [33] GB [31] 9519893.3

[32] 1996.8.17 [33] GB [31] 9617306.7

[86] 国际申请 PCT/EP96/04206 1996.9.26

[87] 国际公布 WO97/12870 英 1997.4.10

[85] 进入国家阶段日期 1998.5.25

[71] 专利权人 意大利葛兰素惠尔康股份公司

地址 意大利维罗纳

[72] 发明人 R·迪法比奥 S·吉尔科贝

B·贝尔塔尼 F·米彻利

[56] 参考文献

EP386839A 1990.09.12

审查员 李 越

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

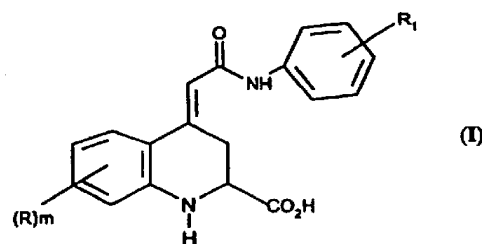
代理人 罗才希

权利要求书 4 页 说明书 48 页

[54] 发明名称 作为 NMDA 拮抗剂的四氢喹啉类化合物

[57] 摘要

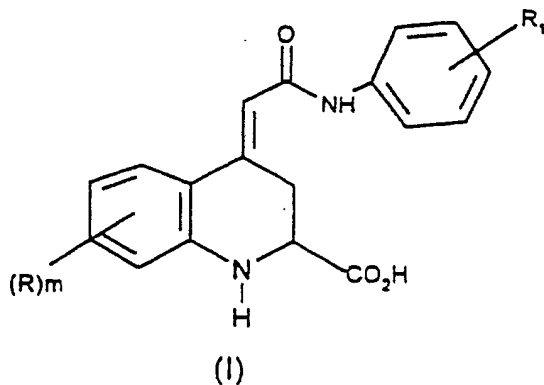
式(I)化合物或盐,或其代谢不稳定的酯,其制备的方法以及它们作为兴奋性氨基酸的拮抗剂的用途。



ISSN 1008-4274

1. 式 (I) 化合物或者盐, 或者其代谢的不稳定酯,

5



10

其中, R 代表选自卤素、烷基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 SO_2R_2 或 COR_2 其中 R_2 代表羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基的基团; m 为 0 或 1 或 2 的整数;

15

R_1 代表氢、氯或 $(\text{CH}_2)_n\text{COR}_4$, 其中 R_4 为羟基或氨基、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_5\text{R}_6$, 其中 R_5 、 R_6 各自独立代表氢或 NR_5R_6 代表吗啉代基团,

$(\text{CH}_2)_n\text{NHCOR}_7$, 其中 R_7 为氢或 C_{1-4} 烷基及 $(\text{CH}_2)_n\text{NHCONH}_2$;

n 为 0、1 或 2。

20

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 m 是 1 或 2, R 是在 5 和/或 7 位上的卤原子。

3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 的化合物, 其中 m 是 2 和 R 是在 5 和 7 位上的氯。

25

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中 R_1 代表氢、氯、羧甲基、氨基甲酰基甲基、氨基、吗啉代甲基、 $(\text{CH}_2)_n\text{NHCOR}_7$ 或 $\text{CH}_2\text{NHCONH}_2$, 其中 n 是 0、1 或 2, R_7 是氢、甲基异丙基或异丁基。

5. 权利要求 1 的化合物, 其为 (±) (E) 4-(4-乙酰氨基-苯基氨基甲酰基亚甲基)-5, 7-二氯-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-2-羧酸和其生理上可接

受的盐。

6. 权利要求的化合物, 其选自下列成分的化合物及其生理上可接受的盐:

- (±) (E) 5, 7-二氯-4-苯氨基甲酰基亚甲基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-2-羧酸,
5 (±) (E) 7-氯-4-苯氨基甲酰基亚甲基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-2-羧酸,
(±) (E) 5, 7-二溴-4-苯氨基甲酰基亚甲基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-2-羧酸,
(±) (E) 4-(4-氨基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5, 7-二氯-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-2-羧酸,
(±) (E) 4-(3-乙酰氨基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5, 7-二氯-1, 2, 3, 4-四
10 氢喹啉-2-羧酸,
(±) (E) 5, 7-二氯-4-(4-异丁酰氨基-苯氨基甲酰基亚甲基)-1, 2, 3, 4-
四氢喹啉-2-羧酸,
(±) (E) 5, 7-二氯-4-[4-(3-甲基-丁酰氨基)-苯氨基甲酰基亚甲基]-
1, 2, 3, 4-四氢喹啉-2-羧酸,
15 (±) (E) 5, 7-二氯-4-(3-氯-苯氨基甲酰基亚甲基)-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-
2-羧酸,
(±) (E) 5, 7-二氯-4-[4-(异丁酰氨基-甲基)-苯氨基甲酰基亚甲基] -
1, 2, 3, 4-四氢喹啉-2-羧酸,
(±) (E) 5, 7-二氯-4-[4-(脲甲基)-苯氨基甲酰基亚甲基] -1, 2, 3, 4-四
20 氢喹啉-2-羧酸,
(±) (E) 4-[4-(乙酰氨基-甲基)-苯氨基甲酰基亚甲基]-5, 7-二氯-
1, 2, 3, 4-四氢喹啉-2-羧酸,
(±) (E) 5, 7-二氯-4-(4-甲酰氨基甲基-苯氨基甲酰基亚甲基)-1, 2, 3, 4-
四氢喹啉-2-羧酸,
25 (±) (E) 5, 7-二氯-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯氨基甲酰基亚甲基)-
1, 2, 3, 4-四氢喹啉-2-羧酸,
(±) (E) 4-[4-(2-乙酰氨基乙基)-苯氨基甲酰基亚甲基]-5, 7-二氯-
1, 2, 3, 4-四氢喹啉-2-羧酸,

(±) (E) 5, 7-二氯-4-[4-(2-异丁酰氨基-乙基)-苯氨基甲酰基亚甲基]-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-2-羧酸,

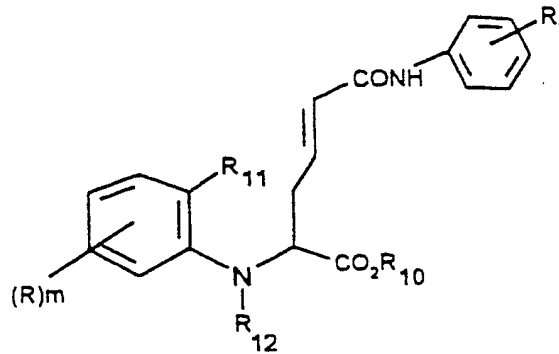
(±) (E) 4-(4-氯基甲酰基甲基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5, 7-二氯-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-2-羧酸,

5 (±) (E) 4-(4-羧甲基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5, 7-二氯-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-2-羧酸。

7. 权利要求 1 化合物的制备方法, 它包括:

(a) 式 (II) 化合物的环合, 其中 R、R₁ 和 m 具有权利要求 1 中的含义, R₁₁ 为溴或氯, R₁₀ 为羧基保护基, R₁₂ 为氮保护基

10

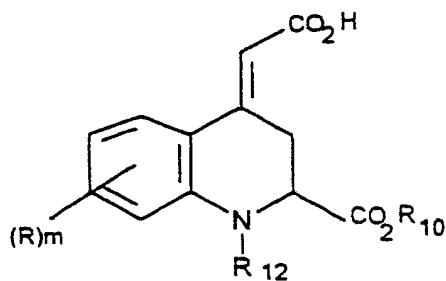


15

(II)

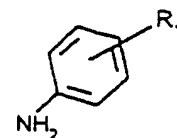
20

(b) 使所述羧酸的活性衍生物 (III)



25

(III)



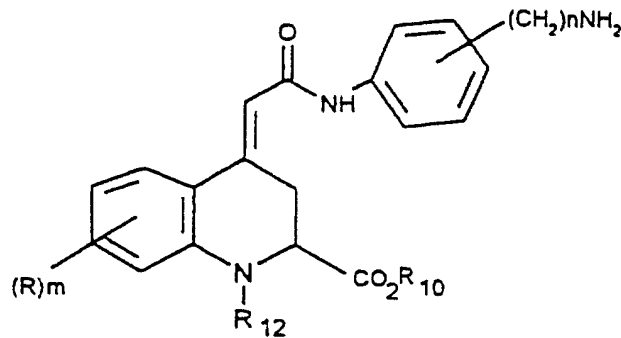
(IV)

与式 (IV) 的胺反应, 其中 R、R₁ 和 m 具有权利要求 1 中的含义, R₁₁ 为溴或氯, R₁₀ 为羧基保护基, R₁₂ 为氮保护基

(c) 使式 (V) 化合物其中 R、R₁ 和 m 具有权利要求 1 中的含义, R₁₁ 为溴或氯, R₁₀ 为羧基保护基, R₁₂ 为氮保护基

5

10



(V)

与所述酸 R₇CO₂H 的活性衍生物反应, 若必要或需要的话, 接着从方法 (a)、(b) 或 (c) 的产物中除去任何保护基团。

8. 药用组合物, 包括根据权利要求 1-7 的任一项的化合物, 并与一种或多种生理上可接受的载体或赋形剂混合。

9. 根据权利要求 1-7 中的任一项的化合物在生产对 NMDA 受体复合物上兴奋性氨基酸有拮抗作用的药物中的用途。

作为 NMDA 拮抗剂的四氢喹啉类化合物

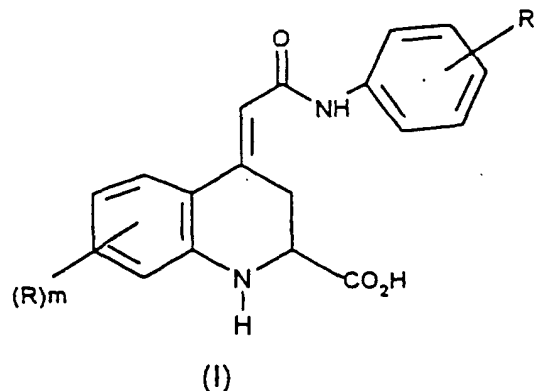
5 本发明涉及 1, 2, 3, 4 四氢喹啉衍生物、其制备方法、含其衍生物的药用组合物和在医学中的应用。准确地说本发明涉及 1, 2, 3, 4 四氢喹啉衍生物, 这些衍生物对兴奋性氨基酸是有效的专一拮抗剂。

10 Carling 等(Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters Vol 13 pp 65-70, 1993)报道 4-取代-2-羧基四氢喹啉类化合物在体外对 NMDA 受体复合物的甘氨酸调节位点具有良好的亲合性, 但是在体内充其量仅有很弱的活性。更确切地报道了在 4 位取代基为 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 或 CH_2CONHPh 基团的这类衍生物当全身给药(ip)时在体内有很小或没有活性。

15 我们发现了一组新的 4 取代 2-羧基四氢喹啉衍生物, 它们不仅在体外对与 NMDA 受体复合物相联的对士的宁不敏感的甘氨酸结合位点具有良好的亲合性, 并且当静脉给药 (iv) 时在体内也有良好的活性。

因此本发明提供式 (I) 化合物或者盐, 或者其代谢不稳定的酯,

20



25

其中, R 代表选自卤素、烷基、烷氧基、氨基、烷氨基、二烷氨基、

羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、 SO_2R_2 或 COR_2 的基团，其中 R_2 代表羟基、甲氧基、氨基、烷氨基或二烷氨基； m 为0或1或2的整数；

5 R_1 代表氢、烷基、烷氧基、硝基、三氟甲基、卤素或 $(\text{CH}_2)_n\text{R}_3$ 其中 R_3 是羟基、 COR_4 、 NR_5R_6 、 NHCOR_7 或 $\text{NHCONR}_8\text{R}_9$ 基团；

R_4 代表一个烷氧基、氨基或羟基基团；

R_5 和 R_6 各自独立代表氢或烷基基团或

R_5 和 R_6 同其所连接的氮原子一起代表一个杂环基团；

R_7 代表一个氢原子或可任选取代的烷基、烷氧基、芳基或杂环基团；

10 R_8 代表氢或烷基基团；

R_9 代表氢、可任选取代的烷基、芳基、杂环或环烷基基团；

n 为零或从1 - 4的整数。

式(I)化合物中的环外双键是反式(E)构型。

15 在医学上应用式(I)化合物的盐将是其生理上可接受的。然而，在制备式(I)化合物或其生理上可接受的盐中，也可以应用其它的盐。因此，除另有说明外，所指的盐既包括式(I)化合物的生理上可接受的盐也包括其非生理上可接受的盐。

本发明化合物的适合生理上可接受的盐包括碱性加成盐以及适当的酸性加成盐。

20 式(I)化合物的适合生理上可接受的碱性加成盐包括碱金属或碱土金属盐(例如钠、钾、钙及镁)和铵盐，即由氨基酸(例如赖氨酸和精氨酸)和有机碱(例普鲁卡因、苯基苄胺、乙醇胺、二乙醇胺及N-甲基葡糖胺)形成的。

25 式(I)化合物和/或其盐可能形成溶剂化物(例如水合物)，本发明包括所有的这些溶剂化物。

已经发现式(I)化合物和特别是其碱性加成盐，例如钠盐在水中具有有利的溶解分布。

术语烷基在此指含有1 - 4个碳原子的直链或支链烷基的一个基

团或一个基团的一部分，这些基团的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。

术语可任选取代的烷基在此被作为如上述定义的以及被一个或多个羟基、羧基和氨基基团取代的烷基。

5 术语卤素指氟、氯、溴或碘原子。

术语芳基指可任选取代的苯基或为5或6元的杂芳基，其中5元杂芳基团含有1或2个选自氧、硫或氮的杂原子，6元杂芳基团含1或2个氮原子。

10 适宜的杂芳基团的实例包括咪喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基和嘧啶基。

术语可任选取代苯基指由可多达3个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、烷氨基、羟基、三氟甲基、羧基或甲氧羰基取代基取代的苯基。

15 术语环烷基指可任选取代的 C_{3-7} 环烷基团或1或2个 C_{1-4} 烷基基团，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或2-甲基环己基。

20 术语可任选取代的杂环基团指含有1或2个选自氧、硫或氮的杂原子的5-7元饱和杂环基团。含有1个单杂原子合适的基团实例包括四氢吡喃基如4-四氢吡喃基，吡咯烷基如2或3位吡咯烷基、哌啶基如4-或3-哌啶基以及N-取代衍生物(例如N-烷基如甲基或N-酰基如N-链烷酰基例如乙酰基或N-烷氧羰基如乙氧羰基)，哌啶子基或吡咯烷子基(pyrrolidino)。含有2个杂原子合适基团的实例包括吗啉代、硫代吗啉基(thiomorpholino)或哌嗪基(piperazino)。

25 当 R_5 和 R_6 同与它们相连的氮原子共同代表一个杂环基团时，它可任选含有其它选自氧、硫或氮的杂原子的饱和的5-7元环。

这些基团的实例包括吗啉代、2,6-二甲吗啉代、哌啶子基、吡咯烷子基、哌嗪基或N-甲基哌嗪基。

式(I)化合物至少含有1个不对称碳原子(即占据1, 2, 3,

4 四氢喹啉环系 2 位的碳原子), 其它不对称碳原子可能在基团 R 和 R₁ 中。要清楚的是所有的对映体和非对映体以及其混合物均包括在本发明范围内。

5 应知道的是式 (I) 化合物在体内可以由适当的前体药物代谢产生。这些前体药物包括如通式 (I) 化合物的生理上可接受的代谢不稳定酯类。这些酯可通过酯化反应形成, 如在通式 (I) 母体化合物中的任何羧酸基团的酯化, 适当的话, 预先对分子中的任何其它反应基团保护, 如有需要则脱去保护。这些代谢不稳定酯类的实例包括 C₁-4 烷基酯, 如甲酯或乙酯, 取代或非取代的氨基烷基酯 (如氨基乙基、
10 2-(N,N-二乙氧基)乙基或 2-(4-吗啉代)乙酯类或酰氧基烷基酯, 如酰氧基甲基或 1-酰氧基乙基酯, 如新戊酰氧基甲酯、1-新戊酰氧基乙酯、乙酰氧基甲酯、1-乙酰氧乙酯、1-(1-甲氧基-1-甲基)乙基酰氧基乙酯、1-苯甲酰氧基乙酯、异丙氧基碳酰氧基甲酯、1-异丙氧基碳酰氧基乙酯、环己碳酰氧基甲酯、1-环己碳酰氧基乙基酯、环己氧基碳酰氧基甲酯、1-环己氧基碳酰氧基乙酯、1-(4-四氢吡喃氧基)碳酰氧基乙酯或 1-(4-四氢吡喃基)碳酰氧基乙酯。

15 对式 (I) 化合物而言, m 适合是 1 或 2, 在这些化合物中, 优选其中 R 在 5 和/或 7 位的化合物。

基团 R 适合是卤原子, 如溴或氯和优选氯原子。

20 取代基 R₁ 可以在所述苯环的 2, 3 或 4 位上。R₁ 适合在 3 或 4 位和优选在 4 位。当 R₁ 为基团 (CH₂)_nR₃ 时, n 适合为 0, 1 或 2。

25 适合于 R₁ 基团的实例包括氢、卤素如氯、烷氧基如甲氧基、(CH₂)_nCOR₄ 其中 R₄ 为氨基或羟基, (CH₂)_nNR₅R₆ 其中 R₅ 为氢, R₆ 是氢或烷基如甲基、乙基, 或者 NR₅R₆ 代表含氧的饱和的 6 元环如吗啉代, (CH₂)_nNHCOR₇ 其中 R₇ 为氢、烷基如甲基、异丙基、异丁基, 芳基基团如苯基或吡啶基如 3-吡啶基, 或 (CH₂)_nNHCONHR₉ 其中 R₉ 为氢、苯基 (可任选甲氧基取代), 杂环如 4-四氢吡喃基、或环烷基如环丙基或环己基。在这些化合物的基团中 n 适合为 0、1 或 2。

5 优选的一类式 (I) 化合物是其中 m 为 2 及在 5 位和 7 位的 R 是溴或更优选氯的化合物。更优选的一类式 (I) 化合物是其中 R₁ 是氢、氯, (CH₂)_nCOR₄ 其中 R₄ 是羟基或氨基和 n 为 0, 1 或 2, 例如羧甲基或氨基甲酰甲基, (CH₂)_nNR₅R₆ 其中 R₅ 和 R₆ 各自是氢或 NR₅R₆ 代表吗啉代和 n 为 0, 1 或 2, 如氨基或吗啉代甲基, (CH₂)_nNHCOR₇ 其中 R₇ 为氢或 C₁₋₄ 烷基如甲基、异丙基或异丁基、n 是 0, 1 或 2 如乙酰氨基、乙酰氨基甲基、乙酰氨基乙基、甲酰氨基甲基、异丁酰氨基、异丁酰氨基甲基、异丁酰氨基乙基、3-甲基丁酰氨基甲基、(CH₂)_nNHCONH₂ 其中 n 为 0, 1 或 2, 如脲基甲基的化合物:

10 本发明特别优选的化合物包括:

- (±)(E)4-(4-乙酰氨基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,
- (±)(E)5,7-二氯-4-苯氨基甲酰基亚甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,
- (±)(E)7-氯-4-苯氨基甲酰基亚甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,
- 15 (±)(E)5,7-二溴-4-苯氨基甲酰基亚甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,
- (±)(E)4-(4-氨基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,
- (±)(E)4-(3-乙酰氨基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,
- 20 (±)(E)5,7-二氯-4-(4-异丁酰氨基-苯氨基甲酰基亚甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,
- (±)(E)5,7-二氯-4-[4-(3-甲基-丁酰氨基)-苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,
- (±)(E)5,7-二氯-4-(3-氯-苯氨基甲酰基亚甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,
- 25 (±)(E)5,7-二氯-4-[4-(异丁酰氨基-甲基)-苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,
- (±)(E)5,7-二氯-4-[4-(脲甲基)-苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-

2-羧酸,

(±)(E)4-[4-(乙酰氨基-甲基)-苯氨基甲酰基亚甲基]-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,

5 (±)(E)5,7-二氯-4-(4-甲酰氨基甲基-苯氨基甲酰基亚甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,

(±)(E)5,7-二氯-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯氨基甲酰基亚甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,

(±)(E)4-[4-(2-乙酰氨基乙基)-苯氨基甲酰基亚甲基]-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,

10 (±)(E)5,7-二氯-4-[4-(2-异丁酰氨基-乙基)-苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,

(±)(E)4-(4-氨基甲酰基甲基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,

15 (±)(E)4-(4-羧甲基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸,

以及其生理上可接受的盐如钠盐或其代谢不稳定的酯类。

式(I)化合物和/或其生理上可接受的盐是兴奋性氨基酸的拮抗剂。更具体地说, 它们是与NMDA受体复合物相联的对士的宁不敏感的甘氨酸结合位点有效的拮抗剂。因此它们是NMDA受体复合物的有效的拮抗剂。因此这些化合物在治疗或阻止神经中毒的破坏或神经变性的疾病上是有用的。所以这些化合物用来治疗神经中毒的损害, 这种损害跟着引起脑中风、血栓栓塞中风、出血性中风、脑局部缺血、脑血管痉挛、低血糖、贫血(anaemia)、低氧症、缺氧症、出生前窒息性心抑制。这类化合物在治疗慢性神经性变性疾病上是有用的, 例如:

20 Huntington氏病、Alzheimer氏老年痴呆症、肌萎缩性侧索硬化症、戊二酸血质症(Glutaric Acidaemia type)、多重梗塞性痴呆、持续癫痫症、挫伤性损害(如脊髓损害和头部损伤), 由神经性变性引起的病

25

毒感染（如 AIDS，脑病），唐氏综合症、癫痫症、精神分裂症、抑郁症、焦虑症、疼痛、神经原性囊、刺激性的膀胱失调、药物依赖性、包括来自乙醇、可卡因、阿片、尼古丁、苯骞二氮杂革类引起的戒断症状及呕吐。

- 5 本发明的化合物对 NMDA 受体复合物上的士的宁非敏感的甘氨酸结合位点的有效和选择性的作用可容易地用一般试验方法测定。这样，用 Kishimoto H 等. (J Neurochem 1981, 37 1015-1024) 的方法测定士的宁非敏感的甘氨酸结合位点上的结合能力。本发明的化合物对士的宁非敏感的甘氨酸位点作用的选择性在研究其它已知亲离子兴奋性的氨基酸受体中得到证实。发现本发明的化合物对红藻氨酸（盐）受体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑-丙酸（AMPA）受体或在 NMDA 结合位点上有很小的或无亲合力。
- 10

用 Chiamulera C 等 [Psychopharmacology (1990) 102, 551-552] 的方法也发现本发明化合物能抑制在小鼠中由 NMDA 诱发的惊厥。

- 15 因此本发明提供了应用式（I）化合物和/或其生理上可接受的盐或其代谢不稳定的酯在治疗上的作用和特别作为拮抗对 NMDA 受体复合物上兴奋氨基酸效应的作用。

本发明也提供了式（I）化合物和/或其生理上可接受的盐或其代谢不稳定的酯作为生产拮抗对 NMDA 受体复合物上兴奋性氨基酸的效应的药物的应用。

20

据另一方面，本发明也提供了拮抗 NMDA 受体复合物上兴奋性氨基酸效应的方法，包括给所需要的患者式（I）化合物和/或其生理上可接受的盐或其代谢不稳定的酯的拮抗剂量。

- 25 本领域技术熟练人员将理解参照此处治疗可扩展到预防以及确诊的疾病或症状的治疗。

还将理解在治疗中所需用的本发明化合物的用量将随治疗疾病的性质、给药途径以及患者的年龄和状况而变化并最终由主治医生来判断用量。但是总的来说成人治疗所用剂量根据给药途径一般在每日 2

- 800 毫克范围内。

因此对胃肠外给药而言，每日剂量一般在 20 - 100 毫克范围，优选每日 60 - 80 毫克。对口服给药而言，每日剂量一般在 200 - 800 毫克的范围，例如每日 400 - 600 毫克。

5 所要求剂量一般以单剂量给药或以适当间隔分剂量给药，如每日 2、3、4 或更多个小剂量。

尽管本发明化合物在医疗应用上以原料给药是可能，但优选将所述活性成分作为药用制剂提供。

10 本发明进一步提供了药用制剂，包括由式 (I) 化合物或药学上可接受的盐或其代谢不稳定的酯与一种或多种药学上可接受的载体以及可任选的其它治疗和/或预防的成分所组成。所述载体必须是在与所述制剂其它成分相适应并对其服用者无害意义上“可接受的”

本发明的组合物包括为适合口服、颊、胃肠外、吸入或吹入、植入或直肠给药特殊配制的组合物。优选胃肠外给药。

15 供口服给药的片剂和胶囊可含常规的赋形剂如粘合剂，例如糖浆、阿拉伯树胶、明胶、山梨醇、黄耆胶、淀粉或聚乙烯吡咯烷酮浆；填充剂，例如乳糖、蔗糖、微晶纤维素、玉米淀粉、磷酸钙或山梨醇；润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、聚乙二醇或二氧化硅；崩解剂，例如马铃薯淀粉或淀粉乙醇酸钠或润湿剂如十二烷基硫酸钠。片剂可以按本领域熟知的方法包衣。口服液体制剂可以制成以下形式，
20 如水或油悬浮液、溶液、乳剂、糖浆或酞剂，或使用之前要用水或其它媒介物构成的干品。这些液体制剂可含有一般的添加剂像分散剂，如山梨醇浆、甲基纤维素、葡萄糖/蔗糖浆、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂；乳化剂，如卵磷脂、脱水
25 山梨醇单油酸盐或阿拉伯树胶；非水溶媒（可包含食用油），例如杏仁油、精馏的椰子油、油脂、丙二醇或乙醇；增溶剂像表面活性剂，如多乙氧基醚或其它的试剂如环糊精；以及保存剂，如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯，或抗坏血酸。所述组合物也可制成栓剂，如包含一般的

栓剂基质像椰子油或其它甘油酯。

对于颊给药，所述组合物可采用通常方法制成的片剂或锭剂。

5 本发明的组合物可制成通过注射或连续输液的胃肠外给药制剂。注射剂可以是在安瓿里的单位剂量形式，或是加入保存剂的多剂量包装形式。所述组合物可以是以油或含水溶媒的悬浮液、溶液或乳液形式和可以含悬浮剂、稳定剂和/或分散剂等配剂试剂。另外，所述活性成分可以是使用前要与适宜的溶媒如无菌、无热原的水混合的粉末形式。

10 对于吸入剂的给药而言，本发明的化合物一般是以气溶胶喷雾剂的形式同适宜的抛射剂如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适宜的抛射剂，如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适宜的气体从压力装置中或从喷雾器中压出传送的。就加压气溶胶而言，通过提供阀门释放计量的剂量来确定其剂量单位。

15 对于吸入剂或吹入剂的给药来说，本发明的化合物可任选择性地采用干粉组合物形式，例如由化合物与适宜载体如乳糖或淀粉的粉末混合物。所述粉末组合物可以是以单位剂量形式如胶囊，或如明胶药筒或为泡袋，借助于吸入器或吹入器将粉末给出。

20 本发明的组合物也可以制成储存制剂。可以通过植入（如皮下或肌肉内）或通过肌肉注射给予这样的长效制剂。例如本发明的化合物可与以下适宜的物质制成制剂，聚合物或疏水物（像在可接受油中的乳剂）或离子交换树脂、或作为微溶的衍生物，例如，作为一种略溶的盐。

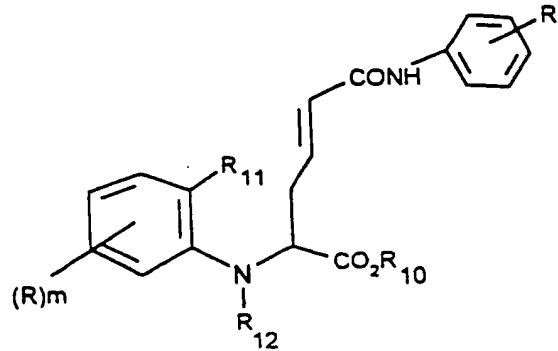
25 本发明的组合物含活性成分可以在 0.1-99 % 之间，片剂和胶囊一般是 30 - 95 % 而液体制剂一般是 3 - 50 %。

通式 (I) 化合物及其盐可通过下文概括的通用方法制备。在以下描述中，除另有说明外基团 R, m, R₁ 与式 (I) 化合物的定义相同。

式 (I) 化合物可通过式 (II) 化合物的环合制得，其中 R₁₀ 是

一个羧基的保护基， R_{11} 代表溴或碘原子， R_{12} 代表氢或氮的保护基和 R_1 具有式(I)定义的含义或是其被保护的衍生物。

5



10

(II)

环合后如必要或需要的话接着脱掉一个或多个保护基。

在该制法的一个实施例中，所述反应的进行应用了催化量的钯
 (O)络合物，如四(三苯基膦)钯和适宜的有机碱，如三烷基胺例
 如三乙胺，或无机碱如碳酸钾。反应一般在非质子传递溶剂中进行，
 如乙腈或二甲基甲酰胺，反应温度在 $60\text{ }^{\circ}\text{C} - 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ 范围，必要或需要
 的话接着脱掉羧基保护基 R_{10} 和任一保护基 R_{12} 。

在该制法的另一实施例中，应用催化量的Pd(II)盐，如醋酸
 钯，在适当的有机碱如三烷基胺，如三乙胺和三芳基膦如三苯膦存在
 下进行所述的反应。

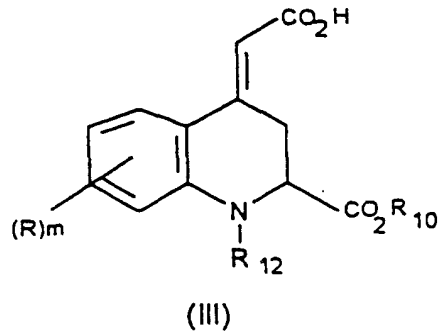
在非质子传递溶剂如乙腈或二甲基甲酰胺中，而且优选加热进行
 所述的反应，必要或需要的话接着脱去羧基保护基 R_{10} 和任一保护基
 R_{12} 。

在该反应中使用的适宜的羧基保护基 R_{10} 包括烷基、三氯烷基、
 三烷基硅烷基或芳甲基基团如苄、硝基苄基或三苯基甲基。

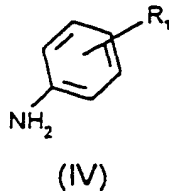
当 R_{12} 是氮保护基时，适宜的基团实例包括烷氧羰基如叔丁氧羰
 基、芳磺酰基如苯磺酰基或2-三甲硅烷基乙氧甲基。

在本发明的另一方法中，式 (I) 化合物可以由式 (III) 羧酸的活性衍生物与胺 (IV) 反应制得，式 (III) 羧酸衍生物中 R_{10} 是如式 (II) 定义的羧基保护基和 R_{12} 是氢或氮保护基，

5



10



15

其中 R_1 具有式 (I) 定义的含义或其被保护的衍生物，必要时接着除去羧基保护基 R_{10} 和任一氮保护基 R_{12} 。

20

羧基基团的适宜活性衍生物包括相应的酰卤、混合酸酐、活性酯例如硫酸酯、或如在肽化学中，在羧基基团与偶合剂之间形成的衍生物，例如碳酰二咪唑或二酰亚胺，如二环己基碳二酰亚胺。

反应优选在如碳氢化合物、卤代烃如二氯甲烷或如醚四氢呋喃的非质子传递溶剂中进行。

在该反应中使用的适宜的羧基保护基 R_{10} 包括烷基、三氯烷基、三烷基硅烷基或芳甲基基团如苯甲基、硝基苯甲基、三苯甲基。

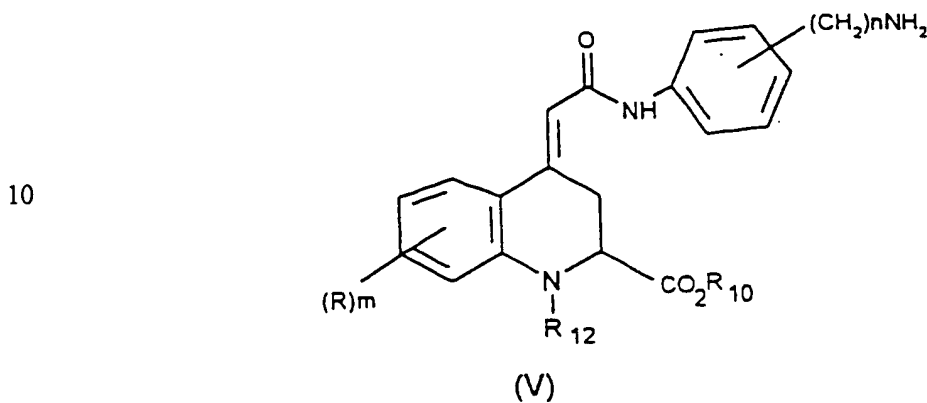
25

当 R_{12} 是氮保护基时，适宜基团的实例包括烷氧羰基如叔丁氧羰基、芳磺酰基如苯磺酰基或 2 - 三甲硅烷基乙氧甲基。

式 (III) 羧酸的活性衍生物可由一般方法制得。本反应中使用的特别适合的活性衍生物是如从吡啶-2-硫醇得到的硫酸酯。一般可以由

羧酸 (III) 同 2,2'-二硫吡啶及三苯膦在适当的非质子传递溶剂如醚例如四氢呋喃, 卤代烃例如二氯甲烷, 酰胺例如 N,N-二甲基甲酰胺或乙腈中处理制备所述酯。

式 (I) 化合物, 其中 R_1 是 $(CH_2)_nNHCOR_7$, 其中 R_7 具有式 (I) 所定义的含义, 也可以通过胺 (V) 其中 (R), m, R_{12} 和 R_{10} 具有式 (I) 所定义的含义

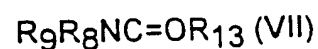


15 与酸 R_7CO_2H 的活性衍生物反应制得, 其中 R_7 具有式 (I) 所定义的含义或是其被保护的衍生物, 适当时接着除去任一保护基。

所述酸 R_7CO_2H 的适宜的活性衍生物包括相应的酰卤如酰氯, 反应一般是在非质子传递溶剂例如醚, 如四氢呋喃中以及在碱例如叔胺, 如三乙胺存在下进行的。

20 式 (I) 化合物其中 R_1 是 $(CH_2)_nNHCONR_8R_9$ 基团, 其中 R_8 、 R_9 具有式 (I) 中所定义的含义, 也可以通过式 (V) 的胺衍生物与式 (VI) 的异氰酸酯其中 R_8 和 R_9 具有式 (I) 中所定义的含义或是其被保护的衍生物进行反应制得, 或与化合物 (VII) 反应制得, 其中 R_8 和 R_9 具有式 (I) 中所定义的含义或是其被保护的衍生物及 R_{13} 是可任选取代的苯氧基、卤素或咪唑基团, 必要或需要的话接着脱去任一保护基。

25



同化合物 (VI) 的反应一般在溶剂如四氢呋喃或四氢呋喃的水溶液、卤代烃 (如二氯甲烷) 或乙腈中, 可任选在碱如三乙胺存在下, 在反应温度在 0 - 80 °C 范围进行。

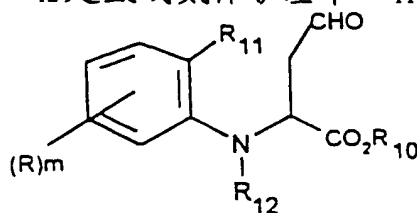
同化合物 (VII) 的反应优选在溶剂如卤代烃 (如二氯甲烷) 或醚 (如四氢呋喃) 或酰胺 (如 N,N-二甲基甲酰胺), 在室温到溶剂的回流温度范围内, 可任选在碱例如叔胺如三乙胺存在下进行的。当用式 (VII) 化合物其中 R₁₃ 为卤素进行反应时, 所述的反应一般在 0 - 60 °C 温度范围进行。

用于反应的适宜的羧基保护基团 R₁₀ 包括烷基、三氯烷基、三烷基硅烷基或芳甲基基团如苯甲基、硝基苯甲基或三苯甲基。

当 R₁₂ 为氮保护基时, 适宜的基团实例包括烷氧羰基如叔丁氧羰基、芳磺酰基如苯磺酰基或 2 - 三甲基硅烷基乙氧甲基。

式 (II) 化合物可从式 (VIII) 化合物其中 R₁₀ 是如式 (II) 所定义的羧基保护基和 R₁₂ 是氢或氮保护基和 R₁₁ 代表溴或碘原子,

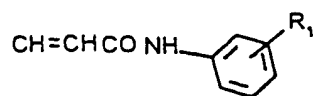
15



(VIII)

通过与一个能使 CHO 基团转成下面基团的适当的磷试剂反应而制得:

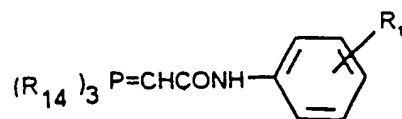
20



必要或需要的话接着脱去 R₁₀ 羧基保护基和 R₁₂ 氮保护基。

25

在该方法的一个实施例中, 所述的反应可以用式 (IX) 的磷内鎓盐



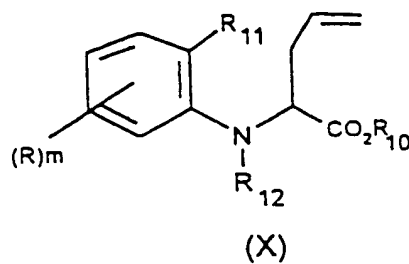
(IX)

其中 R_{14} 是一个烷基或苯基和 R_1 具有式 (I) 中所定义的含义或是其被保护的衍生物而进行。

5 此反应是在非质子传递溶剂如乙腈或二甲基甲酰胺中, 在 -10°C 到溶剂回流的温度范围内进行的。

式 (VIII) 化合物可由式 (X) 的烯丙基化合物通过臭氧化制得, 其中 R_{10} 是如上所定义的羧基的保护基, R_{12} 是氢或氮保护基而 R_{11} 是代表溴或碘原子。

10



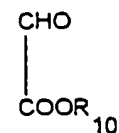
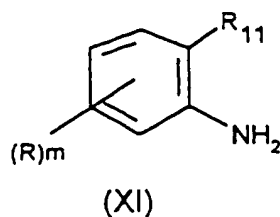
15

所述反应可以通过将臭氧蒸气通入有二甲硫或三苯膦存在的式 (X) 化合物溶液中, 在适宜的溶剂如卤代烃, 例如二氯甲烷, 在低温如 -78°C 下进行的。

20

式 (X) 化合物其中 R_{12} 是氢原子, R_{10} 是如上定义的羧基保护基可以通过胺 (XI) 其中 R_{11} 代表溴或碘原子同醛 (XII) 其中 R_{10} 是羧基保护基反应而制得,

25



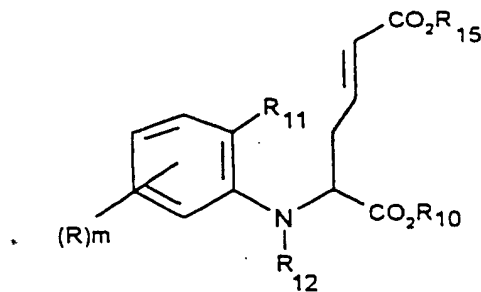
接着在路易斯酸如氯化钛 (IV) 或三氟化硼醚合物存在下加入烯丙基

三丁基锡。反应一般在溶剂如烃，例如甲苯或卤代烃，例如二氯甲烷中在 -78°C 到室温范围内发生的。

式 (X) 化合物其中 R_{12} 是如上所定义的氮保护基， R_{10} 是羧基保护基，可以由式 (X) 化合物其中 R_{12} 代表氢原子用一般的如制备保护的氮原子的方法而制得。

式 (III) 化合物可以由式 (XIII) 化合物其中如上所定义的 R_{10} 是一个羧基保护基， R_{11} 代表溴或碘原子， R_{12} 是代表氢或氮保护基和 R_{15} 代表适宜的羧基保护基如叔丁基

10



(XIII)

15

用与上述式 (II) 化合物的环合相似的条件环合制得，接着脱掉羧基保护基 R_{15} 以及必要或需要的话脱去氮保护基 R_{12} 。

式 (XIII) 化合物可以由式 (VIII) 化合物和磷内酯盐 $(R_{14})_3\text{P} = \text{CHCO}_2R_{15}$ ，其中 R_{14} 具有式 (IX) 中所定义的含义和 R_{15} 定义同上，用与上述 (VIII) 和式 (IX) 化合物的反应的相似条件制备而得。

20

式 (V) 化合物可以由上述制备式 (I) 化合物的通用方法中所描述的任一方法，用适宜的中间体 (II)、(IV)、(IX) 制备而得。

25

式 (IV)、(VI)、(VII)、(IX)、(XI) 以及 (XII) 化合物或是已知化合物，或者可由用于那些已知化合物制备方法的类似方法而制得。

在上述的任一反应中，羧基保护基可由除去这些基团的通常所知

的方法脱去。如 R_{10} 是苯甲基的化合物，即可以用一种碱金属氢氧化物如氢氧化锂或氢氧化钠，在适宜的溶剂如乙醇或异丙醇、水或其混合物中通过水解脱去 R_{10} ，接着若必要或需要的话加入适宜的酸如盐酸得到相对应的游离羧酸。

5 在上述的任一反应中氮保护基可由除去这些基团的通常所知的方法脱去，例如酸或碱水解。从而当 R_{12} 是烷氧基羰基，例如叔丁氧基羰基或苯磺酰基时，可以通过碱水解例如用氢氧化锂在一适宜溶剂如四氢呋喃或链烷醇如异丙醇中脱去 R_{12} 。另外此烷氧基羰基可由酸水解脱去。当 R_{15} 是叔丁基时，可以用有机酸如甲酸水解除去。

10 式 (I) 化合物的生理上可接受的盐可通过用适当的碱在适宜溶剂中处理相应的酸制得。例如碱金属和碱土金属盐可由一个碱金属或碱土金属的氢氧化物、或者相应的碳酸盐或碳酸氢盐制备而得。另外碱金属或碱土金属盐可由式 (I) 化合物的羧基被保护的衍生物与适当的碱金属或碱土金属的氢氧化物直接水解而制得。

15 式 (I) 化合物的代谢不稳定酯可通过羧酸基团或其盐的酯化作用、或者通过酯转移作用用一般方法制得。因此，如酰氧基烷基酯可通过游离羧酸或其盐与适宜的酰氧基烷基卤化物在适合的溶剂如二甲基甲酰胺中反应而制得。对游离羧基的酯化而言，该反应优选在卤化季铵如氯化四丁铵或氯化苯甲基三乙铵存在下进行的。

20 氨基烷基酯可以通过相应的烷基酯例如甲酯或乙酯与相应的氨基醇在高温如 $50 - 150^\circ$ 下反应，通过酯转移作用而制得。

为了更充分了解本发明，仅通过举例的方法给出以下实施例。

除另有说明，在下列中间体及实施例中：

熔点(m.p)由 Gallenkamp 熔点仪测定且未经校正。所有温度指的是 $^\circ\text{C}$ 。红外光谱用 FT - IR 仪测定。核磁共振氢谱($^1\text{H-NMR}$) 在 400 兆赫下记录，以 ppm 在低磁场(d)内从作为内标的 Me_4Si 开始记录化学位移，并被确定为单谱线(s)、双谱线(d)、双谱线的双谱线(dd)、三谱线(t)、四谱线(q)或多谱线(m)。柱层析用硅胶进行(Merck AG

25

Darmstadt, Germany). 用到以下的缩写: EA = 乙酸乙酯、CH = 环己烷、DCM = 二氯甲烷、THF = 四氢呋喃、TFA = 三氟乙酸、TEA = 三乙胺、PPA = 多磷酸、DBU = 1,8-重氮二环[5,4,0]十一碳-7-烯、DMSO = 二甲亚砜, TLC 指的是硅胶板上的薄层层析。溶液干燥用无水硫酸钠; r.t.(RT)指室温。

中间体 1

4-氯-1-碘-2-硝基苯

将在 20ml 硫酸中的亚硝酸钠(2.76g)溶液和 40ml 多磷酸连续滴加入冷却到 10° 的在 60ml 12N 硫酸溶液中的 4-氯-2-硝基苯胺(5.18g)的混悬液中。室温下搅拌该混合物 3 小时, 然后倾入碎冰中, 加入脲直至放出的气体停止。在该溶液中加入碘化钾(7.47g)的水溶液(20ml)处理, 然后在 70° 加热 1 小时。用盐水稀释该混合物, 并用乙酸乙酯提取, 用盐水洗涤有机相、干燥、真空浓缩。残留物通过闪式柱层析纯化(环己烷/乙酸乙酯 = 100/0 - 95/5 作洗脱液)得到 7.96g 黄色固体标题化合物。熔点 55 - 56 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.98 (1H, d); 7.80 (1H, d); 7.28 (1H, dd).

IR (纯净): ν_{max} (cm^{-1}) = 1535 (NO_2); 1354 (NO_2).

20

中间体 2

5-氯-2-碘-苯胺

将 25ml 乙酸和 2.98g 铁加入在 25ml 95%乙醇中的中间体 1(3.71g)的溶液中。将反应混合物在 100° 加热 1 小时, 然后倒入盐水中, 加碳酸氢钠粉末调至 pH = 10。用乙酸乙酯萃取后, 用盐水洗涤有机相、干燥、蒸去溶剂, 得到黄色油状物(3.60g)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.5 (1H, d); 6.7 (1H, d); 6.5 (1H, dd); 4.2 (2H, bs).

IR (纯净): ν_{max} (cm^{-1}) = 3468(NH_2); 3371 (NH_2); 1610 ($\text{C}=\text{C}$).

中间体 3

(+/-)-2-(5-氯-2-碘-苯氨基)-戊-4-烯酸苯甲酯

5 将乙醛酸苄酯(750mg)和 Na_2SO_4 (2g)加入在干燥甲苯(15ml)中的
中间体 2(1.05g)的溶液中。将混合物回流过夜。过滤，滤液真空浓缩
至褐色油状物，然后加入二氯甲烷(30ml)将其吸收。冷却至 -78° ，
用注射器将 TiCl_4 (0.46ml)慢慢加入，继续搅拌 5 分钟。然后移去干冰/
丙酮浴，将溶液升到室温温度 30 分钟，再冷却到 -78° ，加入三丁
基烯丙基锡(2.6ml)。一小时后停止反应，将反应液倒入 100ml 饱和的
10 NH_4Cl 溶液中。水层用 150ml 的乙酸乙酯提取 2 次，合并有机相并用
50ml 3N HCl 洗涤 2 次及 50ml 盐水洗涤、干燥。最后柱层析(环己烷
/乙酸乙酯 95/15)纯化得无色油状物的标题化合物(1.4g)。

$^1\text{H NMR}$ d (CDCl_3) 7.55 (d, 1H), 7.34 (m, 5H), 6.47 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H),
5.73 (m, 1H), 5.19 (m, 4H), 4.82 (d, 1H), 4.17 (m, 1H), 2.65 (m, 2H).

15

中间体 4

(+/-)-2-(5-氯-2-碘-苯氨基)-4-氧代-丁酸苯甲酯

将中间体 3(1.43g)溶解在干燥的二氯甲烷中，将此溶液用干冰/丙
酮浴冷却至 -78° 。通入臭氧至溶液呈砖红色(大约 10 分钟)，然
20 后加入三苯膦(0.92g)，移去冷浴。升温完毕后，用旋转蒸发器将溶液
浓缩至干，最后用柱层析(环己烷/乙酸乙酯 85/25)纯化得到标题化
合物(0.86g)，为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$:d (CDCl_3) 9.77 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.37 (m, 5H), 6.54 (d, 1H),
6.51 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.99 (d, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.07 (m, 2H).

IR: (CDCl_3) n_{max} (cm^{-1}) 1730.

25

中间体 5

(+/-)(E)7-氯-4-苯氨基甲酰亚甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苯甲酯

将溴化苯氨基甲酰基甲基三苯磷(0.241g)和 DBU(0.08ml)在搅拌下加入在冷至 -10° 的 10ml 干燥乙腈中的中间体 4(0.185g)溶液中。立刻形成白色沉淀; 1 小时后将其过滤分离, 用少量冷乙腈洗涤, 然后真空干燥得到粗品(+/-)(E)2-(5-氯-2-碘-苯氨基)-5-苯氨基甲酰基-戊-4-烯酸苯甲酯(0.156g), 将此粗品溶解在 20ml 干燥的乙腈中, 向此溶液通入干燥 N_2 以除去溶液中的氧。在此溶液中加入四(三苯磷)钨(0.032g)和三乙胺(0.08ml), 密闭反应容器, 加热到 $80^{\circ}C$ 2 小时。然后冷却该棕色混合液, 用 100ml 乙酸乙酯稀释, 再用 50ml 饱和的 NH_4Cl 溶液清洗。用盐水和 Na_2SO_4 干燥后, 粗品用柱层析(环己烷/乙酸乙酯 4/1-3/1) 纯化得到标题化合物(0.035g)为白色固体。

1H NMR: δ ($CDCl_3$) 10.03 (bs, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.38 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 5H), 7.03 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.96 (bd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.02 (m, 1H).

IR: (液体石蜡) ν_{max} (cm^{-1}) 3385-3287, 1720-1645, 1599

中间体 6

4,6-氯-1-碘-2-硝基苯

将 5g 2-硝基-4,6-二氯苯胺溶解到 20ml 12N 的硫酸溶液中, 冷却到 0° 。然后小心加入在 5ml H_2SO_4 中的 $NaNO_2$ (2.15g)溶液, 接着加入多磷酸(40ml)。将反应混合物升温到室温, 搅拌 3 小时。然后将反应液倒入碎冰中, 加入脲至放出的气体停止。在该混合物中加入碘化钾(5.6g)的水溶液处理, 然后在 $70^{\circ}C$ 加热 2 小时。反应混合物用 40ml 10% 的氢氧化钠液稀释, 用乙酸乙酯提取(3 \times 40ml)、用盐水清洗(3 \times 25ml)、干燥、真空浓缩。得到标题化合物(7.5g), 为红色油状物。

1H -NMR ($CDCl_3$): 7.67 (1H, d); 7.54 (1H, d).

I.R. (液体石蜡) $1454cm^{-1}$, $1350cm^{-1}$.

中间体 7

2-碘-3,5-二氯苯胺

5 将冰醋酸(35ml)和铁(2.8g)加入在 95 % 乙醇(35ml)中的中间体 6(4g)的溶液中。将反应混合物于 100 ° 加热 1 小时, 然后用饱和的碳酸氢钠溶液稀释, 用乙酸乙酯提取(3 × 20ml)。有机相用盐水(2 × 20ml)洗涤、干燥、真空蒸发得到棕色固体的标题化合物(2.9g)。

IR (液体石蜡): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3491(NH₂); 3103 (NH₂); 1614 (C=C)。

中间体 8

(+/-) 2-(3,5-二氯-2-碘-苯氨基)-戊-4-烯酸苯甲酯

10 将乙醛酸苄酯(1.070g)和 Na₂SO₄(2.5g)加入在干燥甲苯(20ml)中的中间体 7(1.5g)的溶液中。将混合物回流过夜。过滤, 滤液真空浓缩至褐色油状物, 然后加入干燥的二氯甲烷(40ml)吸收。冷却至 - 78 °C, 然后用注射器将 TiCl₄(0.57ml)慢慢加入, 继续搅拌 5 分钟。然后移去干冰/丙酮浴, 将溶液升到室温温度 30 分钟, 再冷却到 - 78 °C, 加入三丁基烯丙基锡(1.94ml)。1 小时后停止反应, 将反应液倒入饱和 NH₄Cl 溶液中(100ml)。水层用乙酸乙酯提取(2 × 200ml), 合并的有机相用 HCl(3N, 2 × 70ml)和盐水(50ml)洗涤、干燥。最后用柱层析(环己烷/乙酸乙酯 95/5)纯化得标题化合物, 为黄色油状物(1.05g)。

20 ¹H-NMR (CDCl₃): 7.4 - 7.3 (3H, m); 6.87 (1H, d); 6.27 (1H, d); 5.72 (1H, m); 5.22 - 5.16 (2H, m); 5.19 (2H, s); 5.14 (1H, d); 4.16 (1H, t); 2.65 (2H, m)。

I.R. (纯净): 3371cm⁻¹; 1744cm⁻¹; 1572cm⁻¹

中间体 9

(+/-)2-(3,5-二氯-2-碘-苯氨基)-4-氧代-丁酸苄酯

25 将中间体 8(1.0g)溶解在干燥的二氯甲烷(40ml)中, 将此溶液用干冰/丙酮浴冷却至 - 78 °C。通入臭氧直至砖红色出现(大约 20 分钟), 然后加入三苯膦(0.82g), 移去冷浴。升温完毕后, 将溶液浓缩至干,

然后用柱层析（环己烷/乙酸乙酯 80/20）纯化，得到标题化合物 (0.745g)，为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9.77 (1H, s); 7.36 - 7.28 (5H, m); 6.91 (1H, d); 6.40 (1H, d); 5.34 (1H, d); 5.20 (2H, s); 4.50 (1H, dt); 3.09 (2H, d).

I.R. (液体石蜡): 3371cm^{-1} ; 1738cm^{-1} , 1732cm^{-1}

5

中间体 10

(+/-)(E)2-(3,5-二氯-2-碘-苯氨基)-5-苯氨基甲酰-戊-4-烯酸苯甲酯

10 将苯氨基甲酰甲基溴化三苯磷(0.517g) 悬浮在干燥乙腈(20ml) 中，搅拌下加入 DBU(0.173ml)。将反应混合物冷却到 $0\text{ }^\circ\text{C}$ ，加入溶解在干燥乙腈(8ml)中的中间体 9(0.460g)。1 小时后，加入氯化铵饱和溶液(20ml)，再加入乙酸乙酯(30ml)。分出有机相，用盐水洗(2 × 30ml)、干燥并真空蒸发。粗品用闪式层析（环己烷/乙酸乙酯 80/20）纯化，得到白色固体的标题化合物(0.250g)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.54 (2H, s); 7.38 - 7.3 (7H, m); 7.13 (1H, t); 6.99 (1H, s); 6.90 (1H, d); 6.85 (1H, t); 6.32 (1H, d); 5.26 (1H, d); 4.28 (1H, d); 2.80 (2H, dt).

m.p. $146\text{-}148^\circ$.

中间体 11

20 (+/-)(E)5,7-二氯-4-苯氨基甲酰亚甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苯甲酯

25 将中间体 10(0.120g)溶解在干燥乙腈(10ml) 中，向该溶液通入干燥 N_2 以除去溶液中的氧。在其溶液中加入四（三苯磷）钯(0.012g)和三乙胺(0.056ml)，密闭反应容器、加热到 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 2 小时。然后将此棕色混合物冷却，用乙酸乙酯(100ml)稀释，用饱和 NH_4Cl 溶液(50ml)洗涤。用盐水和 Na_2SO_4 干燥后，粗品用柱层析（环己烷/乙酸乙酯 7/3）纯化得标题化合物(0.080g)，为浅黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.42 (1H, s); 7.75 (2H, d); 7.35 - 7.25 (7H, m); 7.07 (1H, tt); 6.78 (1H, s); 6.77 (1H, s); 6.70 (1H, d); 6.44 (1H, m); 5.12 (1H, d); 4.98 (1H, d); 4.40 (1H, ddd); 4.25 (1H, d); 3.15 (1H, d).

I.R. (液体石蜡): 3281cm^{-1} ; 1730cm^{-1} ; 1661cm^{-1} , 1626cm^{-1}
m.p. 185-188°.

5

中间体 12

(+/-)(E)-5-(3,5-二氯-2-碘-苯氨基)-己-2-烯酸 6-苄酯

将中间体 14(0.2g)溶解在 HCOOH (5ml)中, 室温下搅拌 24 小时。然后将反应混合物蒸发至干得到标题化合物(0.180g)。

10

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): 12.3 (bs, 1H); 7.4-7.3 (m, 5H); 7.01 (d, 1H); 6.73 (dt, 1H); 6.66 (d, 1H); 5.87 (d, 1H); 5.37 (d, 1H); 5.18 (s, 2H); 4.73 (dt, 1H); 2.81 (t, 1H).

中间体 13

15

(+/-)(E)-5-(3,5-二氯-2-碘-苯氨基)-1-(4-乙酰氨基-苯氨基甲酰基)-己-2-烯酸 6-苄酯

在通 N_2 下, 将中间体 12(0.18g)溶解在干燥的 THF(5ml)中, 连续加入三苯膦(0.11g)和 Aldrithiol(0.092g)。室温下 2 小时后, 于室温加入工业用 4 - 乙酰氨基苯胺, 然后将该混合物加热至回流。2 小时后

20 将溶液体积缩小, 倒入乙酸乙酯(20ml)中, 用水提取。粗品蒸发至干, 经柱层析纯化(CH-EA 20:80)得到 150mg 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): 9.94 (s, 1H); 9.86 (s, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.47 (d, 2H); 7.35-7.3 (m, 5H); 7.24 (dt, 1H); 7.00 (d, 1H); 6.68 (d, 1H); 6.15 (d, 1H); 5.37 (d, 1H); 5.19 (s, 2H); 4.74 (m, 1H); 2.8 (m, 2H); 1.99 (s, 3H).

25

m.p. 200°C

中间体 14

(+/-)(E)-2-(3,5-二氯-2-碘-苯氨基)-己-2-烯二酸 6-苄基-1-叔丁基酯

将中间体 9(8.2g)溶解在干燥甲苯(200ml)中, 然后加入(叔丁氧基羰基亚甲基)三苯正磷(triphenylphosphorane), 在 100 °C 下将所述混合物搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 粗品用闪式层析(CH/EA 95/5)纯化, 得到标题化合物(6.00g), 为白色固体。

5 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -丙酮): 7.4-7.3 (m, 5H); 6.92 (d, 1H); 6.82 (dt, 1H); 6.67 (d, 1H), 5.88 (dt, 1H); 5.40 (d, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.66 (dt, 1H); 3.0-2.8 (m, 2H); 1.5 (s, 9H)
m.p. 95-96°C

10 中间体 15

(+/-)(E)-5,7-二氯-4-叔-丁氧基羰基亚甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

将中间体 14(6.5g)溶解在干燥的二甲基甲酰胺(150ml)中。向该溶液中加入四(三苯磷)钼(0.65g)和三乙胺(9.15ml), 将反应混合物在通氮气下加热到 100 °C 1 小时。然后将反应混合物冷却到室温, 用乙酸乙酯(250ml)稀释, 用饱和的 NH_4Cl 水溶液(100ml)以及盐水(3 × 100ml)洗涤。分离有机层、干燥、过滤、真空蒸发。粗品用闪式层析(EA/CH 1/9)纯化, 得标题化合物(4g), 为白色固体。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7.44-7.3 (m, 5H); 6.77 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.47 (bs, 1H); 6.45 (s, 1H); 5.21 (d, 1H); 5.02 (d, 1H); 4.40 (td, 1H); 3.98 (dd, 1H); 3.11 (ddd, 1H); 1.5 (s, 9H).

25 中间体 16

(+/-)(E)-5,7-二氯-4-羰基亚甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

将中间体 15(0.96g)悬浮在甲酸(40ml)中, 室温下搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 然后将固体混悬在乙醚中, 再浓缩至干得到标题化合物(0.86mg), 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -丙酮): 11.2-10.6 (bs, 1H); 7.4-7.3 (m, 5H); 6.78 (d, 1H); 6.71 (d, 1H); 6.57 (s, 1H); 6.49 (bs, 1H); 5.18 (d, 1H), 5.03 (d, 1H); 4.41 (t, 1H); 4.05-4 (m, 1H); 3.14 (ddd, 1H)

I.R. (液体石蜡): 3373cm^{-1} ; 1726cm^{-1} ; 1688cm^{-1} ; 1614cm^{-1}

m.p. $210-212^\circ\text{C}$

中间体 17

(+/-)(E)-5,7-二氯-4-[2-(吡啶基)硫代羰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

将中间体 16(3.7g)溶解在干燥的四氢呋喃(50ml)中。往该溶液中加入三苯膦(6.17g)和 2,2'-二硫代吡啶(5.2g), 并将该反应混合物在通氮气下, 于室温搅拌 1 小时。用乙酸乙酯(200ml)稀释反应混合物, 然后用 1N HCl(50ml)、2M NaOH(50ml)和盐水($2 \times 50\text{ml}$)洗涤。分离有机层, 干燥、过滤、真空蒸发。粗品用闪式层析(EA/CH₃ 3/7)纯化, 得到标题化合物(3.5g), 为黄色泡沫状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.59 (m, 1H); 7.78 (dt, 1H); 7.62 (m, 2H); 7.45-7.27 (m, 5H); 6.84-6.76 (s, 3H); 5.15 (d, 1H); 4.97 (d, 1H); 4.40 (m, 1H); 3.92 (dd, 1H); 2.80 (m, 1H).

中间体 18

(+/-)(E)-4-(4-乙酰氨基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

将中间体 13(0.14g)在氮气下溶解在干燥的乙腈(11ml)中, 连续加入四(三苯膦)钨(0.012g)和 TEA(0.06ml)。搅拌混悬液、加热回流至反应完成。冷却沉淀出的白色固体, 过滤后得到标题化合物(30mg)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): 10.12 (s, 1H); 9.86 (s, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.47 (d, 2H); 7.3-7.2 (m, 5H); 6.71 (d, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.68 (bm, 1H); 5.05 (d, 1H); 4.85 (d, 1H); 4.35 (m, 1H); 4.25 (dd, 1H); 2.0(s, 3H).

m.p. 275°C

中间体 19

(+/-)(E)-4-(3-乙酰氨基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

- 5 将中间体 16(0.080g)溶解在干燥的四氢呋喃(7ml)中, 将该溶液冷却到 - 20 °C。在 - 20 °C 下加入 PCl₅(0.053g), 再把反应混合物升温到 0 °C, 在通氮气下搅拌 1 小时。加入吡啶(0.025ml)和 3 - 乙酰氨基苯胺(0.035g), 然后在室温下搅拌该反应混合物 3 小时。反应混合物用乙酸乙酯(50ml)稀释, 再用 1N HCl(50ml)和盐水(50ml)洗涤。分离有机层、干燥、过滤、真空蒸发得粗品, 粗品用闪式层析(EA/CH 6:4)纯化得到标题化合物(0.045g), 为黄色油状物。

¹H NMR (DMSO): 10.19 (s, 1H); 9.93 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.24 (m, 5H); 7.38-7.16 (m, 4H); 6.73 (bs, 1H); 6.72 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 5.07-4.8 (d, 2H); 4.35 (m, 1H); 4.22 (m, 1H); 2.02 (s, 3H).

- 15 IR (液体石蜡): 3304, 1732, 1668, 1600.

中间体 20

(+/-)(E)-5,7-二氯-4-[3-(氯)苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

- 20 将中间体 16(0.11g)溶解在 THF(10ml)中, 将此溶液冷却到 -20 °, 加入 PCl₅(0.10g)。将混合液在 0 ° 下搅拌 1 小时, 然后再将温度降到 - 20 °, 加入吡啶(0.045ml)和 3-氯苯胺(0.037ml)。室温下搅拌反应物 14 小时, 然后用乙酸乙酯(100ml)稀释, 再用饱和的 NH₄Cl 水溶液 (2 × 50ml)、0.1NHCl(50ml)和盐水(50ml)洗涤。干燥有机层, 真空蒸
- 25 发。粗品用闪式层析(CH/EA 9/1-8/2)纯化得到标题化合物(0.05g), 为黄色固体。

¹H-NMR (DMSO): 10.36 (bs,1H); 7.94 (bs,1H); 7.43 (d,1H); 7.33 (d,1H); 7.28 (bd,1H); 7.10 (dt,1H); 7.24 (m,5H); 6.72 (m,3H); 5.03 (d,1H); 4.85

(d, 1H); 4.38 (m, 1H); 4.26 (dd, 1H); 2.78 (dd, 1H)

I.R.(液体石蜡): 3340 cm^{-1} ; 1732 cm^{-1} ; 1659 cm^{-1}

中间体 21

5 (+/-)(E)-4-(4-氨基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

10 将中间体 23(0.175g)混悬在干燥的二氯甲烷(5ml)中, 室温下加入 TFA(0.10ml), 搅拌反应液 4 小时。将溶液蒸干得粗品固体, 将其溶解在乙酸乙酯中, 用饱和碳酸钠溶液洗涤。将有机相蒸干得粗品, 将其与戊烷研磨得到标题化合物(0.116g)。

^1H NMR (DMSO): 9.79 (s, 1H); 7.31 (d, 2H); 7.3-7.2 (m, 5H); 7.19 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.64 (m, 1H); 6.48 (d, 2H); 5.05 (d, 1H); 4.85 (d, 1H); 4.33 (m, 1H); 4.24 (dd, 1H); 2.80 (s, 1H).

m.p. 80 $^{\circ}\text{C}$

15

中间体 22

4,6-二溴-1-碘-2-硝基苯

20 将 2-硝基-4,6-二溴苯胺(2g)溶解在 12N H_2SO_4 (14ml)溶液中, 冷却到 0 $^{\circ}$ 。然后小心加入 NaNO_2 (0.6g)的 H_2SO_4 (5ml)溶液, 接着加入 PPA(10ml)。将反应混合物温度升至室温, 搅拌 3 小时。然后将反应液倒入碎冰中, 加入脲直至产生的气体停止。

25 将反应混合物中加入碘化钾(1.6g)水溶液处理, 于 70 $^{\circ}\text{C}$ 加热 2 小时。反应混合物用 10% 的氢氧化钠(20ml)稀释, 用乙酸乙酯(3 \times 20ml)提取, 用盐水(3 \times 15ml)洗涤, 干燥然后真空浓缩。得到黄色固体标题化合物(2.6g)。

^1H -NMR (CDCl_3): 7.98 (1H, d); 7.60 (1H, d);

I.R.(液体石蜡): 1529 cm^{-1} , 1377 cm^{-1} .

m.p. ($^{\circ}\text{C}$): 68 $^{\circ}\text{C}$ - 70 $^{\circ}\text{C}$

中间体 23(+/-)(E)-4-(4-叔丁氧基羰基氨基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

5 将中间体 16(0.157g)溶解在干燥的 THF(8ml)中, 将此溶液冷却到 - 20° , 加入 PCl₅(0.104g), 搅拌该溶液 1 小时。加入吡啶(0.05ml), 然后一次性加入 4 - 叔丁氧基羰基氨基苯胺(0.104g)。溶液变成桔黄色, 升温至室温。3 小时后, 将溶液酸化至 PH = 3, 用乙酸乙酯提取, 蒸干得粗品固体, 将粗品与戊烷/乙醚研磨得到标题化合物

10 (0.181g).

¹H NMR (DMSO): 9.35 (bs, 1H); 8.23 (bs, 1H); 7.66 (m, 2H); 7.48 (m, 2H); 7.35-7.28 (m, 5H); 6.76 (m, 2H); 6.68 (d, 1H); 6.42 (bs, 1H); 5.13 (d, 1H); 4.97 (d, 1H); 4.39 (t, 1H); 4.23 (dd, 1H); 3.18 (dd, 1H); 1.48 (s, 9H).

15 中间体 24(+/-)(E)-5,7-二氯-4-[4(叔丁氧基羰基氨基甲基)苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

将中间体 16(0.57g)溶解在 THF(15ml)中, 将此溶液冷却至-20°。再加入 PCl₅(0.38g)。将混合液在 0° 搅拌 1 小时, 然后再将温度降至

20 -20° , 加入吡啶(0.176ml)和 N - 叔丁氧基羰基-4-氨基苄胺(0.39g)。将反应液在室温下搅拌 30 分钟, 然后用乙酸乙酯(100ml)稀释, 再用饱和的 NH₄Cl(2 × 50ml)溶液、 0.1N HCl(50ml)和盐水(50ml)洗涤。将有机层干燥、真空蒸发。粗品用闪式层析(CH/EA 8/2-7/3)纯化得标题化合物(0.72g), 为白色固体。

25 ¹H-NMR (d₆-acetone): 9.42 (bs,1H); 7.69 (d,2H); 7.33 (dd,2H); 7.3-7.27 (m,3H); 7.26 (d,2H); 6.78 (d,1H); 6.77 (s,1H); 6.69 (d,1H); 6.44 (d,1H); 6.42 (t,1H); 5.12 (d,1H); 4.97 (d,1H); 4.40 (td,1H); 4.25 (dd,1H); 4.23 (d,1H); 3.13 (ddd,1H); 1.42 (s,9H)

I.R. (液体石蜡): 3368cm⁻¹; 3304cm⁻¹; 1717cm⁻¹

中间体 25

5 (+/-)(E)-5,7-二氯-4-[4-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

将中间体 17(0.3g)溶解在干燥的四氢呋喃(20ml)和甲苯(20ml)中。往该溶液中加入 4-(2-叔丁氧基-乙基)苯胺(0.175g), 在 110° 搅拌该反应液 2 小时。然后用乙酸乙酯(50ml)稀释反应物, 用 0.1N HCl(50ml)和盐水(50ml)洗涤。分离有机相、干燥、过滤、真空蒸发得粗品, 粗品用闪式层析(EA/CH 3:7)纯化得到标题化合物(0.360g), 为黄色固体。

10 $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 10.12 (s, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.24 (m, 5H); 7.10 (d, 2H); 6.85 (t, 1H); 6.70 (m, 3H); 5.04-4.84 (d, d, 2H); 4.35 (m, 1H); 4.25 (m, 1H); 3.10 (m, 2H); 2.79 (m, 1H); 2.62 (t, 2H); 1.34 (s, 9H).

15 IR (液体石蜡): 3368, 3298, 1700, 1686.

中间体 26

20 (+/-)(E)-5,7-二氯-4-[4(脲基甲基)苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

将中间体 24(0.36g)混悬在干燥的二氯甲烷(20ml)中, 然后加入三氟乙酸(7.5ml), 室温下搅拌该反应物 1 小时。真空除去溶剂得到固体, 将此固体混悬在乙醚中, 再蒸干。将此固体溶解在干燥的 THF(50ml)中, 然后加入干燥的 TEA(0.14ml), 将此混合物室温下搅拌 1.5 小时。之后将反应物冷却到 0 °C, 滴加三甲硅烷基异氰酸酯(0.164ml)。1 小时后停止反应, 将反应液倒入饱和 NH_4Cl (50ml)溶液中。水层用乙酸乙酯(100ml)提取, 用盐水(50ml)洗涤, 真空蒸发。粗品用闪式层析(EA-EA/MeOH 95/5)纯化得到标题化合物, 为黄色固体(0.14g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.15(s,1H); 7.58(d,2H); 7.25 (bm,5H); 7.24 (m,1H); 7.17(d,2H); 6.71 (m,3H); 6.33 (bt,3H); 5.48 (bs,2H); 5.06 (d,1H); 4.85(d,1H); 4.36 (mt,1H); 4.25 (dd,1H); 4.11 (m,2H); 2.81 (ddd,1H)

中间体 27

5 (+/-)(E)-5,7-二氯-4-[4(甲酰氨基甲基)苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

将中间体 24(0.18g)溶解在甲酸中(10ml), 在室温下搅拌 15 分钟。真空除去溶剂得固体, 将此固体混悬在乙醚中然后蒸干。将固体溶解在干燥的 THF(10ml)中, 然后加入干燥的 TEA(0.09ml), 将混合物在室
10 温下搅拌 30 分钟。将反应物冷却到 0 °C, 滴加甲基磺酰氯(0.025ml)。30 分钟后停止反应, 将反应液倒入饱和 NH_4Cl (50ml) 溶液中。水层用乙酸乙酯(100ml)提取, 用盐水(50ml)洗涤, 干燥, 真空蒸发。粗品用闪式层析(CH/EA 1/1)纯化得到作为付产物的标题化合物(0.050g)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.2 (bs,1H); 8.44 (t,1H); 8.10 (d,1H); 7.60 (d,2H); 7.26-7.20 (m,6H); 7.18 (d,2H); 6.72-6.68 (m,3H); 5.04 (d,1H); 5.40 (d,1H); 4.35 (m,1H); 4.25 (m,1H); 4.23 (d,2H); 2.80 (dd,1H)

中间体 28

20 (+/-)(E)-5,7-二氯-4-[4(乙酰氨基甲基)苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

将中间体 24(0.08g)溶解在干燥的二氯甲烷(10ml) 中, 然后加入三氯乙酸(1ml), 室温下搅拌该反应物 2 小时。真空除去溶剂得到固体, 将固体混悬在乙醚中然后蒸干。将此固体溶解在干燥的 THF(15ml) 中, 然后加入干燥的 TEA(0.04ml), 将此混合物在室温下搅拌 1 小时。
25 然后将反应物冷却到 0 °C, 滴加乙酰氯(0.01ml)。40 分钟后停止反应, 将反应液倒入 NH_4Cl 的饱和溶液(50ml) 中。水层用乙酸乙酯(100ml) 提取, 用盐水(50ml)洗涤, 干燥、真空蒸发。粗品用闪式层析(EA/CH 9/1) 纯化, 然后将固体混悬在乙酸乙酯中, 加入石油醚, 过滤该固体得到

标题化合物(0.045g), 为黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetone): 9.41 (bs, 1H); 7.68 (d, 2H); 7.5-7.25 and 7.24 (m, 6H); 6.77 (d, 1H); 6.76 (bs, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.44 (bs, 1H); 5.12 and 4.96 (d, 2H); 4.39 (m, 1H); 4.32b(d, 2H); 4.25 (dd, 1H); 3.14 (ddd, 1H)

5

中间体 29

(+/-)(E)-5,7-二氯-4-[4(异丁酰氨基)苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

将中间体 23(0.15g)溶解在干燥的二氯甲烷(20ml) 中, 然后加入三
10 氟乙酸(2ml), 将反应液在室温下搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 将得到
的固体混悬在乙醚中, 然后蒸发至干。将固体溶解在干燥的 THF(20ml)
中, 再加入干燥的 TEA(0.08ml), 然后在室温下搅拌该混合物 1 小时。
将反应物冷却到 0° , 滴加异丁酰氯(0.03ml)。40 分钟后停止反应,
15 将反应物倒入 NH_4Cl 饱和溶液(50ml) 中。水相用乙酸乙酯(100ml)提
取, 用盐水(50ml)洗涤、干燥、真空蒸发。粗品用闪式层析(EA/CH 2/3)
纯化得到标题化合物, 为黄色固体(0.040g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.11 (bs, 1H); 9.74 (bs, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.52 (d, 2H);
7.26(m, 5H); 7.22 (d, 1H); 6.70 (m, 3H); 5.04 (d, 1H); 4.86 (d, 1H); 4.36 (m, 1H);
4.25 (m, 1H); 2.83(m, 1H); 2.51 (m, 1H); 1.07 (d, 6H)

20 I.R. (液体石蜡): 3387cm^{-1} ; 3292cm^{-1} ; 1715cm^{-1} ; 1661cm^{-1} ; 1658cm^{-1}

中间体 30

(+/-)(E)-5,7-二氯-4-[4(异丁酰氨基甲基)苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

25 将中间体 24(0.36g)混悬在干燥的二氯甲烷(20ml) 中, 然后加入三
氟乙酸(7.5ml), 将此反应物在室温下搅拌 1 小时。真空除去溶剂得到
固体, 将此固体混悬在乙醚中, 再蒸发至干。将固体溶解在干燥的
THF(50ml)中, 然后加入干燥的 TEA(0.23ml), 室温下搅拌反应混合物

1.5 小时。再将反应物冷却到 0 °C，滴加异丁酰氯(0.09ml)。1 小时后停止反应，将反应物倒入饱和 NH₄Cl 溶液(50ml) 中。水相用乙酸乙酯(100ml)提取，用盐水(50ml)洗涤，真空蒸发。粗品用闪式层析(CH/EA 6/4-1/1)纯化，再用石油醚研磨得到标题化合物(0.14g)，为黄色固体。

5

¹H-NMR (d₆-丙酮): 9.42 (bs,1H); 7.68 (d,2H); 7.35 (bm,1H); 7.34 (dd,2H); 7.28 (m,3H); 7.23 (d,2H); 6.77 (d,1H); 6.76 (bs,1H); 6.69 (d,1H); 6.44 (d,1H); 5.12 (d,1H); 4.96 (d,1H); 4.40 (td,1H); 4.34 (d,2H); 4.25 (dd,1H); 4.23(d,1H); 3.13 (ddd,1H); 1.42 (s,9H)

I.R. (液体石蜡): 3368-3290cm⁻¹; 1724cm⁻¹; 1647cm⁻¹; 1591cm⁻¹

10

中间体 31

(+/-)(E)-5,7-二氯-4-(4-吗啉-4-基甲基苯氨基甲酰基亚甲基)-

15 1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

将 4-吗啉-4-基甲基-苯胺(0.09g)加入到搅拌的中间体 17(0.15g)的干燥的四氢呋喃(10ml) 溶液中，将反应混合物加热回流 4 小时。蒸除溶剂，将残留物溶解在甲苯中(10ml)，将该溶液加热回流 1 小时。将反应混合液冷却到 24 °，过滤得到的沉淀物，得到纯的标题化合物(0.11g)。T.l.c. 乙酸乙酯，R_f=0.42

20

¹H-NMR(DMSO): 10.17(s, 1H), 7.60(d, 2H), 7.21(m, 8H), 6.72-6.70(m, 3H), 5.03(d, 1H), 4.83(d, 1H), 4.36(m, 1H), 4.25(dd, 1H), 3.54(t, 4H), 3.38(s, 2H), 2.8(dd, 1H), 2.30(m, 4H).

中间体 32

25 (+/-)(E)-4-(4-甲氧基羰基甲基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

将中间体 17(0.121g)溶解在干燥的甲苯(10ml)中。向此溶液中加入 4-(氨基苯基)乙酸甲酯(0.052g)，将反应液回流 1 小时。冷却反应液，

生成沉淀, 过滤, 用乙醚冲洗, 得到标题化合物(0.099g), 为黄色固体。
 $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 10.2 (s, 1H); 7.59 (d, 2H); 7.26-7.2 (m, 6H); 7.18 (d, 2H);
6.72-6.70 (m, 3H); 5.04 (d, 1H); 4.84 (d, 1H); 4.36 (m, 1H); 4.25 (dd, 1H);
3.61 (s, 2H); 3.59 (s, 3H); 2.79 (dd, 1H).

5 IR (液体石蜡): 3358, 3308, 1722, 1649.

中间体 33

(+/-)(E)-5,7-二氯-4-(4-氨基甲酰基甲基-苯氨基甲酰基亚甲基)-
1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

10 将中间体 17(0.2g)溶解在干燥的二甲基甲酰胺(30ml)中。往此溶液
中加入 4-氨基甲酰基甲基苯胺(0.073g), 在 100° 下搅拌此反应混合物
2 小时。然后用乙酸乙酯(50ml)稀释反应混合物, 用饱和的 NH_4Cl 水
溶液(50ml)和盐水(50ml)洗涤。分离有机层, 干燥、过滤、真空蒸发得
粗品, 将粗品在乙酸乙酯(5ml)和石油醚(20ml)中研磨得到标题化合物
(0.150g), 为黄色固体。

15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 10.2 (bs, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.40 (bs, 1H); 7.26-7.20 (m,
6H); 7.17 (d, 2H); 6.84 (bs, 1H); 6.72-6.70 (m, 3H); 5.04 (d, 1H); 4.84 (d,
1H); 4.35 (m, 1H); 4.25 (dd, 1H); 2.79 (dd, 1H);

IR (液体石蜡): 3366, 3287, 1715, 1653.

20 中间体 34

(+/-)(E)-5,7-二氯-4-[4-(2-异丁酰氨基-乙基)苯氨基甲酰基亚甲
基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

25 将中间体 17(0.2g)溶解在干燥的四氢呋喃(15ml)和干燥的甲苯
(15ml)中。往该溶液中加入 4-(2-叔丁氧羰基氨基乙基)苯胺(0.127g),
将反应物于 110° 加热 2 小时。然后用乙酸乙酯(50ml)稀释反应混合
物, 用 0.1N HCl(50ml)和盐水(50ml)冲洗。分离有机层、干燥、过滤、
真空蒸发得黄色油状物(0.4g), 将其溶解在干燥的二氯甲烷(10ml)中。
在此溶液中, 加入三氟乙酸(1ml), 将反应混合物在通氮气下室温搅拌

2 小时，然后真空蒸发得深黄色油状物，将此油状物溶解在干燥的四氢呋喃(10ml)中。然后加入三乙胺(0.073ml)，将此溶液室温下搅拌 1 小时；再加入异丁酰氯(0.052ml)，室温下搅拌此反应液 2 小时。然后用乙酸乙酯(50ml)稀释反应混合物，再用 NH_4Cl 的饱和水溶液(50ml)和盐水(50ml)洗涤。分离有机层，干燥、过滤、真空蒸发得到标题化合物 (0.120g)，为黄色固体。

^1H NMR (DMSO): 10.12 (s, 1H); 7.74 (t, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.24 (m, 5H); 7.11 (d+s, 3H); 6.70 (m, 3H); 5.05 (d, 1H); 4.85 (d, 1H); 4.36 (m, 1H); 4.25 (dd, 1H), 3.21 (m, 2H); 2.80 (dd, 1H); 2.63 (m, 2H); 2.28 (m, 1H); 0.94 (d, 6H).

m.p. 180-182 °C

中间体 35

(+/-)(E) -5,7-二氯-4-[4-(2-乙酰氨基乙基)苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

将中间体 25(0.180g)溶解在干燥的二氯甲烷(10ml) 中。向此溶液中加入三氟乙酸(2ml)，将所述反应混合物在通氮气及室温下搅拌 2 小时，然后真空蒸发得深黄色油状物，将此油状物溶解在干燥的四氢呋喃(10ml) 中。再加入三乙胺(0.088ml)，将该溶液于室温下搅拌 1 小时；然后加入乙酰氯(0.025ml)，将生成的反应混合物在室温下搅拌 3 小时。用乙酸乙酯(50ml)稀释该反应混合物，用 NH_4Cl 的饱和水溶液(50ml)和盐水(50ml)洗涤。分离有机层，干燥、过滤、真空蒸发得到标题化合物(0.110g)，为白色固体。

^1H NMR (DMSO): 10.129 (s, 1H); 7.88 (t, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.24 (m, 5H); 6.71 (d, 1H) 6.70 (d, 1H); 6.70 (bs, 1H); 6.12 (d, 2H); 5.05 (d, 1H); 4.85 (d, 1H); 4.35 (m, 1H); 4.24 (m, 1H), 3.21 (m, 2H); 2.83 (m, 1H); 2.63 (m, 2H); 1.76 (s, 3H).

m.p. 235-238°C

IR (液体石蜡): 3288, 1747, 1724, 1624-1600.

中间体 36

N-(4-叔丁氧基羰基氨基-苯基)-3-甲基-丁酰胺

5 将吡啶(0.15ml)和3-甲基丁酰氯(0.13g)加入搅拌的N-叔-丁氧羰基-1,4-亚苯基二胺(0.2g)的干燥的四氢呋喃(20ml)溶液中, 搅拌所述反应混合物1小时。溶液用乙酸乙酯(50ml)稀释, 用3N盐酸液(30ml)和盐水(30ml)洗涤, 干燥、真空浓缩得到标题化合物(0.27g)。T.l.c. 环己烷/乙酸乙酯 1/1, $R_f=0.71$ 。

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.43(d, 2H), 7.30(d, 2H), 7.05(bs, 1H), 6.43(bs, 1H), 2.25-2.18(m, 3H), 1.51(s, 9H), 1.01(d, 6H).

中间体 37

15 N-(4-氨基苯基)-3-甲基丁酰胺

将中间体 36(0.27g)在二氯甲烷/三氟乙酸(5ml/5ml)中的溶液搅拌45分钟。蒸除溶剂, 粗品用乙酸乙酯(50ml)稀释, 用5%的氢氧化钠溶液(30ml)和盐水(30ml)洗涤, 干燥、真空浓缩。粗品用硅胶柱以乙酸乙酯为洗脱液纯化得到标题化合物(0.177g)。T.l.c. 乙酸乙酯, $R_f=0.52$ 。

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$: 9.37(s, 1H), 7.18(d, 2H), 6.45(d, 2H), 4.80(s, 2H), 2.1-1.95(m, 3H), 0.89(d, 6H).

中间体 38

25 (+/-)(E)-5,7-二氯-4-[4-(3-甲基-丁酰氨基)-苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸苄酯

将中间体 37(0.043g)加入在搅拌的中间体 17(0.05g)的干燥甲苯(6ml)的溶液中, 将该反应混合物加热回流1小时。冷却反应混合物至

24 °C, 过滤析出的沉淀得到纯品标题化合物(0.05g). T. l.c EA/CH
1/1, $R_f=0.62$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.12(s, 1H), 9.78(s, 1H), 7.56(d, 2H), 7.50(d, 2H),
7.25(m, 6H), 6.71(d, 1H), 6.69(d, 1H), 6.69(s, 1H) 5.06(d, 1H), 4.85(d, 1H),
4.33(m, 1H), 4.25(dd, 1H), 2.82(dd, 1H), 2.14(d, 2H), 2.05(m, 1H), 0.91(d,
6H).

中间体 39

2-碘-3,5-二溴苯胺

将中间体 22(1.5g)溶解在 95 % 乙醇(20ml)中, 加入冰醋酸(12ml)
和铁(0.823g). 将反应混合物于 100 °C 加热 1 小时, 然后用饱和碳酸氢
钠溶液稀释, 再用乙酸乙酯(3 × 10ml)提取. 有机相用盐水(2 × 10ml)
洗涤, 干燥, 真空蒸发得到棕色油状物的标题化合物(1.15g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.20 (1H, d); 6.80 (1H, d); 4.40 (2H, bs).

I.R.(液体石蜡): 1609 cm^{-1} , 1580 cm^{-1} , 1592 cm^{-1}

中间体 40

(+/-) 2-(3,5-二溴-2-碘-苯氨基)-戊-4-烯酸苄酯

将乙醛酸苄酯(0.530g)和 Na_2SO_4 (1g)加入 2-碘-3,5-二溴苯胺(1.1g)
在干燥甲苯(20ml)的溶液中. 将混合物回流过夜. 过滤后, 真空浓缩
滤液得棕色油状物, 将此油状物中加入干燥的二氯甲烷(20ml)吸收.
冷却至 - 78 °, 用注射器慢慢加入 TiCl_4 (0.318ml), 继续搅拌 5 分钟.
移去干冰/丙酮浴, 使溶液温度升至室温 30 分钟, 再冷却到 - 78 °,
加入三丁基烯丙基锡(0.98ml). 1 小时后停止反应, 将反应液倒入饱和
的 NH_4Cl 溶液(80ml)中. 水相用乙酸乙酯(2 × 100ml)提取, 合并有
机相, 用 HCl (3N, 2 × 30ml)和盐水(50ml)洗涤并干燥. 最后用柱层析
(CH/EA 8/2)纯化得到标题化合物(0.6g), 为黄色油状物.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.4 - 7.3 (3H, m); 6.87 (1H, d); 6.27 (1H, d); 5.72 (1H, m);
5.22 - 5.16 (2H, m); 5.19 (2H, s); 5.14 (1H, d); 4.16 (1H, t); 2.65 (2H, m).

I.R. (纯净): 3371 cm^{-1} ; 1744 cm^{-1} ; 1572 cm^{-1}

中间体 41(+/-)-2-(3,5-二溴-2-碘-苯氨基)-4-氧代-丁酸苄酯

5 将中间体 40(0.45g)溶解在干燥的二氯甲烷(20ml)中,将此溶液用干冰/丙酮浴冷却至-78°。通入臭氧至砖红色出现(大约 20 分钟),然后加入三苯膦(0.4g),移去外浴。当加热完成后,将溶液在旋转蒸发器上浓缩至干,最后用柱层析(CH/EA 80/20)纯化得到标题化合物(0.22g),为无色油状物。

10 ¹H-NMR (DMSO): 9.64 (1H, t); 7.26 - 7.36 (5H, m); 7.21 (1H, d); 6.87 (1H, d); 5.63 (1H, d); 5.13 (2H, s); 4.91 (1H, dt); 3.17 (1H, ddd); 3.09 (1H, ddd).
I.R.(液体石蜡): 3371cm⁻¹; 1738cm⁻¹, 1732cm⁻¹

中间体 42

15 (+/-)-(E)-2-(3,5-二溴-2-碘-苯氨基)-5-苯氨基甲酰基-戊-4-烯酸苄酯

20 将溴化苯氨基甲酰基亚甲基三苯膦(0.2g)混悬在干燥的乙腈中(15ml),搅拌下加入 DBU(0.066ml)。将反应液冷却到 0°,加入溶解在干燥乙腈(8ml)中的中间体 41(0.210g)。1 小时后,加入 NH₄Cl 饱和溶液(10ml),再加入乙酸乙酯(30ml)。分离有机层,用盐水洗涤(2 × 10ml),干燥并真空蒸发。粗品用闪式层析(CH/EA 70/30)纯化得到标题化合物(0.150g),为白色固体(纯 E 异构体)。

¹H-NMR (CDCl₃): 7.54 (2H, bd); 7.4 - 7.3 (7H, m); 7.13 (1H, t); 7.00 (1H, s); 6.90 (1H, s); 6.85 (1H, dt); 6.49 (1H, d); 5.26 (1H, d); 4.28 (1H, d); 2.77 - 2.83 (2H, m).

25 m.p. (°C): 168-170°C

中间体 43(+/-)-(E)-5,7-二溴-4-苯氨基甲酰基亚甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧

酸苄酯

将中间体 42(0.130g)溶解在干燥的乙腈(10ml) 中, 将溶液中通入干燥 N₂ 除氧。在该溶液中加入 Pd(pph₃)₄(0.011g)和三乙胺(0.053ml), 密闭容器, 加热至 80 °C 4 小时。然后冷却该棕色混合物, 用乙酸乙酯 (100ml)稀释, 再用 NH₄Cl 饱和溶液洗涤(50ml)。用盐水和 Na₂SO₄ 干燥后, 粗品用柱层析(CH/EA 75/25)纯化得到标题化合物(0.048g), 为浅黄色固体。

¹H-NMR (DMSO): 9.45 (1H, s); 7.77 (2H, m); 7.35 - 7.28 (7H,m); 7.07 (1H, m); 7.02 (1H,d); 6.96 (1H, d); ; 5.12 (1H, d); 4.96 (1H, d); 4.40 (1H, m); 4.22 (1H,dd); 3.17 (1H, ddd).
m.p. (°C) 184-186°C

15

实施例 1

(+/-)(E)7-氯-4-苯氨基甲酰基亚甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

在搅拌的中间体 5(0.035g)的 4/1 EtOH/H₂O (2ml)溶液中加入 LiOH·H₂O(0.007g)。室温下继续搅拌 1.5 小时。然后将反应液浓缩到大约 0.5ml, 加入 HCl(3N, 5ml), 产生沉淀, 过滤所形成的沉淀, 用少量的冷水洗涤、真空干燥得到标题化合物(0.022g), 为黄色固体。

¹H NMR: d (CDCl₃) 12.71 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.80 (bd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.03 (t, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H).
m.p. 118-120°.

25

实施例 2

(+/-)(E)7-氯-4-苯基氨基甲酰基亚甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸钠

盐

将实施例 1(0.019g)混悬于水中, 搅拌下加入 NaOH(0.1N, 0.55ml), 30 分钟后, 将此混悬液冷却到 - 40 °C 并冷冻干燥 24 小时, 分离标题化合物(15mg), 为黄色固体。

5 $^1\text{H NMR}$: d (CDCl_3) 10.89 (bs, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.27 (t, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.37 (bs, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.25-3.42 (m, 2H), 2.69 (m, 1H).

IR: (Nujol) ν_{max} (cm^{-1}) 3180-3500, 1651, 1599

10

实施例 3

(+/-)(E)5,7-二氯-4-苯氨基甲酰基亚甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

在搅拌的中间体 11(0.016g)的 4/1 EtOH/ H_2O (2ml)溶液中, 加入 LiOH· H_2O (0.003g), 室温下继续搅拌 30 分钟。将溶液浓缩到大约 0.5ml, 加入 HCl(3N, 5ml), 过滤析出的沉淀, 用少量冷水洗, 真空干燥得到标题化合物(0.008g), 为浅黄色固体。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 12.71 (1H, s); 10.13 (1H, s); 7.63 (2H, d); 7.29 (2H, t); 7.03 (1H, t); 6.70 (1H, s); 6.69 (1H, m); 6.68 (1H, m); 4.12 (1H, t); 3.90 (1H, dd); 3.64 (1H, dd).

I.R.: (液体石蜡): 3377 cm^{-1} , 3200-3600 cm^{-1} , 1726 cm^{-1} .

20

实施例 4

(+/-)(E)5,7-二氯-4-苯氨基甲酰基亚甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

钠盐

25 将实施例 3(0.019g)混悬在水中, 搅拌下加入 NaOH(0.1N, 1.06ml), 30 分钟后将混悬液冷却到 - 40 °C, 冷冻干燥 24 小时。分离得到标题化合物(41mg), 为黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 11.37(s, 1H); 7.74(d, 2H); 7.28(m, 2H); 7.00(m, 2H); 6.73(d, 1H); 6.71(m, 1H); 6.52(s, 1H); 6.49(d, 1H); 3.49(m, 1H); 3.28(m, 1H); 2.64(m, 1H)

实施例 5

(+/-)(E)-4-(4-乙酰氨基-苯基氨基甲酰基亚甲基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

5 将中间体 18(0.027g)溶解在 2/1 的 EtOH 和水的混合液(5ml)中，再加入 LiOH·H₂O(0.009g)。搅拌此混悬液，加热到 60 °C 40 分钟。冷却反应液，用 2N HCl(2ml)酸化，过滤得到标题化合物，为亮黄色固体(0.016g)。

10 ¹H NMR (DMSO): 10.71 (bs, 1H); 10.08 (s, 1H); 9.86 (s, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.48 (d, 2H); 7.10 (d, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.67 (m, 2H); 4.10 (dt, 1H); 3.88 (dd, 1H); 3.05 (dd, 1H); 2.0 (s, 3H).

m.p. 185°C

15

实施例 6

(+/-)(E)-4-(3-乙酰氨基-苯基氨基甲酰基亚甲基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

20 将中间体 19(0.045g)混悬在乙醇(5ml)和水(2.5ml)中。往此溶液中加入 LiOH·H₂O(0.007g)，在 50 °C 搅拌该反应混合物 1 小时直到产生清澈的浅黄色溶液。然后滴加 2N HCl(5ml)，再用水(30ml)稀释该酸性溶液；过滤析出的沉淀，用少量冷水洗涤并干燥得标题化合物(0.013g)，为黄色固体。

25 ¹H NMR (DMSO): 12.74 (bs, 1H); 10.15 (s, 1H); 9.94 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 6.72 (bs, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.68 (d, 1H); 4.12 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.06 (m, 1H); 2.02 (s, 3H).

m. p.: 190-193 °C

m.p. 215°C

实施例 7

(+/-)(E)5,7-二氯-4-(3-(氯)苯氨基甲酰基亚甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

5 将中间体 20(0.02g)混悬在 EtOH/H₂O(2:1)中, 然后加入 LiOH·H₂O(5mg), 室温下搅拌反应物 30 分钟. 用 2N HCl 酸化该溶液, 然后用乙酸乙酯提取, 用水洗涤有机层, 干燥并真空下除去溶剂. 将得到的固体混悬于水中, 过滤得到标题化合物(0.013g), 为黄色固体.

10 ¹H-NMR (DMSO): 12.73 (bs, 1H); 10.35 (bs, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.46 (m, 1H); 7.33(m, 1H); 7.10 (m, 1H); 7.16 (m, 1H); 6.71 (d, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.69 (bs, 1H); 4.13 (m, 1H); 3.89(m, 1H); 3.02 (m, 1H)
I.R.(液体石蜡): 3402cm⁻¹; 1718cm⁻¹; 1659cm⁻¹

实施例 8

(+/-)(E)4-(4-氨基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

15 将中间体 21(0.110g)溶解在 1/1 的乙醇和水的混合液中(3ml), 再加入 LiOH·H₂O(0.058g). 将此混悬液在室温下搅拌 2 小时. 用 2N HCl 酸化反应液, 过滤得到标题化合物(0.060g), 为亮黄色固体.

20 ¹H NMR (DMSO): 12.60 (bm, 1H); 9.79 (bs, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.07 (bm, 1H); 6.85-6.5 (m, 4H); 4.10 (m, 1H); 3.86 (dd, 1H); 3.09 (dd, 1H).

m.p. >250°C

实施例 9

(+/-)(E)-5,7-二氯-4-[4(脲基甲基)苯基氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

25 将中间体 26(0.14g)混悬在 EtOH/H₂O(2/1)中, 再加入 LiOH·H₂O(44mg), 室温下搅拌此反应物 1 小时. 浓缩反应液, 用水稀释, 再用 2N HCl 酸化. 过滤析出的沉淀, 用水清洗得到标题化合物

(0.084g), 为黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 12.71 (bs,1H); 10.11 (bs,1H); 7.57 (d,2H); 7.17 (d,2H); 7.11 (bs,1H); 6.7 (m,3H); 6.34 (t,1H); 5.48 (bs,2H); 4.11 (d,2H); 4.12 (m,1H); 3.88(dd,1H); 3.07(dd,1H)

I.R.(液体石蜡): 3474,3418,3287 cm^{-1} ; 1728 cm^{-1} ; 1664 cm^{-1} ;1641 cm^{-1} ;1620 cm^{-1}

5

m.p.>.230 $^{\circ}\text{C}$

实施例 10

10 (±)(E)-5,7-二氯-4-[4(甲酰氨基甲基)苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

将中间体 27(0.050g)混悬在 EtOH/H₂O(2/1)中, 再加入 LiOH·H₂O(14.6mg), 在室温下搅拌反应物 2 小时。浓缩反应液, 用水稀释, 再用 1N HCl 酸化。过滤沉淀, 用水清洗得到标题化合物(0.040g), 为黄色固体。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 12.73 (bs,1H); 10.15 (s,1H); 8.44 (t,1H); 8.10 (d,1H); 7.58 (d,2H); 7.18 (d,2H); 7.11(d,1H); 6.70-6.66 (m,3H); 4.83 (d,2H); 4.10 (m,1H); 3.86 (dd,1H); 3.06(dd,1H)

I.R.(液体石蜡): 3406 cm^{-1} ; 3344 cm^{-1} ; 1720 cm^{-1}

20

实施例 11

(±)(E)-5,7-二氯-4-[4(乙酰氨基甲基)苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

25 将中间体 28(0.045g) 混悬在 EtOH/H₂O(3/1)中, 然后加入 LiOH·H₂O(14mg), 室温下搅拌反应物 45 分钟。浓缩反应液, 用水稀释, 再用 2N HCl 酸化。过滤得沉淀, 用水清洗得标题化合物(0.035g), 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 12.73 (bs,1H); 10.1 (s,1H); 8.27 (t,1H); 7.57 (d,2H); 7.17(d,2H); 7.11 (d,1H); 6.72-6.68 (m,3H); 4.18(d,2H);4.12(m,1H); 3.87(dd,1H); 3.06 (dd,1H);1.84 (s,3H)

I.R.(液体石蜡): 3422-3265 cm^{-1} ; 2725-2671 cm^{-1} ; 1730 cm^{-1} ; 1655 cm^{-1}

实施例 12

5 (+/-)(E)-5,7-二氯-4-[4(异丁酰氨基)苯基氨基甲酰亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

将中间体 29(0.040g)混悬在 EtOH/H₂O(1/1)中, 然后加入 LiOH·H₂O(12mg), 室温下搅拌此反应 1.5 小时。浓缩反应液, 用水稀释, 再用 1N HCl 酸化。过滤沉淀, 用水清洗得到标题化合物(0.030g), 10 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 12.72 (bs,1H); 10.11 (s,1H); 9.75 (s,1H); 7.53 (dd,2H); 7.09(s,1H); 6.70-6.66 (m,3H); 4.09 (bs,1H); 3.86 (m,1H); 3.06 (dd,1H); 2.54 (m,1H); 1.07 (d,6H)

I.R.(液体石蜡): 3298 cm^{-1} ; 1720 cm^{-1} ; 1661 cm^{-1}

m.p. 230°C

15

实施例 13

(+/-)(E)-5,7-二氯-4-[4(异丁酰氨基甲基)苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

20 将中间体 30(0.89g)混悬在 EtOH/H₂O(2/1)中, 然后加入 LiOH·H₂O(26.4mg), 室温下搅拌反应物 1 小时。用 2N HCl 酸化反应液, 然后用乙酸乙酯提取, 用水洗有机相, 干燥, 真空除去溶剂。将所得固体混悬在乙酸乙酯中, 然后加入石油醚, 过滤固体得到标题化合物(0.06g), 为黄色固体。

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 12.71 (bs,1H); 10.11 (s,1H); 8.19 (t,1H); 7.66 (d,2H); 7.15 (d,1H); 7.11 (m,1H); 6.69 (d,1H); 6.68 (bs,1H); 6.67 (d,1H); 4.18 (d,2H); 4.11 (td,1H); 3.88(dd,1H); 3.85 (dd,1H); 2.39 (m,1H); 1.01 (d,6H)

I.R.(液体石蜡): 3302 cm^{-1} ; 1726 cm^{-1} ; 1653 cm^{-1} ;1628 cm^{-1}

实施例 14

(+/-)(E)5,7-二氯-4-(4-吗啉-4-基甲基-苯氨基甲酰基亚甲基)-

1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

5 在搅拌的中间体 31(0.06g)的乙醇/水(6ml/2ml)溶液中加入
LiOH·H₂O(0.018g), 搅拌反应混合物 1 小时。蒸发溶液, 用饱和的氯化铵溶液(20ml)稀释, 再用乙酸乙酯(2 × 30ml)提取, 干燥并真空浓缩。
将粗品在二氯甲烷/乙醚(1.5ml/3ml)中研磨得到标题化合物(0.04g)。

1H-NMR(DMSO): 11.0(bs, 1H), 7.65(d, 2H), 7.20(d, 2H), 6.80(bs, 1H),
6.73(d, 1H), 6.57(s, 1H), 6.54(d, 1H), 3.54(t, 4H), 3.38(s, 2H), 2.9(m, 1H),
10 2.31(m, 4H).

实施例 15

(+/-)(E)-4-(4-羧甲基-苯氨基甲酰基亚甲基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢

喹啉-2-羧酸

15 将中间体 32(0.083g)混悬在乙醇(12ml)和水(4ml)中。往此溶液中加入
LiOH·H₂O(0.039g), 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时 30 分钟直到
出现清澈的浅黄色溶液。蒸除溶剂后, 滴加 1N HCl 至 pH=1, 将
此酸化的溶液用水(15ml)稀释; 过滤所形成的沉淀, 用少量冷水冲洗,
用 EA/CH (4/2)结晶得到标题化合物(0.053g), 为黄色固体。

20 ¹H NMR (DMSO): 12.66 (s, 1H); 12.30 (s, 1H); 10.13 (s, 1H); 7.56 (d, 2H);
7.17 (d, 2H); 7.11 (d, 1H); 6.7-6.66 (m, 3H); 4.11 (m, 1H); 3.89 (dd, 1H);
3.49 (s, 2H); 3.04 (dd, 1H).

IR (液体石蜡): 3368, 3180-3123, 1715, 1691.

25 m.p. >220°C

实施例 16

(+/-)(E)-5,7-二氯-4-(4-氨基甲酰基甲基-苯基氨基甲酰基亚甲基)-

1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

将中间体 33(0.150g)溶解在四氢呋喃(5ml)、乙醇(20ml)和水(10ml)中。往此溶液中，加入 LiOH·H₂O(0.023g)，室温下搅拌该反应混合物 15 分钟。然后滴加 2N HCl(5ml)并用水(30ml)稀释此酸性液；过滤所形成的沉淀，用少量冷水冲洗，干燥得到标题化合物(0.041g)，为黄色固体。

¹H NMR (DMSO): 12.70 (s, 1H); 10.10 (s, 1H); 7.55-7.39 (d+s, 3H); 7.17-7.10 (d, 3H); 6.83-6.67 (m, 4H); 4.11-3.90 (m, 2H); 3.28 (s, 2H); 3.05 (dd, 1H).

10 实施例 17

(+/-)(E)-5,7-二氯-4-[4-(2-异丁酰氨基乙基)苯基氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

将中间体 34(0.120g)混悬在乙醇(20ml)和水(6ml)中。往此溶液中加入 LiOH·H₂O(0.017g)，室温下搅拌该反应混合物 2 小时直到出现澄明的浅黄色液体。然后滴入 2N HCl(5ml)，用水(30ml)稀释此酸性液；过滤所形成的沉淀，用少量冷水冲洗，干燥得到标题化合物(0.045g)，为黄色固体。

¹H NMR (DMSO): 12.71 (s, 1H); 10.08 (s, 1H); 7.75 (t, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.12 (d+s, 3H); 6.68 (m, 3H); 4.11 (m, 1H); 3.89 (dd, 1H); 3.21 (m, 2H); 3.04 (dd, 1H); 2.63 (t, 2H); 2.3 (m, 1H); 0.95 (d, 6H).

m. p.: 216-218 °C

25 实施例 18

(+/-)(E)-5,7-二氯-4-[4-(2-乙酰氨基乙基)苯基氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

将中间体 35(0.100g)混悬在乙醇(20ml)和水(7ml)中。往此溶液中加入 LiOH·H₂O(0.033g)，室温下搅拌该反应混合物 2 小时直到出现澄

明浅黄色溶液。然后滴加 1N HCl(5ml), 用水(30ml)稀释此酸性溶液; 过滤所形成的沉淀, 用少量冷水冲洗并干燥得标题化合物(0.054g), 为黄色固体。

5 $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 12.71 (s, 1H); 10.13 (bs, 1H); 7.86 (t, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.12 (d, 2H); 7.11 (bs, 2H); 6.98 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.67 (s, 1H); 4.1 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.2 (m, 1H); 3.09 (m, 1H); 1.76 (s, 3H).

m. p.: 254-256 °C

IR (液体石蜡): 3395, 3339, 1653

10

实施例 19

(+/-)(E)5,7-二氯-4-[4-(3-甲基-丁酰氨基)-苯氨基甲酰基亚甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

15 在搅拌的中间体 38(0.043g)的乙醇/水(6ml/2ml)溶液中加入氢氧化锂单水合物(0.012g), 然后搅拌反应混合物 1.5 小时。蒸发溶液, 然后用 3N HCl 溶液(5ml)稀释, 再用乙酸乙酯(30ml)提取。干燥有机相并真空浓缩。粗品在乙酸乙酯/乙醚(1ml/5ml)中研磨, 得到标题化合物(0.02g)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 12.72(bs, 1H), 10.10(bs, 1H), 9.78(s, 1H), 7.55(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.10(d, 1H), 6.70(d, 1H), 6.67(s, 1H), 6.67(d, 1H), 4.10(m, 1H), 3.86(m, 1H), 3.07(m, 1H), 2.14(d, 2H), 2.05(m, 1H), 0.91(d, 6H).

实施例 20

25 (+/-)(E)-4-(4-乙酰氨基-苯氨基甲酰基亚甲基)5,7-二氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸钠盐

将实施例 5(0.050g)混悬在水(5ml)中。然后加入 1M NaOH(0.115ml), 室温下搅拌该反应混合物 0.5 小时直至出现澄明的浅黄色溶液。然后将反应液冷冻干燥 48 小时, 得到黄色固体的标题化合

物(0.027g).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): 11.21 (bs, 1H); 9.86 (bs, 1H); 7.64 (d, 2H); 7.47 (d, 2H); 6.74 (d, 1H); 6.68 (d, 1H); 6.52 (m, 1H); 6.50 (d, 1H); 3.49 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 2.60 (m, 1H); 2.00 (s, 3H).

5 IR (液体石蜡): 3398, 2720, 1657, 1600.

实施例 21

(+/-)(E)5,7-二溴-4-苯氨基甲酰基亚甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

10 将中间体 43(0.042g)溶解在 4/1 的 EtOH/H₂O(2ml)中, 向此搅拌的溶液中加入 LiOH·H₂O(0.006g)。室温下继续搅拌 30 分钟。浓缩该溶液至 0.5ml, 加入 HCl(3N, 5ml)并过滤所形成的沉淀, 用少量冷水洗涤, 真空干燥得到浅黄色固体的标题化合物(0.025g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 12.71 (1H, s); 10.15 (1H, s); 7.65 (2H, d); 7.30 (2H, t); 7.06 (1H, t); 6.95 (1H, s); 6.68 (1H, m); 4.11 (1H, t); 3.90 (1H, dd); 3.03 (1H, m).

15 I.R.: (液体石蜡): 3362cm⁻¹, 3292cm⁻¹, 1720 cm⁻¹, 1597 cm⁻¹
m.p.: (°C): 115-120°C

药学实施例

静脉输液	% w/ v
式 (I) 的甘氨酸拮抗剂	0.3-0.5
多乙氧基醚	1
三 (羟甲基) 氨基甲烷	0.54
葡萄糖溶液 5 % w/v	体积适量

20 将所述甘氨酸拮抗剂和多乙氧基醚加入到三 (羟甲基) 氨基甲烷在 5 % 的适于作注射剂的葡萄糖水溶液的溶液中。将该溶液用无菌的 0.2 微米的无菌过滤器过滤, 在进行热压灭菌之前, 将滤液装入容器。

本发明的化合物对 NMDA 受体复合物上的对士的宁不敏感的甘

氨酸结合位点的亲和力可使用 Kishimoto H. 等[J. Neurochem (1981, 37, 1015-1024)]的方法确定。下表中给出了本发明的代表性化合物的 pKi 值。

	实施例序号	pKi
5	2	7.4
	4	8.2
	5	8.1
	6	7.8
	7	7.4
	8	7.8
10	9	8.4
	10	8.3
	11	8.3
	12	7.8
	13	7.8
	14	8.1
	15	7.72
15	16	8.18
	17	7.9
	18	7.9
	19	7.73
	21	7.58

20 本发明化合物抑制 NMDA 在小鼠上诱发的惊厥的能力可用 Chiamulera C 等 [Psychopharmacology (1990, 102, 551-552)]方法确定。在此试验中用多种剂量试验了静脉注射时, 所述化合物对由在小鼠脑室内(intracerebroventricular)注射 NMDA 诱发的一般性癫痫发作的抑制能力。

25 从这些结果中计算出保护 50 % 的动物由 NMDA 引起惊厥作用所需要的剂量。表示为 mg/kg 的值被称为 ED₅₀ 值, 下面给出代表性化合物的结果。

实施例序号	ED ₅₀ mg/kg
2	0.2
4	1
5	0.2

5

当将本发明的化合物以药理上有活性的剂量对小鼠给药（静脉注射或口服）时尚未发现不利的作用。