〔19〕中华人民共和国专利局

[11]公开号 CN 1032788A

〔12〕发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 88109044.1

[51] Int.Cl⁴
C07D215/04

〔43〕公开日 1989年5月10日

[22]申请日 88.9.30

[30]优先权

[32]87.10.2 [33]JP [31]249608/87

[32]88.1.19 [33]JP [31]8793/88

[32]88.9.22 [33]JP [31]236295/88

[71]申请人 杏林制药株式会社

地址 日本国东京都

[72]发明人 儿岛英介 藤森静芳 粟野胜也

[74]专利代理机构 上海专利事务所

代理人 全永留

C07D215/12 C07D215/16

C07D279/16 C07D265/36

说明书页数:29 附图页数:

[54]发明名称 新颖的环状邻氨基苯甲酸衍生物及其制备过程

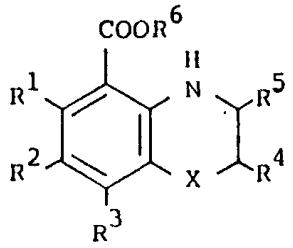
[57]摘要

环状邻氨基苯甲酸衍生物的通式，式中 R^1、R^2 和 R^3 各自独立地表示氢原子、有1至3个碳原子的低级烷基或烷氧基、氨基、硝基、羟基、磺酰氨基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰基甲基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基等基团；R^4 和 R^5 各自独立地表示氢原子、有1至3个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基等基团；R^6 表示氢原子、有1至3个碳原子的低级烷基或者苄基；X 表示亚甲基、氧原子、硫原子等基团；它们的酸或其碱金属盐是有用的抗类风湿药。

(BJ)第1456号

权　利　要　求　书

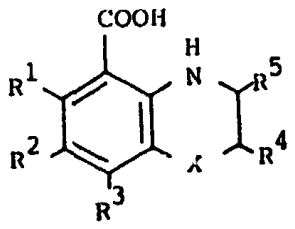
1.环状邻氨基苯甲酸衍生物，其特征在于所说的衍生物由以下一般通式（ Ⅰ ）表示：



（Ⅰ）

式中：R^1、R^2和R^3各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、具有1 —3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基、磺酰氨基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰甲基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基、可被取代的乙炔基、具有1 —3 个碳原子的链烷酰氨基、可被取代的苯甲酰氨基、具有1 —3 个碳原子的烷基磺酰氨基或者可被取代的苯基磺酰氨基；R^4和R^5各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可被取代的苯基或者苄基；R^6表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基或者苄基；X表示一亚甲基、氧原子、硫原子、亚磺酰基或者磺酰基；它们的酸或者其碱盐。

2.一种制备由以下一般通式（ Ⅲ ）表示的化合物的方法，

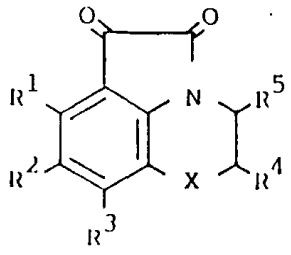


（Ⅲ）

式中：R^1、R^2和R^3各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原

子的低级烷基、具有1 —3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基磺酰氨基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基，可被取代的苯甲酰甲基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基，可被取代的乙炔基、具有1 —3 个碳原子的链烷酰氨基、可被取代的苯甲酰氨基、具有1 —3 个碳原子的烷基磺酰氨基或者可被取代的苯基磺酰氨基；R^4和 R^5 各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可被取代的苯基或者苄基；X表示一亚甲基、氧原子、硫原子、亚磺酰基或者磺酰基；它们的酸或者碱盐，

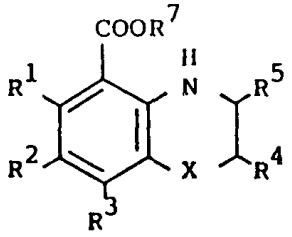
其特征在于所说的方法包括使由以下一般通式（ Ⅱ ）表示的化合物，



(II)

式中：R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和 X同上所述；与碱性介质反应，随后氧化。

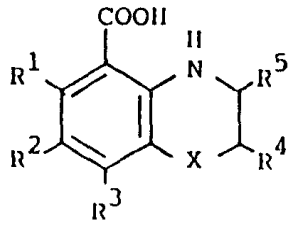
3.一种制备由以下一般通式（ Ⅳ ）表示的化合物的方法，



(IV)

式中：R^1、R^2和 R^3各自单独表示一个氢原子，具有1 —3 个碳原子的低级烷基、具有1 —3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基、磺酰氨基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰甲基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基、可被取代的乙炔基、具有1 —3 个碳原子的链烷酰氨基、可被取代的苯甲酰氨基、具

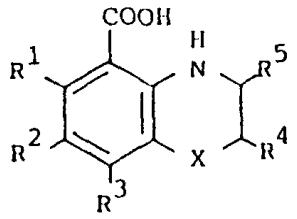
有1 —3 个碳原子的烷基磺酰氨基或者可被取代的苯基磺酰氨基；R^4和R^5各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可被取代的苯基或者苄基；R^7表示一具有1 —3 个碳原子的低级烷基或者苄基；X表示一亚甲基、氧原子、碳原子、亚磺酰基或者磺酰基；它们的酸或者其碱盐，其特征在于所说的方法包括使由以下一般通式（ Ⅲ ）表示的化合物，



(III)

式中：R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和X同上所述，与具有1 —3 个碳原子的低级烷基卤或者苄基卤反应。

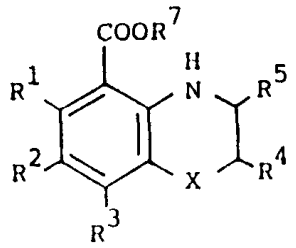
4.一种制备由以下一般通式（ Ⅲ ）表示的化合物的方法，



(III)

式中：R^1、R^2和R^3各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、具有1 —3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基磺酰氨基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基、可被取代的乙炔基、具有1 —3 个碳原子的烷酰氨基或者可被取代的苯甲酰氨基；R^4和R^5各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可被取代的苯基或者苄基；X表示一亚甲基、氧原子、硫原子、亚磺酰基或者磺酰基；它们的酸或者其碱盐，

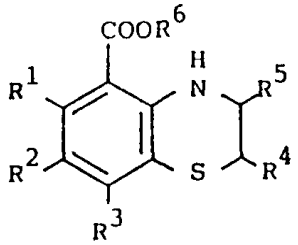
其特征在于所说的方法包括将由以下一般通式（ Ⅳ ）表示的化合物，



（IV）

式中：R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和X同上所述，R表示一个具有1 —3 个碳原子有低级烷基或者苄基，进行水解或者还原。

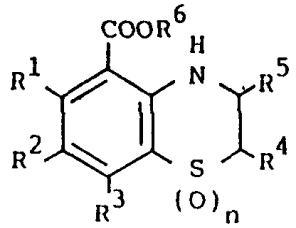
5.一种制备由以下一般通式（ Ⅵ ）表示的化合物的方法，



（VI）

式中：R^1、R^2和R^3各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、具有1 —3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基磺酰氨基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰甲基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基、可被取代的乙炔基、具有1 —3 个碳原子的链烷酰氨基、可被取代的苯甲酰氨基、具有1 —3 个碳原子的烷基磺酰氨基或者可被取代的苯基磺酰氨基；R^4和R^5各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可被取代的苯基或者苄基；R^6表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基或者苄基；它们的酸或者其碱盐，

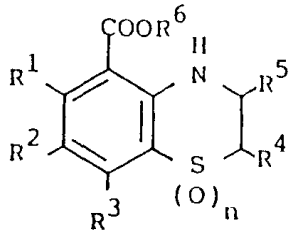
其特征在于所说的方法包括使由以下一般通式（ Ⅴ ）表示的化合物进行还原，



(V)

式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6同上所述，n表示1 或者2 。

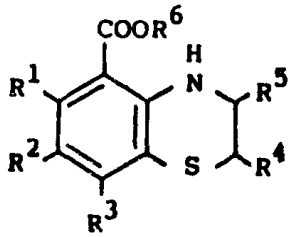
6.一种制备由以下一般通式(Ⅴ) 表示的化合物的方法



(V)

式中：R^1、R^2和R^3各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、具有1 —3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基、磺酰氨基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰甲基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基、可被取代的乙炔基、具有1 —3 个碳原子的链烷酰氨基、可被取代的苯甲酰氨基、具有1 —3 个碳原子的烷基磺酰氨基或者可被取代的苯基磺酰氨基；R^4和R^5各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可被取代的苯基或者苄基；R^6表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基或者苄基，n或表1 或2，它们的酸或者其碱盐，

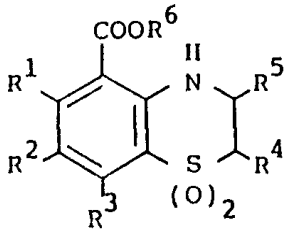
其特征在于所说的方法包括将由以下一般通式(Ⅵ) 表示的化合物进行氧化，



(VI)

式中：R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6同上所述。

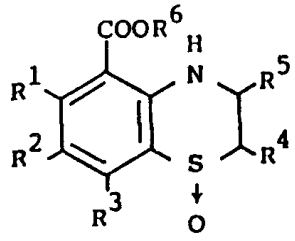
7.一种制备由以下一般通式（Ⅷ）表示的化合物的方法



(VIII)

式中：R^1、R^2和R^3各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、具有1 —3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基、磺酰氨基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基、可被取代的乙炔基、具有1 —3 个碳原子的链烷酰氨基、可被取代的苯甲酰氨基、具有1 —3 个碳原子的烷基磺酰氨基或者或被取代的苯基磺酰氨基；R^4和R^5各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可被取代的苯基或者苄基；R^6表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基或者苄基；它们的酸或者其碱盐

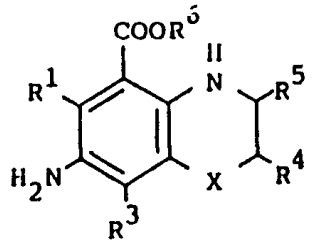
其特征在于所说的方法包括将由以下一般通式（Ⅶ）表示的化合物进行氧化，



(VII)

式中：R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6同上所述。

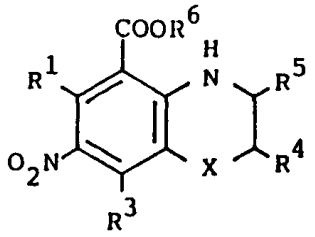
8.一种制备由以下一般通式（Ⅹ）表示的化合物的方法



(X)

式中：R^1和R^3各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、具有1 —3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基、磺酰氨基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰甲基、甲硫基、可被取代苯乙炔基、可被取代的乙炔基、具有1 —3 个碳原子的链烷酰氨基、可被取代的苯甲酰氨基、具有1 —3 个碳原子的烷基磺酰氨基或者可被取代的苯基磺酰氨基；R^4和R^5各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可被取代的苯基或者苄基；R^6表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基或者苄基；X表示一亚甲基、氧原子、硫原子、亚磺酰基或者磺酰基；它们的酸或者其碱盐，

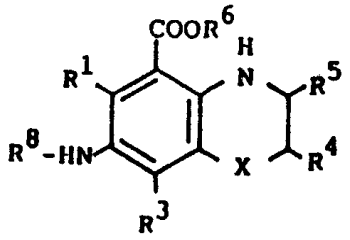
其特征在于所说的方法包括将由以下一般通式（ Ⅸ ）表示的化合物进行还原，



(IX)

式中：R^1、R^3、R^4、R^5、R^6和X同上所述。

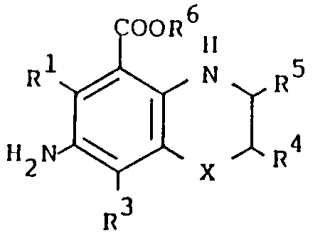
9.一种制备由以下一般通式（ Ⅺ ）表示的化合物的方法，



(XII)

式中：R^1和R^3各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、具有1 —3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基、磺酰氨基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰甲基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基，可被取代的乙炔基、具有1 —3 个碳原子的链烷酰氨基、可被取代的苯甲酰氨基、具有1 —3 个碳原子的烷基磺酰氨基或者可被取代的苯基磺酰氨基；R^4和R^5各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可被取代的苯基或者苄基；R^6表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基或者苄基；R^8表示一个具有1 —3 个碳原子的低级链烷酰基、可被取代的苯甲酰基、具有1 —3 个碳原子的低级烷基磺酰基或者可被取代的苯基磺酰基；X表示一亚甲基、氧原子、硫原子、亚磺酰基或者磺酰基；它们的酸或者其碱盐，

其特征在于所说的方法包括将由以下一般通式（ X）表示的化合物



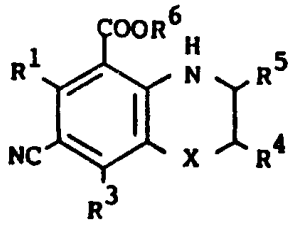
(X)

式中：R^1、R^3、R^4、R^5、R^6和X同上所述，与由以下一般通式（ XI）表示的化合物反应，

$$R^8-Y$$

式中：R^8同上所述，Y表示一卤素原子。

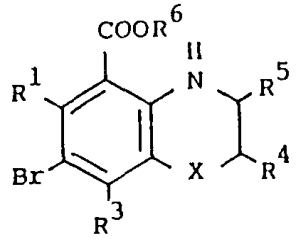
10．一种制备由以下一般通式（ XIV）表示的化合物的方法，



(XIV)

式中：R^1和R^3各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、具有1 —3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基、磺酰氨基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰甲基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基、可被取代的乙炔基、具有1 —3 个碳原子的链烷酰氨基、可取代的苯甲酰氨基、具有1 —3 个碳原子的烷基磺酰氨基或者可被取代的苯基磺酰氨基；R^4和R^5各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可取代的苯基或者苄基；R^6表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基或者苄基；X表示一亚甲基、氧原子、硫原子、亚磺酰基或者磺酰基；它们的酸或者其碱盐，

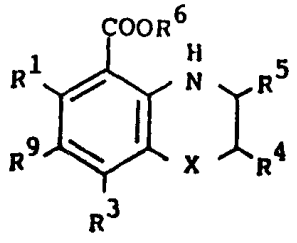
其特征在于所说的方法包括将由以下一般通式（ XⅢ ）表示的化合物进行氰化，



(XIII)

式中：R^1、R^3、R^4、R^5、R^6和X同上述所。

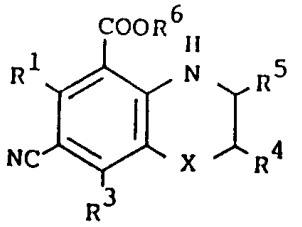
11．一种制备由以下一般式（ XⅤ ）表示的化合物的方法，



(XV)

式中：R^1和R^3各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、具有1 —3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基、磺酰氨基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰甲基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基、可被取代的乙炔基、具有1 —3 个碳原子的链烷酰氨基、可被取代的苯甲酰氨基、具有1 —3 个碳原子的烷基磺酰氨基或者可被取代的苯基磺酰氨基；R^4和R^5各自单独表示一个氧原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可被取代的苯基或者苄基；R^6表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基或者苄基；R^9表示一个氨基甲酰基或者羧基，X表示一亚甲基、氧原子、硫原子、亚磺酰基或者磺酰基；它们的酸或者其碱盐，

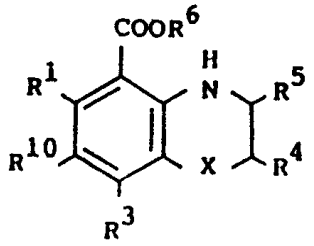
其特征在于所说的方法包括将由以下一般通式（ XⅣ ）表示的化合物进行水解，



(XIV)

式中：R^1、R^3、R^4、R^5、R^6和X同上所述。

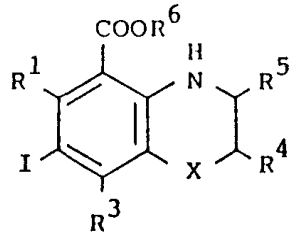
12．一种制备由以下一般通式（ XⅦ ）表示的化合物的方法，



(XVII)

式中：R^1和R^3各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、具有1 —3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基、磺酰氨基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰甲基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基、可被取代的乙炔基、具有1 —3 个碳原子的链烷酰氨基、可被取代的苯甲酰氨基、具有1 —3 个碳原子的烷基磺酰氨基或者可被取代的苯基磺酰氨基；R^4和R^5各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可被取代的苯基或者苄基；R^6表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基或者苄基；R^{10}表示一可被取代的苯乙炔基或者或被取代的乙炔基；X表示一亚甲基、氧原子、硫原子、亚磺酰基或者磺酰基；它们的酸或者其碱盐，

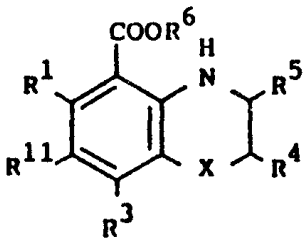
其特征在于所说的方法包括使由以下一般式（ XVI ）表示的化合物



(XVI)

式中：R^1、R^3、R^4、R^5、R^6和X同上所述，与可被取代的苯乙炔或者可被取代的乙炔反应。

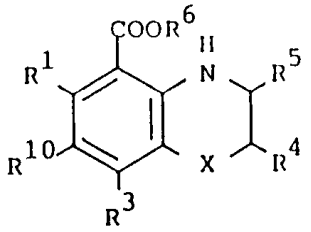
13．一种制备由以下一般式（ XVIII ）表示的化合物的方法，



(XVIII)

式中：R^1和R^3各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、具有1 —3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基、酰磺酰基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰甲基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基、可被取代的乙炔基、具有1 —3 个碳原子的链烷酰氨基、可被取代的苯甲酰氨基、具有1 —3 个碳原子的烷基磺酰氨基或者可被取代的苯基磺酰氨基；R^4和R^5各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可被取代的苯基或者苄基；R^6表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基或者苄基；R^{10}表示一可被取代的苯甲酰甲基或者乙酰基；X表示一亚甲基、氧原子、硫原子、亚磺酰基或者磺酰基，它们的酸或者其碱盐，

其特征在于所说的方法包括将以下一般通式（ XVII ）表示的化合物进行水合反应，

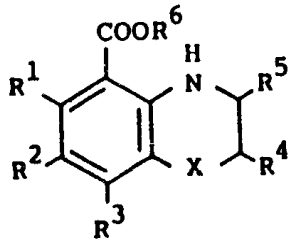


(XVII)

式中：R^1、R^3、R^4、R^5、R^6和X同上所述，

R^{10}表示可被取代的苯乙炔基或者可被取代的乙炔基。

14．一种抗风湿病样的和免疫调节的药组合物，其特征在于所说的组合物含有由以下一般通式（ I ）表示的化合物



(I)

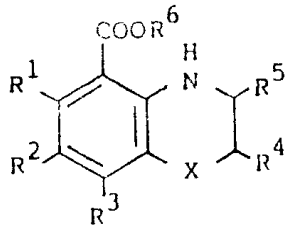
式中：R^1、R^2和R^3各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、具有1 —3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基、磺酰氨基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰甲基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基、可被取代的乙炔基、具有1 —3 个碳原子的链烷酰氨基、可被取代的苯甲酰氨基、具有1 —3 个碳原子的烷基磺酰氨基或者可被取代的苯基磺酰氨基，R^4和R^5各自单独表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可被取代的苯基或者苄基，R^6表示一个氢原子、具有1 —3 个碳原子的低级烷基或者苄基，X表示一亚甲基、氧原子、硫原子、亚磺酰基或者磺酰基，它们的酸或者其碱盐，以及一种隋性的药学上可接受的载体。

说　　明　　书

新颖的环状邻氨基苯甲酸衍生物及其制备过程

本发明涉及某些新颖的环状邻氨基苯甲酸衍生物、它们的酸和其碱金属盐以及它们的制备过程。更具体地说本发明涉及把这些化合物用作具有免疫调节特性的抗风湿药。

此外，它还涉及通式（Ⅰ）的环状邻氨基苯甲酸衍生物。



(Ⅰ)

这里R^1、R^2和R^3各自独立地表示氢原子、有1 至3 个碳原子的低级烷基、有1 至3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基、磺酰氨基、三氟甲基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰基甲基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基、可被取代的乙炔基、有1 至3 个碳原子的链烷酰胺氨基、可被取代的苯甲酰胺氨基、有1 至3 个碳原子的烷基磺酰氨基或者可被取代的苯基磺氨基；R^4和R^5各自表示氢原子、有1 至3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可被取代的苯基或者苄基；R^6表示氢原子、有1 至3 个碳原子的低级烷基或苄基；X表示亚甲基、氧原子、硫原子、亚磺酰基或者磺酰基；它们的酸或者其碱金属盐。

通过用在水质碱介质中的过氧化氢氧化1,7-三- 亚甲基靛红（E·齐格勒等. Monatsh. Chem.，94，698 (1963)，同上95，59 (1964))并且还原或环化喹啉-8- 羧酸（C. 赛坦德莱纳斯

（Satyendranath）等，J. Annamclai Univ.，2，227(1933)，L. S. 波瓦洛（Povarov）等，Izv. Akad. Mauk S S S R. Serkhim,144 (1966), C. G. 瓦德（Wad）等，J. Heterocycl. Chem.，2，414 (1965))可合成环状邻氨基苯甲酸其中氨基环合了苯环。

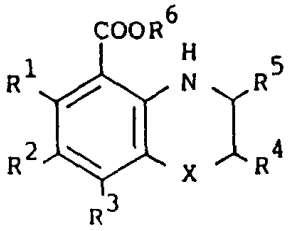
但是，所有的文献仅包括很有限的化合物，并且也没有提到药理学活性方面的创造。

由细菌、病毒、自身抗原或者T细胞胞质分裂规律的畸变所触发的免疫基础上的慢性炎症包括类风湿性关节炎（RA）和其它自身免疫疾病如全身性的红斑狼疮、牛皮癣关节炎、特异反应性皮炎和类风湿性脊椎炎。特别是，患RA的病人表现出许多不同的免疫上的异常，包括抑制T细胞的功能降低及/或者B细胞的机能亢进。

在治疗RA和其它由于免疫失调引起的疾病中，非甾体类抗炎药是在目前“第一线”治疗药物中最常用的。然而这些药物对患此类疾病的病人只产生症状上的缓解，它们不能根本改变免疫失调和疾病的总体病程。更进一层，由于这些药物的长期使用而产生的严重副作用也被丰富的文件所证实。

另一方面，使疾病缓解的抗风湿药物诸如含金化合物和D-青霉胺对急性抗炎效果极微，但它们可减慢或停止组织的损伤特别是关节损伤的进程。它们在体内也有免疫调节作用。所以试图改善宿主的免疫应答似乎是一个符合逻辑的治疗方法。

有关抗类风湿病剂发展的大量研究结果，发明人已经发现用通式（I）表示的新颖环状邻氨基苯甲酸衍生物，它们的酸或者其碱金属盐，具有免疫调节活性、对于引入T-细胞抑制基因有高度活力，同时对RA有治疗的效果。



(I)

这里 R^1、R^2和 R^3各自独立表示氢原子、有1 至3 个碳原子的低级烷基、有1 至3 个碳原子的低级烷氧基、氨基、硝基、羟基、磺酰氨基、三氟甲烷基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙酰基、可被取代的苯甲酰基甲基、甲硫基、可被取代的苯乙炔基、可被取代的乙炔基、有1至3 个碳原子的烷酰氨基或者可被取代的苯甲酰氨基；1-3个碳原子的烷磺酰氨基或苯磺酰氨基；R^4和 R^5各自独立地表示氢原子、有1 至3 个碳原子的低级烷基、氰基、羧基、羟甲基、可被取代的苯基或者苄基；R^6表示氢原子、1 至3 个碳原子低级烷基或者苄基、X表示亚甲基、氧原子、硫原子、亚磺酰基或磺酰基。

更准确地说，在通式（Ⅰ）化合物中，“低级烷基”一词，正如用于低级烷基、低级的烷氧基、低级的链烷酰氨基及低级的烷基磺酰氨基等等，表示直链或支链有1 至3 个碳原子的碳氢化合物，诸如甲基、乙基、正丙基或异丙基。“卤素原子”一词表示氟、氯、溴或碘原子。术语“可取代的苯基”用于可取代苯甲酰甲基、可取代的苯基磺酰基氨基、可被取代的苯甲酰氨基、可被取代的苯乙炔基等等“取代苯基”一词表示苯基被1 ～3 个取代基所取代，诸如用卤素原子、低级烷基、低级烷氧基以及羟基所取代。

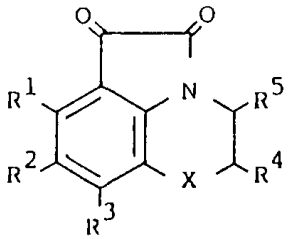
根据本发明，用一般通式（Ⅰ）所代表的化合物通过下列途径进行制备。

(1) 通式（Ⅰ）中的 R^6表示一个氢原子时，该化合物即是通式（Ⅲ）化合物，先用碱溶液处理，然后通过氧化作用，此化合物即可

以从通式（Ⅱ）的化合物中制备。典型例为，用稍过量的碱溶液使通式（Ⅱ）的化合物水解来制备该化合物，碱溶液是例如氢氧化钠或氢氧化钾溶于合适的溶剂中，如水或乙醇。然后用稍多于等摩尔的温和的氧化剂氧化，诸如双氧水溶液或过乙酸。反应温度 0-50℃，反应时间0.5 —3 小时是较好的。

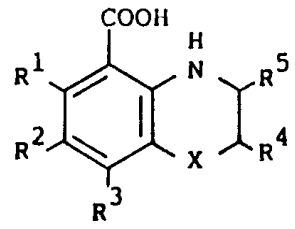
当通式（Ⅱ）中的X表示一个硫原子时，通式（Ⅰ）中X即为硫原子、亚磺酰基或磺酰基，它们主要是可通过控制氧化剂的量及控制反应温度进行制备。

通式（Ⅱ）中的一些化合物在日本专利Kokai No. 60-243088中已为公众所知，并且另外的一些化合物可根据已知的方法容易地进行制备，通式（Ⅱ）的一些化合物是制备方法的中间体。



(II)

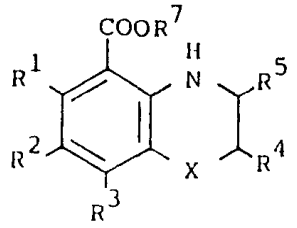
这里的R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和X与上述的意思相同。



(III)

这里的R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和X与上述含义相同。

(2) 通式（Ⅰ）的化合物R^6表示有1至3个碳原子的低级烷基或者苄基时，就是为通式（Ⅳ）所代表的化合物，它通过用低级的烷基卤或苄基卤处理从通式（Ⅲ）中制得。典型例为，在诸如碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钾的适当碱存在下，在诸如二甲基甲酰胺、二甲亚砜、丙酮或二恶烷的适当溶剂中，通式（Ⅲ）的化合物用诸如甲基碘化物、乙基碘化物或苄基溴化物的低级烷基卤或苄基卤在室温搅拌或加热搅拌下处理，可制备出通式（Ⅳ）化合物。



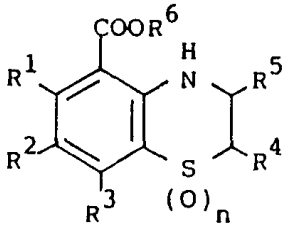
(Ⅳ)

这里的R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和X具有上面描述的同样的表示，R^7表示一种低级烷基或苄基。

(3) 通式（Ⅲ）化合物也通过通式（Ⅳ）的化合物水解或还原进行制备，典型例为，当R^7表示一个低级烷基时，在诸如甲醇或乙醇的合适溶剂中，室温搅拌或加热搅拌下，用诸如氢氧化钠或氢氧化钾的合适碱溶液水解通式（Ⅳ）的化合物，从而制得通式（Ⅲ）的化合物。当R^7表示一个苄基时，在诸如二甲基甲酰胺氢气氛下的适当溶液中，诸如10% 钯碳的适当催化剂存在下，它们可通过通式（Ⅳ）化合物还原制得。

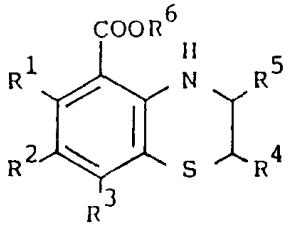
(4) 通式（Ⅰ）中的X表示硫原子的化合物，即是通式（Ⅵ）所代表的化合物，可通过通式（Ⅰ）中X表示亚磺酰基或者磺酰基即通式（Ⅴ）所代表的化合物还原制得。典型例为，根据情况用诸如氯化亚锡、三氯化钛或四碘代亚磷酸、 处情况可用硼氢化钠或氢化锂铝

的相适应还原剂在诸如甲醇、水或二氯甲烷的相适应溶剂在室温或加热条件下搅拌进行通式（Ⅴ）代表的化合物还原反应，从而制得通式（Ⅵ）化合物。



(V)

这里R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6与上面描述及1 或2 所表示的有相同意义。

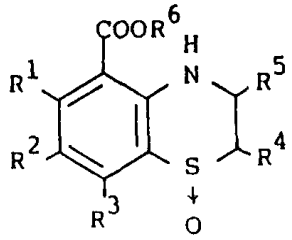


(VI)

这里R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及R^6与上面的描述有相同意义。

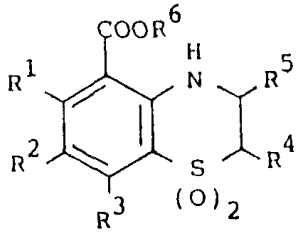
(5) 通式（Ⅴ）化合物可通过通式（Ⅵ）化合物氧化而得。代表性地说，在诸如二氯甲烷或乙醇的适宜溶剂中，用诸如间- 氯过苯甲酸、过氧化氢的温和氧化剂等当量或过量地在室温或加热下搅拌条件下氧化通式（Ⅵ）化合物，制得通式（Ⅴ）化合物。

(6) 通式（Ⅰ）中X表示磺酰基化合物即通式（Ⅷ）的化合物可用通式（Ⅰ）中X表示亚磺酰基即通式（Ⅶ）化合物制得。典型例为，在诸如二氯甲烷或乙醇相适应的溶剂中，用等当量或过量的诸如间-氯过苯甲酸或过氧化氢的温和氧化剂在室温搅拌或加热搅拌下对通式（Ⅶ）化合物进行氧化，制得通式（Ⅷ）化合物。



(VII)

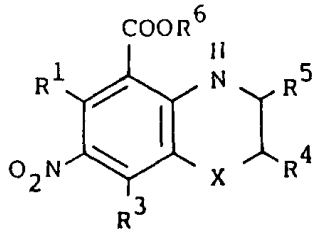
这里 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及 R^6与上述描述中的表示相同。



(VIII)

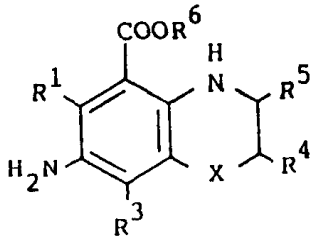
这里 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和 R^6有与上述描述中有相同意义。

(7) 通式（I）中 R^2表示一个氨基的化合物即为通式（Ⅸ）化合物，它可用通式（I）中 R^2表示一个硝基的即通式（X）化合物还原制得。具有典型性地，在适当的诸如氢气氛下的二甲基甲酰胺溶剂中，在诸如10% 钯碳适宜的催化剂存在下，通式（Ⅸ）化合物被还原制得通式（X）化合物。



(IX)

这里 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和 R^6与上述描述中有着相同的意义。



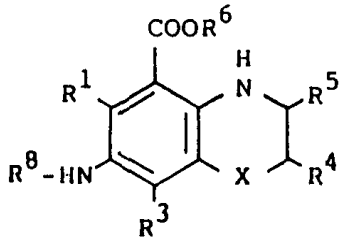
(X)

这里 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和 R^6与上述描述有着相同的意义。

(8) 通式（Ⅰ）中 R^2表示具有1 至3 个碳原子的低级烷酰氨基、苯甲酰氨基可被取代，1-3 个碳原子的低级烷磺酰氨基，或可取代的苯磺酰氨基即是通式（ⅩⅡ）化合物通过通式（Ⅰ）中 R^2表示氨基的通式（Ⅹ）化合物反应制得，典型性地，在如二甲基甲酰氨或二噁烷的合适溶剂中，存在诸如三乙胺或吡啶的适当碱，通式（Ⅹ）化合物在室温下搅拌反应制得通式（ⅩⅡ）化合物。

$$R^8\text{-}Y$$

这里 R^8表示有1 至3 个碳原子的低级烷氧基、可取代的苄甲酰基、有1 至3 个碳原子的低级的烷基磺酰基或可被取代的苯基磺酰基。Y表示一个卤素原子。

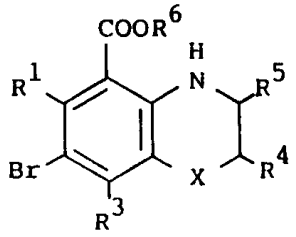


(XII)

这里 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^8和 X上述的意义相同。

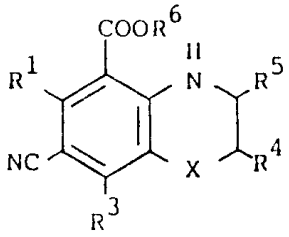
(9) 通式（Ⅰ）中 R^2表示氰基的化合物即是通式（ⅩⅣ）化合物

可通过通式（Ⅰ）中R^2表示溴原子的通式（ⅩⅢ）化合物用氰化剂反应制得。典型例为，在诸如二甲基甲酰胺、吡啶或N-甲基吡咯烷酮的适当溶剂中加入诸如氰化亚铜、氰化钾或氰化钠的氰化剂在加热搅拌下与通式（ⅩⅢ）的化合物反应制得通式（ⅩⅣ）化合物。



(XIII)

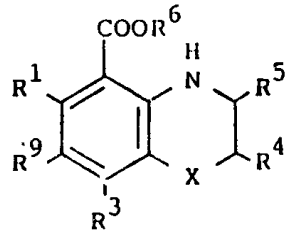
这里R^1、R^3、R^4、R^5、R^6及X与上述的意义相同。



(XIV)

这里R^1、R^3、R^4、R^5、R^6和X与上述的意义相同。

(10)通式（Ⅰ）中R^2表示氨基甲酰基或羧基的化合物即是通式（ⅩⅤ）化合物可通过通式（ⅩⅣ）化合物水解制得。典型例为，在乙醇或甲醇等适当溶剂中加入适当的碱例如氢氧化钠或氢氧化钾。通式（ⅩⅣ）化合物可经水解而制得通式（ⅩⅤ）化合物。

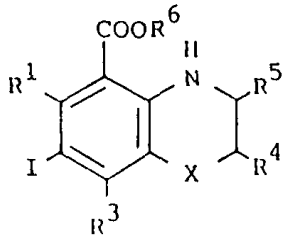


(XV)

这里R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R和X有着与上述相同的含义，R^9表示氨

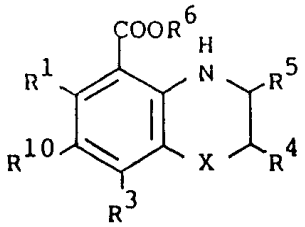
基甲酰基或羧基。

(11)通式（Ⅰ）的R^2表示可被取代的苯乙炔基或可被取代的乙炔基化合物即是通式（XⅦ）化合物，它可通过通式（Ⅰ）中R^2表示碘原子的通式（XⅥ）的化合物与可被取代的苯乙炔基或可被取代的乙炔反应而制得。典型例为，在诸如二甲基甲酰胺、四氢呋喃的适当溶剂中再和三乙胺及碘化亚铜在一起，在双一三苯膦双醋酸钯或双- 三苯膦二氯化钯等存在时，通式（XⅥ）化合物与可被取代的苯乙炔或者可被取代的乙炔在加热搅拌下反应制得通式（XⅦ）的化合物。



(XVI)

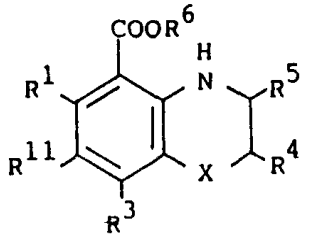
这里R^1、R^3、R^4、R^5、R^6和X与上述基团含义相同。



(XVII)

这里R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、 及X与上述的含义相同。R^{10} 表示可被取代的苯乙炔基或可被取代的乙炔基。

(12)通式（Ⅰ）中R^2表示乙酰基或苄甲酰甲基的化合物即为通式（XⅧ）化合物，它可通过将通式（XⅦ）水解制得。典型例为，在适当溶剂中例如稀释的丙酮中，有诸如浓硫酸或硫酸亚汞的适量存在下，通式（XⅦ）化合物水解制得通式（XⅧ）化合物。



(XVIII)

这里R^1、R^3、R^4、R^5、R^6和X与上述的含义相同，R^{11}表示乙酰基或可被取代的苄甲酰甲基。

此外，用酸或碱处理后通式（Ⅰ）的化合物可转化为与其相应的盐。所用的酸可为诸如盐酸、硫酸或磷酸等无机酸或者为诸如甲磺酸、乳酸、醋酸、枸橼的酸或酒石酸等有机酸。所用的碱可为碱金属，如钠或钾。

下面，本发明将在实例基碳上加以阐述，但是本发明不仅限于这些实例。

对照实施例1

5,6-二氢-4H- 吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1,2- 二酮

将1,2,3,4-四氢喹啉(18.5 克）在无水ＴＨＦ(150ml）的溶液滴加到正在回流的草酰氯(22ml)的无水四氢呋喃（ ＴＨＦ100 ml）混合物中。加完后将混合物回流3.5 小时，然后冷至室温并减压浓缩。残留物溶于二硫化碳(800ml）中并加热至回流。在超过5 个小时期间内在搅拌条件下向回流混合物中分批添加三氯化铝(35 克）。反应混合物另外再回流3 小时并使在室温下静置过夜。倾出溶剂后，残留物用冰浴冷却并用水(150ml）处理。混合物用氯仿提取并用水洗涤，用无水硫酸钠干燥。氯仿蒸去后得到标题化合物，此化合物用乙醇重结晶得到21克(80%）暗红色的针状结晶，熔点198 —200 ℃。

对照实施例2

8-硝基-5,6- 二氢-4H- 吡咯并[3,2,1- ij] 喹啉-1,2- 二酮

在0 ℃下，于搅拌发烟硝酸中，分批向内添加5,6-二氢-4H- 吡咯并[3,2,1- ij] 喹啉-1,2- 二酮(5克) 。反应液再搅拌一小时，倒入冰水中，过滤收集生成的沉淀。此沉淀用水洗涤并干燥得标题化合物的产品。该化合物用乙醇- 已烷重结晶，得到3.8 克(61%) 的黄色针状物质，熔点198 ～199 ℃。

对照实施例3

8-硝基-2,3- 二氢吡咯并[1,2,3-de]-1,4- 苯并噁嗪-5,6- 二酮

在搅拌的2,3-二氢吡咯并[1,2,3-de]-1,4- 苯并噁嗪-5,6- 二酮(33.1 克) 的乙酸- 乙酸酐(1∶1)200ml 的溶液，在冰冷却下向内滴加发烟硝酸(9.4ml),相同温度(0℃) 下，混合物搅拌0.5 小时，然后在室温搅拌一小时。反应混合物倒入冰水中(500ml) 并经过滤收集产生的沉淀物。并用水洗涤沉淀物，干燥后得到26.9克(65.5%) 的标题化合物。滤液用氯仿提取，依次用水、饱和碳酸氢钠、水和饱和氯化钠水溶液洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。蒸去氯仿后又得到了2.9 克标题化合物。该化合物用乙腈重结晶得到黄色针状结晶。熔点230 — 232 ℃。

对照实施例4

3-苯基-2,3- 二氢吡咯并[1,2,3-de]-1,4- 苯并噁嗪-5,6- 二酮

(a)3,4- 二氢-3- 苯基-2H-1,4- 苯并噁嗪羰甲基- 氯化吡啶鎓盐

溶于无水苯(250ml) 的氯乙酰氯(8.36 克) 滴加至正在搅拌的冷至0 ℃的3,4-二氢-3- 苯基-2H-1,4- 苯并噁嗪(15.6 克) 溶于内含吡啶(5.85 克) 的无水苯溶液(250ml) 中，然后在室温下搅拌3 小时。反应混合物用水(300ml) 处理以溶解沉淀下来的盐，用苯提取并依次用水和饱和氯化钠溶液洗涤，再用无水硫酸钠干燥。蒸去苯得到21.3克(定量) 的1-氯- 乙酰基-3,4- 二氢-3- 苯基-2H-1,4- 苯并

噁嗪。此化合物用乙醇重结晶得到无色针状结晶，熔点131 —132 ℃。

将上述的氯乙酰基衍生物和吡啶(150ml) 的混合物回流10分钟，然后冷至室温，与苯一起研磨。倾去溶液后，残留物用丙酮处理，并通过过滤收集产生的沉淀，用丙酮洗涤，干燥得到21.7克的标题化合物(70 ℃) 。

(b)3,4- 二氢-1-[2-(对- 二甲氨基苯基) 亚氨基乙酰基]-3-苯基-2H-1,4- 苯并噁嗪N'-氧化物

将对一亚硝基- N,*N*- 二甲基苯胺(4.8克) 溶于二甲基甲酰胺(DMF,50ml)的溶液加至上述氯化吡啶鎓盐(11.9 克) 的水溶液(50ml)中。混合物冷至0 ℃，在激烈搅拌下向内滴加2 N氢氧化钠溶液(16ml)，室温下继续搅拌2 小时。然后在激烈搅拌时向内滴加水(300ml) 以形成沉淀，经过滤收集沉淀，用水洗涤并干燥，得到5.5克(42,8%) 的黄绿色粉末的标题化合物用乙腈重结晶，熔点180 —183 ℃。

(c)3- 苯基-2,3- 二氢吡咯并[1,2,3-de]-1,4- 苯并噁嗪-5,6二酮

将上述产物(5.5克) 分批加至冰浴中不停搅拌的浓盐酸(40 ml) 中。混合物搅拌一小时。使静置过夜，然后倒入水中(40 ml) 。经过滤收集红色沉淀，用水洗涤并干燥，得到3.5 克(96.3%) 的标题化合物。化合物用异丙醇重结晶得到暗红色针状物质，熔点169 —171 ℃。

对照实施例5

2-苯基-2,3- 二氢吡咯并[1,2,3-de]-1,4- 苯并噁嗪-5,6- 二酮重新用对照例4 中所述的操作方法以3,4-二氢-2- 苯基-2H-1,4- 苯苯并恶嗪为起始材料。获得的标题化合物的总收率为58.3% 。

对照例6 —10

采用对照例1 至4 中所描述的操作方法，对照例6 —10所描述的化合物列于表1 。

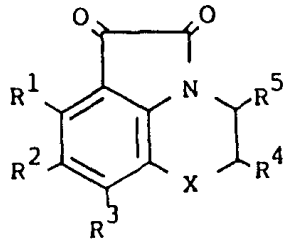


表 1

对照例	X	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	得率(%)	熔点 (℃)*
6	CH_2	H	NO_2	H	H	CH_3	91.5	158-160 (A)
7	CH_2	H	H	H	H	Ph	78.3	129-130 (B)
8	O	Cl	H	H	H	H	66.5	232 (B)
9	O	H	NO_2	Cl	H	H	86.5	259-260 (B)
10	S	H	H	Cl	H	H	77.5	217-219 (B)

*:重结晶. 溶剂，A：乙醇， B：乙腈

对照实施例11

8-溴代-5,6- 二氢-4H- 吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1,2- 二酮

5,6-二氢-4H- 吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1,2- 二酮(10 克) 和N- 溴丁二酰亚胺(10 克) 的DMF溶液(60 ml) 的混合物在70℃搅拌5 小时。冷却后向混合物内加入乙酸乙酯(500ml),依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。蒸去乙酸乙酯可得标题化合物，该化合物用乙醇重结晶，得到14克(98.4%) 的暗红色针状物质。

对照实施例12

5,6-二氢-8- 碘代-4H- 吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1,2- 二酮

5,6-二氢-4H- 吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1,2- 二酮(5克) 和在酯

酸30ml中的一氯化碘(5克) 的混合物回流5 小时。冷却后，混合物倒入冰水中并用氯仿萃取。萃取物依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液及饱和氯化钠水溶液洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。蒸去氯仿可得标题化化合物，该化合物用乙醇重结晶得到6.2 克(73.8%) 的暗红色粉末。

对照实施例13

8-溴代-2,3二氢吡咯并[1,2,3-de]-1,4- 苯并噻嗪5,6 二酮

在2,3 二氢吡咯并[1,2,3-de]-1,4苯并噻嗪二酮5g的40ml醋酸的溶液中滴加入在醋酸10ml中的溴(0.5ml) 。将混合物在室温下搅拌5小时后倒入200 ml冰水中，所得沉淀用过滤收集用水洗涤，干燥得标题化合物2.10克，(73.9%) 该化合物在乙腈中重结晶得到暗红色针状结晶，熔点196 ℃。

实施例1

7-氯代-3,4- 二氢-2H-1,4- 苯并噁嗪-5- 羧酸

向搅拌的8-氯代-2,3- 二氢吡咯并[1,2,3-de]-1,4- 苯并噁嗪-5,6- 二酮(4.47 克) 的水悬浮液(50 ml) 中加入2 N氢氧化钠溶液(30 ml),混合物搅拌成溶液，加入30% 过氧化氢溶液(20 ml) 并搅拌1 小时，过滤除去不溶物质再用浓盐酸酸化。经过滤收集黄色沉淀，用水洗涤并干燥，得到3.44克(80.5%) 标题化合物。此化合物用苯(75 ml) 重结晶，得到浅黄色的棱晶，熔点209 —210 ℃。

$C_9H_8ClNO_3$的分析组成，计算值(测定值)：C,50.60(50.73)；H，3.77(3.73)；N,5.11(5.10)

实施例2

7-溴代3,4-二氢-2H,1,4- 苯并噻嗪5-羧酸

将8-溴代2-3 二氢吡咯并[1,2,3- de]-1,4 苯并噻嗪5,6 二酮(4.69g) 在50(ml) 水中的悬浮液中加入 2N氢氧化钠溶液30ml并使之溶解。并在15℃下向该溶液中加入30% 过氧化氢溶液 4ml，搅拌30

分钟后在混合物加入浓盐酸使到达微酸性。生成的结晶用过滤收集，用水洗涤并干燥得标题化合物(4.1克,92.3%),从乙醇中重结晶得到浅黄色针状结晶，熔点205 —206 ℃(分解) 。

$C_9H_8BrNO_2S$的组份分析，计算值(测定值): C，39.43 (39.31), H，2.94(2.87)；N，5.11(5.10) 。

实施例3

7-溴代-3,4- 二氢-2H-1,4- 苯并噻嗪-5羧酸-1,1- 二氧化物

向8-溴代-2,3- 二氢吡咯并[1,2,3-de]-1,4- 苯并四嗪-5,6- 二酮(6克) 的水混悬液(50 ml) 中加入 2N氢氧化钠溶液(30 ml),使混合物溶解。向此溶液中加入35% 过氧化氢溶液(20 ml),在不需冷却下混合物搅拌一小时。加入浓盐酸使混合物带微酸性。经过滤收集所产生的沉淀，用水洗涤，干燥得到标题化合物(5.80 克,90.3%),它经乙醇重结晶得到无色晶体，熔点250 —251 ℃(分解)

$C_9H_8BrNO_4S$组成分析，计算值(测定值): C，35.31(35.21)；H,2.63(2.62)；N,4.58(4.71) 。

实施例4

7-溴代-3,4- 二氢-2H-1,4- 苯并噻嗪-5- 羧酸-1- 氧化物。

向7-溴代-3,4- 二氢-2H-1,4- 苯并噻嗪-5- 羧酸(500mg) 的甲醇溶液(80 ml) 中加入0.05M偏高碘酸钠溶液(40 ml) 。混合物室温下搅拌5 小时，然后用水(500ml) 稀释并浓缩至晶体分离出来。收集并干燥晶体，得到标题合物(300mg，57.5%)，用乙醇重结晶可得到淡黄色的晶体，熔点254 —255 ℃(分解)

$C_9H_8BrNO_3S$的组分分析，计算值(测定值): C，37.26 (37.29)；H,2,78(2.66)；N,4.83(4.82) 。

例5 —30

用例1 —4 所描述的操作方法，例5 —30所描述的化合物列于表2 —3 。

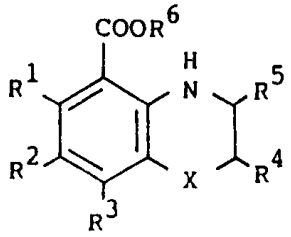


表 2

实施例	X	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	得率(%)	熔点 (℃)*	组分分析 (%) C	H	计算值 测定值 N
5	O	H	F	Cl	H	H	H	86.5	213-234 (A)	46.67	3.05	6.05
										46.73	3.04	6.10
6	O	H	CH_3	H	H	H	H	33.3	197-197.5(A)	62.16	5.74	7.25
										62.18	5.68	7.17
7	O	H	H	H	H	H	H	81.5	185.5-186(B)	60.33	5.06	7.82
										60.36	5.01	7.80
8	O	H	H	Cl	H	H	H	84.8	225-226 (A)	50.60	3.77	6.56
										50.52	3.68	6.53
9	O	H	Br	Cl	H	H	H	49.1	233-235 (A)	36.95	2.41	4.79
										37.40	2.41	5.05
10	O	Cl	H	H	H	H	H	60.0	156 (A)	50.60	3.77	6.56
										50.53	3.71	6.56
11	SO	H	H	Cl	H	H	H	76.0	257 (A)	44.00	3.28	5.70
										44.05	3.18	5.67
12	O	H	NO_2	H	H	H	H	73.0	270 (dec)(A)	48.22	3.60	12.50
										48.30	3.57	12.56
13	O	H	H	H	H	Ph	H	74.1	196-197 (A)	70.58	5.13	5.49
										70.41	5.11	5.46
14	O	H	F	H	H	H	H	29.2	178 (A)	54.83	4.09	7.10
										54.58	3.99	7.00
15	O	H	NO_2	Cl	H	H	H	98.6	295 (C)	41.80	2.73	10.83
										41.71	2.74	10.81

*:重结晶. 溶剂, A: 乙醇, B: 苯, C: 乙腈

表 3

实例	X	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	产率(%)	熔点 (℃)*	分析组分 (%) 计算值 / 测定值 C	H	N
16	O	H	OMe	H	H	H	H	61.7	164 (A)	57.41	5.30	6.70
										57.29	5.27	6.65
17	O	H	H	H	Ph	H	H	36.6	215 (A)	70.58	5.13	5.49
										70.59	5.10	5.51
18	CH_2	H	NO_2	H	H	H	H	80	256-258 (A)	54.05	4.54	12.61
										54.11	4.55	12.70
19	CH_2	H	Cl	H	H	H	H	61.4	213-215 (A)	56.74	4.76	6.62
										56.74	4.71	6.60
20	CH_2	H	Br	H	H	H	H	71.6	200-201 (A)	46.90	3.94	5.47
										46.90	3.87	5.42
21	CH_2	H	I	H	H	H	H	47.3	181-182 (A)	39.63	3.33	4.62
										39.74	3.29	4.61
22	CH_2	H	Cl	H	H	CH_3	H	44.8	240-241 (A)	58.54	5.36	6.21
										58.69	5.31	6.22
23	CH_2	H	H	H	H	H	H	58	165-167 (A)	67.78	6.26	7.91
										67.39	6.25	7.81
24	CH_2	H	NO_2	H	H	CH_3	H	41.7	269-272 (A)	55.93	5.12	11.86
										55.57	5.10	11.81
25	CH_2	H	H	H	H	Ph	H	92.6	190 (A)	75.87	5.97	5.54
										75.52	5.93	5.43
26	S	H	H	H	H	H	H	67.1	187 (A)	55.37	4.64	7.17
										55.13	4.55	7.19
27	SO_2	H	H	H	H	H	H	92.6	274 (A)	47.57	3.99	6.16
										47.50	3.92	6.13
28	S	H	Cl	H	H	H	H	65.2	215 (A)	47.06	3.51	6.10
										47.11	3.58	6.12
29	SO_2	H	Cl	H	H	H	H	56.2	287 (A)	41.31	3.08	5.15
										41.38	3.07	5.39

*:重结晶. 溶剂, A: 乙醇, B: 苯, C: 乙腈

表 4

实例	X	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	得率(%)	熔点 (℃)*	组分分析 (%) 计算值 / 测定值 C	H	N
30	CH_2	H	NO_2	H	H	Ph	H	72.4	253-255 (A)	64.42	4.73	9.39
										64.65	4.78	9.28

*:重结晶. 溶剂, A: 乙醇, B: 苯, C: 乙腈

实施例31

将6-氨基-1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸(4.5克) 的DMF(200ml) 溶液在10% 钯碳(1克) 存在时保持加氢反应5 小时。过滤除去催化剂, 蒸去溶剂, 得到标量化合物(3.72 克,96.8%) 。此化合物用DMF-乙醇重结晶, 得到褐色结晶, 熔点207 —208 ℃。

$C_{10}H_{12}N_2O_2$的组分分析, 计点值(测定值): C,62.49(62.07); H,6.29(6.33); N,14.52(14.45) 。

实施例32

6-对- 甲苯磺酰氨基-1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸

(a)6- 氨基-1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸甲酯

在6-硝基-1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸(9.5克) 的DMF(200ml) 溶液中加入碘化甲烷(6.6ml) 和碳酸钾(17.83克) 。混合物室温下搅拌一小时。除去不溶物质后蒸去溶剂。所得的残留物溶于乙酸乙酯中(500ml),依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸干燥。蒸出溶剂, 得到9.72克(96.4%) 的酯化合物。该化合物用例31的操作方法进行处理, 得到褐色结晶的标题化合物(92%) 。

(b)6- 对- 甲基苯磺酰氨基-1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酚

在6-氨基-1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸甲酯(4,12 克) 二恶烷溶液(200ml) 中加入三乙胺(1.7ml) 和对- 苯甲磺酰氯(4.75 克),混合物室温搅拌2 小时。加入水(500ml) 并用乙酸乙酯提取(600ml×2),用饱和氯化钠洗涤乙酸乙酯层并用无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂后,所得的残留物用硅胶柱层析纯化,并用乙酸乙酯- 正已烷(1∶2)洗脱,可得到6.47克(89.9%) 的黄色晶体。

此化合物(6.47 克) 在乙醇(200ml) 和1 N氢氧化钠溶液(54ml) 中回流3 小时。冷却后加入水(300ml),然后加入浓盐酸使其酸化。所得的结晶经由过滤收集,用水洗涤,干燥得5.79克(93.0%) 的标题化合物,用乙醇重结晶得到白色晶体,熔点251 ℃。

$C_{17}H_{18}N_2O_4S$组分分析,计点值(测定值): C,58.94(58.92); H,5.24(5.16); N,8.09(8.04)

实施例33

6-甲基磺酰氨基-1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸

按与实施例32所述的相同操作方法,采用除对- 甲苯磺酰氯之外的甲基磺酰氯,由6-氨基-1,2,3,4- 四氢化喹啉-8- 羧酸甲酯制备标题化合物(收率为79.9%)。本化合物再自乙醇中重结晶,获得黄色晶体,熔点:244℃。

$C_{11}H_{14}N_2O_4S$组分分析(%), 计算值(测定值): C,48.88(48.88); H,5.22(5.29); N,10.36(10.28) 。

实施例34

6-乙酰氨基-1,2,3,4- 四氢化喹啉-8- 羧酸

把 1N氢氧化钠水溶液(60 毫升) 和乙酰氯(2.5毫升) 加入到在二噁烷(60 毫升) 中有6-氨基-1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸(4.80 克) 的溶液中,在室温下使该混合物搅拌8 小时。盐析之后,用乙酸乙酯提取,依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥。蒸去

溶剂之后，所得的残留物用以二氯甲烷- 乙醇(9∶1)作为洗脱剂的硅胶柱色谱法纯化，获得标题化合物0.98克(16.8%)。本化合物再自乙醇中重结晶，获得黄色晶体，熔点:258—259 ℃。

$C_{12}H_{14}N_2O_3$组分分析(%),计算值(测定值): C,61.53(61.38); H，6.02 (6.02); N,11.96(11.92)。

实施例35

3,4-二氢-7- 对甲苯磺酰氨基-2H-1,4- 苯并恶嗪-5- 羧酸

按与实施例31和32(b) 中所述相同的操作方法，由3,4-二氢-7-硝基-2H-1,4- 苯并恶嗪-5- 羧酸制备标题化合物。自乙醇中使本化合物重结晶，获得无色晶体，熔点: 213 —215 ℃。

分析值(%) $C_{15}H_{16}N_2O_5S$，计算值(测定值): C,55.16 (54.87); NH,4.63(4.88); N,8.04(7.75)。

实施例36

7-乙酰氨基-3,4- 二氢-2H-1,4- 苯并恶嗪-5- 羧酸

按与实施例31和34所述的相同操作方法，由3,4 - 二氢-7- 硝基-2H-1,4- 苯并恶嗪-5- 羧酸制备标题化合物。本化合物再由乙醇重结晶，获得黄色晶体，熔点: 253 ℃。

分析(%) $C_{11}H_{12}N_2O_4S$，计算值 (测定值): C,55.93(55.86); H,5,12(5,06); N,11.86(11.84)。

实施例37

6-氰基-1,2,3,4- 四氢化喹啉-8- 羧酸

(a)6- 氰基-1,2,3,4- 四氢化喹啉-8- 羧酸苄酯

把苄基溴(2.5毫升) 和碳酸钾(7.88 克) 加入到在DMF(80 毫升) 中有6-溴代-1,2,3,4- 四氢化喹啉-8- 羧酸(4.91 克) 的溶液中。反应混合物在室温下搅拌1 小时，然后滤去不溶物质。把乙酸乙酯-正己烷(1∶1,400 毫升) 加入到该滤液中，依次用水和饱和的氯化钠

水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥。使溶剂蒸发，获得标题化合物(6.7克，定量)。

将上面的酯(6.71 克) 溶于DMF(20 毫升) 中，把氯化亚铜(2.27 克) 加入到该溶液中。使反应混合物回流加热20小时。把反应混合物倒入在浓盐酸(2毫升) 一水(100毫升) 中的三氯化铁六水合物(8克) 的溶液中，然后在60℃下搅拌0.5 小时。用乙酸乙酯- 苯(1：1)提取，有机层依次用水、6 N盐酸、水、10% 氢氧化钠水溶液、水、饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥以及蒸发。残留物用以乙酸乙酯- 正己烷(1：3)为洗脱剂的硅胶柱色谱法纯化，获得标题化合物(4.31 克，77.6%)。

(b)6- 氯基-1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸

以与实施例31的相似方法，使上面的酯反应，获得标题化合物(89.2%)。该化合物自乙醇重结晶，获得黄色针状晶体，熔点:238℃

$C_{11}H_{10}N_2O_2$，组分分析(%) 计算值 (测定值)：C，65.34(65.17)；H，4.98(4.96)；N，13.85(13.68)。

实施例38

6-氨基甲酰基-1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸

把35% 过氧化氢溶液(3毫升) 和6 N氢氧化钠溶液(0.33 毫升) 加入到在乙醇(20 毫升) 中有6-氯基-1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸苄酯(2.5克) 的溶液中。反应混合折在40-45 ℃下搅拌7 小时。过滤收集所得的沉淀物，用乙醇洗涤，获得6-氨基甲酰基-1,2,3,4- 四氢化喹啉-8- 羧酸苄酯(1.10 克，41.7%)。

以与实施例31相同的方法，把该酯转变为标题化合物。该化合物自DMF- 乙醇中重结晶，获得淡黄色晶体，熔点:268-269℃。

$C_{11}H_{12}N_2O_3$，组分分析(%) 计算值 (测定值)：C，59.99(59.56)；H，5.49(5.47)；N，12.72(12.54)。

实施例39

1,2,3,4- 四氢喹啉-6,8- 二羧酸

把1 N氢氧化钠溶液(30 毫升) 加入到在乙醇(20 毫升) 中有6-氰基-1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸苄酯(2.0克) 的溶液中，再使混合物回热加热10小时。用浓盐酸使反应混合物酸化。所得沉淀物经过滤收集，并用水洗涤干燥，获得标题化合物(1.47 克,98%) 。该化合物再自DMF- 乙醇中再结晶，获得黄色晶体，熔点:298—299 ℃

$C_{11}H_{11}NO_4$,组分分析(%) 计算值(测定值): C,59.73 (59.49)；H，5.01(4.94)； N，6.33(6.29)。

实施例40

7-氰基-3,4- 二氢-2H-1,4- 苯并噻嗪-5- 羧酸

以与实施例37相同的操作方法，由7-溴代-3,4- 二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-5- 羧酸制备标题化合物。该化合物再从乙醇中再结晶，获得黄色针状晶体，熔点:241—242 ℃。

分析(%) $C_{10}H_8N_2O_2S$,计算值 (测定值): C,54.53 (54.47) H,3.66(3.70)； N,12.72(12.53) 。

实施例41

3,4- 二氢-2H-1,4- 苯并噻嗪-5,7- 二羧酸

以与实施例39相同的操作方法，由7-氰基-3,4- 二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-5- 羧酸苄酯制备标题化合物(72.2%收集) 。该化合物再自DMF- 乙醇中重结晶，获得黄色晶体，熔点> 300 ℃。

分析(%): $C_{10}H_9NO_4S$，计算值 (测定值): C,50.20 (50.13) H，3.79(3.85)； N,5.85(5.87) 。

实施例42

3,4- 二氢-2H-1,4- 苯并噻嗪-5,7- 二羧酸-1- 氧化物

以与实施例4 相同的操作方法，由7-氰基-3,4- 二氢-2H-1,4-

苯并噻嗪-5- 羧酸苄酯制备7-氰基-3,4- 二氢-2H-1,4- 苯并噻嗪-5- 羧酸苄酯-1- 氧化物。以与实施例41相同的操作方法，由上面的酯制备标题化合物。该化合物再由DMF- 乙醇中重结晶，获得无色针晶，熔点> 300 ℃。

分析(%) $C_{10}H_9NO_5S$，计算值（测定值）：C，47.06（46.84）；H，3.55(3.58)；N，5.49(5.58)。

实施例43

6-(2- 苯乙炔基) -1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸

以与实施例32(a) 相同的方法，由6-磺代-1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸制备（定量)6- 碘代-1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸甲酯。把三乙胺(7毫升) 和苯乙炔(780毫克) 加入到在DMF(80 毫升)中有该酯(2克)、双三苯膦二氯化钯(440毫克) 和碘化亚铜(120毫克) 的混合物中。反应混合物在80℃下搅拌10小时，然后蒸发。所得残留物由以乙酸乙酯- 正已烷(1: 7)为洗脱剂的硅胶柱色谱法纯化，获得6-(2- 苯乙炔基)- 1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸甲酯。

把1 N氢氧化钠溶液(10 毫升) 加入到在乙醇(30 毫升) 中有该酯的溶液中。反应混合物回流加热5 小时，然后用浓盐酸酸化。过滤收集所得沉淀物，用水洗涤且干燥，获得标题化合物(510毫克,29.2%)

该化合物再由乙醇中重结晶，获得黄色晶体，熔点:187—188 ℃。

分析(%): $C_{18}H_{15}NO_2$，计算值（测定值）：C，77.96（78 19)；H，5.45(5.50)；N 5.05(5.01)。

实施例44

6-乙酰基-1.2.3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸

以与实施例相似的方法，由6-碘代-1,2,3,4- 四氢喹啉-8- 羧酸制备6-(2- 三甲基硅乙炔基-1,2,3,4- 四氢化喹啉-8- 羧酸甲酯(84.6%)。把氟化四（正丁）铵(8.59 克) 加入到在THF(100升)

中有该化合物(6.52 克) 的溶液中，在室温、氩气气氛中搅拌17小时。加水(200毫升),用乙酸乙酯提取混合物。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥以及在减压下浓缩。所得残留物用以乙酸乙酯- 正已烷(1：4)为洗脱剂的硅胶柱色谱法纯化，获得黄色晶体(3.76 克)。

把浓硫酸(7.7克) 和硫酸汞(3，11克) 加入到在70% 稀释丙酮(75 毫升) 中有该化合物(2.26 克) 的混合物中。然后使混合物回流加热10小时。在混合物用水冷却之后，加水(300毫升),然后用碳酸钠中和，用乙酸乙酯提取。有机层依次用水和饱和的氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥，在减压下浓缩。所得的残留物用以乙酸乙酯- 正已烷(1：7)为洗脱剂的硅胶柱色谱法纯化，获得6-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-8- 羧酸甲酯(2.04 克,83.8%)。

使在乙醇(30 毫升) 有该酯(2.04 克) 的溶液和1 N氢氧化钠水溶液(20 毫升) 的混合物回流加热3.5 小时。在反应混合物中加水(150毫升),然后用浓盐酸使混合物酸化。过滤收集沉淀物，用水洗涤，干燥，获得标题化合物(1.83 克,96%)。该化合物由乙醇中重结晶，获得黄色结晶，熔点:22.9 ℃。

分析(%)： $C_{12}H_{13}NO_3$,计算值 (测定值)： C，65.74 (65.49)； H，5.98(6.00)； N,6.39(6.30)。

实施例45

8-氯代 3,4- 二氢-2H-1,4- 苯并噻嗪-5- 羧酸

使甲醇(20毫升中) 中有8 氯代-3,4- 二氢-2H-1,4- 苯并噻嗪-5- 羧酸-1- 氧化物(2.5克) 和氯化亚锡二水化物(4.51 克) 的混合物回流加热21小时。把乙酸乙酯(200毫升) 加入到反应混合物中，用水洗涤，用无水硫酸钠干燥。在减压下浓缩之后，所得残留物用以二氯烷- 乙醇(9：1)为洗脱洗脱剂的硅胶柱色谱法纯化，获得标题化合

物(450毫克,19.6%)。该化合物由乙醇中重结晶，获得黄色针晶，溶点:220℃。

分析(%): $C_9 H_8 Cl N O_2 S$,计算值(测定值):C，47.06 (47.12)；H,3.51(3.50)；N,6.10(6.09)。

以下实验表明，本发明的一些化合物在体内具有免疫调节和抗炎的性能，还证明在类风湿性关节类（RA）和其他自身免疫疾病中免疫调节和可能用作在RA中减轻疾病的药物。

实验1

对羊红血细胞（SRBC）应答的抗体的增加

用1 $\times 10^7$ SRBC经静脉将小鼠（BALB/ C株，雄性）免疫接种。两天后，用溶血鼠疫测定法以生成鼠疫的细胞（PFC）测定在脾中形成抗SRBC抗体的细胞（A. J. Cunningham and A. Szenberg, Immunology 14，599, 1986)。把本发明的一些化合物悬浮在0.3%羧甲基纤维素（CMD）中，在注射抗原之后，立即口服。

如表5 所示，用当小鼠施用次最适度下的抗原剂量下使小鼠免疫时施用本发明的化合物可大大地增进对SRBC应答的抗体。

表 5

化合物	剂量 (mg/kg)	PFC/ 脾 (Mean±S.E.)
对照组		480±48
实施例1	100	909±72**
实施例19	100	649±23*

*,**: 与对照组差别很大，分别为p<0.010 和0.005 。

实验2

增进伴刀豆球蛋白A引起的免疫抑制

经腹膜注射2 ×10 S R B C使小鼠（B A L B/ C株，雄性）免疫。五天后，切除脾脏且对溶血的 P F C计数。把本发明的化合物悬浮在0.3% C M C中，在抗原注射之前24小时给小鼠口服。在口服化合物之后，立即经静脉施用伴刀豆球蛋白 A （Con A ,50 微克/ 小鼠）。

如表6 所示，施用本发明的化合物大大地增进伴刀豆球蛋白引起的免疫抑制以及观察到抑制基因 T 细胞的诱发。

表 6

化合物	Con A	PFC/ 脾 $(\times10^{-2})$ (Mean±S.E.)	抑制率(%)	增强率(%)
对照组	-	562±18	-	
	+	453±17	19.4	
实施例1	-	466±10	17.1	
(50 mg/kg)	+	126±14*	77.6	300.0
实施例8	-	565±13	-	
(50 mg/kg)	+	209±12	62.8	223.9

*:与 Con A (+) 对照组差别很大，$p<0.001$。

实验3

对路易斯大鼠（Lewis rats ）的辅助关节炎治疗作用

用真皮内注射热杀死的乳酪分支杆菌细胞(0.5毫克/ 鼠）引起辅助关节炎，该细胞悬浮在液状石腊中使注入雄性路易斯鼠 (n=8)的左后脚垫中。在佐剂注射后10—16天期间内，在7 天中每天一次口服在0.3% C M C溶液中悬浮的本发明的化合物。以水浸渍法测定左脚垫的

后垫体积。

如表7 所示，施用本发明的化合物大大地减轻未注射（左）后垫的肿胀，故而，证实了对辅助关节炎有治疗作用。

表 7

化合物	剂量 (mg/kg)	已增加的左脚体积(ml) (Mean±S.E.) 17天	21天	24天	28天
对照组	-	1.53±0.19	1.88±0.16	2.09±0.18	2.08±0.17
实施例1	100	0.85±0.20*	1.17±0.19**	1.24±0.23*	1.28±0.22**
实施例19	20	1.27±0.14*	1.34±0.15*	1.53±0.18*	1.59±0.14*

*,**: 和对照有显著区别相应的p 值为p<0.050 及0.025 。

实验4

对 Sprague Dawley 鼠的辅助关节炎的治疗作用。

以与实验3(除了M .butyricum的导入量为0 .6mg/鼠外）相同的方法，还做了对 Sprague Dawle（SD）鼠（雄性n-8)的辅助关节炎的治疗作用。在佐剂注射后14—20天期间内，在7 天中每天一次口服本发明的化合物。其结果示于表8 。用本发明化合物治疗辅助关节炎，甚至在中断治疗之后也能不断的抑制肿胀。

表 8

化合物	剂量 (mg/kg)	增加的左脚体积(ml) (平均数±标准误差)		
		17天	21天	27天
对照	-	1.62±0.26	1.86±0.30	2.02±0.44
实施例12	50	1.43±0.30	1.61±0.30	1.55±0.51
实施例18	10	1.59±0.40	1.98±0.38	1.25±0.27
	50	1.17±0.18	1.13±0.27	1.08±0.27
实施例20	10	1.54±0.29	1.68±0.26	1.36±0.25
实施例21	50	1.54±0.22	1.71±0.20	1.71±0.38
对照		1.66±0.30	1.81±0.35	1.80±0.32
实施例32	10	1.25±0.21	1.65±0.29	1.60±0.32
实施例39	10	1.02±0.13	1.22±0.36	0.99±0.35

这些结果表明，由一般式(I) 表示的化合物不仅可以用于类风湿病样的关节炎，而且还可用于由于T细胞机能障碍引起的其他的自身免疫疾病。