

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/47

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99100978.9

[43]公开日 2000年12月13日

[11]公开号 CN 1276211A

[22]申请日 1995.5.23 [21]申请号 99100978.9

分案原申请号 95194338.3

[30]优先权

[32]1994.5.27 [33]IT [31]MI94A001099

[32]1995.3.14 [33]IT [31]MI95A000494

[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆股份公司

地址 意大利米兰

[72]发明人 C·发里纳 G·A·M·吉亚丁纳

L·F·拉维格里亚 M·格鲁尼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周慧敏

权利要求书 1 页 说明书 79 页 附图页数 0 页

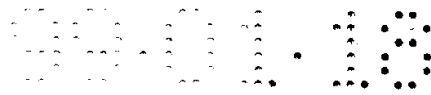
[54]发明名称 非肽类 NK₃-拮抗剂的制药用途

[57]摘要

本发明涉及非肽类 NK₃-拮抗剂在制备用于治疗皮肤病和痒病的药物方面的用途。

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版



权 利 要 求 书

1. 非肽类 NK_3 拮抗剂在制备治疗皮肤病的药物方面的用途。
2. 非肽类 NK_3 拮抗剂在制备治疗痒病的药物方面的用途。

↑

↑

说明书

非肽类 NK₃-拮抗剂的制药用途

本申请是申请号为 95194338.3、申请日为 1995 年 5 月 23 日、发明名称为“用作速激肽 NK₃受体拮抗剂的喹啉衍生物”的发明专利申请的分案申请。

本发明涉及非肽类 NK₃-拮抗剂在制备用于治疗皮肤病和痒病的药物方面的用途

哺乳动物肽神经激肽 B (NKB) 是属于速激肽 (TK) 的肽类, 它也包括 P 物质 (SP) 和神经激肽 A (NKA)。药理学和分子生物学证据已经显示了存在三种 TK 受体亚型 (NK₁, NK₂ 和 NK₃) 以及 NKB 优先与 NK₃ 受体结合, 尽管它也以较低的亲和力识别其它两种受体 (Maggi et al, 1993, J. Auton. Pharmacol., 13, 23 - 93)。

已经知道选择性肽类 NK₃ 受体的拮抗剂 (Drapeau, 1990 Regul. Pept., 31, 125 - 135), 而且肽类受体激动剂的发现提示, NKB 通过激活 NK₃ 受体, 在气管, 皮肤, 脊髓和黑纹状体通道的神经输入调整方面起关键作用 (Myers and Udem, 1993, J. Physiol., 470, 665 - 669; Counture et al., 1993, Regul. Peptides, 46, 426 - 429; Mccarson and Krause, 1994, J. Neurosci., 14 (2), 712 - 720; Arenas et al. 1991, J. Neurosci., 11, 2332 - 8)。

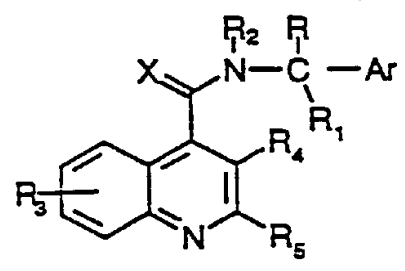
然而, 已知的拮抗剂的类似肽的性质使得它们从代谢观点来看, 似乎很不稳定, 以致于不能用作实用的治疗剂。

我们现在已经发现了一类新的选择性非肽类 NK₃ 受体拮抗剂, 从代谢观点它们比已知的肽类 NK₃ 受体拮抗剂要稳定得多并且在治疗肺疾 (哮喘, 慢性梗阻肺病 - COPD -, 气管高反应性, 咳嗽), 皮肤病和痒病 (例如, 特异性皮炎和皮肤风块及潮红), 神经原性炎和中枢神经系统疾病 (帕金森氏病, 运动性疾病, 焦虑病和精神病) 方面有着潜在的治疗用途。这些疾病在下文中被称为原发性疾病。

本发明中新的 NK₃ 拮抗剂在治疗惊厥病 (例如癫痫), 肾病, 尿失禁, 眼炎, 炎性痛, 摄食障碍 (食物摄入抑制), 变应性鼻炎, 神经变性疾病 (例如阿耳茨海默氏病), 牛皮癣, 杭延顿氏病和抑郁症 (在下文中被称为继发性疾病) 方面也有潜在的治疗用途。

本发明在此提供式 (I) 化合物, 或其溶剂化物或其盐:

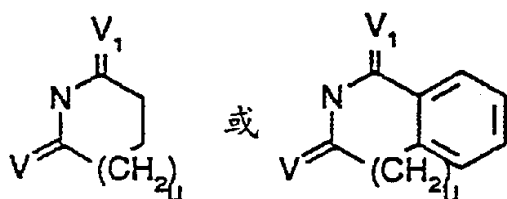
5



其中:

- 10 Ar 是任意取代的苯基、萘基、或 C₅₋₇ 环二烯基，或任意取代的单或稠环杂环基，所述杂环具有芳香性，含有 5 至 12 个环原子并且在该环或每一环中含有至多四个选自 S、O 和 N 的杂原子；
- 15 R 是直链或支链 C₁₋₈ 烷基，C₃₋₇ 环烷基，C₄₋₇ 环烷基烷基，任意取代的苯基或苯基 C₁₋₆ 烷基，包含至多四个选自 O 和 N 的杂原子的任意取代的五元杂芳环，羟基 C₁₋₆ 烷基，氨基 C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷基氨基烷基，双 C₁₋₆ 烷基氨基烷基，C₁₋₆ 酰氨基烷基，C₁₋₆ 烷氧基烷基，C₁₋₆ 烷基羰基，羧基，C₁₋₆ 烷氧羰基，C₁₋₆ 烷氧基羰基 C₁₋₆ 烷基，氨基羰基，C₁₋₆ 烷基氨基羰基，双 C₁₋₆ 烷基氨基羰基，卤代 C₁₋₆ 烷基；或者当环合到 Ar 上时是基团 -(CH₂)_p -，其中 p 为 2 或 3。
- 20 R₁ 和 R₂，可以相同或不同，独立地为氢，C₁₋₆ 直链或支链烷基，或共同形成 -(CH₂)_n - 基团，其中 n 代表 3，4 或 5；或 R₁ 和 R 共同形成 -(CH₂)_q - 基团，其中 q 是 2，3，4 或 5。
- 25 R₃ 和 R₄，可以相同或不同，独立地为氢，C₁₋₆ 直链或支链烷基，C₁₋₆ 链烯基，芳基，C₁₋₆ 烷氧基，羟基，卤素，硝基，氰基，羧基，甲酰胺基 (carboxamido)，磺酰胺基 (sulphonamido)，C₁₋₆ 烷氧羰基，三氟甲基，酰氧基，邻苯二甲酰亚胺基 (phthalimido)，氨基，单和双 C₁₋₆ 烷基氨基，- O(CH₂)_r-NT₂，其中 r 是 2，3 或 4 和 T 是氢或 C₁₋₆ 烷基或它与相邻的氮形成基团

30



5

其中，V 和 V₁ 独立地为氢或氧以及 u 是 0，1 或 2；-O(CH₂)_s-OW₂，其中 s 是 2，3 或 4 和 W 是氢或 C₁₋₆ 烷基；羟烷基，氨基烷基，单或双烷基氨基烷基，酰氨基，烷基磺酰氨基，氨基酰氨基，单或双烷基氨基酰氨基；在喹啉母核上可以存在至多四个 R₃ 取代基；

10

或当环合在作为芳基的 R₅ 上时 R₄ 是 -(CH₂)_t- 基团，其中 t 是 1，2，或 3；

↑

R₅ 是直链或支链 C₁₋₆ 烷基，C₃₋₇ 环烷基，C₄₋₇ 环烷基烷基，任意取代的芳基或任意取代的单或稠环杂环基，所述杂环具有芳香性，包含 5 至 12 个环原子并且在该环或每一环中含有至多四个选自 S、O 和 N 的杂原子；

15

X 是 O，S，或 N-C≡N。

Ar 的实例是任意地被羟基，卤素，C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₆ 烷基取代的苯基。卤素的实例是氯和氟，C₁₋₆ 烷氧基的实例是甲氧基以及 C₁₋₆ 烷基的实例是甲基。

20

Ar 作杂环的实例是噻吩基和吡啶基。

Ar 作 C₅₋₇ 环二烯基的实例是环己二烯基。

R 的实例如下：

C₁₋₈ 烷基：甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，庚基；

25

苯基 C₁₋₆ 烷基：苄基；

羟基 C₁₋₆ 烷基：-CH₂OH，-CH₂CH₂OH，CH(Me)OH；

氨基 C₁₋₆ 烷基：-CH₂NH₂；

双 C₁₋₆ 烷基氨基烷基：-CH₂NMe₂；

C₁₋₆ 烷氧烷基：CH₂OMe；

30

C₁₋₆ 烷基羰基：COMe；

C₁₋₆ 烷氧基羰基：COOMe；

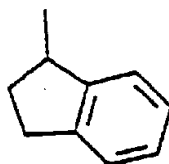
C₁₋₆ 烷氧基羰基 C₁₋₆ 烷基: CH₂COOMe;

C₁₋₆ 烷氨基羰基: CONHMe;

双 C₁₋₆ 烷基氨基羰基: CONHMe₂, CO(1 - 吡咯烷基);

卤素 C₁₋₆ 烷基: 三氟甲基;

5 当环合到 Ar 上时 - (CH₂)_p - :



10 R₁ 和 R₂ 作 C₁₋₆ 烷基的实例是甲基;

R₁ 与 R 共同形成 - (CH₂)_q - 基团的实例是螺环戊烷。

R₃ 和 R₄ 的实例是甲基, 乙基, 正丙基, 正丁基, 甲氧基, 羟基, 氨基, 氯, 氟, 溴, 乙酰氧基, 2 - (二甲基氨基) 乙氧基, 2 - (1 - 邻苯二甲酰基) 乙氧基, 氨基乙氧基, 2 - (1 - 吡咯烷基) 乙氧基,

15 邻苯二甲酰基, 二甲基氨基丙氧基, 二甲基氨基乙酰氨基, 乙酰氨基, 二甲基氨基甲基和苯基。

R₅ 的实例是环己基, 如上面 Ar 所定义的任意取代的苯基, R₅ 作杂环基的实例是呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 噻唑基, 苯并呋喃基和吡啶基。

优选的式 (I) 化合物是这样的化合物, 其中:

20 Ar 是任意被 C₁₋₆ 烷基或卤素取代的苯基; 噻吩基或 C₅₋₇ 环二烯基;

R 是 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷羰基, 羟基 C₁₋₆ 烷基;

R₁ 和 R₂ 均各为氢或 C₁₋₆ 烷基;

R₃ 是氢, 羟基, 卤素, C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷基;

R₄ 是氢, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, 羟基, 氨基, 卤素, 氨烷氧基,

25 单或双烷基氨基烷氧基, 单或双烷基氨基烷基, 邻苯二甲酰基烷氧基, 单或双烷基氨酰氨基和酰氨基;

R₅ 是苯基, 噻吩基, 呋喃基, 吡咯基, 噻唑基。

更优选的式 (I) 化合物是这样的化合物, 其中:

Ar 是苯基, 2 - 氯苯基, 2 - 噻吩基或环己二烯基;

30 R 是甲基, 乙基, 正丙基, - COOMe, - COMe;

R₁ 和 R₂ 均各为氢或甲基;

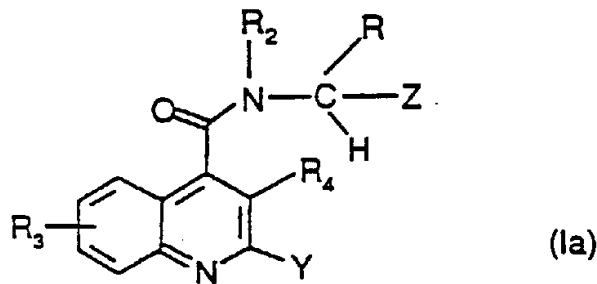
R₃ 为氢, 甲氧基, 或羟基;

R₄ 为氢, 甲基, 乙基, 甲氧基, 羟基, 氨基, 氯, 溴, 二甲基氨基乙氧基, 2 - (1 - 邻苯二甲酰基) 乙氧基, 氨基乙氧基, 2 - (1 - 吡咯烷基) 乙氧基, 二甲基氨基丙氧基, 二甲基氨基乙酰氨基, 乙酰氨基和二甲基氨基甲基;

R₅ 是苯基, 2 - 噻吩基, 2 - 咪唑基, 2 - 吡咯基, 2 - 噻唑基和 3 - 噻吩基;

以及 X 是氧。

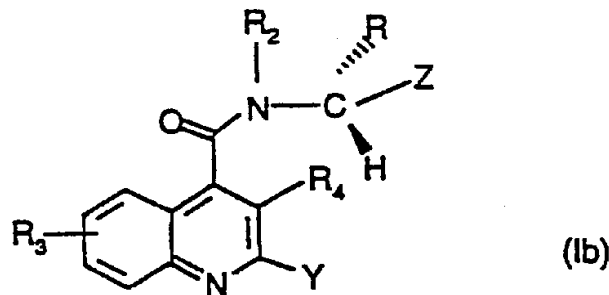
在上述式 (I) 范围内优选的一组化合物是式 (Ia) 化合物:



其中:

R, R₂, R₃ 和 R₄ 同式 (I) 所定义的, 而且 Y 和 Z, 可以相同或不同, 均与式 (I) 所定义的 Ar 相同。

尤为优选的式 (Ia) 化合物是式 (Ib) 的那些, 其中基团 R 是朝下而 H 向上。



式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物优选是可药用或基本上是纯的形式。可药用形式意思是指可药用的纯度水平, 不包括正常的药用添加物,

如稀释剂和载体，以及不包括正常剂量下被认为是毒性的原料。

基本纯的形式通常包含至少 50 % (不包括正常的药用添加剂)，优选为 75 %，较优选 90 %，更优选为 95 % 的式 (I) 化合物或其盐或溶剂化物。

- 5 一个优选的可药用的形式是结晶型，包括药物组合物这种形式。对于其盐和溶剂化物，附加离子和溶剂部分必须也是无毒的。

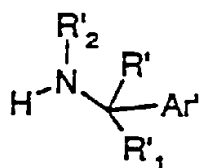
式 (I) 化合物可药用盐的实例包括和常规的药用酸形成的酸加成盐，这些酸例如马来酸，盐酸，氢溴酸，磷酸，醋酸，富马酸，水杨酸，柠檬酸，乳酸，扁桃酸，酒石酸，琥珀酸，苯甲酸，抗坏血酸和甲磺酸。

10 式 (I) 化合物可药用的溶剂化物实例包括水合物。

式 (I) 化合物至少有一个对称中心并且因此可以多于一种立体异构体形式存在。本发明包含所有这种形式及其混合物，包括消旋体。

本发明也提供了式 (I) 化合物制备方法，该方法包括将式 (III) 化合物与式 (II) 化合物或其活性衍生物反应，

15

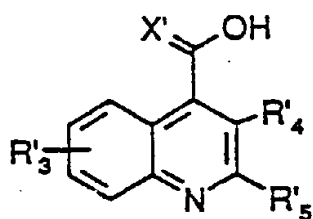


(III)

20

其中，R', R'₁, R'₂ 和 Ar' 为如式 (I) 所定义的 R, R₁, R₂ 和 Ar 或可转变为 R, R₁, R₂ 和 Ar 的基团，

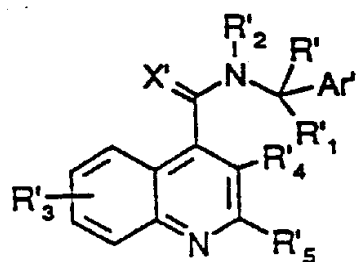
25



(II)

其中，R'₃, R'₄, R'₅ 和 X' 为如式 (I) 所定义的 R₃, R₄, R₅ 和 X 或可转变为 R₃, R₄, R₅ 和 X 的基团，生成式 (Ic) 化合物

30



(Ic)

并且以后任意按下面一个或多个步骤操作:

10 (a) 当 R', R'1 ~ R'5, Ar' 和 X' 不是 R, R1 ~ R5, Ar 和 X 时, 将任何一个 R', R'1 ~ R'5, Ar' 和 X' 转变为 R, R1 ~ R5, Ar 和 X, 得到式 (I) 化合物

(b) 当 R', R'1 ~ R'5, Ar' 和 X' 是 R, R1 ~ R5, Ar 和 X 时, 将任何一个 R, R1 ~ R5, Ar 和 X 转变为另一个 R, R1 ~ R5, Ar 和 X, 得到式 (I) 化合物,

15 (c) 将得到的式 (Ic) 化合物生成盐或溶剂化物。

式 (II) 化合物适宜活性的衍生物是酰基卤 (优选氯化物), 酰基叠氮化物或酸酐。另一个适宜的衍生物是混合酸酐, 它在酸和氯甲酸烷基酯中形成; 再一个适宜的衍生物是活化的酯, 例如氟甲基酯, 苯硫基酯, 对硝基苯酯, 对硝基苯硫基酯, 2, 4, 6 - 三氯苯酯, 五氯苯酯, 五
20 氟苯酯, N - 羟基 - 苯二酰亚氨基酯, N - 羟基吡啶酯, N - 羟基琥珀酰亚胺酯, N - 羟基苯并三唑酯; 或可用碳化二亚胺或 N', N' - 羰基二咪唑来活化羧基。

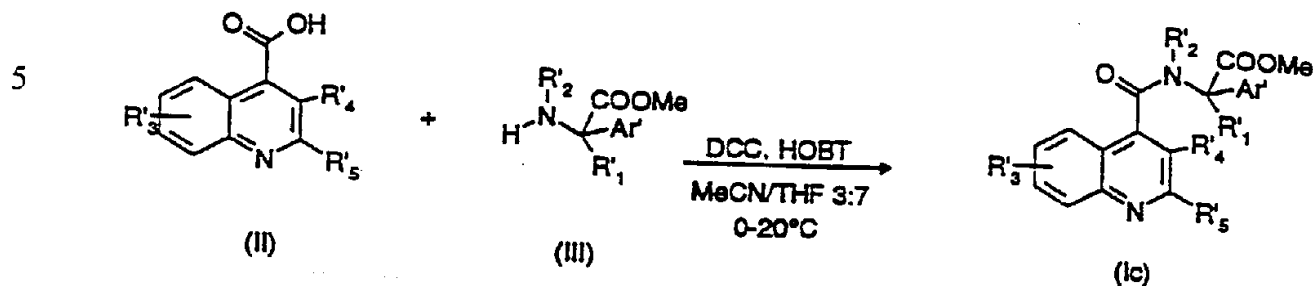
例如, 用对于本领域技术人员很熟知的标准方法, 式 (III) 化合物可以偶联:

25 (a) 在无机或有机碱存在下, 在适宜的非质子传递溶剂中, 例如二甲基甲酰胺 (DMF) 于 - 70 ~ 50 °C (优选 - 10 ~ 20 °C) 与酰基氯偶联,

(b) 在适宜缩合剂存在下, 例如 N', N' - 羰基二咪唑或碳化二亚胺类例如二环己基碳化二亚胺 (DCC) 或 N - 二甲基氨基丙基 - N' - 乙基碳化二亚胺和 N - 羟基苯并三唑 (HOBT) 存在下, 在非质子溶剂, 如乙腈 (MeCN) 和四氢呋喃 (THF) 按比例各为 1:9 - 7:3 的混合

物中，在 $-70 \sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (优选 $-10 \sim 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) 下，与酸偶联以最大限度增加收率和避免消旋过程 (Synthesis, 453, 1972) (见反应路线 1)。

反应路线 1



10 (c) 与自酸和氯甲酸烷基酯 (如异丙酯) 就地产生的混合酸酐在适宜的非质子溶剂中如二氯甲烷，于 $-70 \sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (优选 $-20 \sim 20\text{ }^{\circ}\text{C}$) 偶联。

应当理解的是，通过适宜取代基的相互转变式 (Ic) 化合物可以转变为式 (I) 化合物，或式 (I) 的一个化合物可以转变为另一个式 (I) 化合物。因此式 (I) 和式 (Ic) 的一些化合物在生成本发明其它化合物中是有用的中间体。例如 R'_2 可以是氢并通过常规的酰氨烷基化方法可转换为 R_2 烷基，例如甲基 (Zabicky, The chemistry of amides; Interscience, London, 1970, p. 749)。当 X' 是氧，它可以通过标准的硫化酰胺形成剂，如 P_2S_5 (Chem. Rev., 61, 45, 1961 或 Angew. Chem., 78, 517, 1966) 或 Lawesson 试剂 (Tetrahedron, 41, 5061, 1985) 转变为 X 硫。当 Ar' 或 R'_5 是甲氧基取代的苯基，它经 Lewis 酸，如三溴化硼 (Synthesis, 249, 1983) 或无机酸，如氢溴酸或氢碘酸通过标准的去甲基方法可以转变为另一个 Ar' 或 R'_5 羟基取代的苯基。当 R 是烷氧羰基，例如甲氧羰基，通过与相应的醇于 $20 \sim 120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 酯基转移作用，它可以转变为另一个 R，如乙氧羰基；通过在酸或碱介质中水解转变为羧基，通过与氨气，伯胺，或仲胺以甲醇作溶剂于 $10 \sim 120\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，任选的在催化量 NaCN 存在下 (J. Org. Chem, 52, 2033, 1987) 或用甲基铝 (Tetrahedron Letters, 48, 4171, 1977) 通过转酰氨作用转变为氨基羰基，烷氨基羰基或双烷基氨基羰基，通过选择性金属氢化物还原作用，如硼氢化锂还原作用 (Tetrahedron, 35, 567, 1979) 或硼氢化钠在 THF + MOH 中 (Bull. Chem. Soc. Japan, 57, 1948, 1984 或 Synth.

15

20

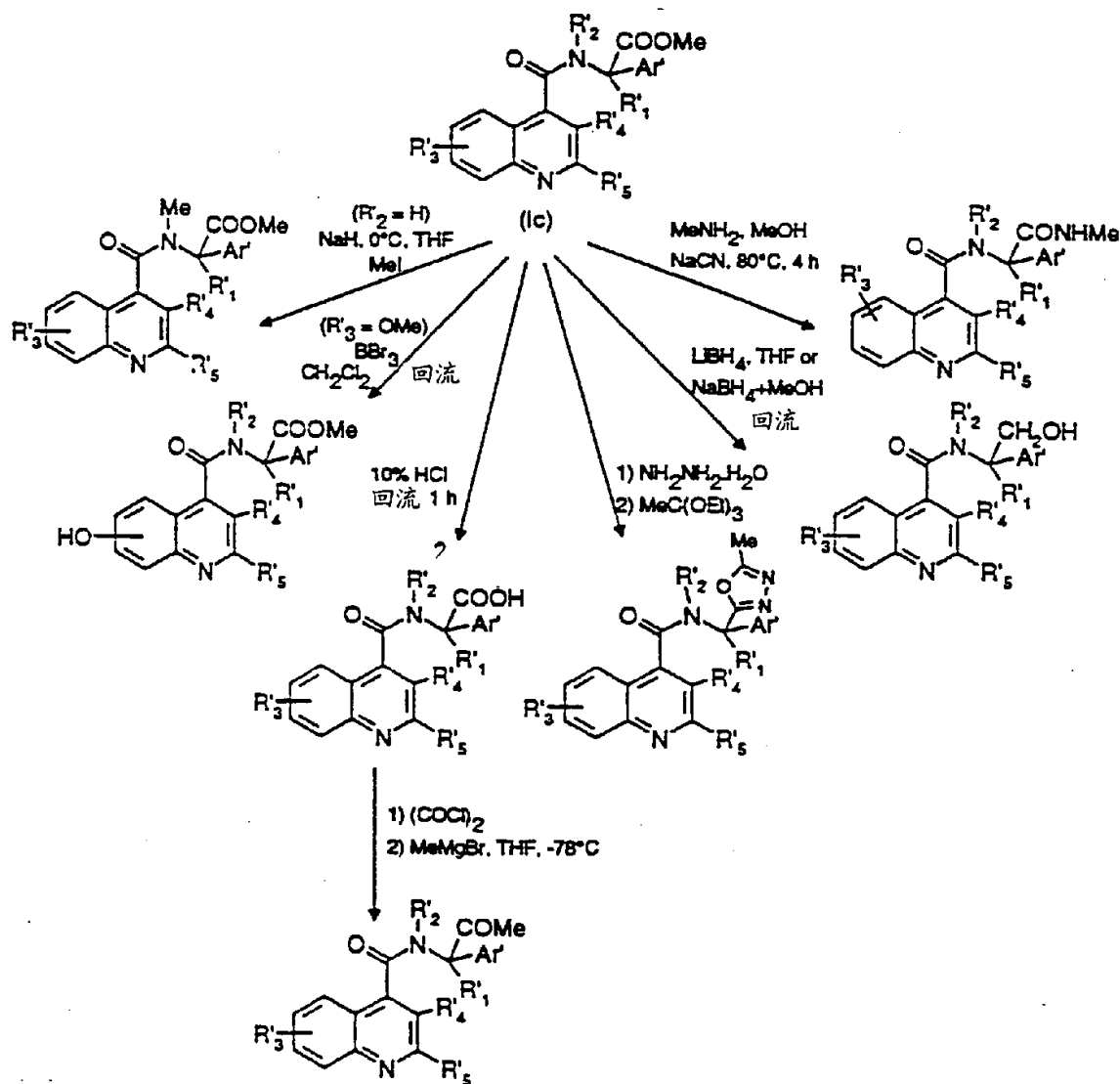
25

30

Commun., 12, 463, 1982) 转变为羟甲基, 通过形成酰氯并接着在 $MgCl_2$ 或 $LiCl$ 存在下与烷基卤化镁在以 THF 为溶剂, 于 $-78 \sim 30^\circ C$ (Tetrahedron Letters, 4303, 1979) 或烷基卤化镉或二烷基卤化镉 (J. Org. Chem, 47, 2590, 1982) 转变为烷羰基。另一个 R' 为甲氧羰基的基团可被转变为取代杂芳香环, 如噁二唑 (J. Med. Chem., 34, 2726, 1991)。

反应路线 2 总结了上述的一些方法, 将式 (Ic) 或 (I) 化合物, 其中 X' 是氧, R' 是 $COOMe$, Ar' 和 $R'_1 \sim R'_5$ 同式 (I) 所述, 转变为另一个式 (I) 的化合物

10 反应路线 2

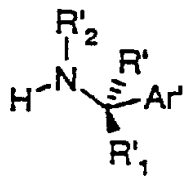


式 (I) 化合物通过与适宜的有机或无机酸反应可以转变为可药用的酸加成盐。

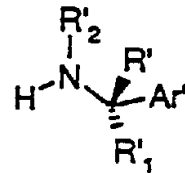
式 (I) 化合物的溶剂化物可从合适的溶剂中结晶或重结晶而形成。例如, 水合物可从水溶液或含水的有机溶剂中结晶或重结晶而形成。

5 不可药用的式 (I) 化合物的盐或溶剂化物作为制备可药用的盐或溶剂化物的中间体也许是有用的。因此, 这样的盐或溶剂化物也构成本发明的一部分。

10 如前所述, 式 (I) 化合物可以多于一种异构体形式存在, 并且本发明的方法可以生成消旋体及纯的对映体形式。为得到绝对映体, 可将合适的式 (III d) 或 (III e)

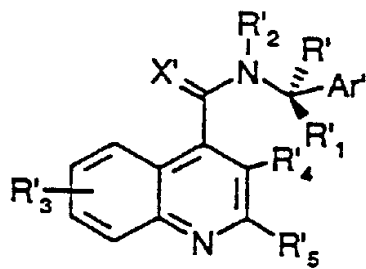


(III d)

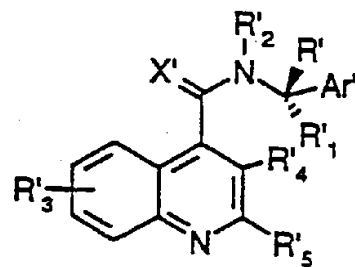


(III e)

伯胺或仲胺的绝对映体与式 (II) 化合物反应, 得到式 (I' d) 或 (I' e) 化合物。

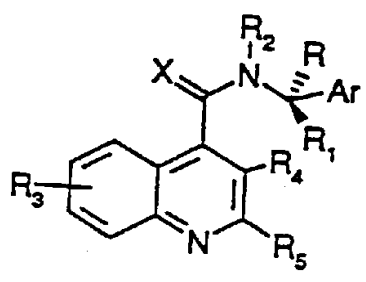


(I' d)

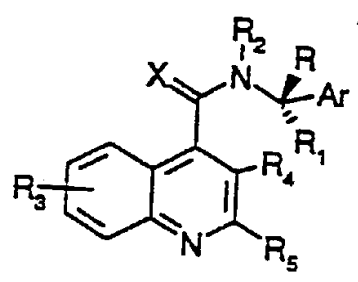


(I' e)

式 (I' d) 或 (I' e) 化合物通过如前所述的转变方法, 可以接着转变为式 (Id) 或 (Ie) 化合物。



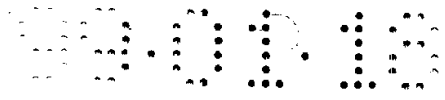
(Id)



(Ie)

10 式 (II) 化合物为已知化合物或能用已知方法从已知化合物中制备。

例如, 式 (II) 化合物, 其中 X' 是氧, R'₃, R'₄ 和 R'₅ 是氢, 在 Pfizinger, J. Prakt. Chem, 38, 582, 1982 和 Pfitizinger, J. Prakt. Chem., 56, 293, 1897 所述; 式 (II) 化合物, 其中 X' 是氧, R'₃ 和 R'₄ 是氢及 R'₅ 是 2 - 吡啶基在 Risaliti, Ric. Scient, 28, 561, 1958 中描述; 式 (II) 化合物, 其中 X' 是氧, R'₃ 和 R'₄ 是氢及 R'₅ 是邻, 间和对 - 氯苯基, 邻 - 氯苯基和 3, 4 - 二氯苯基在 Brown et al, J. Am. Chem. Soc., 68, 2705, 1946 中描述; 式 (II) 化合物, 其中 X' 是氧, R'₃ 和 R'₄ 是氢及 R'₅ 是对 - 甲氧基苯基在 Ciuas 和 Luzzatto, Gazz. Chim. Ital., 44, 64, 1914 中描述; 式 (II) 化合物, 其中 X' 是氧, R'₃ 和 R'₄ 是氢及 R'₅ 是间 - 三氟甲苯基在 Shargier 和 Lalezari, J. Chem. Eng. Data, 8, 276, 1963 中描述; 式 (II) 化合物, 其中 X' 是氧, R'₃ 和 R'₄ 是氢及 R'₅ 是对氟苯基在 Bu Hoi et al., Rec Trav. Chim 68, 781, 1949 中描述; 式 (II) 化合物, 其中 X' 是氧, R'₃ 和 R'₄ 是氢及 R'₅ 是对甲基苯基在 Prevost et al., Compt. Rend. Acad. Sci., 258, 954, 1964 中描述; 式 (II) 化合物, 其中 X' 是氧, R'₃ 和 R'₄ 是氢及 R'₅ 是对溴苯基在 Nicolai et al., Eur. J. Med. Chem., 27, 977, 1992 中描述; 式 (II) 化合物, 其中 X' 是氧, R'₄ 和 R'₅ 是氢及 R'₃ 是 6 - 甲基在 Buchmann 和 Howton. J. Am. Chem. Soc., 68, 2718, 1946 中描述; 式 (II) 化合物, 其中 X' 是氧, R'₄ 和 R'₅ 是氢及 R'₃ 是 8



- 硝基在 Buchmann et al., J. Am. Chem. Soc., 69, 380, 1947 中描述; 式 (II) 化合物, 其中 X' 是氧, R'₄ 是氢, R'₃ 是 6 - 氯, R'₅ 是对氯苯基在 Lutz. et al., J. Am. Chem. Soc., 68, 1813, 1946 中描述; 式 (II) 化合物, 其中 X' 是氧, R'₃ 和 R'₄ 是氢及 R'₅ 是 2 - 噻唑基在 Eur. Pat. Appl. EP 112, 76 中描述; 式 (II) 化合物, 其中 X' 是氧, R'₃ 是 8 - 三氟甲基, R'₄ 是氢及 R'₅ 是苯基, 邻和对氯苯基, 3, 4 - 二氯苯基, 对甲氧基苯基在 Nicolai et al., Eur. J. Med. Chem., 27, 977, 1992 中描述; 式 (II) 化合物, 其中 X' 是氧, R'₃ 是 6 - 溴, R'₄ 是氢及 R'₅ 是对苯基或对氯苯基在 Nicolai et al., Eur. J. Med. Chem., 27, 977, 1992 中描述; 式 (II) 其它化合物在 Ger. Offen. DE 3, 721, 222 和在 Eur. Pat. appl. EP 384, 313 中描述;

式 (III), (III d) 或 (III e) 化合物是可从市场上购得的化合物或能用已知方法从已知化合物中制备 (例如, 式 (III) 化合物, 其中 R' 是烷氧羰基, R'₁ 和 R'₂ 是氢及 Ar' 同式 (I) 化合物所定义的, 在 Liebigs Ann. der Chemie, 523, 199, 1936 中描述) 。

式 (I) 化合物作 NK₃ 受体拮抗剂的活性在标准试验中表明它们对治疗前面提到的原发性和继发性疾病方面都有潜在的治疗用途。

NK₃ 受体拮抗剂对治疗继发性疾病有潜在治疗用途的发现是新的。本发明进一步在此方面也提供了 NK₃ 拮抗剂也用于治疗继发性疾病的用途。这里也提供了 NK₃ 受体拮抗剂在制备用于治疗任何一种继发性疾病的药物。

本发明也提供了式 (I) 化合物, 或其可药用的盐及其溶剂化物, 用作活性治疗物质。

本发明进一步提供了药物组合物, 它包含式 (I) 化合物, 或可药用的盐及其溶剂化物, 以及可药用的载体。

本发明也提供了式 (I) 化合物的用途, 或可药用的盐及其溶剂化物, 在制备用于治疗任何一种原发性和继发性疾病的药物。

这种药物和本发明的组合物, 可以通过本发明的化合物和合适的载体混合来制备。它可以常规的形式包含稀释剂, 粘合剂, 填充剂, 崩解剂, 调味剂, 着色剂, 润滑剂或防腐剂。

这些常规的赋形剂可以应用于, 例如用于治疗疾病的已知试剂组合物的制备。



优选地，本发明药用组合物是单位剂量形式和适合用于医学和兽医领域的形式。例如，这种制剂可以小包形式，附有书写或印刷的用作治疗疾病药剂的说明。

5 本发明的化合物适宜的剂量范围取决于所应用的化合物和病人的条件。另外，它也将取决于与效力有关的吸收能力和服药的频率和途径。

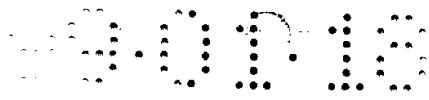
本发明的化合物或组合物可以调制成以任何途径服用，以及优选于单位剂量形式或病人能以单剂量给自己服用的形式。有利的是，组合物适用于口服，直肠，局部，非肠道，静脉或肌肉给药，可以设计成缓慢释放活性成分的剂型。

10 组合物，例如，可以以片剂，胶囊，香囊，小药瓶，粉剂，颗粒剂，锭剂，可再组合的粉剂，或液体制剂，例如溶液或悬浮液，或栓剂形式。

组合物，例如适用于口服的这些，可以包含常规的赋形剂，如粘合剂，例如糖浆，阿拉伯胶，明胶，山梨醇，黄耆胶或聚乙烯吡咯烷酮；填充剂，例如乳糖，糖，玉米淀粉，磷酸钙，山梨醇或甘氨酸；压片润滑剂，例如硬脂酸镁，崩解剂，例如淀粉，聚乙烯吡咯烷酮，乙醇酸淀粉钠或微结晶的纤维素；或可药用的凝固剂如十二烷基硫酸钠。

15 固体组合物可以通过混合，填充，压片等常规方法得到。反复混合操作可以用来使活性剂均匀分散于那些应用大量填充剂的组合物中。当组合物是以片剂，粉状或锭剂形式时，可以用适宜的载体来制备固体药用组合物，例如硬脂酸镁，淀粉，葡萄糖，乳糖，蔗糖，米粉和白垩。
20 按照通常药用实际中已知的方法，片剂可以包外衣，尤其是肠衣。组合物也可用于以能摄取的胶囊形式，例如含此化合物的明胶，如果需要可加入载体或其它赋形剂。

口服的液体组合物作为液体剂型可以，例如以乳剂，糖浆剂或酏剂
25 形式，或可以是作为干燥的产品在使用前与水或其它适宜赋形剂重新调制。这种液体组合物可以包含常规的添加剂，如悬浮剂，例如山梨醇，糖浆，甲基纤维素，明胶，羟乙基纤维素，羧甲基纤维素，硬脂酸铝凝胶，氢化食用脂；乳化剂，例如卵磷脂，脱水山梨糖醇单油酸酯，或阿拉伯胶；水或非水载体，其中包括食物油，例如杏仁油，分馏的椰子油，
30 油脂，例如甘油酯，或丙二醇或乙醇，甘油，水或生理盐水；防腐剂，例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯，或山梨醇；以及如果需要常规的调味剂或着色剂。



本发 明的化合物也可以非口服途径服用。根据常规的制剂方法，组合物可以配制成，例如直肠给药如栓剂。它们也制成注射剂形式，以水或非水溶液，悬浮液或乳浊液在可药用的液体，如灭菌的无热原水或可供非肠道用药的油或液体混合物中。这些液体可包含抑菌剂，抗氧化剂或其它防腐剂，使溶液与血等渗的缓冲剂或溶液，增稠剂，悬浮剂或其它可药用的添加剂。这种形式将以单位剂量形式出现，如安瓿或可处理的注射用装置或以多剂量形式如瓶子，合适的剂量可以从中取出或固体形式或浓缩物，可用来制备注射剂。

本发 明的化合物也可以吸入服用，经过鼻子或口腔途径。这种服用方法也可以喷雾剂来进行，它包含本发 明的化合物和适宜载体，例如悬浮在任选的烃的抛射剂中。

优选的喷雾剂包含成为微粒化的化合物颗粒与表面活性剂，溶剂或分散剂结合来防止悬浮颗粒的沉降。优选的化合物颗粒大小是自约 2 ~ 10 微米。

本发 明化合物的服用方法更进一步方式包含利用皮肤药膏制剂透皮吸收。优选的制剂包含本发 明的化合物分散于对压力敏感的粘合剂中，该粘合剂粘附于皮肤，因此允许化合物自粘合剂中扩散，通过皮肤输送到病人，为了使透皮吸收有固定速率，可以用在本领域已知的对压力敏感的粘合剂如天然橡胶或硅氧烷。

如上所述，化合物的有效剂量取决于所应用的特定化合物，病人的条件和服用的频率和途径。单位剂量一般包含自 20 ~ 100mg 并优先包含 30 ~ 500mg，尤其是 50，100，150，200，250，300，350，400，450 或 500mg。组合物一天可以服用一次或更多次例如一天 2，3 或 4 次。以及 70Kg 成人的总剂量将通常在 100 ~ 300mg 之间。或者单位剂量将包含自 2 ~ 30mg 的活性成分并且多次服用，如果需要的话，给予高出每天剂量。

当按照本发 明服药时，本发 明化合物预期没有难以接受的毒理作用。

本发 明也提供了治疗和/或预防哺乳动物，特别是人的原发性或继发性疾病的方法，它包含了当需要这种治疗和/或预防时，给哺乳动物服用有效剂量的式 (I) 化合物，或可药用的盐及其溶剂化物。

本发明进一步提供了治疗和/或预防哺乳动物，特别是人的继发性疾病的方法，它包含了当需要这种治疗和/或预防时，给哺乳动物服用有效量的NK₃受体拮抗剂。

本发明化合物作NK₃配体的活性是通过测定其抑制放射性标记的NK₃配体，^[125I]-[Me-Phe⁷]-NKB或^[3H]-Senktide，与豚鼠和人的NK₃受体的结合能力（Renzetti et al. 1991, Neuropeptide, 18, 104 - 114; Bull et al, 1992. FEBS, 229 (1), 90 - 95; Chung et al, 1994, Biochem. Biophys. Res. Commun, 198 (3), 967 - 972）。所采用的结合分析允许测定在平衡条件下^[125I]-[Me-Phe⁷]-NKB和^[3H]-Senktide特异地与NK₃受体的结合降低50%所需的各化合物的浓度（IC₅₀）。结合分析为每个测定化合物提供了一个2 - 5个独立实验的平均IC₅₀值，该实验重复操作二次或三次。本发明最有效的化合物显示IC₅₀值为1 - 1000nM；尤其是，豚鼠的皮质膜被^[3H]-Senktide取代，实施例22, 47, 48和85的K_is (nM) 分别为5.6, 8.8, 12.0和4.8（n = 3）。本发明化合物的NK₃拮抗剂活性是通过测定其抑制Senktide诱导的豚鼠回肠收缩（Maggi et al, 1990, Br. J. Pharmacol., 101, 996 - 1000）和分离的兔子虹膜肌（Hall et al., 1991, Eur. J. Pharmacol., 199, 9 - 14）及人的NK₃受体调节的Ca⁺⁺活动性的能力（Mochizuki et al, 1994, J. Biol. Chem., 269, 9651 - 9658）。豚鼠和兔子的体外功能分析为每个测定化合物提供了一个3 - 8个独立实验的平均K_B值，而K_B是在对应于senktide浓度 - 反应曲线中每个化合物需要产生向右移动2倍的浓度。人的受体功能分析允许测定每个化合物减少50%（IC₅₀值）由激动剂NKB诱导的Ca⁺⁺活动性所需的浓度。在该分析中，本发明的化合物表现为拮抗剂。本发明化合物在治疗疾病方面的潜在治疗作用能用啮齿动物的疾病模型进行评估。

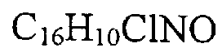
下面的说明描述了中间体的制备，而实施例说明了本发明化合物的制备。这些实施例化合物汇总在表1 - 6中。

说明 1

2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰氯

将 11.7ml (136.3 mmol) 草酰氯溶于 150 ml CH₂Cl₂ 中。该溶液于

-10 °C 冷却并分批加入 20 g (80.2 mmol) 市场购得的 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸。此反应混合物室温放置过夜，然后蒸发至干得到 22 g 的标题化合物，无需进一步纯化即可使用。

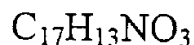


5 M. W. = 267.76

说明 2

7 - 甲氧基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸

10 将 5 g (28.2 mmol) 6 - 甲氧基靛红，4 ml (33.8 mmol) 苯乙酮和 5.2g (92.6 mmol) 氢氧化钾溶于 22.9 ml 无水乙醇中并使该浆液于 80 °C 加热 42 小时；此反应液冷却后，加入 50 ml 水并用 50 ml Et₂O 萃取该溶液。用冰冷却水相后，以 37 % HCl 酸化至 pH 1，过滤收集沉淀物并用水洗涤。得到的固体于 40 °C 在真空中干燥得到 7.0 g 的标题化合物。



15 M. P. = 226 - 228 °C

M. W. = 279.30

元素分析：计算值. C, 73.11; H, 4.69; N, 5.01

实测值. C, 72.07; H, 4.59; N, 4.90

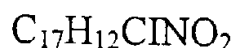
I. R. (KBr) : 3420; 1630cm⁻¹。

20

说明 3

7 - 甲氧基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰氯

25 将 2.8 ml (32.3 mmol) 草酰氯溶于 60 ml CH₂Cl₂ 中，该溶液于 - 10 °C 冷却并分批加入 6 g (19.0 mmol) 7 - 甲氧基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸。此反应混合物于室温放置过夜，然后蒸发至干得到 7 g 的标题化合物，无需进一步纯化即可使用。



M. W. = 297.74

30 说明 4

7 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸氢碘酸盐

将 1.5 g (5.4 mmol) 7 - 甲氧基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸分批加入

到 50ml 57% HI 水中。此反应混合物回流并剧烈搅拌 5 小时；然后于真空中蒸发至干得到 2.1 g 的标题化合物。

$C_{16}H_{11}NO_3 \cdot HI$

M. W. = 397.17

5 I. R. (KBr): 3120; 1650; 1620 cm^{-1} 。

说明 5

2 - (2 - 噻吩基) 喹啉 - 4 - 甲酸

10 将 5g (34.0 mmol) 靛红, 4.4 ml (40.8 mmol) 2 - 乙酰基噻吩和 6.3 g (112.2 mmol) 氢氧化钾溶于 40 ml 无水乙醇中并使该浆液与于 80 °C 加热 16 小时, 此反应液冷却后, 加入 50 ml 水并用 50 ml Et₂O 萃取该溶液。用冰冷却水相后, 以 37 % HCl 酸化至 pH 1, 过滤收集沉淀物并用水洗。得到的粗品于 40 °C 在真空中干燥并用 EtOAc 研磨得到 4.8 g 的标题化合物。

15 $C_{14}H_9NO_2S$

M. P. = 181 - 183 °C

M. W. = 255.29

I. R. (KBr): 1620 cm^{-1} 。

20 300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.60 (d, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.10 (m, 2H); 7.78 (m, 2H); 7.68 (t, 1H); 7.22 (m, 1H)

说明 6

2 - (2 - 咪喃基) 喹啉 - 4 - 甲酸

25 将 5g (34.0 mmol) 靛红, 4 ml (40.8 mmol) 2 - 乙酰基咪喃和 6.3 g (112.2 mmol) 氢氧化钾溶于 40.9 ml 无水乙醇中并使该浆液与于 80 °C 加热 12 小时, 此反应液冷却后, 加入 50 ml 水并用 50 ml Et₂O 萃取该溶液。用冰冷却水相后, 以 37 % HCl 酸化至 pH 1, 过滤收集沉淀物并用水洗, 得到的粗品于 40 °C 在真空中干燥得到 8.5 g 的标题化合物。

$C_{14}H_9NO_3$

30 M. W. = 239.23

说明 7

2 - (2 - 咪喃基) 喹啉 - 4 - 甲酰氯

将 5.2 ml (60.4 mmol) 草酰氯溶于 70 ml CH_2Cl_2 中, 该溶液于 -10°C 冷却并分批加入 8.5 g (35.5 mmol) 2 - (2 - 咪喃基) 喹啉 - 4 - 甲酸。
5 此反应混合物室温放置过夜, 然后蒸发至干得到 9.2 g 的标题化合物, 无需进一步纯化即可使用。

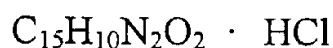


M. W. = 257.78

10 说明 8

2 - (4 - 吡啶基) 喹啉 - 4 - 甲酸盐酸盐

将 5 g (34.0 mmol) 靛红, 4.5 ml (40.8 mmol) 4 - 乙酰吡啶和 6.3 g (111.2 mmol) 氢氧化钾溶于 40 ml 无水乙醇中并使该浆液与于 80°C 加热 12 小时, 此反应液冷却后, 加入 50 ml 水并用 50 ml Et_2O 萃取该溶液。
15 用冰冷却水相后, 以 37% HCl 酸化至 pH 1, 过滤收集沉淀物并用水洗。该水溶液在真空中干燥至干, 残留物用 EtOAc 研磨并过滤, 蒸发溶剂得到 6.0 g 的标题化合物粗品。此产品与先前得到的沉淀物合并自含微量 MeOH 的甲苯中重结晶得到 4.5 g 的标题化合物。



20 M. P. = $297 - 301^\circ\text{C}$

M. W. = 286.72

I. R. (KBr): 1705; 1635; 1610cm^{-1} .

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.90 (d, 2H); 8.70 (m, 2H); 8.50 (s, 2H);
8.28 (d, 1H); 7.89 (dt, 2H).

25

说明 9

2 - (4 - 吡啶基) 喹啉 - 4 - 甲酰氯盐酸盐

将 1.3 ml (10.4 mmol) 草酰氯溶于 60 ml CH_2Cl_2 中, 该溶液于 -10°C 冷却并分批加入 3.0g (14.4 mmol) 2 - (4 - 吡啶基) 喹啉 - 4 - 甲酸
30 盐酸盐。此反应混合物于室温放置 72 小时, 然后蒸发至干得到 4.0 g 的标题化合物, 无需进一步纯化即可使用。

$C_{15}H_{19}ClN_2O \cdot HCl$

M. W. = 305.22

实施例 1

5 (R, S) - N - (α - 甲基苄基) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺
将 1.2 ml (9.4 mmol) 的 (R, S) - α - 甲基苄胺和 1.6 ml (11.7 mmol) 的
三乙胺 (TEA) 在氮气下溶于 50 ml 干燥 CH_2Cl_2 和 CH_3CN 1:1 的混合
物中。

10 将 2.0 g (7.8 ml) 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰氯溶于 50 ml 干燥 CH_2Cl_2
和 DMF 1:4 的混合物中, 滴加到用冰冷却的胺溶液中并使此反应于 0 -
5 °C 保持 1 小时, 然后室温放置过夜。

此反应混合物在真空中蒸发至干, 残留物溶于 EtOAc 并用饱和 $NaHCO_3$
溶液洗两次, 分离有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中蒸发至干。
残留油状物自 EtOAc 中结晶得到 1.1 g 的标题化合物, 为白色固体。

15 $C_{24}H_{20}N_2O$

M.P. = 156-157°C

M.W. = 352.43

元素分析: 计算值. C, 81.79; H, 5.72; N, 7.95;

实测值 C, 81.99; H, 5.69; N, 7.89.

I.R. (KBr): 3240; 1645 cm^{-1} .

20 300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9.29 (d, 1H); 8.32 (d, 2H); 8.13 (d, 1H); 8.13 (s,
1H); 8.06 (d, 1H); 7.81 (ddd, 1H); 7.68-7.52
(m, 4H); 7.47 (d, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.27 (dd,
1H); 5.30 (dq, 1H); 1.52 (d, 3H).

MS (EI; 离子源 200 °C; 70 V; 200 mA): 352 (M $^{+}$); 337; 232; 204; 77.

25 实施例 2

S - (+) - N - (α - 甲基苄基) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺
同实施例 1 制备, 自 1.2 ml (9.4 mmol) 的 S - (-) - N - α - 甲基苄胺
和 1.6 ml (11.7 mmol) 的 TEA 和 2.0 g (7.8 mmol) 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲
酰氯溶于 100 ml CH_2Cl_2 和 CH_3CN 和 DMF 的混合物中。

30 此反应混合物的后处理按实施例 1 描述的同样方式进行。残留油状物自
EtOAc 中结晶得到 1.1 g 的标题化合物。

$C_{24}H_{20}N_2O$

M.P. = 161-162°C

M.W. = 352.43

$[\alpha]_D^{20} = +25$ (C = 0.5, DMF)

LR. (KBr): 3240; 1645 cm^{-1} .

5 300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9.29 (d, 1H); 8.32 (d, 2H); 8.13 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.81 (ddd, 1H); 7.68-7.52 (m, 4H); 7.47 (d, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.27 (dd, 1H); 5.30 (dq, 1H); 1.52 (d, 3H).

MS 谱与实施例 1 相同。

10

↑
实施例 3

R - (-) - N - (α - 甲基苄基) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺
同实施例 1 制备, 自 1.2 ml (9.4 mmol) 的 R - (+) - α - 甲基苄胺和
1.6 ml (11.7 mmol) 的 TEA 和 2.0 g (7.8 mmol) 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰
15 氯溶于 100 ml CH_2Cl_2 和 CH_3CN 和 DMF 的混合物中。此反应混合物的
后处理按实施例 1 描述的同样方式进行。残留油状物自 EtOAc 中结晶得
到 1.1 g 的标题化合物。

$C_{24}H_{20}N_2O$

M.P. = 158-160°C

20 M.W. = 352.43

$[\alpha]_D^{20} = -25$ (C = 0.5, DMF)

LR. (KBr): 3240; 1645 cm^{-1} .

1H -NMR 和 MS 谱与实施例 1 和实施例 2 相同。

25 实施例 4

(R, S) - N - [α - (甲氧羰基) 苄基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

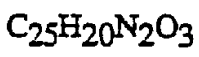
将 2.0 g (8.0 mmol) 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸在氮气下溶于 130 ml 干燥 THF 和 100 ml CH_3CN 中。

加入 2.0 g (9.9 mmol) (D, L) 苯甘氨酸甲酯 (methyl phenylglycinate) 盐
30 酸盐和 1.5 ml (10.7 mmol) TEA 中并使此反应混合物于 5 °C 冷却。

滴加 2.5 g (12.1 mmol) 二环己基碳化二亚胺 (DCC) 溶于 10 ml 干燥的
 CH_2Cl_2 并使该溶液升至室温, 搅拌 5 小时并放置过夜。



5 过滤除去二环己基脲沉淀并将溶液在真空中蒸发至干，残留物溶于 CH_2Cl_2 中，然后用水洗。分离有机层，用 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干得到 6.0 g 粗品，该粗品溶于 20 ml CH_2Cl_2 中并放置过夜。还有一些二环己基脲沉淀并过滤除去。该溶液在真空中蒸发至干并且残留物用 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离，以含 0.5 % NH_4OH 的己烷/乙酸乙酯 3 : 2 的混合物洗脱，得到的固体粗品用温热的异丙醚研磨，过滤，冲洗并得到 1.1 g 的标题化合物。



M.P. = 170-172°C

10 M. W. = 396.45

元素分析: 计算值 . C,75.74; H,5.09; N,7.07;
实测值 C,75.88; H,5.12; N,7.06.

I. R. (液体石蜡): 3240; 1750; 1670 cm^{-1} .

15 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9.72 (d, 1H); 8.28 (dd, 2H); 8.20 (dd, 1H); 8.13 (dd, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.83 (ddd, 1H); 7.66 (ddd, 1H); 7.60-7.50 (m, 5H); 7.47-7.37 (m, 3H); 5.78 (d, 1H); 3.72 (s, 3H).

MS (EI; 离子源 200 °C; 70 V; 200 mA): 396 (M^+); 337; 232; 204.

实施例 5

20 (+) - S - N - [α - (甲氧羰基) 苄基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺
将 2.0 g (8.0 mmol) 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸在氮气下溶于 70 ml 干燥 THF 和 30 ml CH_3CN 中。

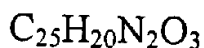
加入 1.7 g (8.4 mmol) (L) 苯甘氨酸甲酯盐酸盐和 1.1 ml (9.9 mmol) N - 甲基吗啉和 2.1 g (15.5 mmol) N - 羟基苯并三唑 (HOBT) 中并使此反应混合物于 0 °C 冷却。

25 滴加 1.85 g (9.0 mmol) DCC 溶于 10 ml 干燥的 CH_2Cl_2 并使该溶液于 0 °C - 5 °C 保持 1 小时然后室温放置 2 小时。

过滤除去二环己基脲沉淀并将溶液在真空中蒸发至干。残留物溶于 CH_2Cl_2 中，然后用水，饱和 NaHCO_3 溶液，5 % 柠檬酸，饱和 NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液洗。

30 分离有机层，用 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干；残留物溶于 20 ml CH_2Cl_2 中并放置过夜。还有一些二环己基脲沉淀，过滤除去。

该溶液在真空中蒸发至干得到 2.6 g 粗品, 该粗品用石油醚研磨, 用 $i\text{-Pr}_2\text{O}$ 洗, 然后自 70 ml $i\text{-PrOH}$ 中重结晶得到 1.7 g 的标题化合物。



M. P. = 180 - 181 °C

5 M. W. = 396.45

I. R. (液体石蜡): 3300; 1750; 1640 cm^{-1} 。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42.0$ ($c = 0.5$, MeOH)。

$^1\text{H-NMR}$ 和 MS 谱与实施例 4 相同。

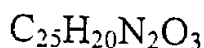
10 实施例 6

(-) - R - N - [α - (甲氧羰基) 苄基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

同实施例 5 的方法, 自 2.0 g (8.0 mmol) 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸, 1.7 g (8.4 mmol) (D) 苯甘氨酸甲酯盐酸盐和 1.1 ml (9.9 mmol) N - 甲基吗啉 2.1 g (15.5 mmol) HOBT 和 1.85 g (9.0 mmol) DCC 于 70 ml 干燥的

15 THF 和 30ml CH_3CN 中制备。

此反应混合物的后处理按实施例 5 描述的同样方式进行。得到的粗品(3.5 g)用温热的 $i\text{-Pr}_2\text{O}$ 研磨两次, 过滤和洗涤然后自 80 ml $i\text{-PrOH}$ 中重结晶得到 2.3 g 的标题化合物。



20 M. P. = 180 - 181 °C

M. W. = 396.45

I. R. (液体石蜡): 3300; 1750; 1640 cm^{-1} 。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.0$ ($c = 0.5$, MeOH)。

$^1\text{H-NMR}$ 和 MS 谱与实施例 4 和实施例 5 相同。

25

实施例 7

(R, S) - N - [α - (甲氧羰基) 苄基] - 7 - 甲氧基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

30 将 1.0 g (5.0 mmol) 的 (D, L) 苯甘氨酸甲酯盐酸盐在氮气中溶于 30 ml 干燥 DMF 中。加入 2.5 g (2.3 mmol) 无水碳酸钾并使溶液于 0 °C 冷却。滴加 0.7 g (2.3 mmol) 说明 3 的化合物溶于 25 ml 干燥的 DMF 并使溶液于 0 °C - 5 °C 保持 1 小时后室温放置过夜。

此反应混合物在真空中蒸发至干，残留物溶于 EtOAc 并用水洗两次。分离有机层，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并在真空中蒸发至干。

残留油状物用 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离，以含 0.5 % NH₄OH 的己烷/乙酸乙酯 3 : 2 的混合物洗脱，得到 0.1 g 固体粗品，该粗品用 i-Pr₂O

5 研磨得到 0.08 g 的标题化合物。

C₂₆H₂₂N₂O₄

M.P. = 187-190°C

M.W. = 426.48

LR. (KBr): 3220; 1750; 1660; 1620 cm⁻¹.

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): δ : 8.13-8.08 (m, 3H); 7.80 (s, 1H); 7.55-7.38 (m, 9H);
10 7.21 (dd, 1H); 7.02 (d 宽峰, 1H); 5.88 (d, 1H); 3.97
(s, 3H); 3.80 (s, 3H).

MS (EI; 离子源 200 °C; 70 V; 200 mA): 426 (M+); 367; 262; 234; 191; 77.

实施例 8

(R, S) - N - [α - (甲氧羰基) 苄基] - 7 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4
15 - 甲酰胺

同实施例 5 的方法，自 2.1 g (5.3 mmol) 说明 4 的化合物，1.08 g (D, L) 苯甘氨酸甲酯盐酸盐，1.5 ml (10.7 mmol) TEA, 1.7 g (12.5 mmol) HOBT 和 1.2 g (5.8 mmol) DCC 于 70 ml 干燥的 THF 和 30 ml CH₃CN 中制备。

20 此反应混合物的后处理按实施例 5 描述的同样方式进行。得到的粗品用 i-Pr₂O 研磨然后自 i-PrOH 中重结晶两次得到 0.06 g 的标题化合物。

C₂₅H₂₀N₂O₄

M.P. = 256-257°C

M.W. = 412.45

LR. (KBr): 3270; 1750; 1650; 1620 cm⁻¹.

25 300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.30 (s 宽峰, 1H); 9.64 (d, 1H); 8.22 (d, 2H);
8.04 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.60-7.34 (m, 9H);
7.21 (dd, 1H); 5.74 (d, 1H); 3.71 (s, 3H).

MS (EI; 离子源 200 °C; 70 V; 200 mA): 412 (M+); 353; 248; 220; 77.

实施例 9

30 (R, S) - N - [α - (羧基) 苄基] - 7 - 甲氧基 - 2 - 苯基喹啉 - 4
- 甲酰胺盐酸盐

将 0.18 g (0.4 mmol) 实施例 7 的产品溶于 10 ml 10% HCl 和 5 ml 二氧六环中。该反应混合物回流并搅拌 3 小时，然后于真空中蒸发至干。粗品用温热的 EtOAc (含几滴 EtOH) 研磨得到 0.16 g 的标题化合物。

$C_{25}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl$

5 M.P. = 228-230°C

M.W. = 448.91

LR. (KBr): 3180; 1735; 1655; 1630 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9.6 (d, 1H); 8.26 (dd, 2H); 8.14 (d, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.63-7.52 (m, 6H); 7.46-7.36 (m, 3H); 7.33 (dd, 1H); 5.66 (d, 1H); 3.98 (s, 3H).

10 MS (EI; 离子源 200 °C; 70 V; 200 mA): 412 (M+); 368; 262; 234; 191; 77.

实施例 10

(R, S) - N - [α - (甲氧基羰基) 苄基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

15 将 0.45 g (1.1 mmol) 实施例 4 的化合物溶于 40 ml 33% MeNH₂ / EtOH 中; 加入催化量的 NaCN 并使反应混合物在帕尔仪器中于 70 °C 加热 1 小时。内压升至 40 psi。溶液在真空中蒸发至干并且残留物用水研磨, 过滤, 干燥并自 i-PrOH (50 ml) 和 EtOH (30 ml) 中重结晶得到 0.2 g 的标题化合物。

$C_{25}H_{21}N_3O_2$

20 M.P. = 261-263°C

M.W. = 395.47

元素分析: 计算值. C, 75.93; H, 5.35; N, 10.63;

实测值 C, 75.65; H, 5.34; N, 10.55.

LR. (KBr): 3300; 3270; 1660; 1635 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9.48 (d, 1H); 8.33-8.25 (m, 3H); 8.18-8.10 (m, 3H); 7.80 (ddd, 1H); 7.68-7.50 (m, 6H); 7.40-7.28 (m, 3H); 5.75 (d, 1H); 2.63 (d, 3H).

25

MS (EI; 离子源 200 °C; 70 V; 200 mA): 395 (M+); 337; 232; 204; 77.

实施例 11

30 (R, S) - N - [α - (甲氧基羰基) 苄基] - 2 - (2 - 噻吩基) 喹啉 - 4 - 甲酰胺

同实施例 5 的方法, 自 2.0 g (7.3 mmol) 2 - (2 - 噻吩基) 喹啉 - 4 - 甲酸, 1.7 g (8.4 mmol) (D, L) 苯甘氨酸甲酯盐酸盐, 1.1 ml (10 mmol)

N - 甲基吗啉, 2.1 g (15.5 mmol) HOBT 和 1.85 g (9.0 mmol) DCC 于 70 ml 干燥 THF, 30 ml CH₃CN 和 10 ml CH₂Cl₂ 中制备。

此反应混合物的后处理按实施例 5 描述的同样方式进行。得到的粗品自 EtOAc 中结晶然后自无水乙醇中重结晶得到 0.9 g 的标题化合物。

5 C₂₃H₁₈N₂O₃S

M.P. = 178-180°C

M.W. = 402.47

元素分析: 计算值. C,68.64; H,4.51; N,6.96;

实测值 C,67.50; H,4.99; N,7.43.

IR. (KBr): 3300; 1745; 1645 cm⁻¹.

10 300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.70 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.19 (t, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.46-7.37 (m, 3H); 7.3 (dd, 1H); 5.68 (d, 1H); 3.68 (s, 3H).

MS (EI; 离子源 200 °C; 70 V; 200 mA): 402 (M+.); 343; 238; 210; 77.

15 实施例 12

(R, S) - N - [α - (甲氧羰基) 苄基] - 2 - (2 - 咪喃基) 喹啉 - 4 - 甲酰胺

同实施例 1 的方法, 自 7.2 g (35.5 mmol) (D, L) 苯甘氨酸甲酯盐酸盐, 12.4 ml (88.8 mmol) TEA 和 9.1 g (35.5 mmol) 2 - (2 - 咪喃基) 喹啉 - 4 - 甲酰氯粗品于 350 ml CH₂Cl₂, CH₃CN 和 DMF 中的混合物制备。此反应混合物的后处理按实施例 1 描述的同样方式进行, 得到的粗品用 MeOH 研磨得到 3.3 g 的标题化合物。

20 C₂₃H₁₈N₂O₄

M.P. = 178-180°C

25 M.W. = 386.405

元素分析: 计算值. C,71.49; H,4.70; N,7.25;

实测值 C,71.67; H,4.74; N,7.17.

IR. (KBr): 3300; 1750; 1650 cm⁻¹.

30 300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.72 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.96 (dd, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.80 (ddd, 1H); 7.62 (ddd, 1H); 7.52 (dd, 2H); 7.45-7.35 (m, 4H); 6.73 (dd, 1H); 5.77 (d, 1H); 3.74 (s, 3H).

MS (EI; 离子源 200 °C; 70 V; 200 mA): 386 (M+.); 327; 222; 194; 77.

实施例 13

(R,S) - N - [α - (甲氧羰基)苄基] - 2 - (4 - 吡啶基)喹啉 - 4 - 甲酰胺

同实施例 1 的方法, 自 3.4 g (16.7 mmol) (D, L) 苯甘氨酸甲酯盐酸盐, 3.9 ml (27.8 mmol) TEA 和 3.0 g (11.1 mmol) 2 - (4 - 吡啶基)喹啉 - 4 - 甲酰氯粗品于 100 ml CH₂Cl₂, CH₃CN 和 DMF 中的混合物制备。此反应混合物的后处理按实施例 1 描述的同样方式进行。得到的粗品自 EtOAc 中重结晶三次得到 1.9 g 的标题化合物。

C₂₄H₁₉N₃O₃

10 M.P. = 172-174°C

M.W. = 397.43

元素分析: 计算值. C,72.53; H,4.82; N,10.57;

实测值 C,71.87; H,4.87; N,10.44.

IR. (KBr): 3240; 1750; 1670 cm⁻¹.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.74 (d, 1H); 8.79 (dd, 2H); 8.27-8.17 (m, 5H);

15 7.89 (ddd, 1H); 7.74 (ddd, 1H); 7.54 (dd, 2H);

7.47-7.38 (m, 3H); 5.8 (d, 1H); 3.75 (s, 3H).

MS (EI; 离子源 200 °C; 70 V; 200 mA): 397 (M+.); 338; 233; 205; 77.

实施例 14

20 (R,S) - N - [α - (甲氧羰基) - 2 - 噻吩基甲基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

同实施例 1 的方法, 自 1.94 g (9.4 mmol) (D, L) 噻吩甘氨酸甲酯盐酸盐, 2.7ml (19.5 mmol) TEA 和 2.0 g (7.8 mmol) 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰氯于 100 ml CH₂Cl₂, CH₃CN 和 DMF 中的混合物制备。此反应混合物的后处理按实施例 1 描述的同样方式进行。得到的粗品自 EtOAc 中重结晶三次得到 0.66 g 的标题化合物。

C₂₃H₁₈N₂O₃S

M.P. = 144-145°C

M.W. = 402.47

元素分析: 计算值. C,68.64; H,4.51; N,6.96;

实测值 C,68.81; H,4.46; N,6.96.

30 IR. (KBr): 3295; 1745; 1640 cm⁻¹.

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.25 (dd, 1H); 8.22 (dd, 1H); 8.17 (dd, 2H); 7.95 (s, 1H); 7.78 (ddd, 1H); 7.60 (ddd, 1H); 7.56-7.45 (m, 3H); 7.35 (dd, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.05 (dd, 1H); 7.05 (s 宽峰, 1H); 6.22 (d, 1H); 3.9 (s, 3H).

MS (EI; 离子源 200 °C; 70 V; 200 mA): 402 (M^+); 343; 232; 204.

5

实施例 15

(R, S) - N - [α - (甲氧羰基甲基) 苄基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

同实施例 5 的方法, 自 1.39 g (5.60 mmol) 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸, 1.2 g (5.60 mmol) (R, S) 3 - 氨基 - 3 - 苯基丙酸甲酯盐酸盐, 0.78 ml (5.60 mmol) TEA, 1.51 g (11.2 mmol) HOBT 和 2.31 g (11.2 mmol) DCC 于 10 ml 干燥 THF, 4 ml CH_3CN 和 7 ml CH_2Cl_2 中制备。此反应混合物的后处理按实施例 5 描述的同样方式进行。得到的粗品溶于 CH_2Cl_2 并于 0 °C 放置过夜。还有一些二环己基脲沉淀并过滤除去。

15 该溶液在真空中蒸发至干得到 1.4 g 粗品, 该粗品用 $i\text{-Pr}_2\text{O}$ /丙酮 99:1 的混合物研磨, 得到 1.2 g 的标题化合物, 为白色固体。

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

M.P. = 156-158 °C

M.W. = 410.47

元素分析 计算值. C, 76.07; H, 5.40; N, 6.82;

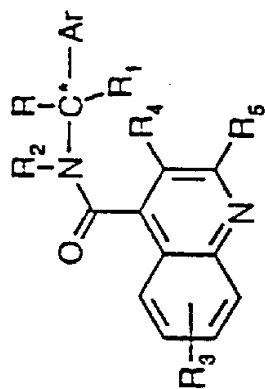
实测值 C, 75.77; H, 5.38; N, 6.94.

IR. (KBr): 3295; 1755; 1645; 1590; 1530 cm^{-1} .

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9.40 (d, 1H); 8.29 (dd, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.83 (ddd, 1H); 7.66-7.52 (m, 4H); 7.50 (d, 2H); 7.40 (dd, 2H); 7.31 (ddd, 1H); 5.60 (dt, 1H); 3.65 (s, 3H); 3.04-2.89 (m, 2H).

MS (EI; 离子源 200 °C; 70 V; 200 mA): 410 (M^+); 337; 233; 205.

表 1



实例	Ar	R	R1	R2	R3	R4	R5	*	分子式	熔点°C	$[\alpha]_D^{20}$ c=0.5, MeOH
1	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O	156-157	
2	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(S)	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O	161-162	+25° ^a
3	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(R)	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O	158-160	-25° ^a
4	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	170-172	
5	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(S)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	180-181	+42°
6	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	180-181	-42°
7	Ph	COOMe	H	H	7-OMe	H	Ph	(R,S)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₄	187-190	
8	Ph	COOMe	H	H	7-OH	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₄	256-257	
9	Ph	COOH	H	H	7-OMe	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₄ ·HCl	228-230	
10	Ph	CONHMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	261-263	
11	Ph	COOMe	H	H	H	H	2-噻吩基	(R,S)	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	178-180	
12	Ph	COOMe	H	H	H	H	2-咪喃基	(R,S)	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₄	178-180	
13	Ph	COOMe	H	H	H	H	4-Py	(R,S)	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃	172-174	
14	2-噻吩基	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	144-145	
15	Ph	CH ₂ COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₃	156-158	

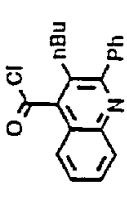
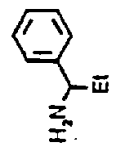
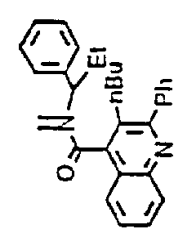
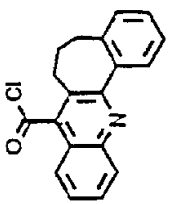
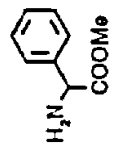
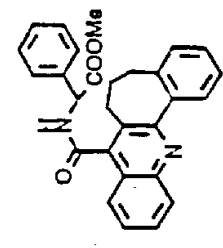
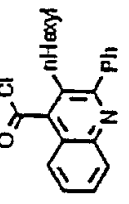
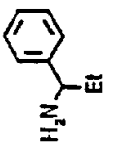
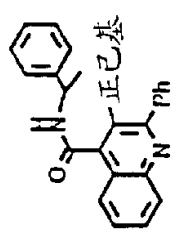
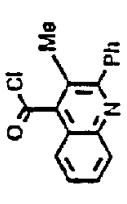
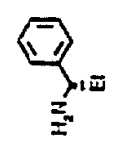
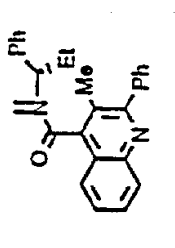
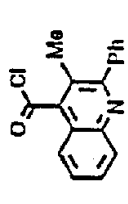
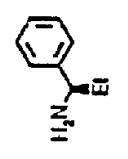
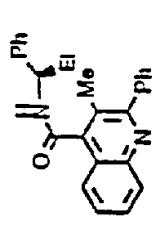
^a 溶剂 DMF

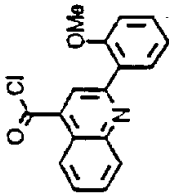
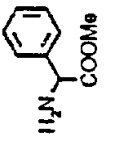
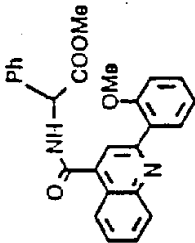
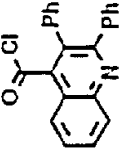
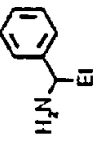
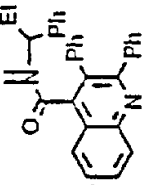
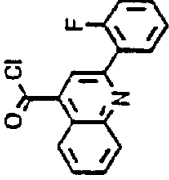
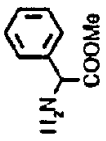
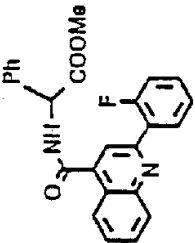
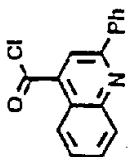
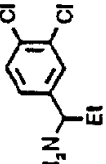
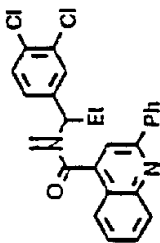
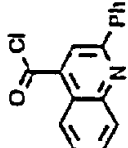
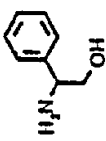
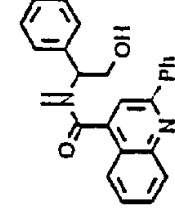
通式 (I) 中实施例 16 - 49 的化合物 (分组列于下表 2) 始于表中所示的适宜的 (II) 的酰氯和式 (III) 的胺并且按照实施例 I 中描述的合成方法合成。酰氯自相应的式 (II) 的酸开始合成并按照说明 1 合成。反应收率以纯化的但未重结晶的物料为准计算。实施例 16 - 49 化合物的分析和光谱数据列于表 5。

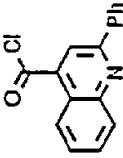
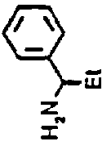
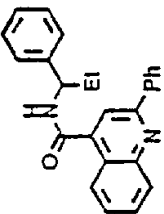
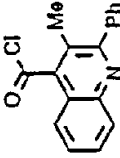
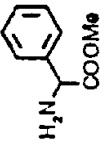
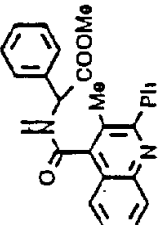
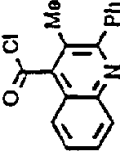
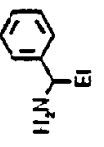
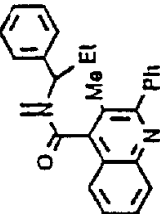
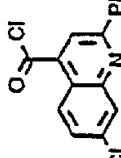
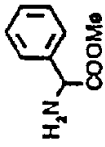
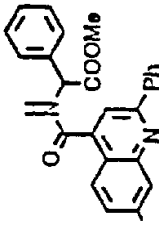
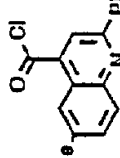
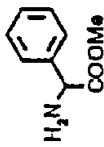
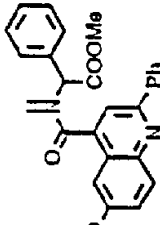
表 2

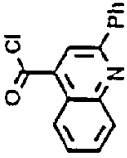
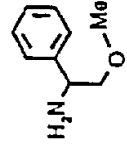
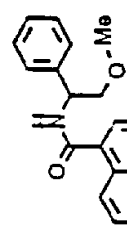
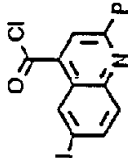
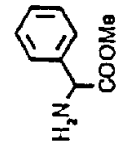
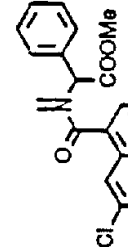
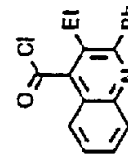
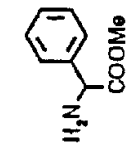
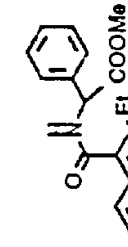
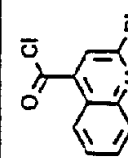
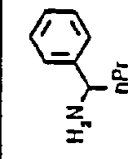
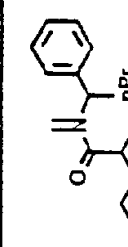
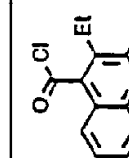
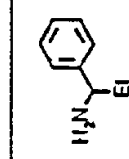
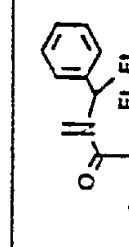


实例	(I) 的酰氯	(III)	(II)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
16				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O_3$	398.47	16	120-122 (iPr ₂ O)	- 18.9 (c=0.5)
17				(R,S) 单非对映 异构体	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	44	204-205 (iPrOH/ iPr ₂ O)	
18				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O_2$	396.49	48	163-165 (iPrOH/ iPr ₂ O)	

实例	(II) 的酰基氯	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
19				(R,S)	$C_{29}H_{30}N_2O$	422.58	30	147-150 (己烷)	
20				(R,S)	$C_{28}H_{24}N_2O_3$	436.52	43	186-188 (iPrOH/ iPr ₂ O)	
21				(R,S)	$C_{31}H_{34}N_2O$	450.63	24	131-134 (己烷/ 异丙醚)	
22				(S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	58	153-155 (iPr ₂ O)	-36.0
23				(R)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	78	155-156 (iPr ₂ O)	+35.9

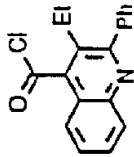
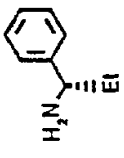
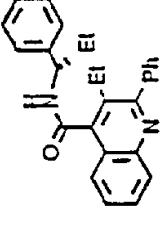
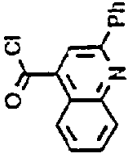
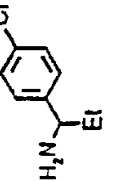
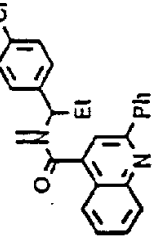
实例	(II) 的酰氯	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
24				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426.48	55	124-125 (甲苯)	
25				(R,S)	$C_{31}H_{26}N_2O$	442.57	49	198-200 (甲苯)	
26				(R,S)	$C_{25}H_{19}FN_2O_3$	414.44	75	146-147 (甲苯)	
27				(R,S)	$C_{25}H_{20}Cl_2N_2O$	435.36	44	193-194 (甲苯)	
28				(R,S)	$C_{24}H_{20}N_2O_2$	368.43	24	117-119 (甲苯)	

实施 例	(II) 的酰基氯	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点(°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
29				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O$	366.47	80	141-143 (甲苯)	
30				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	60	180-181 (甲苯/ 异丙醚)	
31				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	55	156-158 (甲苯/己烷)	
32				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	48	180-183 (甲苯)	
33				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	48	179-181 (甲苯)	

实施例	(II) 的酰基氯	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
34				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	42	144-145 (甲苯)	
35				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	46	197-199 (甲苯)	
36				(R,S)	$C_{27}H_{24}N_2O_3$	424.50	52	156-157 (甲苯/ 己烷)	
37				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	50	149-150 (甲苯)	
38				(R,S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394.52	53	158-159 (Et ₂ O/ iPr ₂ O)	

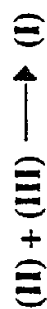
实例	(II) 的酰基氯	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
39				(R,S)	$C_{33}H_{25}N_3O_3$	511.58	16	201-202 (甲苯)	
40				(R,S)	$C_{28}H_{28}N_2O$	408.55	71	149-151 (甲苯/ 己烷)	
41				(S)	$C_{26}H_{22}Br_2N_2O$	538.30	24	230-231 (Et ₂ O /IPr ₂ O)	-49.8 (c=0.2)
42				(S)	$C_{26}H_{23}BrN_2O$	459.40	39	179-180 (己烷/ 异丙醇)	-60.5
43				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426.48	45	209-211 (Me ₂ CO)	

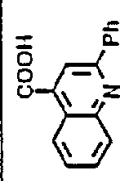
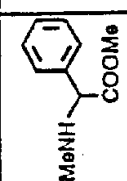
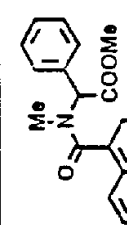
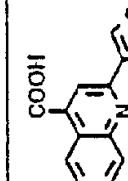
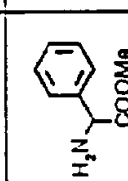
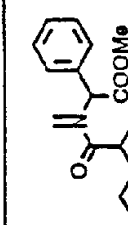
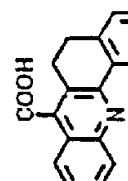
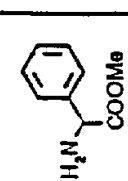
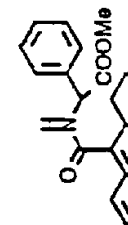
实例	(II) 的酰基氯	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
44				(R,S)	$C_{27}H_{20}N_2O_4$	436.47	65	240-241 (EtOAc)	
45				(R,S)	$C_{30}H_{24}N_2O$	428.53	47	194-196 (EtOAc)	
46				(R,S)	$C_{24}H_{17}F_3N_2O$	406.41	45	180-181 (甲苯)	
47				(S)	$C_{26}H_{24}N_2O_2$	396.49	58	132-134 (Me ₂ CO)	-45 (c=0.5)

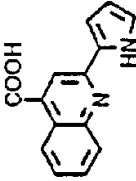
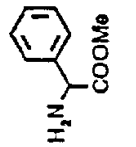
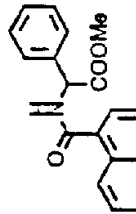
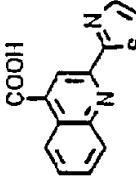
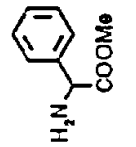
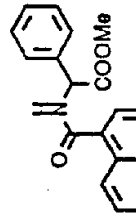
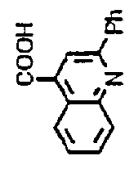
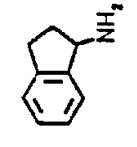
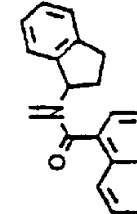
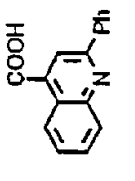
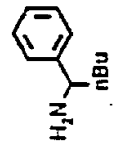
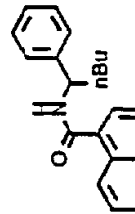
实例	(II) 的酰基	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
48				(S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394.52	53	118-120 (己烷)	-42 (c=0.5)
49				(R,S)	$C_{25}H_{21}ClN_2O$	400.91	40	177-178 (甲苯)	

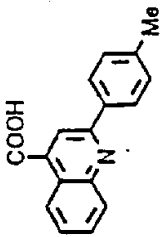
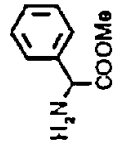
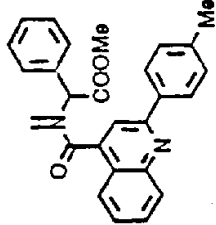
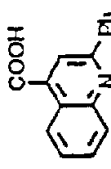
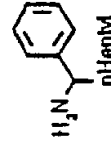
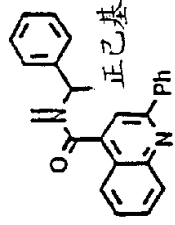
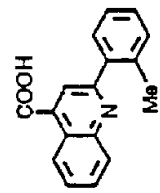
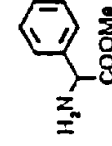
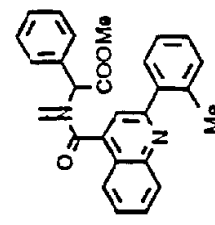
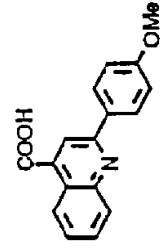
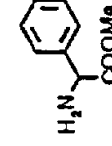
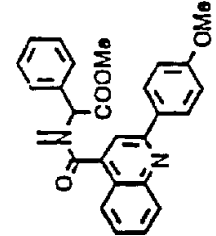
通式 (I) 中实施例 50 - 88 的化合物 (分组列于下表 3) 始于表中所示的适宜的试剂 (II) 和 (III) 并且按照实施例 5 中描述的合成方法合成。反应收率以纯化的但未重结晶的物料为准计算。实施例 50 - 58 化合物的分析和光谱数据列于表 5。

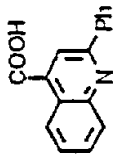
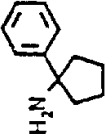
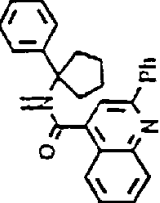
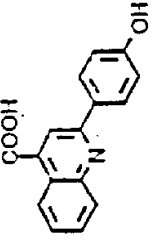
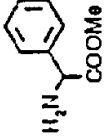
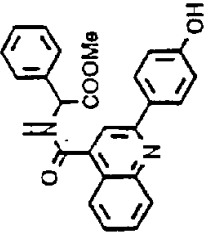
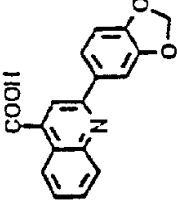
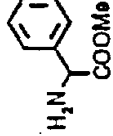
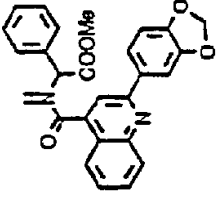
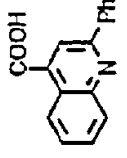
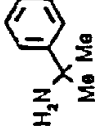
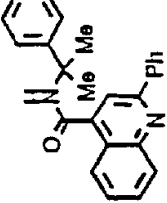
表 3

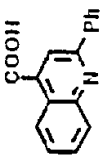
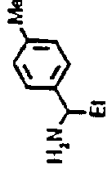
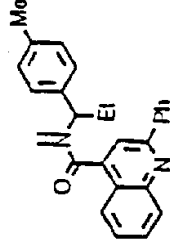
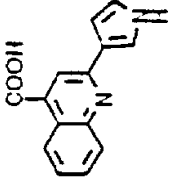
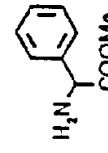
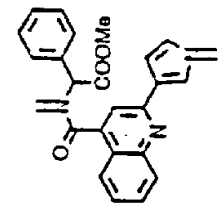
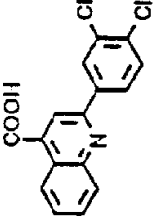
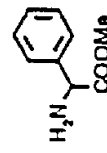
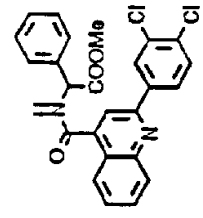
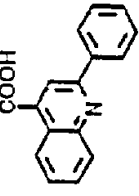
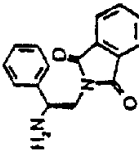
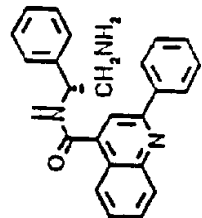


实例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
50				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	46	128-129 (iPrOH)	
51				(R,S)	$C_{23}H_{18}N_2O_3S$	402.47	88	169-171 (iPrOH)	
52				(R,S)	$C_{27}H_{22}N_2O_3$	422.49	41	217-219 (无水乙醇)	

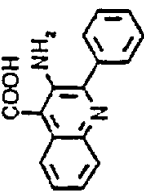
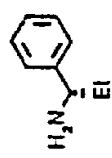
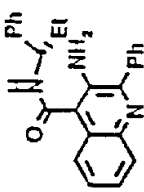
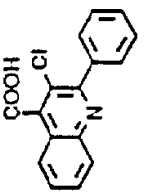
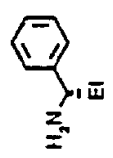
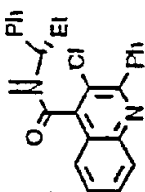
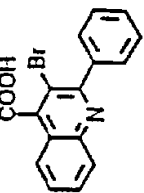
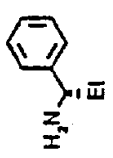
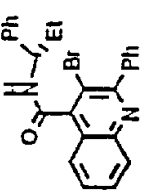
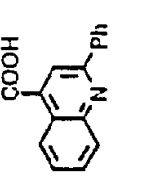
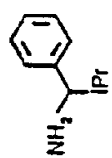
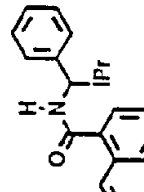
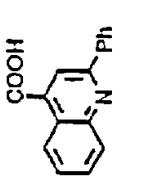
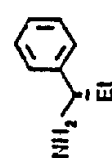
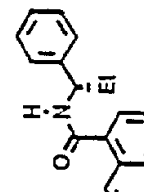
实例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
53				(R,S)	$C_{23}H_{19}N_3O_3$	385.42	44	181-182 (iPrOH)	
54				(R,S)	$C_{22}H_{17}N_3O_3S$	403.45	50	209-211 (iPrOH)	
55				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O$	364.45	95	183-184 (iPrOH)	
56				(R,S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394.52	77	155-156 (iPrOH/ iPr ₂ O)	

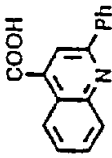
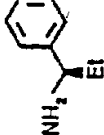
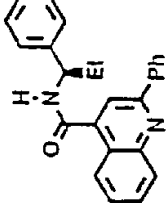
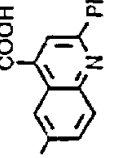
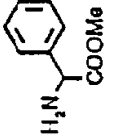
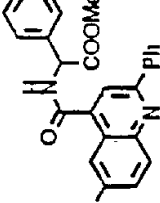
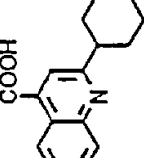
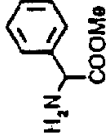
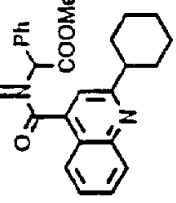
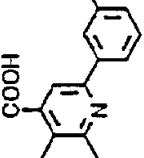
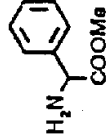
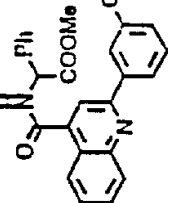
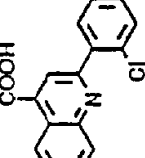
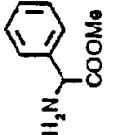
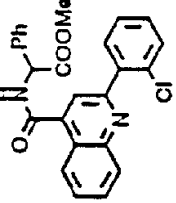
实例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
57				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	83	172-174 (iPrOH)	
58				(R,S)	$C_{30}H_{32}N_2O$	436.60	91	121-128 (iPr ₂ O)	
59				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	79	180-182 (iPrOH)	
60				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426.48	62	182-183 (iPrOH)	

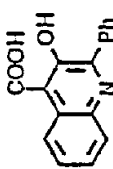
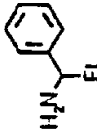
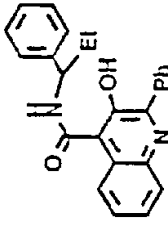
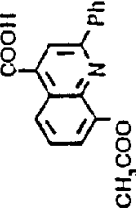
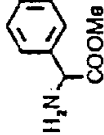
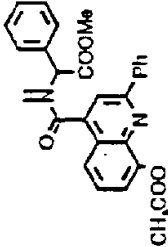
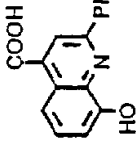
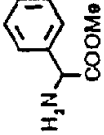
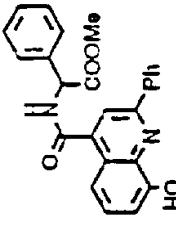
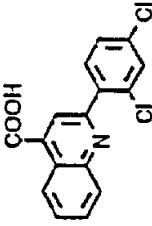
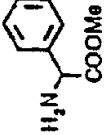
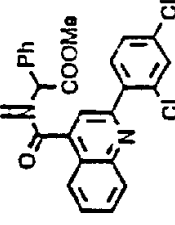
实例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
61				--	$C_{27}H_{24}N_2O$	392.51	82	164-165 (iPrOH)	
62				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412.45	50	226-227 (iPrOH)	
63				(R,S)	$C_{26}H_{20}N_2O_5$	440.46	70	186-187 (iPrOH)	
64				--	$C_{25}H_{22}N_2O$	366.47	75	173-174 (iPrOH)	

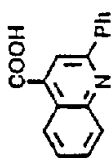
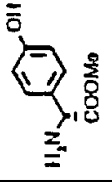
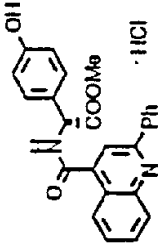
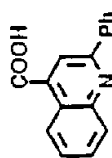
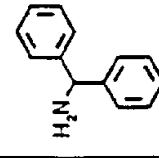
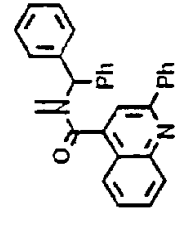
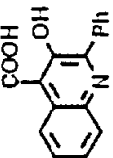
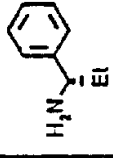
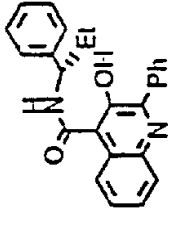
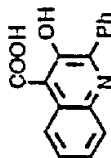
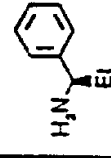
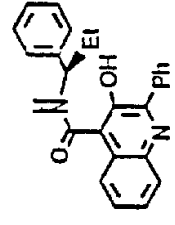
实例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
65				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	90	160-162 (iPrOH)	
66				(R,S)	$C_{23}H_{19}N_3O_3$	385.42	10	202-204 (iPr ₂ O)	
67				(R,S)	$C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_3$	465.34	59	164-165 (iPrOH)	
68			 (a)	(R)	$C_{24}H_{21}N_3O$	367.45	49	139-141 (iPrOH/ iPr ₂ O)	- 6.9 (c=0.5)

(a) 邻苯二甲酰亚氨基保护基的脱去是通过与水合肼在 95% 乙醇/1,2-二氯乙烷分别为 9:1 中回流 4h 然后加入 37% HCl (高达 pH = 1) 并再回流 1 小时。

实例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
69				(S)	$C_{25}H_{23}N_3O$	381.48	78	153-155 (iPrOH/ iPr ₂ O)	-68.0 (c=0.5)
70				(S)	$C_{25}H_{21}ClN_2O$	400.91	58	137-139 (甲苯/己烷)	-40.5 (c=0.5)
71				(S)	$C_{25}H_{21}BrN_2O$	445.37	20	119-122 (甲苯/己烷)	-41.4 (c=0.5)
72				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	59	165-166 (iPrOH)	
73				(S)	$C_{25}H_{22}N_2O$	366.46	77	140-141 (iPrOH)	-26.7

实例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
74				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O$	366.46	51	151-152 (iPrOH)	+26.6
75				(R,S)	$C_{25}H_{19}FN_2O_3$	414.44	44	174-176 (甲苯/乙酸乙酯)	
76				(R,S)	$C_{25}H_{26}N_2O_3$	402.50	53	151-153 (EtOAc)	
77				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	68	161-163 (甲苯/己烷)	
78				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	43	175-178 (甲苯/己烷)	

实例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
79				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	47	168-169 (甲苯)	
80				(R,S)	$C_{27}H_{22}N_2O_5$	454.49	16	193-194 (甲苯)	
81				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412.40	32	178-180 (甲苯)	
• • 82				(R,S)	$C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_3$	465.34	61	142-143 (iPrOH)	

实例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
83				(R)	$C_{25}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl$	448.88	50	140 dec. (Me_2CO)	-7
84				--	$C_{29}H_{22}N_2O$	414.51	42	182-184 (EtOAc)	
85				(S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	66	122-125 (iPr_2O)	-28.4 (c=0.5)
86				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	66	122-125 (己烷/乙酸乙酯)	+27.2 (c=0.5)

实例	(II)	(III)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
87				(R)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412.45	70	125-127 (iPr ₂ O)	-50 (c=0.5)
88				(R)	$C_{26}H_{25}N_3O$	395.51	26	133-135 (iPr ₂ O/ iPrOH)	-11.2 (c=0.5)

通式 (I) 中实施例 89 - 92 的化合物 (列于下表 4) 始于式 (I) 的其它化合物 (即式 Ic 的化合物) 并且按照实施例 10 (对于实施例 89, 90 和 91 的化合物) 以及实施例 9 (对于实施例 92 的化合物) 中描述的合成方法合成。反应收率是以纯化的但未重结晶的物料为准计算。实施例 89 - 92 的化合物的分析和光谱数据列于表 5。

表 4



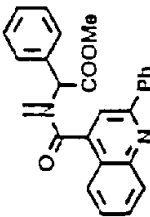
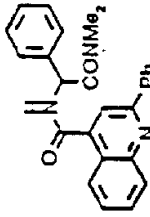
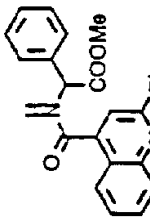
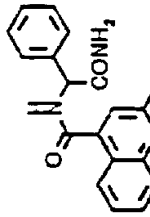
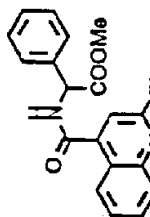
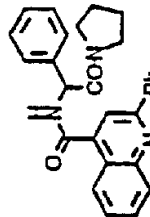
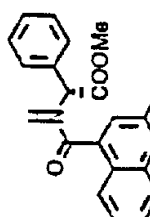
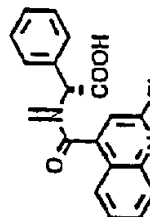
实例	(Ic)	(I)	立体化学	分子式	分子量	收率 (%)	熔点 (°C) (重结晶溶剂)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
89			(R,S)	$C_{26}H_{23}N_3O_2$	409.49	22	219-221 (iPrOH /EtOH)	
90			(R,S)	$C_{24}H_{19}N_3O_2$	381.43	95	237-238 (iPrOH /EtOH)	
91			(R,S)	$C_{28}H_{25}N_3O_2$	435.53	69	199-200 (iPrOH)	
92			(R)	$C_{24}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$	418.88	94	203-205 (丙酮)	-40.0 (c=0.5)

表 5. 实施例16 - 92 的化合物分析和光谱数据

实例	元素分析	IR (KBr); cm^{-1}	MS (EI; 离子源 200°C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz ^1H NMR (DMSO), 303 K
16		3240; 1750; 1640; 1595; 1545	398 (M+); 232; 204	9.40 (d, 1H); 8.30 (d, 2H); 8.18 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.63-7.51 (m, 3H); 5.87 (s br, 1H); 5.70 (m, 2H); 5.12 (d, 1H); 3.80 (s, 3H); 2.92-2.60 (m, 4H).
17	计算值 C, 78.51; H, 5.80; N, 7.32 实测值 C, 78.27; H, 5.83; N, 7.24	3400; 3200; 1640; 1595; 1532	337 (M-C ₂ H ₄ O ₂ H)+; 232; 204	9.20 (d, 1H); 8.31 (d, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.04 (d, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.64-7.51 (m, 4H); 7.47 (d, 2H); 7.37 (dd, 2H); 7.27 (dd, 1H); 5.10 (dd, 1H); 4.81 (d, 1H); 4.13 (dq, 1H); 1.18 (d, 3H).
18	计算值 C, 78.76; H, 6.10; N, 7.07 实测值 C, 78.60; H, 6.08; N, 7.00	3260; 3220; 1632; 1550 *	396 (M+); 367; 262; 219	9.24 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.97 (dd, 2H); 7.76-7.70 (m, 1H); 7.62-7.51 (m, 5H); 7.46 (d, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.29 (dd, 1H); 5.10 (dt, 1H); 3.52 (s, 3H); 1.82 (dq, 2H); 1.00 (t, 3H).
19	计算值 C, 82.43; H, 7.16; N, 6.63 实测值 C, 82.31; H, 7.20; N, 6.58	3240; 1630; 1540	423 (MH+)	(353 K); 8.89 (d br, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.60-7.42 (m, 9H); 7.36 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.13 (d, 1H); 2.66 (m, 2H); 1.90 (ddq, 2H); 1.30 (m, 2H); 1.00 (t, 3H); 0.95 (m, 2H); 0.57 (t br, 3H).
20	计算值 C, 77.04; H, 5.54; N, 6.42 实测值 C, 76.81; H, 5.54; N, 6.35	3290; 1760; 1645; 1590; 1532	436 (M+); 377; 272; 271	(353 K); 9.50 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.80-7.72 (m, 2H); 7.60 (dd, 1H); 7.52 (dd, 2H); 7.47-7.30 (m, 6H); 5.90 (d, 1H); 2.60 (t, 2H); 2.57 (t, 2H); 2.26-2.06 (m, 2H).

实施 例	元素分析	IR (KBr); cm^{-1}	MS (EI; 离子源, 200°C; 70 eV; 200 μA)	^{1}H NMR (DMSO), 303 K
21	计算值 C, 82.63; H, 7.61; N, 6.22 实测值 C, 82.84; H, 7.64; N, 6.16	3270; 1635; 1550*	450 (M+); 421; 316	(373 K): 8.71 (d br, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.70 (m, 2H); 7.52-7.42 (m, 8H); 7.37 (dd, 2H); 7.27 (dd, 1H); 5.12 (dt, 1H); 2.67 (dd, 2H); 1.91 (ddq, 2H); 1.36-1.26 (m, 2H); 1.12-1.02 (m, 2H); 1.00 (t, 3H); 1.00-0.90 (m, 4H); 0.76 (t, 3H).
22	计算值 C, 82.07; H, 6.36; N, 7.36 实测值 C, 81.95; H, 6.33; N, 7.30	3260; 1630; 1535	380 (M+); 351; 246; 218	(353 K): 8.90 (d br, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.72 (dd, 1H); 7.65 (d br, 1H); 7.60-7.49 (m, 6H); 7.46 (d, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.24 (dd, 1H); 5.12 (dt, 1H); 2.30 (s, 3H); 1.98-1.78 (m, 2H); 0.99 (t, 3H).
23	计算值 C, 82.07; H, 6.36; N, 7.36 实测值 C, 81.80; H, 6.37; N, 7.30	3260; 1630; 1535	380 (M+); 351; 246; 218	(353 K): 8.90 (d br, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.72 (dd, 1H); 7.65 (d br, 1H); 7.60-7.49 (m, 6H); 7.46 (d, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.24 (dd, 1H); 5.12 (dt, 1H); 2.30 (s, 3H); 1.98-1.78 (m, 2H); 0.99 (t, 3H).
24	计算值 C, 73.22; H, 5.20; N, 6.57 实测值 C, 72.88; H, 5.25; N, 6.44	3282; 1750; 1640; 1530	426 (M+); 367; 277	9.65 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.54-7.46 (m, 3H); 7.44-7.33 (m, 3H); 7.22 (d, 1H); 7.13 (dd, 1H); 5.80 (d, 1H); 3.87 (s, 1H); 3.71 (s, 3H).
25	计算值 C, 84.13; H, 5.92; N, 6.33 实测值 C, 82.28; H, 5.86; N, 6.19	3250; 1630; 1545	442 (M+); 413; 308; 280	8.86 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.71-7.59 (m, 2H); 7.31-7.14 (m, 12H); 7.04 (d br, 2H); 4.75 (dt, 1H); 1.58-1.42 (m, 2H); 0.63 (t br, 3H).
26	计算值 C, 72.45; H, 4.62; N, 6.76 实测值 C, 72.19; H, 4.66; N, 6.69	3320; 1745; 1650; 1595	414 (M+); 355; 250; 222	9.70 (d, 1H); 8.21 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.07 (dd, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.86 (dd, 1H); 7.72 (dd, 1H); 7.64-7.55 (m, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.45-7.34 (m, 4H); 5.80 (d, 1H); 3.75 (s, 3H).

实例	元素分析	IR (KBr); cm^{-1}	MS (EI; 离子源 200°C ; 70 eV; 200 μA)	300 MHz ^1H NMR (DMSO), 303 K
27	计算值 C, 69.03; H, 4.62; N, 6.44 实测值 C, 68.97; H, 4.63; N, 6.43	3250; 1650; 1585; 1550	434 (M+); 405; 232; 204	9.50 (d, 1H); 8.31 (d, 2H); 8.15 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.64-7.52 (m, 4H); 7.46 (dd, 1H); 4.11 (dt, 1H); 1.83 (dq, 2H); 0.98 (t, 3H).
28	计算值 C, 78.24; H, 5.47; N, 7.60 实测值 C, 78.49; H, 5.58; N, 7.41	3260; 1645; 1590; 1550	368 (M+); 337; 232; 204	9.22 (d, 1H); 8.33 (d, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.13 (d, 2H); 7.81 (dd, 1H); 7.64-7.51 (m, 4H); 7.46 (d, 2H); 7.37 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.21 (dt, 1H); 5.05 (t, 1H); 3.71 (dd, 2H).
29	计算值 C, 81.93; H, 6.05; N, 7.64 实测值 C, 81.79; H, 6.06; N, 7.62	3260; 1650; 1595; 1550	366 (M+); 337; 232; 204	9.24 (d, 1H); 8.30 (d, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.63-7.51 (m, 4H); 7.46 (d, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.24 (dd, 1H); 5.14 (dt, 1H); 1.95-1.78 (m, 2H); 0.98 (t, 3H).
30	计算值 C, 76.08; H, 5.40; N, 6.83 实测值 C, 75.88; H, 5.37; N, 7.08	3260; 1755; 1735; 1640; 1580; 1530	410 (M+); 351; 261; 246; 217	9.70 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.76 (dd, 1H); 7.70-7.47 (m, 9H); 7.47-7.34 (m, 3H); 6.82 (d, 1H); 3.75 (s, 3H); 2.32 (s br, 3H).
31	计算值 C, 82.08; H, 6.36; N, 7.36 实测值 C, 81.82; H, 6.34; N, 7.33	3220; 1630; 1550	380 (M+); 351; 246; 217	(353 K); 9.00 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.60-7.48 (m, 7H); 7.45 (d, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.10 (dt, 1H); 2.28 (s, 3H); 2.00-1.80 (m, 2H); 1.00 (t, 3H).
32	计算值 C, 69.69; H, 4.45; N, 6.50 实测值 C, 69.58; H, 4.49; N, 6.49	3270; 1750; 1670; 1595; 1520	430 (M+); 371; 266; 238; 203	9.78 (d, 1H); 8.29 (d, 2H); 8.24 (d, 1H); 8.19 (d, 1H); 8.16 (s, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.61-7.49 (m, 5H); 7.47-7.36 (m, 3H); 5.80 (d, 1H); 3.79 (s, 3H).
33	计算值 C, 76.49; H, 5.40; N, 6.82 实测值 C, 76.74; H, 5.40; N, 6.88	3240; 1750; 1665; 1590; 1510; 1500	410 (M+); 351; 246; 218	9.70 (d, 1H); 8.26 (d, 2H); 8.08 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.60-7.50 (m, 5H); 7.48-7.36 (m, 3H); 5.80 (d, 1H); 3.79 (s, 3H); 2.50 (s, 3H).

实例	元素分析	IR (KBr); cm^{-1}	MS (EI; 离子源 200°C ; 70 eV; 200 μA)	300 MHz ^1H NMR (DMSO), 303 K
34	计算值C,78.51; H,5.79; N,7.32, 实测值C,78.78; H,5.78; N,7.23	3220; 1740; 1695; 1535	382 (M+); 337; 232; 204	9.35 (d,1H); 8.32 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.11 (d,1H); 8.10 (s,1H); 7.84 (dd,1H); 7.64 (dd,1H); 7.61-7.54 (m,3H); 7.50 (d,2H); 7.40 (dd,2H); 7.30 (dd,1H); 5.41 (dt,1H); 3.73-3.60 (m,2H); 3.36 (s,3H).
35	计算值C,69.69; H,4.45; N,6.50 实测值C,70.27; H,4.46; N,6.45	3240; 1750; 1670; 1590; 1550; 1500	430 (M+); 371; 266; 238; 203	9.80 (d,1H); 8.29 (d,2H); 8.27 (d,1H); 8.21 (s,1H); 8.16 (d,1H); 7.86 (dd,1H); 7.61-7.51 (m,5H); 7.48-7.38 (m,3H); 5.80 (d,1H); 3.75 (s,3H).
36	计算值C,76.40; H,5.70; N,6.60 实测值C,76.44; H,5.72; N,6.62	3240; 1760; 1640; 1540	425 (MH+)	(353 K): 9.52 (d,1H); 8.01 (d,1H); 7.89 (s br,1H); 7.74 (dd,1H); 7.60 (dd,1H); 7.54-7.48 (m,7H); 7.44-7.33 (m,3H); 4.88 (d,1H); 3.78 (s,3H); 2.91-2.68 (m,2H); 0.91 (t,3H).
37	计算值C,82.08; H,6.36; N,7.36 实测值C,82.21; H,6.39; N,7.34	3300; 1635; 1590; 1545	380 (M+); 337; 232; 204	9.28 (d,1H); 8.14 (d,1H); 8.07 (s,1H); 8.01 (d,1H); 7.82 (dd,1H); 7.64-7.51 (m,4H); 7.46 (d,2H); 7.39 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.15 (dt,1H); 1.94-1.69 (m,2H); 1.54-1.29 (m,2H); 0.95 (t,3H).
38	计算值C,82.20; H,6.64; N,7.10 实测值C,82.34; H,6.64; N,7.07	3240; 1640; 1550	395 (MH+); Cl; 气体试剂甲烷; P5000 mTorr; 离子源 150°C	(353 K): 8.91 (d,1H); 8.00 (d,1H); 7.71 (dd,1H); 7.68-7.48 (m,7H); 7.45 (d,2H); 7.39 (dd,2H); 7.29 (dd,1H); 5.11 (dt,1H); 2.78-2.62 (m,2H); 2.00-1.80 (m,2H); 1.00 (t,3H); 0.90 (t br,3H).
39	计算值C,77.48; H,4.93; N,8.21 实测值C,77.25; H,4.99; N,8.07	3330; 1790; 1720; 1665; 1530	511 (M+); 482; 377; 349; 321	(353 K): 8.90 (d,1H); 8.20 (d,1H); 7.94 (dd,1H); 7.88-6.90 (m,5H); 7.74 (d,1H); 7.69 (dd,1H); 7.48-7.42 (m,2H); 7.36-7.31 (m,3H); 7.25-7.20 (m,2H); 7.18-7.10 (m,2H); 4.85 (dt,1H); 1.73 (ddq,1H); 0.82 (t,3H).

实例	元素分析	IR (KBr); cm^{-1}	MS (EI; 离子源 200 °C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz ^1H NMR (DMSO), 303 K
40	计算值 C, 82.32; H, 6.91; N, 6.86 实测值 C, 82.02; H, 6.95; N, 6.90	3250; 1635; 1550	408 (M+); 379, 289, 274; 246	(373 K): 8.72 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.55-7.42 (m, 9H); 7.38 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.15 (dt, 1H); 2.66 (dd, 2H); 1.94 (ddq, 2H); 1.33 (m, 2H); 1.01 (t, 3H); 0.56 (t, 3H).
41	计算值 C, 58.02; H, 4.12; N, 5.20; Br, 29.69 实测值 C, 58.14; H, 4.18; N, 5.22; Br, 29.44	3250; 1650; 1540	537/539/541 (M ⁺) [*]	(353 K): 8.95 (d, 1H); 7.96 (d, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.71 (d, 2H); 7.55 (d, 2H); 7.45 (dd, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.30 (dd, 1H); 5.10 (dt, 1H); 2.92 (s, 3H); 2.30 (s, 3H); 1.88 (ddq, 2H); 1.01 (t, 3H).
42	计算值 C, 67.98; H, 5.04; N, 6.10; Br, 17.39 实测值 C, 68.04; H, 5.02; N, 6.05; Br, 17.26	3260; 1640; 1540	459/461 (M ⁺) [*]	(353 K): 8.94 (d br, 1H); 7.96 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.60-7.49 (m, 4H); 7.45 (d, 2H); 7.40 (dd, 2H); 7.30 (dd, 1H); 5.10 (dt, 1H); 2.30 (s, 3H); 1.89 (ddq, 2H); 1.01 (t, 3H).
43	计算值 C, 73.22; H, 5.20; N, 6.57 实测值 C, 73.41; H, 5.39; N, 6.61	3200; 1750; 1665; 1620; 1520	426 (M+); 367; 262; 234	9.70 (d, 1H); 8.24 (d, 2H); 8.08 (s, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.58-7.35 (m, 9H); 5.80 (d, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.74 (s, 3H).
44	计算值 C, 74.30; H, 4.62; N, 6.42 实测值 C, 74.28; H, 4.61; N, 6.41	3200; 1750; 1660; 1590; 1550; 1525; 1500	436 (M+); 337; 272; 244	9.80 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.47-7.31 (m, 5H); 5.80 (d, 1H); 3.78 (s, 3H).
45	计算值 C, 84.08; H, 5.65; N, 6.54 实测值 C, 84.13; H, 5.65; N, 6.51	3320; 1635; 1590; 1530	337 (M-C ₇ H ₇) ⁺ ; 232; 204; 91	9.32 (ABXY, 1H); 8.22 (d, 2H); 8.09 (d, 1H); 7.78 (dd, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.64-7.52 (m, 6H); 7.50-7.28 (m, 9H); 5.53 (ABXY, 1H); 3.20 (ABXY, 1H); 3.16 (ABXY, 1H).

实例	元素分析	IR (KBr); cm^{-1}	MS (EI); 离子源 200 °C; 70 eV; 200 μA	300 MHz ^1H NMR (DMSO), 303 K
46	计算值 C, 70.91; H, 4.22; N, 6.89; F, 14.02 实测值 C, 70.86; H, 4.17; N, 6.92; F, 13.88	3300; 1655; 1590; 1540; 1500	406 (M+); 386; 232; 204	10.15 (d, 1H); 8.30 (dd, 2H); 8.18 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.86 (dd, 1H); 7.75-7.42 (m, 9H); 6.21 (m, 1H).
47	计算值 C, 78.74; H, 6.10; N, 7.06 实测值 C, 78.72; H, 6.10; N, 7.01	3250; 1635; 1550; 1500	396 (M+); 367; 262; 219	9.24 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.97 (dd, 2H); 7.76-7.70 (m, 1H); 7.62-7.51 (m, 5H); 7.46 (d, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.29 (dd, 1H); 5.10 (dt, 1H); 3.52 (s, 3H); 1.82 (dq, 2H); 1.00 (t, 3H).
48	计算值 C, 82.18; H, 6.64; N, 7.10 实测值 C, 81.93; H, 6.64; N, 7.05	3250; 1630; 1540; 1500	394 (M+); 365; 275; 260	(353 K): 8.90 (d br, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.56- 7.42 (m, 9H); 7.38 (dd, 2H); 7.29 (dd, 1H); 5.13 (dt, 1H); 2.72 (m, 2H); 1.90 (ddd, 2H); 1.00 (t, 3H); 0.90 (t br, 3H).
49	计算值 C, 74.90; H, 5.28; N, 6.99; 实测值 C, 74.67; H, 5.33; N, 7.03;	3270; 1645; 1590; 1550; 1495; 770	400 (M+); 371; 232; 204	9.20 (d, 1H); 8.32 (d, 2H); 8.08 (dd, 2H); 8.06 (s, 1H); 7.82 (t, 1H); 7.65-7.40 (m, 8H); 5.00 (dt, 1H); 1.93-1.73 (m, 2H); 0.98 (t, 3H).
50	计算值 C, 76.08; H, 5.40; N, 6.82 实测值 C, 76.16; H, 5.42; N, 6.84	1750; 1640; 1595; 1550	411 (MH+); 232; 204*	8.32 (d, 2H); 8.16 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.88 (dd, 1H); 7.71 (dd, 1H); 7.60-7.42 (m, 9H); 3.86 (s, 3H); 2.56 (s, 3H).
51	计算值 C, 68.64; H, 4.51; N, 6.96 实测值 C, 68.52; H, 4.53; N, 6.94	3290; 1740; 1640; 1590; 1530	402 (M+); 343; 238; 210	9.72 (d, 1H); 8.47 (dd, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.96 (dd, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.71 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.46-7.36 (m, 3H); 5.78 (d, 1H); 3.78 (s, 3H).
52	计算值 C, 76.76; H, 5.25; N, 6.63 实测值 C, 76.39; H, 5.25; N, 6.55	3250; 1750; 1660; 1590; 1520	422 (M+); 258; 230	9.70 (d, 1H); 8.45 (dd, 1H); 8.18 (d, 1H); 7.80-7.38 (m, 11H); 5.83 (d, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.20-2.80 (s br, 4H).

实例	元素分析	IR (KBr); cm^{-1}	MS (EI; 离子源 200 °C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz ^1H NMR (DMSO), 303 K
53	计算值 C, 71.68; H, 4.97; N, 10.90 实测值 C, 71.39; H, 4.99; N, 10.81	3410; 3250; 1740; 1678; 1600*	385 (M+); 221; 193	11.68 (s br, 1H); 9.71 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.58-7.35 (m, 6H); 7.00 (s br, 2H); 6.22 (s br, 1H); 5.75 (d, 1H); 3.73 (s, 3H).
54	计算值 C, 65.50; H, 4.25; N, 10.42 实测值 C, 65.48; H, 4.22; N, 10.38	3300; 1755; 1645; 1585; 1530	344 (M-COOCH ₃) ⁺ ; 239; 211	9.82 (d, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.19 (d, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.10. (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.88 (dd, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.47-7.36 (m, 3H); 5.80 (d, 1H); 3.78 (s, 3H).
55	计算值 C, 82.39; H, 5.53; N, 7.69 实测值 C, 82.31; H, 5.52; N, 7.65	3240; 1640; 1590; 1545	365 (MH) ⁺	9.20 (d, 1H); 8.31 (d, 2H); 8.27 (d, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.14 (d, 1H); 7.85 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.62-7.46 (m, 4H); 7.32-7.23 (m, 3H); 5.69 (dt, 1H); 3.08-2.85 (m, 2H); 2.64- 2.52 (m, 1H); 2.10-1.96 (m, 1H).
56	计算值 C, 82.20; H, 6.64; N, 7.10 实测值 C, 82.29; H, 6.66; N, 7.05	3270; 1640; 1590; 1540	394 (M+); 337; 232; 204	9.12 (d, 1H); 8.30 (d, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.64-7.52 (m, 4H); 7.46 (d, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.13 (dt, 1H); 1.96-1.71 (m, 2H); 1.48-1.27 (m, 4H); 0.9 (t, 3H).
57	计算值 C, 76.08; H, 5.40; N, 6.82 实测值 C, 75.92; H, 5.44; N, 6.77	3300; 1752; 1642; 1590; 1530	410 (M+); 351; 246; 218; 203	9.74 (d, 1H); 8.20 (d, 2H); 8.18 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.47- 7.36 (m, 5H); 5.8 (d, 1H); 3.79 (s, 3H); 2.40 (s, 3H).

实例	元素分析	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; 离子源 200 °C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
58	计算值 C, 82.53; H, 7.39; N, 6.42 实测值 C, 82.59; H, 7.45; N, 6.39	3260; 1650; 1590; 1550; 1540	337 (M-C ₇ H ₁₅) ⁺ ; 249; 232; 204	9.28 (d, 1H); 8.29 (d, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.64-7.52 (m, 4H); 7.46 (d, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.14 (dt, 1H); 1.98-1.71 (m, 2H); 1.30-1.20 (m, 10H); 0.86 (t br, 3H).
59	计算值 C, 76.08; H, 5.40; N, 6.82 实测值 C, 76.21; H, 5.40; N, 6.79	3400-3100; 1742; 1665; 1590; 1530	410 (M+); 261; 218	9.70 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.84 (dd, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.50 (dd, 2H); 7.45-7.33 (m, 5H); 5.80 (d, 1H); 3.78 (s, 3H); 2.42 (s, 3H).
60	计算值 C, 73.22; H, 5.20; N, 6.57 实测值 C, 72.89; H, 5.20; N, 6.48	3300; 1750; 1645; 1590; 1520	426 (M+); 367; 262; 234; 219; 191	9.72 (d, 1H); 8.25 (d, 2H); 8.17 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.80 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.54 (dd, 2H); 7.46-7.36 (m, 3H); 7.12 (d, 2H); 5.80 (d, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.75 (s, 3H).
61	计算值 C, 82.62; H, 6.16; N, 7.14 实测值 C, 82.76; H, 6.18; N, 7.19	3230; 1640; 1590; 1550 *	392 (M+); 249; 232, 204	9.00 (s, 1H); 8.32 (dd, 2H); 8.13 (d, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.64-7.52 (m, 6H); 7.39 (dd, 2H); 7.26 (dd, 1H); 2.61-2.50 (m, 2H); 2.10-2.00 (m, 2H); 2.00-1.75 (m, 4H).
62	计算值 C, 72.80; H, 4.89; N, 6.79 实测值 C, 72.86; H, 4.91; N, 6.75	3500-3100; 1750; 1670; 1640; 1590	412 (M+); 353; 248; 220	9.90 (s, 1H); 9.70 (d, 1H); 8.14 (d, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.78 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.53 (dd, 2H); 7.46-7.35 (m, 3H); 6.94 (d, 2H); 5.80 (d, 3H); 3.75 (s, 3H).
63	计算值 C, 70.90; H, 4.58; N, 6.36 实测值 C, 70.73; H, 4.59; N, 6.35	3350; 1735; 1655; 1590	440 (M+); 381; 276; 248	9.70 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.85 (dd, 1H); 7.80 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.42 (dd, 2H); 7.46-7.36 (m, 3H); 7.10 (d, 2H); 6.13 (s, 2H); 5.73 (d, 1H); 3.73 (s, 3H).

实例	元素分析	IR (KBr); cm^{-1}	MS (EI; 离子源 200 °C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz ^1H NMR (DMSO), 303 K
64	计算值 C, 81.94; H, 6.05; N, 7.64 实测值 C, 82.02; H, 6.07; N, 7.60	3220; 1640; 1590; 1545	366 (M+); 351; 248; 232; 204	9.01 (s br, 1H); 8.34 (dd, 2H); 8.15 (s, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.66-7.52 (m, 6H); 7.39 (dd, 2H); 7.25 (dd, 1H).
65	计算值 C, 82.07; H, 6.36; N, 7.36 实测值 C, 82.15; H, 6.36; N, 7.41	3320; 1640; 1590; 1530	380 (M+); 351; 232; 204	9.20 (d, 1H); 8.29 (dd, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.64-7.50 (m, 4H); 7.34 (d, 2H); 7.19 (d, 2H); 5.00 (dt, 1H); 2.30 (s, 3H); 1.93-1.73 (m, 2H); 0.98 (t, 3H).
66	计算值 C, 71.68; H, 4.97; N, 10.90 实测值 C, 70.42; H, 4.99; N, 10.56	3360; 3240; 1750; 1630; 1600; 1560	385 (M+); 326; 221; 193	11.20 (s br, 1H); 9.65 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.55-7.34 (m, 6H); 6.87 (m, 1H); 6.80 (m, 1H); 6.77 (d, 1H); 3.75 (s, 3H).
67	计算值 C, 64.53; H, 3.90; N, 6.02; Cl, 15.24 实测值 C, 64.59; H, 3.95; N, 5.94; Cl, 15.03	3200; 1755; 1635; 1590; 1535	464 (M+); 405; 300; 272; 237	9.70 (d, 1H); 8.55 (d, 1H); 8.30 (dd, 1H); 8.22 (d, 1H); 8.21 (s, 1H); 8.17 (d, 1H); 7.86 (dd, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.54 (dd, 2H); 7.47-7.36 (m, 3H); 5.78 (d, 1H); 3.74 (s, 3H).
68		3300; 1635; 1590; 1530; 1495; 770	338; 337; 255; 233; 232; 204	9.18 (d br, 1H); 8.35 (d, 2H); 8.20 (s, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.63-7.51 (m, 4H); 7.44 (d, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.08 (dt br, 1H); 2.89 (d, 2H); 1.60 (s br, 2H).
69	计算值 C, 78.71; H, 6.08; N, 11.01 实测值 C, 78.45; H, 6.10; N, 10.96	3490; 3380; 3260; 1630; 1600	381 (M+); 352; 247; 219; 218	9.20 (d, 1H); 7.87 (m, 1H); 7.70 (d, 2H); 7.59-7.26 (m, 1H); 5.08 (dt, 1H); 4.80 (s br, 2H); 2.81 (dq, 2H); 0.95 (t, 3H).

实例	元素分析	IR (KBr); cm^{-1}	MS (EI; 离子源 200 °C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz ^1H NMR (DMSO), 303 K
70	计算值 C, 74.90; H, 5.28; N, 6.99; Cl, 8.84 实测值 C, 74.88; H, 5.25; N, 6.98; Cl, 8.92	3230; 1640; 1550	400 (M+); 371; 266; 238; 203	9.37 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.85 (dd, 1H); 7.75-7.35 (m, 12H); 5.07 (dt, 1H); 1.80 (dq, 2H); 0.98 (t, 3H).
71	计算值 C, 67.42; H, 4.75; N, 6.29; Br, 17.94 实测值 C, 67.57; H, 4.80; N, 6.31; Br, 18.00	3240; 1640; 1545	444/446 (M+); 415/417; 310/312; 203	9.35 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.85 (dd br, 1H); 7.70-7.30 (m, 12H); 5.05 (dt, 1H); 1.81 (dq, 2H); 0.99 (t, 3H).
72	计算值 C, 82.07; H, 6.36; N, 7.36 实测值 C, 82.00; H, 6.36; N, 7.33	3240; 1630; 1590; 1545	381 (M1)+; TSP, 乙酸铵 (50mM) / 乙腈 60: 40 作洗脱液; 离子源 250 °C	9.24 (d, 1H); 8.29 (d, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.96 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.64-7.51 (m, 4H); 7.47-7.36 (m, 4H); 7.29 (dd, 1H); 4.90 (dd, 1H); 2.19-2.02 (m, 1H); 1.08 (d, 3H); 0.80 (d, 3H).
73	计算值 C, 81.94; H, 6.05; N, 7.64 实测值 C, 79.33; H, 5.82; N, 7.34	3320; 1635; 1590; 1535	366 (M+); 337; 232; 204	9.24 (d, 1H); 8.30 (d, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.63-7.51 (m, 4H); 7.46 (d, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.24 (dd, 1H); 5.14 (dt, 1H); 1.95-1.78 (m, 2H); 0.98 (t, 3H).
74	计算值 C, 81.94; H, 6.05; N, 7.64 实测值 C, 82.08; H, 6.09; N, 7.59	3280; 1637; 1590; 1540	366 (M+); 337; 232; 204	9.24 (d, 1H); 8.30 (d, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.63-7.51 (m, 4H); 7.46 (d, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.24 (dd, 1H); 5.14 (dt, 1H); 1.95-1.78 (m, 2H); 0.98 (t, 3H).
75	计算值 C, 72.45; H, 4.62; N, 6.76 实测值 C, 72.28; H, 4.59; N, 6.79	3280; 1740; 1650; 1630; 1550	414 (M+); 355; 250; 222	9.75 (d, 1H); 8.28 (dd, 2H); 8.21 (dd, 1H); 8.2 (s, 1H); 7.95 (dd, 1H); 7.77 (ddd, 1H); 7.61-7.50 (m, 5H); 7.47-7.36 (m, 3H); 5.80 (d, 1H); 3.74 (s, 3H).

实施 例	元素分析	IR (KBr); cm^{-1}	MS (EI); 离子源 200 °C; 70 eV; 200 μA	300 MHz ^1H NMR (DMSO), 303 K
76	计算值 C,74.60; H,6.51; N,6.96 实测值 C,74.32; H,6.50; N,6.90	1740; 1665; 1595; 1535	402 (M+); 238; 210	9.61 (d,1H); 8.11 (d,1H); 7.99 (d,1H); 7.75 (dd,1H); 7.59 (dd,1H); 7.50 (d,2H); 7.47-7.35 (m,4H); 5.74 (d,1H); 3.72 (s,3H); 2.90 (t,1H); 2.00-1.20 (m,10H).
77	计算值 C,69.69; H,4.45; N,6.50 实测值 C,69.81; H,4.45; N,6.54	3290; 1745; 1660; 1640; 1585; 1530	431 (MH) ⁺	9.71 (d,1H); 8.37 (s,1H); 8.30-8.15 (m,3H); 7.85 (dd,1H); 7.69 (dd,1H); 7.63-7.38 (m,8H); 5.79 (d,1H); 3.74 (s,3H).
78	计算值 C,69.69; H,4.44; N,6.50 实测值 C,69.90; H,4.42; N,6.57	3290; 1745; 1660; 1600; 1520	431(MH) ⁺ ; TSP, 乙酸铵 (0.1M) / 乙腈 60:40 作洗脱液; 离子源 250 °C	9.70 (d,1H); 8.24 (d,1H); 8.14 (d,1H); 7.87 (dd,1H); 7.77 (s,1H); 7.76-7.62 (m,3H); 7.58-7.48 (m,4H); 7.44-7.34 (m,3H); 5.80 (d,1H); 3.72 (s,3H).
79	计算值 C,78.51; H,5.80; N,7.32 实测值 C,78.55; H,5.82; N,7.26	3310; 3110; 1645; 1575; 1535	382 (M+); 353; 264; 247; 219	9.80 (s,1H); 9.11 (d,1H); 8.00-7.94 (m,3H); 7.61-7.42 (m,8H); 7.38 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.06 (dt,1H); 1.82 (ddq,2H); 0.97 (t,3H).
80	计算值 C,71.36; H,4.88; N,6.16 实测值 C,71.39; H,4.88; N,6.17	3320; 1760; 1735; 1650; 1530	455 (MH) ⁺	9.74 (d,1H); 8.24 (dd,2H); 8.17 (s,1H); 8.08 (dd,1H); 7.70-7.50 (m,7H); 7.46-7.35 (m,3H); 5.75 (d,1H); 3.75 (s,3H).
81	计算值 C,72.80; H,4.89; N,6.79 实测值 C,73.24; H,5.00; N,6.42	3360; 3300; 1745; 1650; 1600; 1560;	413 (MH) ⁺	9.69 (d,1H); 9.68 (s,1H); 8.49 (d,2H); 8.12 (s,1H); 7.64-7.35 (m,10H); 7.18 (d,1H); 5.79 (d,1H); 3.77 (s,3H).
82	计算值 C,64.53; H,3.90; N,6.02 实测值 C,64.71; H,3.96; N,6.00	3240; 1740; 1645; 1595; 1550	464 (M+); 405; 300; 272; 237	10.68 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.14 (d,1H); 7.88 (dd,1H); 7.82 (d,1H); 7.78 (s,1H); 7.74 (dd,1H); 7.74 (d,1H); 7.62 (dd,1H); 7.51 (d,2H); 7.44-7.33 (m,3H); 6.78 (d,1H); 3.74 (s,3H).

实例	元素分析	IR (KBr); cm^{-1}	MS (EI; 离子源 200 °C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz ^1H NMR (DMSO), 303 K
83	计算值 C, 66.89; H, 4.72; N, 6.24; Cl, 7.90 实测值 C, 66.53; H, 4.74; N, 6.10; Cl, 7.48	3180; 1750; 1660; 1645; 1610; 1535; 1510	412 (M+); 353; 232; 204	9.62 (d, 1H); 8.28 (d, 2H); 8.22 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.86 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.61-7.51 (m, 3H); 7.30 (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 5.61 (d, 1H); 3.71 (s, 3H).
84	计算值 C, 84.03; H, 5.35; N, 6.76 实测值 C, 83.27; H, 5.64; N, 7.05	3210; 1640; 1590; 1525	414 (M+); 337; 232; 204	9.79 (d, 1H); 8.30 (dd, 2H); 8.15 (s, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.63-7.26 (m, 14H); 6.52 (d, 1H).
85	计算值 C, 78.51; H, 5.80; N, 7.33 实测值 C, 78.49; H, 5.84; N, 7.26	3370; 1625; 1525	382 (M+); 264; 247; 219	9.80 (s, 1H); 9.11 (d, 1H); 8.00-7.94 (m, 3H); 7.61-7.42 (m, 8H); 7.38 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.06 (dt, 1H); 1.82 (ddq, 2H); 0.97 (t, 3H).
86	计算值 C, 78.51; H, 5.80; N, 7.33 实测值 C, 78.55; H, 5.84; N, 7.30	3270; 1650; 1630; 1570; 1535	382 (M+); 264; 247; 219	9.80 (s, 1H); 9.11 (d, 1H); 8.00-7.94 (m, 3H); 7.61-7.42 (m, 8H); 7.38 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.06 (dt, 1H); 1.82 (ddq, 2H); 0.97 (t, 3H).
87	计算值 C, 72.80; H, 4.89; N, 6.79 实测值 C, 72.12; H, 4.88; N, 6.63	3360; 1735; 1625; 1530	412 (M+); 353; 248; 219	9.85 (s, 1H); 9.63 (d br, 1H); 7.97 (m, 3H); 7.89 (d br, 1H); 7.62-7.34 (m, 10H); 5.75 (d, 1H); 3.76 (s, 3H).
88	计算值 C, 78.96; H, 6.37; N, 10.62 实测值 C, 78.63; H, 6.39; N, 10.65	3320; 1640; 1590; 1525; 770	395 (M+); 232; 204	9.15 (d, 1H); 9.30 (d, 2H); 9.18 (dd, 2H); 8.06 (s, 1H); 7.80 (t, 1H); 7.70-7.20 (m, 9H); 5.30 (dt, 1H); 2.75 (dd, 1H); 2.45 (dd, 1H); 2.70 (s, 6H).
89	计算值 C, 76.26; H, 5.66; N, 10.26 实测值 C, 75.74; H, 5.66; N, 10.06	3280; 1660; 1635; 1590	409 (M+); 337; 232; 204	9.40 (d, 1H); 8.26 (d, 2H); 8.22 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.59-7.49 (m, 5H); 7.43-7.33 (m, 3H); 6.15 (d, 1H); 3.00 (s, 3H); 2.90 (s, 3H).

实例	元素分析	IR (KBr); cm^{-1}	MS (EI; 离子源 200 °C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz ^1H NMR (DMSO), 303 K
90	计算值 C, 75.57; H, 5.02; N, 11.02 实测值 C, 75.23; H, 5.12; N, 10.88	3360; 3270; 1680; 1650; 1600	381 (M+); 337; 232; 204	9.40 (d, 1H); 8.31 (d, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.78 (s br, 1H); 7.64-7.50 (m, 6H); 7.41-7.30 (m, 3H); 7.23 (s br, 1H); 5.71 (d, 1H).
91	计算值 C, 77.22; H, 5.79; N, 9.65 实测值 C, 76.91; H, 5.87; N, 9.56	3220; 1660; 1620; 1590	436 (MH+); TSP, 乙酸铵 (0.1M) / 乙腈 60:40 作洗脱液; 离子源 250 °C	9.48 (d, 1H); 8.27 (d, 2H); 8.23 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.02 (dd, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.60-7.50 (m, 5H); 7.45-7.33 (m, 3H); 5.92 (d, 1H); 3.82-3.71 (m, 1H); 3.53-3.26 (m, 2H); 3.16-3.08 (m, 1H); 1.98-1.68 (m, 4H).
92	计算值 C, 68.82; H, 4.57; N, 6.69; Cl, 8.46 实测值 C, 68.42; H, 4.60; N, 6.56; Cl, 8.22	1740; 1670; 1635; 1610; 1540	382 (M+); 337; 204	9.64 (d, 1H); 8.28 (d, 2H); 8.22 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.84 (dd, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.62-7.51 (m, 5H); 7.46-7.34 (m, 3H); 5.70 (d, 1H).

* 油研糊 • FAB POS, 硫甘油基质, Xe 气体, 8KeV, 离子源 50 °C。

实施例 93

(R, S) - N - [α - (甲氧羰基)苄基] - 2 - (对 - 氯苯基)喹啉 - 4 - 甲酰胺

5 将 2g (7.0 mmol) 2 - (对 - 氯苯基)喹啉 - 4 - 甲酸和 1.7 ml (15.4 mmol) N - 甲基吗啉在氮气下溶于 50 ml 干燥 THF 中。

该溶液冷至 - 20 °C 并加入 0.91 ml (7.0 mmol) 氯甲酸异丁酯。20 分钟后, 加入 2.12 g (10.5 mmol) (R, S) 苯甘氨酸甲酯盐酸盐和 1.3 ml (11.9 mmol) N - 甲基吗啉溶于 30 ml 干燥的 THF 液并将该反应混合物于室温搅拌过夜。

10 加入 5 ml 水并使反应混合物于真空中蒸发至干。残留物溶于 Et₂O, 用饱和 NaHCO₃ 溶液洗, 分离, 用 Na₂SO₄ 干燥并于真空中蒸发至干。

残留油状物以 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离, 以己烷/异丙醚 7:3 的混合物洗脱得到 0.9 g 粗品, 该粗品用异丙醚/甲苯重结晶三次得到 0.5 g 的标题化合物。

15 C₂₅H₁₉ClN₂O₃
M.P. = 170-172 °C

M.W. = 430.90

元素分析: 计算值 C, 69.72; H, 4.45; N, 6.50

实测值 C, 69.82; H, 4.47; N, 6.48

I.R. (KBr): 3280; 1740; 1670; 1635; 1590; 1530 cm⁻¹.

20 300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.71 (d, 1H); 8.32 (d, 2H); 8.21 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.85 (dd, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.63 (d, 2H); 7.53 (dd, 2H); 7.46-7.38 (m, 3H); 5.79 (d, 1H); 3.74 (s, 3H).

MS (EI; 离子源 200 °C; 70 eV; 200 μA): 430 (M+.); 371; 266; 238; 203.

实施例 94

25 (R) - N - [α - (甲氧羰基) - 4 - 甲氧苄基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

30 将 0.62 g (1.5 mmol) (R) - N - [α - (甲氧羰基) - 4 - 羟基苄基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺 (实施例 83 的化合物) 溶于 30 ml 干燥丙酮和 2 ml 干燥 DMF 中; 加入 0.14 g (0.75 mmol) K₂CO₃ 并使反应混合物搅拌 30 分钟。

室温下加入 0.093 ml (1.5 mmol) 碘代甲烷并使此反应混合物于 40 °C 加

热 4 小时，再加入 0.104 g (0.75 mmol) K_2CO_3 和 0.093 ml (1.5 mmol) 碘代甲烷并使混合物再回流 16 小时。

该混合物于真空中蒸发至干，溶于 EtOAc 并用水洗。有机层用 Na_2SO_4 干燥，于真空中蒸发至干。残留物自 Et_2O 中重结晶得到 0.45 g 的标题化合物。

$C_{26}H_{22}N_2O_4$

M.P. = 160-162 °C

M.W. = 426.48

元素分析: 计算值. C, 73.22; H, 5.20; N, 6.57

实测值 C, 73.01; H, 5.20; N, 6.48

10 IR. (KBr): 3210; 1750; 1635; 1625; 1590; 1530; 1515 cm^{-1}

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): 9.65 (d, 1H); 8.28 (d, 2H); 8.21 (d, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.84 (dd, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.61-7.49 (m, 3H); 7.44 (d, 2H); 6.98 (d, 2H); 4.70 (d, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.76 (s, 3H).

MS (EI; 离子源 200 °C; 70 eV; 200 μA): 426 (M^+); 367; 232; 204.

15 实施例 95

(R, S) - N - [α - (甲氧羰基) - α - (甲基)苄基] - N - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺盐酸盐

将 0.50 g (1.3 mmol) (R, S) - N - [α - (甲氧羰基)苄基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺 (实施例 4 的化合物) 在氮气下溶于 10 ml 干燥 DMF 中。

该溶液冷至 0 °C 并加入 0.052 g (1.3 mmol) NaH (60%); 于 0 °C 保持 20 分钟后，温度升至室温并加入 0.09 ml (1.4 mmol) MeI。将反应混合物室温搅拌过夜，然后另外重复此步骤加入 0.052 g (1.3 mmol) NaH (60%) 和 0.1 ml (1.6 mmol) MeI。

25 于室温 6 小时后，加入 10 ml NH_4Cl 饱和溶液并将此反应混合物于真空中蒸发至干。残留物溶于 CH_2Cl_2 并用水洗；分离有机层，用 Na_2SO_4 干燥并于真空中蒸发至干。

残留油状物以 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离，用含 0.5 % 浓 NH_4OH 的己烷/乙酸乙酯 3 : 2 混合物洗脱，得到 0.18 g 粗品，该粗品溶于 Et_2O 并用 HCl/ Et_2O 处理得到 0.15 g 的标题化合物。

$C_{27}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$

M.W. = 460.96

IR (KBr): 1745; 1640; 1610 cm^{-1} .

MS (EI; 离子源 200 °C; 70 eV; 200 μA): 424 (M+); 365; 232; 204.

5

实施例 96

(R, S) - N - [α - (甲基羰基) 苄基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

将 0.27 g (3.1 mmol) 草酰氯在氮气下溶于 2.3 ml 干燥 CH_2Cl_2 中。

该溶液冷至 - 55 °C 并在维持温度低于 - 50 °C 下, 滴加 0.22 g (3.1 mmol)

10 DMSO 溶于 0.7 ml 干燥的 CH_2Cl_2 。此反应于 - 55 °C 搅拌 7 分钟然后维持温度 - 50 °C 和 - 55 °C 之间, 加入 0.97 g (2.5 mmol) (R, S) - N - [α - (1 - 羟乙基) 苄基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺 (实施例 17 的化合物) 溶于 25 ml 干燥的 CH_2Cl_2 。

于 - 55 °C 30 分钟后, 在不超过 - 40 °C 下加入 1.9 ml (13.6 mmol) TEA, 15 然后使反应混合物温度达到室温并另外搅拌 15 分钟。

加入 5 ml 的水使反应中止并用 CH_2Cl_2 萃取; 有机层用水, 20 % 柠檬酸, 饱和 $NaHCO_3$ 溶液和盐水洗; 分离有机层, 用 Na_2SO_4 干燥并于真空中蒸发至干。

20 残留油状物以 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离, 用含 0.5 % 浓 NH_4OH 的己烷/乙酸乙酯 70 : 30 混合物洗脱, 得到 0.64 g 粗品, 该粗品用温热的 $i-Pr_2O/i-PrOH$ 2 : 1 研磨, 过滤, 洗涤并干燥得到 0.5 g 的标题化合物。

$C_{25}H_{20}N_2O_2$

M.P. = 160-161 °C

M.W. = 380.45

25 元素分析: 计算值. C, 78.93; H, 5.30; N, 7.36;

实测值 C, 79.01; H, 5.31; N, 7.27.

IR (KBr): 3400; 3265; 1725; 1660; 1640; 1592 cm^{-1} .

300 MHz ^1H-NMR (DMSO- d_6): 9.60 (d, 1H); 8.29 (d, 2H); 8.17 (d, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.61-7.51 (m, 5H); 7.48-7.36 (m, 3H); 2.19 (s, 3H).

MS (EI; 离子源 200 °C; 70 eV; 200 μA): 380 (M+); 337; 232; 204.

30

实施例 97

(R, S) - N - [α - (2 - 羟乙基) 苄基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

5 将 0.7 g (1.7 mmol) (R, S) - N - [α - (甲氧羰基甲基) 苄基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺 (实施例 15 的化合物) 在氮气下溶于 50 ml t-BuOH 和 2 ml MeOH 中。

10 将 60 mg (1.6 mmol) NaBH₄ 于 15 分钟内加入到该沸腾的溶液中。此反应混合物回流 6 小时, 加入 5 ml 饱和 NH₄Cl 溶液冷却然后于真空中蒸发至干。残留物溶于 CH₂Cl₂ 并用盐水洗, 分离有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥并于真空中蒸发至干。

粗品以 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离, 用含 0.5 % 浓 NH₄OH 的 Et₂O 洗脱然后自 i-PrOH 中结晶得到 0.19 g 的标题化合物。

C₂₅H₂₂N₂O₂

M.P. = 167-169 °C

15 M.W. = 382.47

元素分析: 计算值. C, 78.52; H, 5.80; N, 7.32;

实测值 C, 78.49; H, 5.79; N, 7.29.

I.R. (KBr): 3360; 1650; 1592 cm⁻¹.

300 MHz 1H-NMR (DMSO-d₆): 9.30 (d, 1H); 8.31 (d, 2H); 8.13 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.64-7.51 (m, 4H); 7.46 (d, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.29 (dd, 1H); 5.30 (dt, 1H); 4.61 (t, 1H); 3.61-3.41 (m, 2H); 2.11-1.86 (m, 2H).

MS (EI; 离子源 200 °C; 70 eV; 200 μA): 382 (M⁺); 337; 232; 204.

实施例 98

25 (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - (2 - 二甲基氨基乙氧基) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺盐酸盐

将 0.62 g (1.6 mmol) (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺 (实施例 85 的化合物) 溶于 30 ml 干燥 DMF 中;

30 加入 0.58 g (4.0 mmol) 二甲基氨基氯乙烷盐酸盐和 0.56 g (4.0 mmol) K₂CO₃ 并使反应混合物回流 20 小时。

过滤除去 K₂CO₃ 并将混合物于真空中蒸发至干, 溶于 AcOEt 并用水和 20% 柠檬酸洗。水层以 2N NaOH 碱化并用 EtOAc 萃取; 有机层用盐水

洗，分离，用 Na_2SO_4 干燥并于真空中蒸发至干。

残留物以 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离，用含 0.4 % 浓 NH_4OH 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98 : 2 洗脱然后用含 0.6 % 浓 NH_4OH 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 86 : 10 洗脱得到 85 mg 粗品，该粗品溶于 EtOAc 并用 $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ 处理得到 75 mg 的标题化合物。

$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

M.P. = 70 °C 分解。

M.W. = 490.05

I.R. (液体石蜡): 3600; 3100; 1650; 1550 cm^{-1} .

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 10.28 (s br, 1H); 9.50 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.96 (dd, 2H); 7.78 (m, 1H); 7.67-7.61 (m, 2H); 7.61-7.51 (m, 3H); 7.49-7.39 (m, 4H); 7.33 (dd, 1H); 5.08 (dt, 1H); 3.90 (t, 2H); 2.96 (dt, 2H); 2.49 (s, 6H); 1.85 (m, 2H); 0.97 (t, 3H).

MS (FAB POS, 硫甘油基质, Xe 气体, 8 KeV, 离子源 50 °C): 454 (MH⁺)

15 实施例 99

(S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - 乙酰氨基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

将 0.40 g (1.05 mmol) (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - 氨基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺 (实施例 69 的化合物) 在 25 ml 乙酸酐中于 70 °C 加热 1 小时然后于 100 °C 再加热 3 小时。

然后将反应混合物于真空中蒸发至干并使残留物溶于 EtOAc ; 该溶液用水, 饱和 NaHCO_3 溶液, 盐水洗, 用 Na_2SO_4 干燥并于真空中蒸发至干。粗品 (0.39 g) 以硅胶闪式层析纯化。以己烷/乙酸乙酯/浓 NH_4OH 分别为 70 : 30 : 0.5 的混合物洗脱得到 0.2 g 纯的化合物, 该纯品自丙酮中重结晶得到 0.14 g 的标题化合物。

$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$

M.P. = 268-269 °C

M.W. = 423.52

元素分析 计算值. C, 76.57; H, 5.95; N, 9.92;

实测值 C, 76.38; H, 5.98; N, 9.90.

I.R. (KBr): 3230; 1670; 1640; 1555; 1525 cm^{-1} .

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 9.65 (s, 1H); 9.05 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.80 (t, 1H); 7.70-7.50 (m, 4H); 7.45-7.20 (m, 8H); 5.08 (dt, 1H); 1.85 (m, 2H); 1.60 (s, 3H); 0.97 (t, 3H).
MS (EI; 离子源 200 °C; 70 eV; 200 μA): 423 (M^+); 381; 334; 289; 261; 247; 218.

5 实施例 100

(-) - (S) - N - (α -乙基苄基) - 3 - (3 - 二甲基氨基丙氧基) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺盐酸盐

10 将 1.2 g (3.1 mmol) (-) - (S) - N - (α -乙基苄基) - 3 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺 (实施例 85 的化合物) 溶于 15 ml 干燥 THF 中;

加入 1.0 g (8.2 mmol) 3 - 二甲基氨基氯丙烷溶于 10 ml 的 Et_2O , 1.3 g (9.4 mmol) K_2CO_3 和 0.16 g KI 并使反应混合物于室温搅拌 30 分钟然后回流 2 小时。

15 此外, 每隔 12 小时加入 0.77 g (6.3 mmol), 1.0 g (8.2 mmol), 0.6 g (4.9 mmol) 和另外的 0.6 g (4.9 mmol) 3 - 二甲基氨基氯丙烷每次均溶于 10 ml 的 Et_2O 和一些 KI 并使反应回流。

过滤除去 K_2CO_3 并将混合物于真空中蒸发至干, 溶于 EtOAc 并用水和 20% 柠檬酸洗。水层用 2N NaOH 碱化并用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗, 用 Na_2SO_4 干燥并于真空中蒸发至干。

20 残留物以 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离, 用含 0.5 % 浓 NH_4OH 的 CH_2Cl_2 / MeOH 95 : 5 洗脱, 得到 0.9 g 粗品, 该粗品溶于 EtOAc 并用 $\text{HCl} / \text{Et}_2\text{O}$ 处理 0.62 g 的标题化合物。

$\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

M.P. = 108°C 分解

25 M.W. = 504.08

$[\alpha]_D^{20} = -16.0$ (c = 0.5, MeOH)

I.R. (KBr): 3400; 3080; 1655; 1545 cm^{-1} .

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10.55 (s br, 1H); 9.35 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.92 (dd, 2H); 7.76 (ddd, 1H); 7.65-7.51 (m, 5H); 7.48-7.40 (m, 4H); 7.31 (dd, 1H); 5.10 (dt, 1H); 3.72-3.62 (m, 2H); 2.75-2.60 (m, 2H); 2.58 (d, 3H); 2.56 (d, 3H); 1.90-1.67 (m, 4H); 1.00 (t, 3H).

MS (EI; 离子源 180 °C; 70 V; 200 mA): 467 (M^+); 466; 395; 58.

实施例 101

(-)-(S)-N-(α -乙基苄基)-3-[2-(1-邻苯二甲酰基)乙氧基]-2-苯基喹啉-4-甲酰胺盐酸盐

5 将 1.9 g (5.0 mmol) (-)-(S)-N-(α -乙基苄基)-3-羟基-2-苯基喹啉-4-甲酰胺 (实施例 85 的化合物) 溶于 20 ml 干燥 THF 中;

加入 3.8 g (14.9 mmol) 2-邻苯二甲酰亚氨基溴乙烷溶于 15 ml 的 THF, 2.0 g (14.5 mmol) K_2CO_3 和 0.25g KI 并使反应混合物于室温搅拌 2.5 小时然后回流 2 小时。

10 加入 1.9 g (7.4 mmol) 2-邻苯二甲酰亚氨基溴乙烷和一些 KI 并使反应回流 3.5 小时。

再加入 0.5 g (2.0 mmol) 2-邻苯二甲酰亚氨基溴乙烷和一些 KI 并使反应回流 5 小时。过滤除去 K_2CO_3 并将混合物于真空中蒸发至干, 溶于 CH_2Cl_2 并用水洗。有机层用 Na_2SO_4 干燥并于真空中蒸发至干。

15 残留物以 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离, 用含 0.5 % 浓 NH_4OH 的己烷/乙酸乙酯 80 : 20 然后用含 0.5 % 浓 NH_4OH 的己烷/乙酸乙酯 60 : 40 洗脱得到 2.6 g 纯化的产品, 该产品用 iPrO 研磨得到 2.5 g 的标题化合物。

$C_{35}H_{29}N_3O_4$

M.P. = 172-175°C

20 M.W. = 555.64

$[\alpha]_D^{20} = -16.3$ (c = 0.5, MeOH)

IR. (KBr): 3280; 3060; 2960; 1780; 1715; 1660; 1530 cm^{-1} .

300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9.27 (d, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.92-7.84 (m, 4H); 7.78-7.69 (m, 3H); 7.60-7.53 (m, 2H); 7.46-7.38 (m, 4H); 7.27 (dd, 1H); 7.13-7.04 (m, 3H); 4.96 (dt, 1H); 3.92-3.78 (m, 2H); 3.72-3.55 (m, 2H); 1.78 (dq, 2H); 0.93 (t, 3H).

25

MS (EI; 离子源 180 °C; 70 V; 200 mA): 555 (M+), 526, 421, 174.

实施例 102

(-)-(S)-N-(α -乙基苄基)-3-(2-氨基乙氧基)-2-苯基喹啉-4-甲酰胺盐酸盐

30 将 2.2 g (3.9 mmol) (-)-(S)-N-(α -乙基苄基)-3-[2-(1-邻苯二甲酰基)乙氧基]-2-苯基喹啉-4-甲酰胺盐酸盐

(实施例 101 的化合物) 溶于 150 ml 96% EtOH 并向该沸腾的溶液中加入 0.38 ml (7.8 mmol) 水合肼, 然后回流 4 小时。

再每隔 12 小时加入 0.4 ml (8.2 mmol), 0.2 ml (4.1 mmol), 0.2 ml (4.1 mmol), 0.4 ml (8.2 mmol) 和 0.4 ml (8.2 mmol) 水合肼并使反应混合物保持回流。

然后将反应混合物于真空中蒸发至干, 溶于 20 ml H₂O, 冷却并用 10 ml 浓 HCl 酸化。混合物煮沸 1 小时并冷却; 过滤除去邻苯二甲酰肼。

水层用 EtOAc 洗涤并用 2N NaOH 碱化, 用 EtOAc 萃取; 有机层以盐水洗, 分离, 用 Na₂SO₄ 干燥并于真空中蒸发至干。

10 残留物以 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离, 用含 1.2 % 浓 NH₄OH 的 EtOAc / MeOH 96 : 4 洗脱得到纯化的产品, 该产品溶于 EtOAc 中并用 HCl / Et₂O 处理, 得到 1.2 g 的标题化合物。

C₂₇H₂₇N₃O₂·HCl

M.P. = 119°C 分解。

M.W. = 462.00

15 [α]_D²⁰ = -19.4 (c = 0.5, MeOH)

I.R. (KBr): 3400; 3080; 1640; 1545 cm⁻¹.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.45 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.00 (dd, 1H); 7.94 (s br, 3H); 7.76 (ddd, 1H); 7.65-7.51 (m, 4H); 7.48-7.40 (m, 3H); 7.31 (dd, 1H); 5.09 (dt, 1H); 3.83 (t, 2H); 2.72 (m, 2H); 1.93-1.80 (m, 2H); 0.99 (t, 3H).

20 MS (FAB POS, 硫甘油基质, Xe 气体, 8 keV; 离子源 50 °C): 426 (MH⁺).

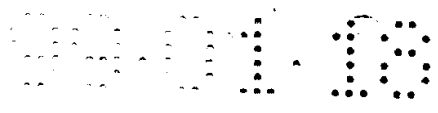
实施例 103

(+) - (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - [2 - (1 - 吡咯烷基) 乙氧基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺盐酸盐

25 将 2.0 g (5.2 mmol) (-) - (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺 (实施例 85 的化合物) 溶于 25 ml 干燥 THF 中;

加入 1.0 g (7.5 mmol) 2 - 吡咯烷基氯乙烷和 2.2 g (15.9 mmol) K₂CO₃ 并使反应混合物于室温搅拌 30 分钟然后回流。将 1.1 g (8.2 mmol) 2 - 吡咯烷基氯乙烷加入到此沸腾的溶液中, 该沸腾的溶液回流过夜。

30 过滤除去 K₂CO₃ 并于真空中将混合物蒸发至干, 溶于 EtOAc 并用水和 20% 的柠檬酸洗。水层用 2N NaOH 碱化并用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗, 分离, 用 Na₂SO₄ 干燥并于真空中蒸发至干。



残留物以 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离, 用含 0.5 % 浓 NH_4OH 的 CH_2Cl_2 / MeOH 97 : 3 洗脱得到 1.8 g 纯化的产品, 该产品溶于 EtOAc 并用 HCl / Et_2O 处理, 得到 2.0 g 的标题化合物。



5 M.P. = 110-115 °C (分解.)

M.W. = 516.08

$[\alpha]_D^{20} = + 4.5$ (c = 0.5, MeOH)

LR. (KBr): 3400; 3080; 1655; 1545 cm^{-1} .

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 10.50 (s br, 1H); 9.50 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.96 (dd, 2H); 7.78 (ddd, 1H); 7.68-7.30 (m, 10H); 5.10 (dt, 1H); 3.90 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 3.00 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 1.95-1.65 (m, 6H); 1.94 (t, 3H).

10

MS (EI; 离子源 180 °C; 70 V; 200 mA): 479 (M^+); 478; 383; 97; 84.

实施例 104

(-) - (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - (二甲基氨基乙酰氨基) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

15

将 1.1 g (2.8 mmol) (-) - (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - 氨基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺 (实施例 69 的化合物) 在氮气下溶于 10 ml 温热的甲苯中。滴加 0.96 g (5.6 mmol) 氯乙酸酐溶于 5 ml 的甲苯并使此溶液回流 1 小时。

20

将混合物于真空中蒸发至干, 悬浮于 10 ml 的 CH_2Cl_2 中并滴加 5 ml 用冰冷却的 28 % Me_2NH / EtOH 。

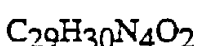
↑

该溶液于室温搅拌过夜, 然后加入 15 ml 28% Me_2NH / EtOH 。并使反应混合物在帕尔仪器中于 60 °C 加热。

25

此混合物于真空中蒸发至干, 溶于 20 % 柠檬酸中并用 EtOAc 洗。水层以 2N NaOH 碱化并用 EtOAc 萃取; 有机层用盐水洗, 分离, 用 Na_2SO_4 干燥并于真空中蒸发至干, 得到 1.4 g 的粗品。

该产品用温热的 $i\text{-Pr}_2\text{O}$ 研磨得到 0.86 g 的标题化合物。



M.P. = 189-191 °C

M.W. = 466.59

$[\alpha]_D^{20} = - 63.1$ (c = 0.5, MeOH)

30

I.R. (KBr): 3230; 3180; 1670; 1630; 1540 cm^{-1} .

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.41 (s, 1H); 8.97 (d, 1H), 8.08 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.70-7.59 (m, 4H); 7.49-7.26 (m, 8H); 5.00 (dt, 1H); 2.55 (s, 2H); 1.97 (s, 3H); 1.90-1.65 (m, 2H); 0.93 (t, 3H).

MS (EI; 离子源 180 °C; 70 V; 200 mA): 466 (M+); 331; 58.

5

实施例 105

N - (α, α - 二甲基苄基) - 3 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

将 2.0 g (7.5 mmol) 3 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸在氮气下溶于 70ml 干燥 THF 和 30 ml CH₃CN 中。

10 加入 1.02 g (7.5 mmol) 枯茗基胺和 1.12 g (8.3 mmol) N - 羟基苯并三唑 (HOBT) 并使此反应混合物于 - 10 °C 冷却。

滴加 1.71 g (8.3 mmol) DCC 溶于 20 ml 的 CH₂Cl₂ 并使该溶液于 - 5 °C - 0 °C 保持 2 小时然后室温过夜。过滤除去二环己基脲沉淀并将溶液于真空中蒸发至干。残留物溶于 CH₂Cl₂ 并用水, 饱和 NaHCO₃ 溶液, 5 % 的柠檬酸, 饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗。

15

分离有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发至干。残留物溶于 20 ml CH₂Cl₂ 并放置过夜。还有一些二环己基脲沉淀并过滤除去。该溶液于真空中蒸发至干得到 1.4 g 粗品, 该粗品用 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离, 先用己烷/乙酸乙酯 9/1 然后用己烷/乙酸乙酯 8/2 洗脱得到 0.4 g 纯化的产品, 该产品自 i-PrOH 中重结晶两次得到 0.15 g 的标题化合物。

20

C₂₅H₂₂N₂O₂

M.P. = 166-169°C 分解.

M.W. = 382.47

I. R. (液体石蜡): 3200; 1650; 1580; 1535 cm⁻¹.

25

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.56 (s, 1H); 8.92 (s br, 1H); 8.00-7.94 (m, 3H); 7.76 (d br, 1H); 7.63-7.45 (m, 7H); 7.36 (dd, 2H); 7.24 (dd, 1H); 1.72 (s, 6H).

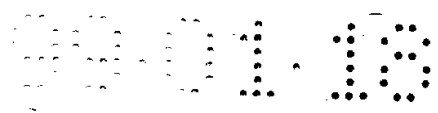
MS (EI; 离子源 180 °C; 70 V; 200 mA): 382 (M+); 264; 247; 219; 119.

实施例 106

N - (α, α - 二甲基苄基) - 3 - 氨基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

30

将 2.0 g (7.6 mmol) 3 - 氨基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸在氮气下溶于 70ml 干燥 THF 和 30 ml CH₃CN 中。



加入 1.02 g (7.6 mmol) 桔萆基胺和 1.12 g (8.3 mmol) N - 羟基苯并三唑 (HOBT) 并使此反应混合物于 - 10 °C 冷却。

滴加 1.72 g (8.3 mmol) DCC 溶于 20 ml 的 CH₂Cl₂ 并使该溶液于 - 5 °C - 0 °C 保持 2 小时然后室温搅拌过夜。过滤除去二环己基脲沉淀并将溶液于真空中蒸发至干。残留物溶于 CH₂Cl₂ 并用水, 饱和 NaHCO₃ 溶液, 5 % 的柠檬酸, 饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗。分离有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥并于真空中蒸发至干。残留物溶于 20 ml CH₂Cl₂ 并放置过夜。还有一些二环己基脲沉淀并过滤除去。

该溶液于真空中蒸发至干得到 2.0 g 粗品, 该粗品用 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离, 用含 1 % 浓 NH₄OH 的己烷/乙酸乙酯 6/4 洗脱得到 0.9 g 纯化的产品, 该产品自己烷/乙酸乙酯 1/1 中然后自 i-PrOH 中重结晶, 得到 0.45 g 的标题化合物。

C₂₅H₂₃N₃O
M.P. = 166-168°C
M.W. = 381.48

I. R. (液体石蜡): 3460; 3360; 3220; 1667; 1605; 1527 cm⁻¹.
300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.05 (s, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.74-7.68 (m, 3H); 7.60-7.42 (m, 7H); 7.37 (dd, 2H); 7.24 (dd, 1H); 4.74 (s, 2H); 1.71 (s, 6H).

MS (EI; 离子源 180 °C; 70 V; 200 mA): 381 (M+); 263; 218; 119.

20 实施例 107

(-) - (S) - N - (α - 乙基苄基) - 5 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

将 0.80 g (3.04 mmol) 5 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸在氮气下溶于 30 ml 干燥 THF 和 12 ml CH₃CN 中。

加入 0.43 g (3.20 mmol) (S) - (-) - α - 乙基苄胺和 0.78 g (5.78 mmol) N - 羟基苯并三唑 (HOBT) 并使此反应混合物于 - 10 °C 冷却。

滴加 0.69 g (3.34 mmol) DCC 溶于 5 ml 的 CH₂Cl₂ 并使该溶液于 - 5 °C - 0 °C 保持 2 小时然后室温搅拌过夜。过滤除去二环己基脲沉淀并将溶液于真空中蒸发至干。残留物溶于 CH₂Cl₂ 并用水, 饱和 NaHCO₃ 溶液, 5 % 的柠檬酸, 饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗。分离有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发至干。残留物溶于 10 ml CH₂Cl₂ 并放置过夜。还有一些二环己基脲沉淀并过滤除去。

该溶液于真空中蒸发至干得 1.15 g 粗品, 该粗品用 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离, 用含 0.5 % 浓 NH_4OH 的己烷/乙酸乙酯 6/2 洗脱得到 0.47 g 纯化的产品, 该产品自含几滴 EtOAc 的 $i\text{-Pr}_2\text{O}$ 中重结晶得到 0.36 g 的标题化合物, 为白色固体。

5



M.P. = 189-192 °C

M.W. = 380.49

$[\alpha]_D^{20} = -3.8$ (c = 0.5, MeOH)

I.R. (KBr): 3280; 3070; 3020; 1635; 1545 cm^{-1} .

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9.20 (d, 1H); 8.23 (d, 2H); 7.93 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.20-7.70 (m, 10H); 5.00 (dt, 1H); 2.38 (s 宽峰, 3H); 1.70-1.90 (m, 2E); 0.95 (t, 3H).

10

MS (EI; 离子源 180 °C; 70 V; 200 mA): 380 (M+); 246; 218.

实施例 108

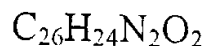
15 (R, S) - N - [α - (1 - 羟乙基) 苄基] - 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

如实施例 1 所描述方法, 自 11.08 g (39.33 mmol) 的粗品 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰氯, 4.87 g (32.20 mmol) 1 - 苯基 - 2 - 羟基丙胺和 10.33 ml (74.14 mmol) TEA 于 150 ml 干燥 CH_2Cl_2 和 CH_3CN 的 1 : 1 混合物开始制备。

20

过滤除去 TEA 盐酸盐沉淀并将滤液于真空中浓缩至干; 残留物溶于 CH_2Cl_2 (100 ml) 中并用饱和 NaHCO_3 溶液, 20 % 的柠檬酸和盐水洗。有机层用 Na_2SO_4 干燥并于真空中蒸发至干得到 13.23 g 的油, 该油自含 6 ml $i\text{-PrOH}$ 的 PrO_2 (100 ml) 中结晶, 得到 9.14 g 的标题化合物, 为米色固体。

25



M. P. = 163 - 165 °C

M. W. = 396.49

I.R. (液体石蜡): 3400; 3260; 1635; 1580 cm^{-1} .

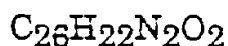
30

实施例 109

(R, S) - N - [α - (甲基羰基) 苄基] - 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

如实施例 96 所描述的方法, 自 3.25 g (25.60 mmol) 草酰氯, 3.88 g (49.66 mmol) DMSO, 8.2 g (20.68 mmol) (S, S) - N - [α - (1 - 羟乙基) 苄基] - 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺 (实施例 108 的化合物) 和 15.72 ml (112.76 mmol) TEA 于 230 ml 干燥 CH₂Cl₂ 中开始制备。

加入 40 ml 水使反应中止并分离有机层, 用 20 % 的柠檬酸, 饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗。有机层用 Na₂SO₄ 干燥并于真空中蒸发至干得到 9.4 g 的标题化合物粗品, 为油状物。此残留的油用 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离, 用含 1 % NH₄OH 的己烷/乙酸乙酯 70 : 30 洗脱得到 7.7 g 纯化的产品, 该产品自乙酸乙酯/己烷分别为 1 : 3 的混合物中结晶, 得到 6.0 g 的纯标题化合物。



M.P. = 156-158 °C

M.W. = 394.48

I. R. (液体石蜡): 3270; 3180; 1735; 1725; 1660; 1630; 1527; 1460 cm⁻¹.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.53 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.62-7.35 (m, 12H); 5.97 (d, 1H); 2.30 (s br, 3H); 2.18 (s, 3H).

MS (EI; 离子源 180 °C; 70 V; 200 mA): 394 (M+); 352; 351; 246; 218; 217.

实施例 110

(R, S) - N - [α - (乙基) - 4 - 吡啶基甲基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

将 4.12 g (16.52 mmol) 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸在氮气下溶于 40 ml 干燥的 CH₂Cl₂ 和 30 ml THF 中。

加入 1.50 g (11.01 mmol) 1 - (4 - 吡啶基) - 正丙胺和 2.23 g (16.52 mmol) N - 羟基苯并三唑 (HOBT) 并使此反应混合物于 0 °C 冷却。

滴加 3.41 g (16.52 mmol) DCC 溶于 26 ml 干燥的 CH₂Cl₂ 并使该溶液于 0 °C 保持 2 小时然后室温搅拌 36 小时。过滤除去二环己基脲沉淀并将溶液于真空中蒸发至干。残留物溶于 100 ml CH₂Cl₂ 中并用水, 10 % K₂CO₃, 5 % 的柠檬酸和盐水洗。

分离有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发至干。残留物溶于 30 ml CH₂Cl₂ 并放置过夜。还有一些二环己基脲沉淀并过滤除去。

该溶液于真空中蒸发至干得到 3.5 g 粗品, 该粗品自 i-PrOH 中重结晶三

次得到 0.91 g 的标题化合物。

$C_{24}H_{21}N_3O$

M.P. = 218-219 °C

M.W. = 367.45

5 I.R. (KBr): 3260; 3060; 1648; 1595; 1545; 1350 cm^{-1} .
300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9.33 (d, 1H); 8.58 (d, 2H); 8.33 (dd, 2H); 8.15 (d, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.66-7.52 (m, 4H); 7.47 (d, 2H); 5.05 (dt, 1H); 1.85 (dq, 2H); 1.00 (t, 3H).

MS (EI; 离子源 180 °C; 70 V; 200 mA): 367 (M+); 338; 232; 204.

10 实施例 111

(R, S) - N - [α - (乙基) - 2 - 噻吩基甲基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

15 将 1.40 g (8.00 mmol) 1 - (2 - 噻吩基) 正丙胺盐酸盐和 2.45 ml (17.60 mmol) TEA 在氮气下溶于 50 ml 干燥的 CH_2Cl_2 和 30 ml CH_3CN 中。

加入 2.0 g (8.00 mmol) 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸和 1.30 g (9.60 mmol) N - 羟基苯并三唑 (HOBT) 。

20 滴加 2.48 g (12.00 mmol) DCC 溶于 30 ml 干燥的 CH_2Cl_2 并使该溶液于室温搅拌 36 小时。加入 50 ml 10% HCl 并使溶液再搅拌 2 小时。过滤除去二环己基脲沉淀并且有机层用 10 % 柠檬酸和 10 % K_2CO_3 洗。

30 分离有机层, 用 Na_2SO_4 干燥并于真空中蒸发至干, 粗品用 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离, 用己烷/乙酸乙酯/ CH_2Cl_2 80 : 15 : 0.5 的混合物洗脱得到 2.0 g 黄色油状物, 该油状物自甲苯/己烷的混合物中结晶, 得到 0.9g 的纯标题化合物, 为白色结晶。

25 $C_{23}H_{20}N_2OS$

M.P. = 134-137 °C

M.W. = 372.49

I.R. (KBr): 3230; 3060; 1630; 1590; 1545 cm^{-1} .

30 300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 9.33 (d, 1H); 8.30 (dd, 2H); 8.15 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.84 (ddd, 1H); 7.68-7.51 (m, 4H); 7.44 (dd, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.02 (dd, 1H); 5.33 (dt, 1H); 2.10-1.88 (m, 2H); 1.05 (t, 3H).

MS (EI; 离子源 180 °C; 70 V; 200 mA): 372 (M+); 343; 232; 204.

实施例 112

(+) - (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - 二甲基氨基甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺盐酸盐

5 将 5.60 g (21.27 mmol) 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸溶于 100 ml 的二氯乙烷中。

加入 7.60 g (45.50 mmol) N - 溴代丁二酰亚胺和 0.52 g (2.00 mmol) 过氧化二苯甲酰并使反应回流 24 小时。

将反应混合物于真空中蒸发至干，悬浮于 100 ml 33% Me₂NH / EtOH 中并室温搅拌过夜。

10 该溶液于真空中蒸发至干，溶于 50 ml 20% K₂CO₃ 并再蒸发至干。向残留物中加入 50 ml 水并用 37% HCl 酸化溶液，将该溶液于真空中蒸发至干。

残留的粗品和 10.8 ml (77.20 mmol) TEA 溶于 50 ml CH₂Cl₂，50 ml THF 和 100 ml CH₃CN 中。

15 加入 3.00 g (22.20 mmol) (S)-(-)-α - 乙基苄胺，0.78 g (5.78 mmol) N - 羟基苯并三唑 (HOBT) 和 11.9 g (57.90 mmol) DCC 并使该溶液室温搅拌过夜。

过滤除去二环己基脲沉淀并将有机层于真空中蒸发至干。

20 棕色油状残留物溶于 100 ml CH₂Cl₂ 并过滤除去沉淀。滤液用 40% 的柠檬酸萃取三次。水层用固体 K₂CO₃ 碱化，以 CH₂Cl₂ 萃取；有机层用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发至干得到 10 g 棕色的油。

粗品用 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离，用 i-Pr₂O / CH₂Cl₂ 9:1 混合物洗脱得到 2.5 g 白色固体，该固体溶于甲苯并放置过夜。

25 过滤除去 DCU 沉淀并用含乙醇的 HCl 处理溶液，于真空中蒸发至干。粗品自甲苯/乙醇的混合物中重结晶，得到 0.7 g 的纯标题化合物，为无色结晶。

C₂₈H₂₉N₃O·HCl

M.P. = 164-167 °C

M.W. = 460.02

30 [α]_D²⁰ = + 25.3 (c = 1, MeOH)

I.R. (KBr): 3440; 3150; 3020; 2560; 2460; 1650; 1540 cm⁻¹.

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 353 K): δ 9.70 (s br, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.85 (dd, 1H); 7.80 (s br, 1H); 7.70-7.10 (m, 12H); 5.15 (dt, 1H); 4.38-4.20 (m, 2H); 2.30 (s, 3H); 2.22 (s, 6H); 2.10-1.82 (m, 2H); 1.00 (t, 3H).

MS (EI; 离子源 180 °C; 70 V; 200 mA): 423 (M^+), 380, 288.

5

实施例 113

(S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - 甲基 - 7 - 甲氧基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

如实施例 1 所描述的方法, 自 1.27 g (4.09 mmol) 3 - 甲基 - 7 - 甲氧基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰氯粗品, 0.55 g (4.09 mmol) (S) - (-) - α - 乙基苄胺和 1.71 ml (12.27 mmol) TEA 于 24 ml 干燥 CH_2Cl_2 和 1 ml 用于增加溶液度的 DMF 中开始制备。反应混合物于室温搅拌 12 小时。于真空中浓缩至干后, 残留物溶于 CH_2Cl_2 (30 ml) 中并用 10% NaHCO_3 , 5% 的柠檬酸和盐水洗。有机层用 Na_2SO_4 干燥并于真空中蒸发至干得到 1.87 g 粗品, 该粗品以 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离, 用己烷/乙酸乙酯 70 : 30 的混合物洗脱得到 0.350 g 黄色的油。

15

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

M. W. = 410.51

I. R. (KBr): 3240; 2965; 2930; 1635; 1535; 1220 cm^{-1} .

20

实施例 114

(S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - 氨基 - 5 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

将 0.75 g (2.64 mmol) 3 - 氨基 - 5 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸在氮气下溶于 30 ml 干燥 THF 和 10 ml CH_3CN 中。

加入 0.38 g (2.83 mmol) (S) - (-) - α - 乙基苄胺和 0.69 g (5.18 mmol) N - 羟基苯并三唑 (HOBT) 并使此反应混合物于 - 10 °C 冷却。

滴加 0.61 g (2.97 mmol) DCC 溶于 5 ml 的 CH_2Cl_2 并使该溶液于 - 5 °C - 0 °C 保持 2 小时, 于 50 °C 加热 4 小时然后室温放置过夜。

30 过滤除去二环己基脲沉淀并将溶液于真空中蒸发至干。残留物溶于 CH_2Cl_2 中并用水, 饱和 NaHCO_3 溶液, 5% 的柠檬酸, 饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗。



分离有机层，用 Na_2SO_4 干燥并于真空中蒸发至干。残留物溶于 10 ml CH_2Cl_2 并放置过夜。还有一些二环己基脲沉淀并过滤除去。

该溶液于真空中蒸发至干得到 0.86 g 粗品，该粗品以 230 - 400 目硅胶

5 闪式色谱分离，用 CH_2Cl_2 / MeOH / 浓 NH_4OH 分别为 90 : 10 : 0.5 洗脱得

到 0.41 g 的标题化合物，为油。

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$

M. W. = 395.50
I. R. (KBr): 3480; 3390; 3220; 3020; 1635; 1615; 1545cm^{-1} 。

10 实施例 115

(S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - 甲氧基 - 5 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酰胺

将 1.29 g (4.40 mmol) 3 - 甲氧基 - 5 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 甲酸在氮气下溶于 40 ml 干燥 THF 和 20 ml CH_3CN 中。

15 加入 0.63 g (4.62 mmol) (S) - (-) - α - 乙基苄胺和 1.13 g (8.36 mmol) N - 羟基苯并三唑 (HOBT) 并使此反应混合物于 -10°C 冷却。

滴加 1.0 g (4.84 mmol) DCC 溶于 5 ml 的 CH_2Cl_2 并使该溶液于 -5°C - 0°C 保持 2 小时，于 50°C 加热 4 小时然后室温放置过夜。

20 过滤除去二环己基脲沉淀并在真空中蒸发溶液至干。残留物溶于 CH_2Cl_2 中并用水，饱和 NaHCO_3 溶液，5% 的柠檬酸，饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗。

分离有机层，用 Na_2SO_4 干燥并于真空中蒸发至干。残留物溶于 20 ml CH_2Cl_2 并放置过夜。还有一些二环己基脲沉淀并过滤除去。

25 该溶液于真空中蒸发至干得到 2.45 g 粗品，该粗品以 230 - 400 目硅胶闪式色谱分离，用含 0.5% 浓 NH_4OH 的己烷/乙酸乙酯 7 : 2 洗脱得到 0.28g 的标题化合物，为油。

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

M. W. = 410.52

I. R. (KBr): 3270; 3020; 1635; 1535cm^{-1} 。

30

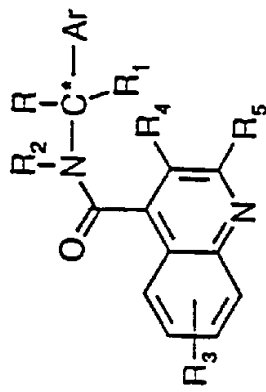
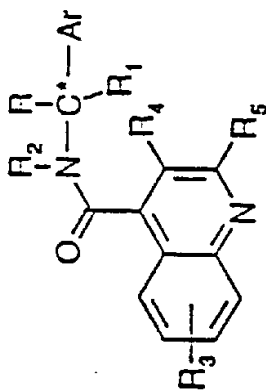


表6. 实施例93 - 115 化合物的分析数据

实例	Ar	R	R1	R2	R3	R4	R5	*	分子式	熔点 ^c	[α] _D ²⁰ c=0.5 MeOH
93	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph(4-Cl)	(R,S)	C ₂₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	170-172	--
94	Ph(4-OMe)	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₄	160-162	--
95	Ph	COOMe	Me	Me	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ · HCl	--	--
96	Ph	COMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₂	160-161	--
97	Ph	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	167-169	--
98	Ph	Et	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	Ph	(S)	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₂ · HCl	70分解 ^a	-b
99	Ph	Et	H	H	H	NHCOMe	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₂	268-269	-71.4
100	Ph	Et	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	Ph	(S)	C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₂ · HCl	108分解	-16.0
101	Ph	Et	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ 邻苯二甲酰亚氨基	Ph	(S)	C ₃₅ H ₂₉ N ₃ O ₄	172-175	-16.3
102	Ph	Et	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ NH ₂	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ · HCl	119 dec.	-19.4
103	Ph	Et	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ 吡咯烷基	Ph	(S)	C ₃₁ H ₃₃ N ₃ O ₂ · HCl	110-115	+4.5
104	Ph	Et	H	H	H	NHCOCH ₂ NMe ₂	Ph	(S)	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₂	189-191	-63.1
105	Ph	Me	Me	H	H	OH	Ph	--	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	166-169	--
106	Ph	Me	Me	H	H	NH ₂	Ph	--	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O	166-168	--
107	Ph	Et	H	H	5-Me	H	Ph	(S)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O	189-192	-3.8

^a 游离碱; mp = 141-143; ^b 游离碱; [α]_D²⁰ = -48.6 (c=0.5, MeOH)

表 6. (续)



实例	Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	*	分子式	熔点°C	[α] _{D²⁰} c=0.5 MeOH
108	Ph	CH(OH)Me	H	H	H	Me	Ph	(R,S)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₂	163-165	--
109	Ph	COMe	H	H	H	Me	Ph	(R,S)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₂	156-158	--
110	4-Py	Et	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O	218-219	--
111	2-噻吩基	Et	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₂	134-137	--
112	Ph	Et	H	H	H	CH ₂ NMe ₂	Ph	(S)	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O·HCl	164-167	+ 25.3
113	Ph	Et	H	H	7-MeO	Me	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	油	--
114	Ph	Et	H	H	5-Me	NH ₂	Ph	(S)	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O	油	--
115	Ph	Et	H	H	5-Me	OMe	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	油	--