

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D239/42



# [12] 发明专利说明书

C07D401/04 C07D409/14

A61K 31/505 A61K 31/38

[21] ZL 专利号 95194599.8

[43] 授权公告日 2003 年 2 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1102144C

[22] 申请日 1995.8.10 [21] 申请号 95194599.8

[30] 优先权

[32] 1994. 8. 13 [33] KR [31] 19997/1994

[32] 1994. 8. 13 [33] KR [31] 19998/1994

[86] 国际申请 PCT/KR95/00105 1995.8.10

[87] 国际公布 WO96/05177 英 1996.2.22

[85] 进入国家阶段日期 1997.2.13

[71] 专利权人 株式会社柳韩洋行

地址 韩国汉城

[72] 发明人 李钟郁 蔡正锡 金昌燮 金在圭

林大圣 孙文奎 崔然植 李相昊

[56] 参考文献

CHEMICAL ABSTRACTS. VOL118, NO10, ABSTRACT-NO86474Z 1993. 03. 08 TAKEDA, DENNAI ETAL. ORAL PREPARATIONS CONTAINING ANTIALLERGY PYRIMIDINE DERIVATIVE

CHEMICAL ABSTRACTS. VOL120NO8ABSTRACT NO86474GCHEMICAL 1994. 02. 21 KIMURA ISAMI ETAL. PYRIMIDINE DERIVATIVE FOR TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS

CHEMICAL ABSTRACTS. VOL122, NO23. ABSTRACT NO290883S 1995. 06. 05 SHIBATA, MASAHIRO-ETAL. PREPARATION OF SUBSTITUTED PYRIMIDINE DERIVATIVES AS ANALGESICS AND ANTIINFLAMMA

审查员 李虹奇

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

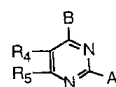
代理人 甘玲

权利要求书 10 页 说明书 66 页

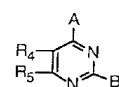
[54] 发明名称 新的嘧啶衍生物及其制备方法

[57] 摘要

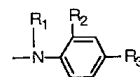
本发明涉及如式(I-1)和(I-2)所示的新的具有优异的抗分泌活性的嘧啶衍生物及其药物学上可接受的盐,含有上述物质作为活性成分的组合,它们新的中间体,和它们的制备方法;其中:R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>,它们可相同或不同,各自为氢或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,或合并成环戊或环己基环;A是式(II)所示的基团;其中:R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>相互独立地为氢或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,R<sub>3</sub>是氢,C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或卤素;而且B是如式(III-1)所示的1-(取代)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基或如式(III-2)所示的7-(取代)-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基其中:R<sub>6</sub>是氢或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。



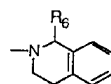
(I-1)



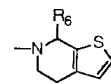
(I-2)



(II)



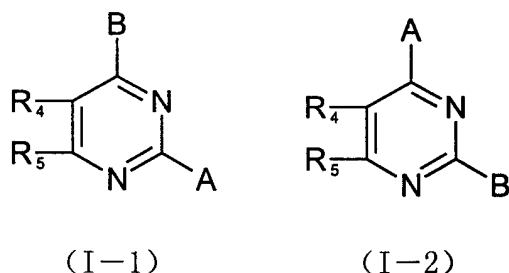
(III-1)



(III-2)

ISSN 1008-4274

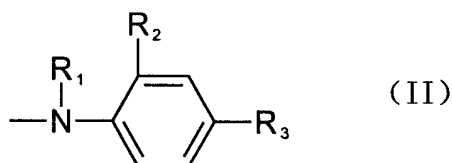
1、如式 (I-1) 和 (I-2) 所示的嘧啶衍生物化合物, 其中包括它们的药理学上可接受的盐:



其中:

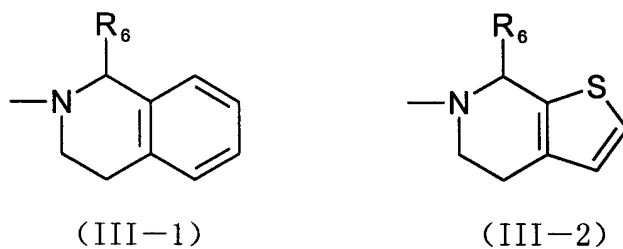
$R_4$  和  $R_5$ , 它们可相同或不同, 各自为氢或  $C_1-C_3$  烷基, 或合并成环戊或环己基环;

A 是式 (II) 所示的基团:



其中:

$R_1$  和  $R_2$  相互独立地为氢或  $C_1-C_3$  烷基,  $R_3$  是氢,  $C_1-C_3$  烷基或卤素; 而且 B 是如式 (III-1) 所示的 1-( $R_6$ )-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基或如式 (III-2) 所示的 7-( $R_6$ )-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并(2, 3-c)吡啶-6-基



其中:  $R_6$  是氢或  $C_1-C_3$  烷基。

2、如权利要求 1 的化合物, 它们选自:

- 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- 6-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- 6-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-(4-氟苯胺基) 嘧啶盐酸盐;
- 6-甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- 6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- 6-乙基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- 6-乙基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- 6-乙基-2-(2-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6-丙基嘧啶盐酸盐;
- 4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6-丙基-2-(4-氟苯胺基)-嘧啶盐酸盐;
- 2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6-丙基嘧啶盐酸盐;
- 5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- (R)-5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- (S)-5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- 5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- (R)-5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- (S)-5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- 5,6-二甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- (R)-5,6-二甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- (S)-5,6-二甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- 5,6-二甲基-2-(苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- (R)-5,6-二甲基-2-(4-苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- (S)-5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;

- 5,6-二甲基-2-(2-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 5,6-二甲基-2-(4-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 5-甲基-6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 5-甲基-6-乙基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 5-甲基-6-乙基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并(d)嘧啶盐酸盐;
- 2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并(d)嘧啶盐酸盐;
- 2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并(d)嘧啶盐酸盐;
- 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐酸盐;
- 2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐酸盐;
- 6-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 6-甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 6-甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 6-乙基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 6-乙基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 6-乙基-2-(2-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 5,6-二甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 5-甲基-6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 5-甲基-6-乙基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 5-甲基-6-乙基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并(d)嘧啶盐酸盐;

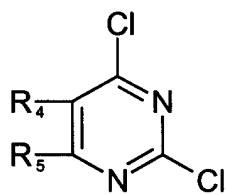
- 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐酸盐;
- 2-(4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐酸盐;
- 2-(N-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐酸盐;
- 2-(2-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐酸盐;
- 6-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐;
- 6-甲基-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-2-(4-氟苯胺基)嘧啶盐酸盐;
- 6-甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐;
- 5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐;
- 5-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-6-乙基嘧啶盐酸盐;
- 6-甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 6-甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 6-甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐;
- 6-甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐;
- 6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 6-乙基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 6-乙基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 6-乙基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- 5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;
- (R)-5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;

- (S)-5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶  
盐酸盐;
- 5,6-二甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- (R)-5,6-二甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- (S)-5,6-二甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- 5,6-二甲基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- (R)-5,6-二甲基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸  
盐;
- (S)-5,6-二甲基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸  
盐;
- 5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- 5,6-二甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- 5,6-二甲基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐;
- 5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并{2,3-c}吡啶-6-  
基) 嘧啶盐酸盐;
- 5,6-二甲基-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并{2,3-c}吡啶-6-基)-4-(4-氟苯胺基) 嘧啶  
盐酸盐;
- 5,6-二甲基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并{2,3-c}吡啶-6-基) 嘧  
啶盐酸盐;
- 5-甲基-6-乙基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶  
盐酸盐;
- 4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 环戊二烯并{d} 嘧啶盐  
酸盐;
- 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉  
盐酸盐; 以及
- 4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉盐酸盐.

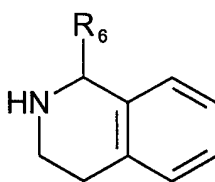
3、如权利要求1的化合物,其中,药学上可接受的盐是:式(I-1)和(I

—2) 所示的嘧啶衍生物化合物的盐酸盐, 硫酸盐, 磷酸盐和硝酸盐, 酒石酸盐, 富马酸盐, 柠檬酸盐, 甲磺酸盐和乙酸盐。

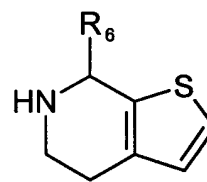
4、制备式 (I-1) 所示的嘧啶衍生物化合物的方法, 其包括, 使式 (IV) 的化合物与式 (V-1) 或 (V-2) 的化合物反应, 生成式 (VI-I) 的化合物, 然后使式 (VI-1) 的化合物与式 (VII) 的化合物反应。



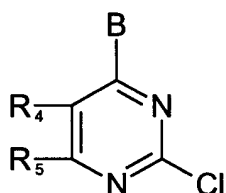
(IV)



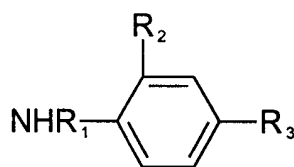
(V-1)



(V-2)



(VI-1)

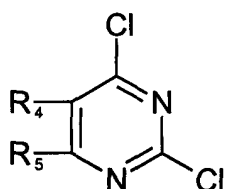


(VII)

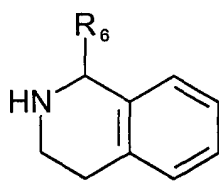
其中: B, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 的定义同权利要求 1。

5、如权利要求 4 的方法, 其中, 式 (IV) 化合物与式 (V-1) 或 (V-2) 化合物的反应是在有以下溶剂和碱存在下进行的, 所述溶剂选自: 二氯甲烷, 丙酮, 乙腈和二甲基甲酰胺; 而所述碱选自: 三乙胺, N, N-二甲基苯胺和吡啶。

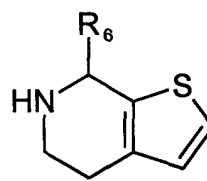
6、制备式 (I-2) 所示的嘧啶衍生物化合物的方法, 其包括, 使式 (IV) 化合物在 4-位水解, 生成式 (VIII) 的化合物; 使式 (VIII) 化合物与式 (V-1) 或 (V-2) 化合物反应, 生成式 (IX) 化合物; 在 4-位使式 (IX) 化合物氯化, 生成式 (VI-2) 化合物; 然后使式 (VI-2) 化合物与式 (VII) 化合物反应:



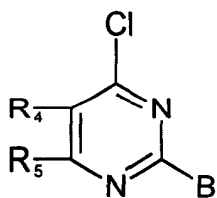
(IV)



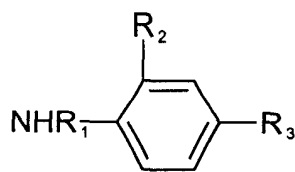
(V-1)



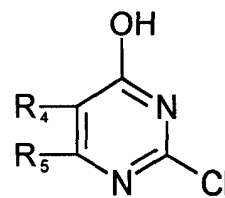
(V-2)



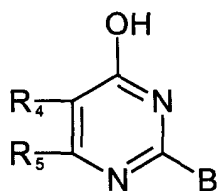
(VI-2)



(VII)



(VIII)



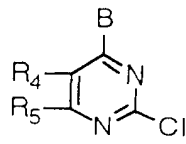
(IX)

其中: B, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 的定义同权利要求 1。

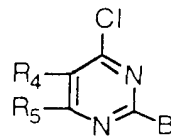
7、如权利要求 6 的方法, 其中, 式 (VIII) 化合物与式 (V-1) 或 (V-2) 化合物的反应是在有以下溶剂和碱存在下进行的, 所述溶剂选自: 二氯甲烷, 丙酮, 乙腈和二甲基甲酰胺; 而所述碱选自: 三乙胺, N, N-二甲基苯胺和吡啶。



8、式 (VI-1) 和 (VI-2) 所示的嘧啶衍生物化合物:



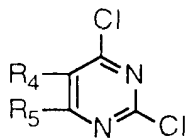
(VI-1)



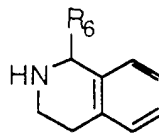
(VI-2)

其中: B, R<sub>4</sub>和 R<sub>5</sub>的定义同权利要求 1。

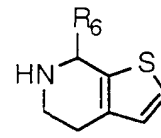
9、制备式 (VI-1) 化合物的方法, 其包括: 使式 (IV) 化合物与式 (V-1) 或 (V-2) 化合物反应:



(IV)



(V-1)

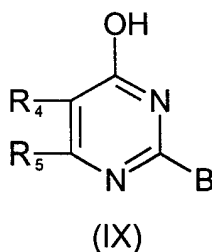
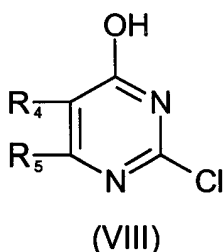
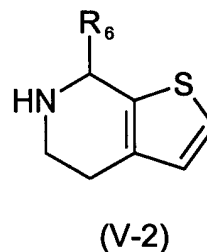
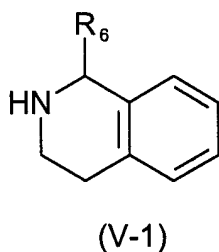
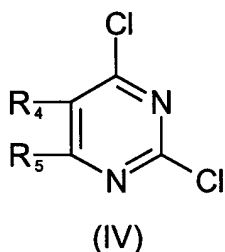


(V-2)

其中: R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>和 R<sub>6</sub>的定义同权利要求 1。

10、如权利要求 9 的方法, 其中, 式 (IV) 化合物与式 (V-1) 或 (V-2) 化合物的反应是在有以下溶剂和碱存在下进行的, 所述溶剂选自: 二氯甲烷, 丙酮, 乙腈和二甲基甲酰胺; 而所述碱选自: 三乙胺, N, N-二甲基苯胺和吡啶。

11、制备式(VI-2)所示的嘧啶衍生物化合物的方法,其包括,使式(IV)化合物在4-位水解,生成式(VIII)的化合物;使式(VIII)化合物与式(V-1)或(V-2)化合物反应,生成式(IX)化合物;然后在4-位使式(IX)化合物氯化:



其中: B, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>的定义同权利要求1。

12、如权利要求11的方法,其中,式(VIII)化合物与式(V-1)或(V-2)化合物的反应是在有以下溶剂和碱存在下进行的,所述溶剂选自:二氯甲烷,丙酮,乙腈和二甲基甲酰胺;而所述碱选自:三乙胺,N,N-二甲基苯胺和吡啶。

13、一种药物组合物,包括如权利要求1的嘧啶衍生物化合物和药物学上可接受的载体。

14、权利要求1的化合物,其选自:

5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶;

(R)-5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶;

(S)-5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶

啉；

5,6-二甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)啉；

5,6-二甲基-2-(苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)啉；

5,6-二甲基-2-(2-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)啉；

5,6-二甲基-2-(4-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)啉；

5,6-二甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)啉；

6-甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)啉；

及它们的药物学上可接受的盐。

## 新的噻啉衍生物及其制备方法

### 发明领域

本发明涉及新的具有优异的抗分泌活性的噻啉衍生物及其药物学上可接受的盐，含有上述物质作为活性成分的组合物，它们新的中间体，和它们的制备方法。

### 发明背景

为治疗消化溃疡，已使用了各种的药物，如抗酸剂、抗胆碱药、 $H_2$ 受体拮抗剂和质子泵抑制剂。近来，作为质子泵抑制剂的 omeprazole 的出现又重新点燃了此领域的研制积极性。

但是，已有人指出，omeprazole 产生的质子泵抑制作用是不可逆的，而这有可能诱发一些副作用。因此，许多人又正在积极地做各种的努力来开发出可逆的质子泵抑制剂。例如，欧洲专利 No. 322133 和 404322 公开了噻啉衍生物，欧洲专利 No. 259174 描述了噻啉衍生物，W0 91/13337 提出了噻啉衍生物，作为可逆的质子泵抑制剂。而且，本发明的发明者在 W0 94/14795 中也报道了噻啉衍生物。

### 发明概述

本发明的发明者为研制具有更高功效的可逆的质子泵抑制剂进行了广泛的研究，其结果是，发现在噻啉核的 2 - 和 4 - 位上具有四氢异噻啉基团的噻啉衍生物表现出优异的质子泵抑制作用效果，而且能够获得可逆的质子泵抑制作用。

因此，本发明的主要目的是提供新的噻啉衍生物，其在噻啉核的 2 - 和 4 - 位上具有四氢异噻啉基团，及其药物学上可接受的盐。

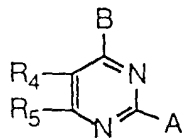
本发明的另一个目的是提供所述化合物的制备方法。

本发明的再一个目的是提供含有上述物质作为活性成分的药物组合物。

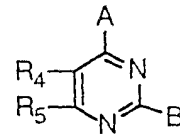
本发明的进一步的目的是提供用于制备新的噻啉衍生物的新中间化合物。

发明详述

根据本发明,其所提供的新的嘧啶衍生物化合物如式(I-1)和(I-2)所示,其中包括它们的药物学上可接受的盐:



( I - 1 )

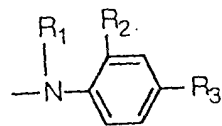


( I - 2 )

其中:

R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>,它们可相同或不同,各自为氢或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,或合并成环戊或环己基环;

A是式(II)所示的基团:



( II )

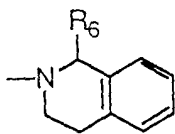
其中:

R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>相互独立地为氢或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,R<sub>3</sub>是氢,C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或卤素;而且

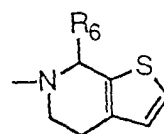
B是如式(III-1)所示的1-(取代)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基或

如式(III-2)所示的7-(取代)-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]

吡啶-6-基



( III - 1 )



( III - 2 )

其中:R<sub>6</sub>是氢或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

在本发明的化合物中,优选的是:R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>和R<sub>6</sub>各自为氢或甲基;R<sub>3</sub>是氢或氟;而

R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>可相同或不同，独自为氢或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基，或合并成环戊或环己基环。

特别地，本发明优选的化合物是：

- 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
6-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
6-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-(4-氟苯胺基) 嘧啶盐酸盐；  
6-甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
6-乙基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
6-乙基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
6-乙基-2-(2-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6-丙基嘧啶盐酸盐；  
4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6-丙基-2-(4-氟苯胺基)-嘧啶盐酸盐；  
2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6-丙基嘧啶盐酸盐；  
5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
(R)-5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
(S)-5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
(R)-5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
(S)-5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
5,6-二甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
(R)-5,6-二甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
(S)-5,6-二甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；  
5,6-二甲基-2-(苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐；

(R)-5,6-二甲基-2-(4-苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐,  
(S)-5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
5,6-二甲基-2-(2-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
5,6-二甲基-2-(4-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
5-甲基-6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶  
盐酸盐;  
5-甲基-6-乙基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
5-甲基-6-乙基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并(d)嘧啶盐  
酸盐;  
2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并(d)嘧啶盐酸盐;  
2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并(d)嘧啶盐酸盐;  
2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉  
盐酸盐;  
2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐  
酸盐;  
6-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
6-甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
6-甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
6-乙基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
6-乙基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
6-乙基-2-(2-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
5,6-二甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
5-甲基-6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;  
5-甲基-6-乙基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;

5-甲基-6-乙基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;

2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并(d)嘧啶盐酸盐;

2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉盐酸盐;

2-(4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉盐酸盐;

2-(N-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉盐酸盐;

2-(2-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉盐酸盐;

6-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并{2,3-c}吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐;

6-甲基-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并{2,3-c}吡啶-6-基)-2-(4-氟苯胺基)嘧啶盐酸盐;

6-甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并{2,3-c}吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐;

5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并{2,3-c}吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐;

5-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并{2,3-c}吡啶-6-基)-6-乙基嘧啶盐酸盐;

6-甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;

6-甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;

6-甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并{2,3-c}吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐;

6-甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并{2,3-c}吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐;

6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;

6-乙基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;

6-乙基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;

6-乙基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;

5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐;



(R)-5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)咪啉  
盐酸盐;

(S)-5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)咪啉  
盐酸盐;

5,6-二甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)咪啉盐酸盐;

(R)-5,6-二甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)咪啉盐酸盐;

(S)-5,6-二甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)咪啉盐酸盐;

5,6-二甲基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)咪啉盐酸盐;

(R)-5,6-二甲基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)咪啉盐酸  
盐;

(S)-5,6-二甲基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)咪啉盐酸  
盐;

5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)咪啉盐酸盐;

5,6-二甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)咪啉盐酸盐;

5,6-二甲基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)咪啉盐酸盐;

5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并{2,3-c}吡啶-6-  
基)咪啉盐酸盐;

5,6-二甲基-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并{2,3-c}吡啶-6-基)-4-(4-氟苯胺基)咪啉  
盐酸盐;

5,6-二甲基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并{2,3-c}吡啶-6-基)咪  
啉盐酸盐;

5-甲基-6-乙基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)咪啉  
盐酸盐;

4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并{d}咪啉盐  
酸盐;

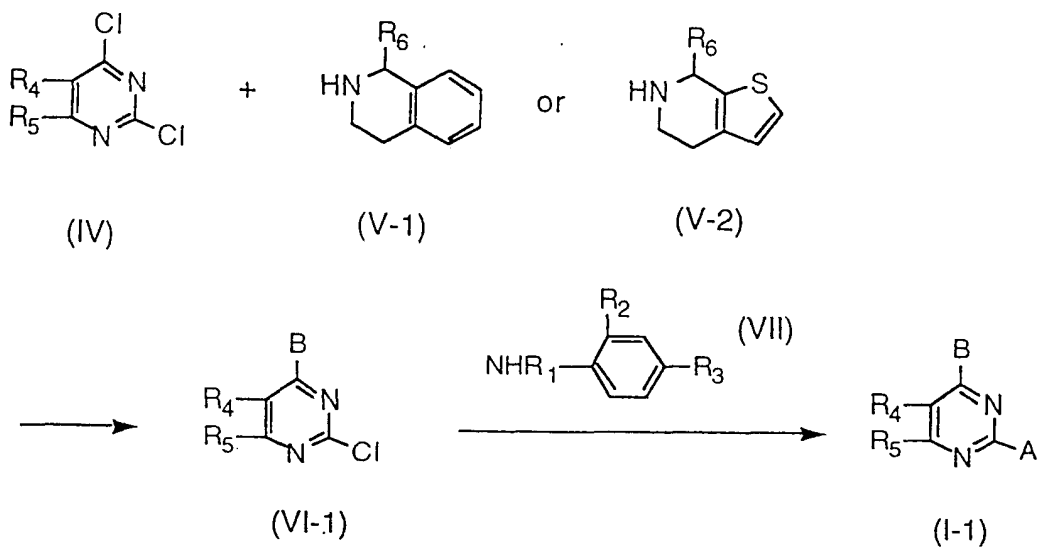
2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉  
盐酸盐; 以及

4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐酸盐.

本发明中的式 ( I-1 ) 和 ( I-2 ) 的嘧啶衍生物可以以光学异构体 ( R ) 或 ( S ) , 或它们的混合物的形式存在。发现这两种的异构体化合物都具有优异的抗分泌活性。

式 ( I - 1 ) 和 ( I - 2 ) 的化合物可分别根据路线 1 和路线 2 制备, 描述如下。

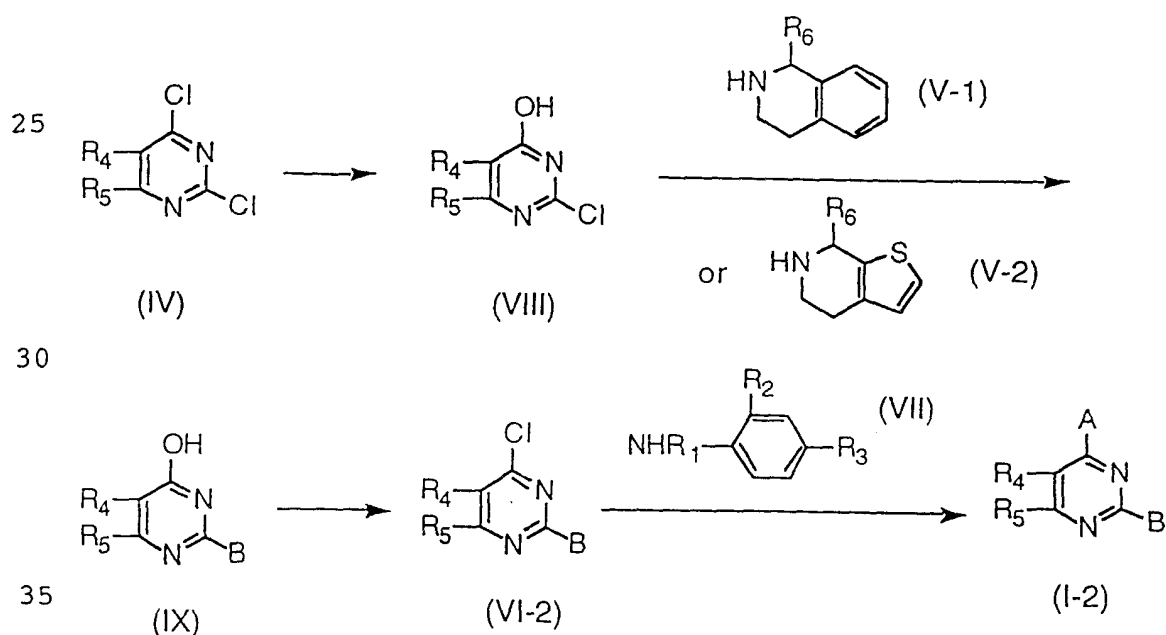
路线 1



其中: A, B,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  和  $R_6$  的定义同上。

具体地讲, 式 ( I - 1 ) 的化合物可根据以下方法来制备, 其包括: 使式 ( IV ) 的化合物与式 ( V - 1 ) 或 ( V - 2 ) 的化合物反应, 生成式 ( VI - I ) 的化合物, 然后使式 ( VI - 1 ) 的化合物与式 ( VII ) 的化合物反应。

## 路线 2



其中：A，B，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>，R<sub>4</sub>，R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>的定义同上。

而且，式（I-2）的化合物可根据以下方法来制备，其包括：使式（IV）化合物在4-位水解，生成式（VIII）的化合物；使式（VIII）化合物与式（V-1）或（V-2）化合物反应，生成式（IX）化合物；在4-位氯化式（IX）化合物，生成式（VI-2）化合物；然后使式（VI-2）化合物与式（VII）化合物反应。

在路线1和路线2的方法中，式（IV）化合物可根据已知的方法来制备〔见 *J. Heterocyclic Chem.*, 28, 231(1991); 和 *Org. Synth., Coll. Vol.*, 638〕，而式（V-1）和（V-2）的化合物可根据欧洲专利 No. 230871 来制备。式（VII）化合物可市售得到（例如，美国的 Aldrich 公司）。

如路线1和路线2所示，在适当的溶剂和碱存在下，嘧啶化合物（IV）和（VIII）与式（V-1）或（V-2）化合物反应1-24小时，分别生成式（VI-1）和（VI-2）化合物。此反应的合适的溶剂包括二氯甲烷，丙酮，乙腈和二甲基甲酰胺。反应温度优选为从室温至150℃。此反应合适的碱包括三乙胺，N，N-二甲基苯胺和吡啶。

如此得到的式（VI-1）和（VI-2）的取代嘧啶衍生物在合适的溶剂中与式

(VII) 化合物反应 2 - 5 小时, 分别生成式 (I - 1) 和 (I - 2) 的化合物。此反应中的合适的溶剂可以包括: 二甲基甲酰胺, 二氧六环, 二甲基亚砜等。反应温度优选在 80 - 140 °C 的范围内。

在路线 2 的方法中, 在与式 (V - 1) 或 (V - 2) 化合物反应之前, 可在适当的溶剂中使用氢氧化钠溶液使式 (IV) 化合物的 4 - 位选择性地水解。此反应的合适的溶剂可包括丙酮, 乙腈和四氢呋喃。

使用氯化剂如磷酰氯, 从式 (IX) 化合物制备式 (VI - 2) 化合物:

如上制备的式 (VI - 1) 和 (VI - 2) 化合物是新的, 而且可用作式 (I - 1) 或 (I - 2) 嘧啶化合物制备的中间体。因此, 本发明在其范围内还包括式 (VI - 1) 或 (VI - 2) 的新化合物及其制备方法。

本发明的化合物可口服或腹腔给药, 每日给病人的有效用量范围为 0.1 - 500mg/kg, 优选为 0.1 - 100mg/kg。

本发明在其范围内进一步包括式 (I - 1) 或 (I - 2) 化合物的药物学上可接受的盐。本发明范围内的非毒性盐包括: 无机盐如盐酸盐, 硫酸盐, 磷酸盐和硝酸盐, 以及有机盐如酒石酸盐, 富马酸盐, 柠檬酸盐, 甲磺酸盐和乙酸盐。

药物学上可接受的盐可根据已知方法来制备, 如在溶剂如乙醇, 二氯甲烷, 乙酸乙酯和乙醚的存在下, 使式 (I - 1) 或 (I - 2) 化合物与上述盐反应。

本发明在其范围内还包括药物组合物, 该组合物包含一种或多种本发明的化合物作为活性成分, 以及药物学上可接受的载体, 赋形剂和/或其他添加剂 (如果需要的话)。组合物中活性成分的量可为 0.1-99.9% (重量)。

以下的实施例仅用于说明, 而非限制本发明。按与 W0 94/14795 之制备中的方法相同的方法, 制备 1-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉, (R)-1-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉和 (S)-1-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉。

#### 制备 1: 制备 7-甲基 4, 5, 6, 7-四氢噻吩并 {2, 3-c} 吡啶

##### 步骤 1: 2-(3-噻吩基) 氯乙烷

将亚硫酸氯 (17ml, 0.23mol) 滴加至 2 - (3 - 噻吩基) 乙醇 (22.4ml, 0.2mol)

与氯仿（60ml）的混合溶液中，同时使反应系统的温度保持在10℃以下，然后在室温下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物，然后真空蒸馏，得到24g标题化合物（收率：81.5%）。

#### 步骤2：7-甲基-6,7-二氢噻吩并(2,3-c)吡啶

在室温下将氯化锡(IV)（20ml, 0.17mol）加至上述步骤1中得到的2-(3-噻吩基)氯甲烷溶液（20g, 0.136mol）和无水乙腈（350ml）中。将反应混合物加热回流16小时，然后冷却，再加入水以除去过量的氯化锡(IV)。然后用二氯甲烷洗涤反应混合物。分开水层，该水层在冰浴下用碳酸钾碱化，然后再用二氯甲烷萃取。合并二氯甲烷层，用硫酸镁干燥，然后浓缩，得到10.56g标题化合物（收率：51%）。

#### 步骤3：7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶

在室温下将硼氢化钠（4.4g, 116mmol）分批地加入到在上述步骤2中制备的7-甲基-6,7-二氢噻吩并(2,3-c)吡啶（10.5g, 69.4mmol）和乙醇（100ml）的混合溶液中。在搅拌1小时后，用水稀释反应混合物，再用二氯甲烷萃取。合并二氯甲烷层，用硫酸镁干燥，然后浓缩，得到10.34g标题化合物（收率：97%）。

#### 制备2：制备2,4-二氯-6-乙基嘧啶

##### 步骤1：2-巯基-6-乙基嘧啶-4-酮

将硫脲（15.22g, 0.2mol）和丙酰基乙酸甲酯（25.1ml, 0.2mol）加至甲醇钠（24g, 0.44mol）与乙醇（180ml）的溶液中。在缓慢蒸馏溶剂后，在反应混合物中加入水（200ml），然后将反应混合物加热回流30分钟。在反应混合物中加入活性炭，然后再搅拌5分钟，过滤。将滤液冷却至室温，用冰醋酸酸化，过滤所得固体，并干燥，得到29g标题化合物（收率93%）。

##### 步骤2：2,4-二羟基-6-乙基嘧啶

将氯乙酸（33.3g, 0.352mol）与在上述步骤1中制备的2-巯基-6-乙基嘧啶-4-

酮 ( 29g, 0.186mol ) 的混合溶液加热回流 14 小时, 然后冷却至室温。在反应混合物中加入浓盐酸 ( 95ml ), 然后将混合物加热回流 1 天。在将反应混合物冷却至室温并减压浓缩后, 残留物用水稀释。在搅拌 2 小时后, 将所得固体过滤并干燥, 得到 11.16g 标题化合物 ( 收率: 43 % )。

### 步骤 3: 2,4-二氯-6-乙基嘧啶

将磷酸氯 ( 43ml ), N, N - 二甲基苯胺 ( 6.6ml ) 与在上述步骤 2 中制备的 2,4-二羟基-6-乙基嘧啶 ( 11.12g, 79.3mmol ) 的混合物加热回流 6 小时。反应混合物冷却至室温, 并用二氯甲烷稀释。稀释的溶液缓慢加入至冰水中, 同时使反应系统的温度保持在 10 °C 以下, 然后用二氯甲烷萃取混合物。合并二氯甲烷层, 用硫酸镁干燥, 然后浓缩, 得到 13.10g 油状标题化合物 ( 收率: 93.3% )。

### 制备 3: 制备 2,4-二氯-6-丙基嘧啶

按与制备 2 相同的步骤, 不同之处在于: 使用甲醇钠 ( 24g, 0.44mol ), 硫脲 ( 15.22g, 0.2mol ), 丁酰基乙酸乙酯 ( 31.6ml, 0.2mol ) 和乙醇 ( 180ml ) 作为起始原料, 制得 10.5g 油状标题化合物。

### 制备 4: 制备 2,4-二氯-6-丙基嘧啶

按与制备 2 相同的步骤, 不同之处在于: 使用甲醇钠 ( 24g, 0.44mol ), 硫脲 ( 15.22g, 0.2mol ), 2 - 丙酰基丙酸乙酯 ( 31.6g, 0.2mol ) 和乙醇 ( 180ml ) 作为起始原料, 制得 16.5g 油状标题化合物。

### 实施例 1: 合成 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

#### 步骤 1: 4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶

将 2,4-二氯嘧啶 ( 3.0g, 20mmol ), 1 - 甲基 - 1,2,3,4-四氢异喹啉 ( 3.3g, 22mmol ), 三乙胺 ( 3.4ml, 24.4mmol ) 与 N, N - 二甲基甲酰胺 ( 20ml ) 的混合溶

液搅拌 5 小时，用二氯甲烷稀释，然后用水洗涤多次。分开二氯甲烷层，用无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩。用硅胶柱色谱析出所得的残留物，得到 1.5g 标题化合物（收率：28.9%）。

步骤 2：2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

将 2-甲基-4-氟苯胺（1.1ml, 10.2mmol）加至 4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶（1.5g, 5.8mmol）与二甲基甲酰胺（10ml）的混合溶液中。反应混合物在 110 - 120 °C 下搅拌 3 小时，冷却至室温，用二氯甲烷稀释，然后用水洗涤。分开二氯甲烷层，用氢氧化钠水溶液碱化，用水洗涤，干燥，然后浓缩。所得残留物用硅胶柱色谱析出，得到游离碱形式的标题化合物。在游离碱形式的标题化合物与乙醚的混合溶液中加入盐酸水溶液，将得到的标题化合物过滤并真空干燥。用乙醇重结晶，得到 1.2g 白色晶体标题化合物。

收率：58.6%

M.P.: 160-163 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.49 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 4.20 (bs, 1H), 5.40 (bs, 1H), 6.05 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.18 (m, 4H), 7.88 (m, 4H), 7.95 (d, 1H)

实施例 2：合成 6-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

步骤 1：6-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法，不同之处在于：使用 6-甲基-2,4-二氯嘧啶（6.52g, 40mmol），1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉（6.6g, 44mmol），三乙胺（6.8ml, 48.8mmol）和 N,N-二甲基甲酰胺（30ml）作为起始原料，制得 5.5g 标题化合物（收率：50.2%）。

步骤 2：6-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶

### 盐酸盐

在将 2 - 甲基 - 4 - 氟苯胺 ( 1.1ml, 10.2mmol ) 加至 6-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) - 2 - 氯嘧啶 ( 1.5g, 5.5mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 10ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 1.2g 标题化合物。

收率: 51.7%

M. P.: 177-179 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.42 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.50 (qq, 1H), 4.22 (qq, 1H), 5.42 (qq, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.18 (m, 6H), 7.63 (m, 1H), 9.80 (s, 1H), 13.30 (bs, 1H)

### 实施例 3 : 合成 6-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-(4-氟苯胺基)嘧啶盐酸盐

在将 4 - 氟苯胺 ( 0.8ml, 8.4mmol ) 加至 6-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) - 2 - 氯嘧啶 ( 1.5g, 5.5mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 10ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 1.5g 标题化合物。

收率: 70.7%

M. P.: 194-196 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.50 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.92 (bs, 2H), 3.50 (m, 1H), 4.30 (qq, 1H), 5.58 (qq, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.1-7.40 (m, 6H), 7.60 (m, 2H), 10.50 (s, 1H), 13.10 (bs, 1H)

### 实施例 4 : 合成 6-甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 N - 甲基苯胺 ( 0.9ml, 8.4mmol ) 加至 6-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) - 2 - 氯嘧啶 ( 1.5g, 5.5mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 10ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 1.2g 标题化合物。

收率: 57.3%

M. P.: 170-172 °C



$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.40 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.60 (bs, 1H), 4.30 (qq, 1H), 5.50 (qq, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.10-7.38 (m, 4H), 7.40-7.60 (m, 5H), 12.00 (s, 1H)

实施例 5 : 合成 6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

步骤 1: 6-乙基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) - 2 - 氯嘧啶

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法, 不同之处在于: 使用 1 - 甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉 ( 4.1g, 27.8mmol ), 三乙胺 ( 4.7ml, 33.7mmol ), N, N - 二甲基甲酰胺 ( 20ml ) 和在制备 2 中得到的 6 - 乙基 - 2 , 4 - 二氯嘧啶 ( 4.9g, 27.7mmol ) 作为起始原料, 制得 5.58g 标题化合物 ( 收率 70 % ) 。

步骤 2: 6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 ( 0.77ml, 6.93mmol ) 加至 6-乙基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) - 2 - 氯嘧啶 ( 1.0g, 3.47mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 5ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.92g 标题化合物。

收率: 64%

M. P.: 172-174 °C

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  1.38-1.60 (tt+dd, 6H), 2.43 (ss, 3H), 2.68-3.06 (m, 4H), 3.76 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 5.33 (qq, 1H), 6.01 (ss, 1H), 6.85-7.30 (m, 6H), 7.58 (t, 1H), 9.83 (s, 1H), 14.00 (s, 1H)

实施例 6 : 合成 6-乙基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 ( 0.38ml, 4.01mmol ) 加至 6-乙基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) - 2 - 氯嘧啶 ( 0.57g, 1.98mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 5ml ) 的混合溶液中后,

按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.17g 标题化合物。

收率: 22%

M. P.: 156-158 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.29 (t, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.65 (q, 2H), 2.93-2.96 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.05-4.60 (m, 1H), 5.60 (qq, 1H), 7.10-7.55 (m, 6H), 7.60-7.65 (m, 2H), 10.60 (s, 1H), 10.90 (s, 1H)

实施例 7: 合成 6-乙基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 N-甲基苯胺 (0.46ml, 4.25mmol) 加至 6-乙基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (0.61g, 2.12mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.50g 标题化合物。

收率: 60%

M. P.: 109-111 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.22 (t, 3H), 1.43 (dd, 3H), 2.78 (q, 2H), 2.95 (s, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.37 (mm, 1H), 5.70 (q, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.06-7.58 (m, 9H), 12.15 (s, 1H)

实施例 8: 合成 6-乙基-2-(2-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基苯胺 (0.46ml, 4.31mmol) 加至 6-乙基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (0.61g, 2.12mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.52g 标题化合物。

收率: 62%

M. P.: 78-81 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.80-2.20 (m, 6H), 2.90 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 3.24 (q, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.16 (mm, 1H), 4.88 (mm, 1H), 6.08 (qq, 1H), 7.23 (ss, 1H), 7.64-7.90 (m, 7H), 8.32 (t, 1H), 10.50 (s, 1H), 14.1 (s, 1H)

实施例 9：合成 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6-丙基嘧啶盐酸盐

步骤 1：4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6-丙基-2-氯嘧啶

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法，不同之处在于：使用 1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉（1.6g, 10.9mmol），三乙胺（1.6ml, 11.5mmol），N,N-二甲基甲酰胺（20ml）和在制备 3 中得到的 2,4-二氯-6-丙基嘧啶（1.8g, 9.4mmol）作为起始原料，制得 1.6g 标题化合物（收率：56.4%）。

步骤 2：2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6-丙基嘧啶盐酸盐

在将 4-氟-2-甲基苯胺（0.35ml, 3.15mmol）加至 4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6-丙基-2-氯嘧啶（0.5g, 1.66mmol）与二甲基甲酰胺（5ml）的混合溶液中后，按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.2g 标题化合物。

收率：28.2%

M.P.: 95-97 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.00 (t, 3H), 1.50 (dd, 3H), 1.81 (q, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.94 (bd, 2H), 3.60 (m, 1H), 4.30 (dd, 1H), 5.55 (dd, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.22 (bs, 6H), 7.75 (bs, 1H), 9.90 (s, 1H), 13.30 (bs, 1H)

实施例 10：合成 4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6-丙基-2-(4-氟苯胺基)-嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺（0.27ml, 2.85mmol）加至 4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6-丙基-2-氯嘧啶（0.5g, 1.66mmol）与二甲基甲酰胺（5ml）的混合溶液中后，按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.3g 标题化合物。

收率：43.8%

M.P.: 100-105 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0.96 (t, 3H), 1.54 (m, 3H), 1.75 (q, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.62 (mm, 1H), 4.35 (qq, 1H), 5.60 (qq, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00-7.40 (m, 6H), 7.62 (m, 2H)

实施例 11: 合成 2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6-丙基嘧啶盐酸盐

在将 N-甲基苯胺 (0.27ml, 2.49mmol) 加至 4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6-丙基-2-氯嘧啶 (0.5g, 1.66mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.5g 标题化合物。

收率: 73.6%

M. P.: 92-94 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0.96 (t, 3H), 1.46 (dd, 3H), 1.59 (q, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.90 (bd, 2H), 3.50 (mm+d, 4H), 4.35 (qq, 1H), 5.56 (qq, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.00-7.70 (m, 9H)

实施例 12: 合成 5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

步骤 1: 5,6-二甲基-2,4-二氯嘧啶

将 5,6-二甲基-2,4-二羟基嘧啶 (72g, 0.51mol), 磷酰氯 (250ml) 与 N,N-二甲基苯胺 (41ml) 的混合溶液加热回流 3 小时。在冷却至室温后, 反应混合物加至冰水中。得到的固体过滤, 并用二氯甲烷重结晶, 得到 54.3g 标题化合物 (收率: 60%)。

步骤 2: 5,6-二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法, 不同之处在于: 使用 1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (3.9g, 26.4mmol) 和在上述步骤 1 中得到的 5,6-二甲基-2,4-二氯嘧啶 (4.3g, 24mmol) 作为起始原料, 制得 4.17g 标题化合物 (收率: 60.4%)。

步骤 3: 5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 (1.1ml, 9.9mmol) 加至在上述步骤 2 中制备的 5,6-二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (1.4g, 4.8mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 1.35g 标题化合物。

收率: 68%

M. P.: 201-205 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.58 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.89 (bd, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.19 (bd, 1H), 5.38 (q, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.60 (m, 2H), 10.40 (s, 1H)

实施例 13: 合成 (R)-5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

步骤 1: (R)-5,6-二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法, 不同之处在于: 使用 (R)-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (3.9g, 26.4mmol) 和 5,6-二甲基-2,4-二氯嘧啶 (4.3g, 24mmol) 作为起始原料, 制得 4.35g 标题化合物 (收率 63%)。

步骤 2: (R)-5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 (1.1ml, 9.9mmol) 加至在上述步骤 1 中制备的 (R)-5,6-二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (1.4g, 4.8mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 1.10g 标题化合物。

收率: 55.5%

M. P.: 203-205 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.58 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.89 (bd, 1H), 3.08 (m, 1H),

3.59 (m, 1H), 4.19 (bd, 1H), 5.38 (q, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.60 (m, 2H), 10.40 (s, 1H)

实施例 14：合成 (S)-5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

步骤 1：(S)-5,6-二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法，不同之处在于：使用 (S)-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (3.9g, 26.4mmol) 和 5,6-二甲基-2,4-二氯嘧啶 (4.3g, 24mmol) 作为起始原料，制得 4.2g 标题化合物 (收率 60.8%)。

步骤 2：(S)-5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 (1.1ml, 9.9mmol) 加至在上述步骤 1 中制备的 (S)-5,6-二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (1.4g, 4.8mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后，按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.90g 标题化合物。

收率：45.5%

M.P.: 202-204 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.58 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.89 (bd, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.19 (bd, 1H), 5.38 (q, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.60 (m, 2H), 10.40 (s, 1H)

实施例 15：合成 5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 (1.0ml, 10mmol) 加至 5,6-二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (1.4g, 4.8mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后，按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 1.32g 标题化合物。

收率：69%

M.P.: 205-208 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.58 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.89 (bd, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.19 (bd, 1H), 5.38 (q, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.60 (m, 2H), 10.40 (s, 1H)

实施例 16: 合成 (R)-5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 (1.0ml, 10mmol) 加至 (R)-5,6-二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (1.4g, 4.8mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 1.20g 标题化合物。

收率: 62.7%

M. P.: 205-207 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.58 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.89 (bd, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.19 (bd, 1H), 5.38 (q, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.60 (m, 2H), 10.40 (s, 1H)

实施例 17: 合成 (S)-5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 (1.0ml, 10mmol) 加至 (S)-5,6-二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (1.4g, 4.8mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 1.50g 标题化合物。

收率: 78.3%

M. P.: 204-206 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.58 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.89 (bd, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.19 (bd, 1H), 5.38 (q, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.60 (m, 2H), 10.40 (s, 1H)

实施例 18: 合成 5,6-二甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将 N-甲基苯胺 (1.5ml, 14mmol) 加至 5,6-二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (1.9g, 6.6mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.25g 标题化合物。

收率: 9%

M. P.: 220-225 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.34 (d, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.93 (bd, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.04 (bd, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.16-7.42 (m, 5H), 7.58 (m, 3H), 13.42 (bd, 1H)

实施例 19: 合成(R)-5,6-二甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 N - 甲基苯胺 ( 1.04ml, 9.6mmol ) 加至 ( R ) -5,6 - 二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2 - 氯嘧啶 ( 1.4g, 4.8mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 10ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.55g 标题化合物。

收率: 29%

M. P.: 221-223 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.34 (d, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.93 (bd, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.04 (bd, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.16-7.42 (m, 5H), 7.58 (m, 3H), 13.42 (bd, 1H)

实施例 20: 合成(S)-5,6-二甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 N - 甲基苯胺 ( 1.04ml, 9.6mmol ) 加至 ( S ) -5,6 - 二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2 - 氯嘧啶 ( 1.4g, 4.8mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 10ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.70g 标题化合物。

收率: 37%

M. P.: 220-223 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.34 (d, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.93 (bd, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.04 (bd, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.16-7.42 (m, 5H), 7.58 (m, 3H), 13.42 (bd, 1H)



实施例 21：合成 5,6-二甲基-2-(苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将苯胺 ( 0.53ml, 5.5mmol ) 加至 5,6 - 二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2 - 氯嘧啶 ( 0.72g, 2.5mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 5ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.21g 标题化合物。

收率: 22%

M. P.: 243-245 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.58 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.90 (bd, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.42 (q, 1H), 7.21 (m, 5H), 7.43 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 10.30 (s, 1H), 13.35 (bd, 1H)

实施例 22：合成 (R)-5,6-二甲基-2-(4-苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将苯胺 ( 0.53ml, 5.5mmol ) 加至 ( R )-5,6 - 二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2 - 氯嘧啶 ( 0.72g, 2.5mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 5ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.25g 标题化合物。

收率: 26%

M. P.: 243-246 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.58 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.90 (bd, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.42 (q, 1H), 7.21 (m, 5H), 7.43 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 10.30 (s, 1H), 13.35 (bd, 1H)

实施例 23：合成 (S)-5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将苯胺 ( 0.53ml, 5.5mmol ) 加至 ( S )-5,6 - 二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2 - 氯嘧啶 ( 0.72g, 2.5mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 5ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.20g 标题化合物。

收率: 21%

M. P.: 243-245 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.58 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.90 (bd, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.42 (q, 1H), 7.21 (m, 5H), 7.43 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 10.30 (s, 1H), 13.35 (bd, 1H)

实施例 24 : 合成 5,6-二甲基-2-(2-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基苯胺 (1.0ml, 9.6mmol) 加至 5,6-二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (1.34g, 4.6mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.65g 标题化合物。

收率: 36%

M. P.: 94-96 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.52 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.82 (d, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.54 (t, 1H), 4.15 (bd, 1H), 5.31 (t, 1H), 7.15 (m, 5H), 7.30 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 9.55 (s, 1H), 13.73 (bd, 1H)

实施例 25 : 合成 5,6-二甲基-2-(4-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将对甲苯胺 (0.45ml, 4.20mmol) 加至 5,6-二甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (0.80g, 2.78mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.30g 标题化合物。

收率: 27%

M. P.: 243-245 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.64 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.87 (bd, 1H), 3.28 (tt, 1H), 3.60 (tt, 1H), 4.30 (bd, 1H), 5.42 (q, 1H), 7.08-7.23 (m, 6H), 7.52 (d, 2H), 10.20 (s, 1H), 14.10 (bs, 1H)

实施例 26 : 合成 5-甲基-6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异

喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

步骤 1: 5-甲基-6-乙基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-二氯嘧啶

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法, 不同之处在于: 使用 1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (2.3g, 15.6mmol) 和在制备 4 中制得的 2,4-二氯-5-甲基-6-乙基-嘧啶 (2.7g, 14.1mmol) 作为起始原料, 制得 2.3g 标题化合物 (收率 54%)。

步骤 2: 5-甲基-6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将 4-氟-2-甲基苯胺 (0.55ml, 4.95mmol) 加至 5-甲基-6-乙基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-二氯嘧啶 (0.80g, 2.65mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.25g 标题化合物。

收率: 22.1%

M. P.: 171-173 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.20 (t, 3H), 1.46 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.68 (q, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.48 (t, 1H), 4.12 (d, 2H), 5.20 (q, 1H), 6.90-7.30 (m, 6H), 7.58 (m, 1H)

实施例 27: 合成 5-甲基-6-乙基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 (0.50ml, 5.28mmol) 加至 5-甲基-6-乙基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-二氯嘧啶 (0.80g, 2.65mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.55g 标题化合物。

收率: 50.3%

M. P.: 198-200 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.20 (t, 3H), 1.56 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.56 (q, 2H), 2.81 (bd, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.58 (t, 1H), 4.41 (d, 1H), 5.38 (q, 1H), 7.00-7.40 (m, 6H), 7.58 (m, 2H)

实施例 28: 合成 5-甲基-6-乙基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-

### 2-基)嘧啶盐酸盐

在将 N-甲基苯胺 ( 0.44ml, 4.06mmol ) 加至 5-甲基-6-乙基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-二氯嘧啶 ( 0.80g, 2.65mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 5ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.60g 标题化合物。

收率: 55.4%

M. P.: 214-216 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.90 (t, 3H), 1.46 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.67 (q, 2H), 2.79 (bs, 2H), 2.90-3.18 (m, 1H), 3.40-3.60 (s+m, 4H), 4.18 (dd, 1H), 5.25 (q, 1H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.32-7.58 (m, 5H)

### 实施例 29: 合成 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并 (d) 嘧啶盐酸盐

#### 步骤 1: 2-氨基-4-羟基环戊二烯并 (d) 嘧啶

将 2-乙氧基羰基环戊酮 ( 114ml, 0.77mol ) 与 N, N-二甲基甲酰胺 ( 40ml ) 的溶液滴加至甲醇钠 ( 83.2g, 0.44mol ) 与 N, N-二甲基甲酰胺 ( 80ml ) 的混合溶液中, 同时使反应系统的温度保持在 0 °C 以下。将盐酸胍 ( 81g, 0.85mol ) 与甲醇 ( 127ml ) 的溶液加入至上述反应混合物中, 然后加热回流 14 小时。反应混合物用浓盐酸中和, 将得到的固体过滤并减压干燥, 得到 20.69g 标题化合物 ( 收率: 18% )。

#### 步骤 2: 2, 4-二羟基环戊二烯并 (d) 嘧啶

在 4 小时内将 20% HCl ( 62ml ) 与在上述步骤 1 中制备的 2-氨基-4-羟基环戊二烯并 (d) 嘧啶 ( 20.6g, 0.136mol ) 的混合溶液加入至亚硝酸钠 ( 19.4g ) 的水溶液中, 同时使反应系统的温度保持在 70 °C。反应混合物冷却至 0 °C, 将所得固体过滤, 并在减压下干燥, 得到 15.43g 标题化合物 ( 收率 74.6% )。

#### 步骤 3: 2, 4-二氯环戊二烯并 (d) 嘧啶

将磷酰氯 ( 250ml ), N, N-二甲基苯胺 ( 8.0ml ) 与在上述步骤 2 中制备的 2,

4 - 二羟基环戊二烯并 (d) 咪啉 ( 15.4g, 0.1mmol ) 的混合溶液加热回流 3 小时, 并冷却至室温。反应混合物用二氯甲烷稀释, 稀释的溶液加至冰水中, 同时使反应系统的温度保持在 10 °C 以下。反应混合物用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空浓缩, 得到 2.8g 标题化合物 ( 收率 15 % ) 。

步骤 4: 4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯环戊二烯并 (d) 咪啉

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法, 不同之处在于: 使用 1 - 甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉 ( 1.7g, 11.55mmol ) 和在上述步骤 3 中得到的 2, 4 - 二氯环戊二烯并 (d) 咪啉 ( 2.0g, 10.5mmol ) 作为起始原料, 制得 1.95g 标题化合物 ( 收率 62 % ) 。

步骤 5: 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并 (d) 咪啉盐酸盐

在将 4-氟-2-甲基苯胺 ( 0.40ml, 3.60mmol ) 加至 4 - (1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) - 2-氯环戊二烯并 (d) 咪啉 ( 0.50g, 1.70mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 5ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.15g 标题化合物。

收率: 20.8%

M. P.: 110-112 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.50 (d, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.93 (bd, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.42 (bd, 2H), 3.70 (bd, 1H), 4.40 (bd, 1H), 5.78 (bd, 1H), 7.22 (m, 6H), 7.50 (m, 5H), 7.60 (m, 1H), 9.80 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)

实施例 30: 合成 2-(4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并 (d) 咪啉盐酸盐

在将 4-氟苯胺 ( 0.40ml, 4.2mmol ) 加至 4 - (1-甲基 - 1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) - 2-氯环戊二烯并 (d) 咪啉 ( 0.60g, 2.0mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 5ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.11g 标题化合物。

收率: 13.4%

M. P.: 220-222 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.58 (d, 3H), 2.10 (bd, 2H), 3.01 (bd, 4H), 3.18 (m, 2H), 3.60 (bd, 1H), 4.45 (bd, 1H), 5.64 (bd, 1H), 7.30 (m, 6H), 7.62 (m, 2H), 10.42 (s, 1H), 13.15 (bd, 1H)

实施例 31 : 合成 2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并 {d} 嘧啶盐酸盐

在将 N - 甲基苯胺 ( 0.20ml, 1.90mmol ) 加至 4 - (1-甲基 - 1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) - 2-氯环戊二烯并 {d} 嘧啶 ( 0.51g, 1.70mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 5ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.20g 标题化合物。

收率: 29%

M. P.: 105-107 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.42 (d, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.87 (m, 5H), 3.10 (m, 2H), 3.58 (bd, 3H), 4.38 (bd, 1H), 5.53 (q, 1H), 7.21 (m, 4H), 7.48 (m, 5H), 12.62 (bd, 1H)

实施例 32 : 合成 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐酸盐

步骤 1: 2, 4 - 二羟基 - 5,6,7,8-四氢喹啉

用 Parr 反应器将 2, 4 - 二羟基喹啉 ( 39.2g, 0.24mol ), 氧化铂 ( 4g ) 与三氟乙酸 ( 300ml ) 的混合溶液氢化 2 小时。将铂过滤掉, 滤液浓缩, 用水稀释, 然后用 1N - 氢氧化钠溶液碱化。得到的固体过滤, 干燥, 得到 13.76g 标题化合物 ( 收率 34.5% ) 。

步骤 2: 2, 4 - 二氯 - 5,6,7,8-四氢喹啉

将在上述步骤 1 中制备的 2, 4 - 二羟基 - 5,6,7,8-四氢喹啉 ( 3.4g, 20mmol ) 混悬于磷酸氯 ( 10ml ) 与 N, N - 二甲基苯胺 ( 0.8ml ) 中。反应混合物加热回流 3 小时, 然后冷却至室温。反应混合物加入至冰水中, 同时使反应系统的温度保持在 10 °C 以下, 所得固体过滤、减压干燥, 得到 3.26g 标题化合物 ( 收率 80% ) 。

**步骤 3: 4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉**

在 80 °C 搅拌 1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉 ( 2.6g, 17.4mmol ), 三乙胺 ( 2.8ml ), N,N-二甲基甲酰胺 ( 20ml ) 与在上述步骤 2 中制得的 2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹啉 ( 3.2g, 15.8mmol ) 的混合溶液 3 小时, 然后冷却。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 然后用水洗涤。分开有机层, 用无水硫酸钠干燥, 然后浓缩。残留物硅胶柱色谱纯化, 得到 3.1g 标题化合物 ( 收率 62.5% )。

**步骤 4: 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐酸盐**

在将 4-氟-2-甲基苯胺 ( 0.60ml, 5.4mmol ) 加至 4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉 ( 0.75g, 2.40mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 5ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.58g 标题化合物。

收率: 55%

M. P.: 190-193 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.53 (d, 3H), 1.60-1.96 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.55 (bd, 2H), 2.75 (bd, 4H), 2.98 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 4.25 (bd, 1H), 5.36 (q, 1H), 7.12-7.31 (m, 6H), 7.60 (m, 1H), 9.69 (s, 1H)

**实施例 33: 合成 2-(N-甲基苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐酸盐**

在将 N-甲基苯胺 ( 0.50ml, 4.8mmol ) 加至 4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉 ( 0.75g, 2.40mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 5ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.26g 标题化合物。

收率: 26%

M. P.: 207-210 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.42 (d, 3H), 1.53-1.96 (m, 3H), 2.57 (bd, 1H), 2.80 (m, 5H), 2.95 (m, 1H), 3.45 (bd, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.18 (bd, 1H), 5.25 (q, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.50 (m,

6H), 12.10 (s, 1H)

实施例 34: 合成 6-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶  
盐酸盐

步骤 1: 6-甲基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法, 不同之处在于: 使用 6-甲基-2,4-二氯嘧啶 (3.26g, 20mmol), 1,2,3,4-四氢异喹啉 (2.6g, 20.5mmol), 三乙胺 (3.4ml, 24.4mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml) 作为起始原料, 制得 3.1g 标题化合物 (收率 59.7%)。

步骤 2: 6-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 (0.8ml, 7.2mmol) 加至 6-甲基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (1.0g, 3.8mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.85g 标题化合物。

收率: 58%

M. P.: 183-185 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.41 (d, 3H), 2.48 (d, 3H), 2.88 (t, 1H), 3.02 (t, 1H), 3.75 (t, 1H), 3.91 (t, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 6.00 (d, 1H), 6.90-7.30 (m, 5H), 7.58 (m, 1H), 9.75 (s, 1H), 14.20 (bs, 1H)

实施例 35: 合成 6-甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 (0.7ml, 7.4mmol) 加至 6-甲基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (1.0g, 3.8mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.6g 标题化合物。

收率: 42.6%

M. P.: 238-240 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.45 (d, 3H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.78 (t, 1H), 4.05 (t, 1H), 4.70 (s,



1H), 4.92(t, 1H), 6.05(d, 1H), 6.90-7.30(m, 6H), 7.60(m, 2H), 10.40(s, 1H), 13.80(bs, 1H)

实施例 36: 合成 6-甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 N-甲基苯胺 (0.61ml, 5.48mmol) 加至 6-甲基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (0.95g, 3.65mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.7g 标题化合物。

收率: 52.3%

M.P.: 85-95 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.75(s, 3H), 2.99(s, 3H), 3.70(m, 2H), 3.87(s, 3H), 4.51(s, 1H), 4.65(s, 1H), 5.30(bs, 1H), 6.08(d, 1H), 6.88(d, 1H), 7.05-7.60(m, 8H), 13.05(s, 1H)

实施例 37: 合成 6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

步骤 1: 6-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法, 不同之处在于: 使用 1,2,3,4-四氢异喹啉 (3.5ml, 28mmol), 三乙胺 (3.9ml, 28mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (20ml) 和在制备 2 中制备的 6-乙基-2,4-二氯嘧啶 (4.9g, 27.7mmol) 作为起始原料, 制得 5.0g 标题化合物 (收率 66%)。

步骤 2: 6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 (0.57ml, 5.13mmol) 加至 6-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (0.7g, 2.56mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.55g 标题化合物。

收率: 54%

M.P.: 223-225 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.36 (qq, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.69 (tt, 2H), 2.90 (tt, 2H), 3.77 (tt, 2H), 4.66 (ss, 2H), 5.93 (d, 2H), 6.72-7.30 (m, 6H), 7.50 (dd, 1H), 9.80 (s, 1H), 14.00 (bs, 1H)

实施例 38: 合成 6-乙基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 (0.50ml, 5.28mmol) 加至 6-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (0.7g, 2.56mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.41g 标题化合物。

收率: 42%

M. P.: 203-206 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.42 (tt, 3H), 2.74 (qq, 2H), 3.02 (tt, 2H), 3.93 (tt, 2H), 4.82 (ss, 2H), 6.03 (ss, 2H), 7.00-7.32 (m, 6H), 7.54-7.64 (m, 2H), 10.60 (s, 1H), 13.80 (bs, 1H)

实施例 39: 合成 6-乙基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 N-甲基苯胺 (0.54ml, 5.15mmol) 加至 6-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (0.7g, 2.56mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.56g 标题化合物。

收率: 57%

M. P.: 98-100 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.24-1.40 (m, 3H), 2.83 (tt, 2H), 3.16-3.24 (m, 2H), 3.65 (tt, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.53 (ss, 2H), 6.00 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.05-7.55 (m, 8H), 13.40 (bs, 1H)

实施例 40: 合成 6-乙基-2-(2-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基苯胺 (0.55ml, 5.15mmol) 加至 6-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (0.7g, 2.56mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.23g 标题化合物。

收率: 24%

M. P.: 153-155 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.37-1.47 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.74-2.76 (m, 2H), 2.97 (tt, 2H), 3.87 (tt, 2H), 4.76 (ss, 2H), 5.98 (ss, 1H), 7.10-7.28 (m, 7H), 7.70 (t, 1H), 9.82 (s, 1H), 14.17 (s, 1H)

实施例 41: 合成 5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

步骤 1: 5,6-二甲基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法, 不同之处在于: 使用 1,2,3,4-四氢异喹啉 (2.9g, 23mmol) 和在实施例 12 之步骤 1 中制备的 5,6-二甲基-2,4-二氯嘧啶 (3.8g, 21mmol) 作为起始原料, 制得 3.95g 标题化合物 (收率 68.7%)。

步骤 2: 5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 (0.8ml, 7mmol) 加至 5,6-二甲基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (1.0g, 3.6mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.58g 标题化合物。

收率: 44%

M. P.: 190-193 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.08-7.19 (m, 6H), 7.70 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 13.62 (s, 1H)

实施例 42: 合成 5,6-二甲基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 (0.7ml, 7.4mmol) 加至 5,6-二甲基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (1.0g, 3.6mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后,

按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.67g 标题化合物。

收率: 48%

M. P.: 251-253 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.23 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.35 (m, 6H), 7.65 (m, 2H), 10.39 (s, 1H), 13.20 (s, 1H)

#### 实施例 43: 合成 5,6-二甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐 酸盐

在将 N-甲基苯胺 (0.84ml, 7.8mmol) 加至 5,6-二甲基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (1.0g, 3.6mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.55g 标题化合物。

收率: 39%

M. P.: 58-60 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.14 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.07-7.15 (m, 4H), 7.38-7.54 (m, 5H), 12.40 (s, 1H)

#### 实施例 44: 合成 5-甲基-6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐 酸盐

步骤 1: 5-甲基-6-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法, 不同之处在于: 使用 1,2,3,4-四氢异喹啉 (3.5ml, 28mmol) 和在制备 4 中制备的 2,4-二氯-5-甲基-6-乙基嘧啶 (4.9g, 27.7mmol) 作为起始原料, 制得 5.0g 标题化合物 (收率: 66%)。

步骤 2: 5-甲基-6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶  
盐酸盐

在将 4-氟-2-甲基苯胺 (0.5ml, 3.6mmol) 加至 5-甲基-6-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (0.7g, 2.4mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml)

的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.53g 标题化合物。

收率: 53.5%

M. P.: 192-194 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.25 (t, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.68 (q, 2H), 2.88 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.15 (m, 6H), 7.70 (m, 1H), 9.80 (s, 1H)

实施例 45: 合成 5-甲基-6-乙基-2-(4-氟苯胺基)-4-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶 盐酸盐

在将 4-氟苯胺 (0.45ml, 3.6mmol) 加至 5-甲基-6-乙基-4-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (0.7g, 2.4mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.50g 标题化合物。

收率: 52.2%

M. P.: 235-238 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.42 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.76 (q, 2H), 3.04 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.95-7.35 (m, 6H), 7.55 (m, 2H), 10.50 (s, 1H), 13.80 (bd, 1H)

实施例 46: 合成 5-甲基-6-乙基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶 盐酸盐

在将 N-甲基苯胺 (0.40ml, 3.6mmol) 加至 5-甲基-6-乙基-4-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (0.7g, 2.4mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.50g 标题化合物。

收率: 52.7%

M. P.: 75-80 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.32 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.05-7.70 (m, 7H)

实施例 47: 合成 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基) 环戊二烯并 [d] 嘧啶 盐酸盐

步骤 1：4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯环戊二烯并(d)嘧啶

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法，不同之处在于：使用 1,2,3,4-四氢异喹啉 (0.5ml, 4mmol) 和在实施例 29 之步骤 3 中制备的 2,4-二氯环戊二烯并(d)嘧啶 (0.79g, 4mmol) 作为起始原料，制得 0.58g 标题化合物 (收率 51%)。

步骤 2：2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并(d)嘧啶  
盐酸盐

在将 4-氟-2-甲基苯胺 (0.25ml, 2.20mmol) 加至 4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯环戊二烯并(d)嘧啶 (0.58g, 2.0mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后，按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.34g 标题化合物。

收率：41.4%

M. P.: 170-174 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.06 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.90 (m, 4H), 3.12 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.11-7.21 (m, 6H), 9.78 (s, 1H), 13.25 (bd, 1H)

实施例 48：合成 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐酸盐

步骤 1：4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法，不同之处在于：使用 1,2,3,4-四氢异喹啉 (2.8ml, 22mmol)，三乙胺 (3.4ml, 24mmol)，N,N-二甲基甲酰胺 (10ml) 和在实施例 32 之步骤 2 中制备的 2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹啉 (4.0g, 20mmol) 作为起始原料，制得 4.7g 标题化合物 (收率: 78.4%)。

步骤 2：2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉  
盐酸盐

在将 4-氟-2-甲基苯胺 (0.75ml, 6.6mmol) 加至 4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-

基)-2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉(0.90g, 3.0mmol)与二甲基甲酰胺(5ml)的混合溶液中后,按与实施例1之步骤2相同的方法得到0.36g标题化合物。

收率: 28%

M. P.: 191-193 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.62-1.80 (bd, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.65 (bd, 4H), 2.88 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.18 (m, 6H), 7.67 (m, 1H), 9.72 (s, 1H), 13.40 (bd, 1H)

实施例 49: 合成 2-(4-氟苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐酸盐

在将 4-氟苯胺(0.60ml, 6.3mmol)加至 4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉(0.90g, 3.0mmol)与二甲基甲酰胺(5ml)的混合溶液中后,按与实施例1之步骤2相同的方法得到0.62g标题化合物。

收率: 50%

M. P.: 215-218 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.62-1.74 (bd, 4H), 2.68 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.19-7.41 (m, 6H), 7.57 (m, 2H), 10.42 (s, 1H), 11.40 (bd, 1H)

实施例 50: 合成 2-(N-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐酸盐

在将 N-甲基苯胺(0.70ml, 6.3mmol)加至 4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉(0.90g, 3.0mmol)与二甲基甲酰胺(5ml)的混合溶液中后,按与实施例1之步骤2相同的方法得到0.48g标题化合物。

收率: 39%

M. P.: 164-167 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.59-1.74 (bd, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.78 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.19-7.17 (m, 4H), 7.38-7.50 (m, 5H), 12.18 (bd, 1H)

实施例 51: 合成 2-(2-甲基苯胺基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉

### 啉盐酸盐

在将 2 - 甲基苯胺 ( 0.30ml, 2.7mmol ) 加至 4-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基) - 2 - 氯-5, 6, 7, 8-四氢喹啉 ( 0.75g, 2.5mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 5ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.50g 标题化合物。

收率: 49%

M. P.: 173-175 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.63-1.77 (bd, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.65 (m, 4H), 2.88 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.09-7.32 (m, 7H), 7.72 (m, 1H), 9.67 (s, 1H), 13.43 (bd, 1H)

### 实施例 52 : 合成 6-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(7-甲基-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并 {2, 3-c} 吡啶-6-基) 嘧啶盐酸盐

步骤 1: 6-甲基-4-(7-甲基-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并 {2, 3-c} 吡啶-6-基) -2-氯-嘧啶

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法, 不同之处在于: 使用 2, 4-二氯-6-甲基嘧啶 ( 3.1g, 19mmol ) 和在制备 1 中制备的 7-甲基-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并 {2, 3-c} 吡啶 ( 2.9g, 19mmol ) 作为起始原料, 制得 2.2g 标题化合物 ( 收率 41 % ) 。

步骤 2 : 6-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(7-甲基-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并 {2, 3-c} 吡啶-6-基) 嘧啶盐酸盐

在将 4 - 氟-2 - 甲基苯胺 ( 0.5ml, 4.6mmol ) 加至 6-甲基-4-(7-甲基-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并 {2, 3-c} 吡啶-6-基) -2-氯-嘧啶 ( 0.70g, 2.5mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 10ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.45g 标题化合物。

收率: 44.4%

M. P.: 120-121 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.54 (dd, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.30 (mm, 1H), 4.45 (dd, 1H), 5.48 (qq, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.50 (m, 1H), 9.80 (s, 1H), 14.20 (bs, 1H)



实施例 53：合成 6-甲基-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-2-(4-氟苯胺基)嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 (0.4ml, 3.7mmol) 加至 6-甲基-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-2-氯-嘧啶 (0.70g, 2.5mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.7g 标题化合物。

收率: 71.6%

M. P.: 210-212 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.80 (dd, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 4.60 (dd, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.08 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.08 (t, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 10.40 (s, 1H), 13.80 (bs, 1H)

实施例 54：合成 6-甲基-2-(N-甲基苯胺基)-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐

在将 N-甲基苯胺 (0.45ml, 4.05mmol) 加至 6-甲基-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-2-氯-嘧啶 (0.75g, 2.7mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.52g 标题化合物。

收率: 49.7%

M. P.: 175-178 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38 (dd, 3H), 2.50 (bs, 3H), 2.68-3.05 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.27 (dd, 1H), 5.30 (qq, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.10-7.35 (m, 4H), 7.38-7.55 (m, 2H), 13.50 (bs, 1H)

实施例 55：合成 5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐

步骤 1: 5,6-二甲基-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-2-氯-嘧啶

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法, 不同之处在于: 使用 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml), 在实施例 12 之步骤 1 中制得的 5,6-二甲基-2,4-二氯嘧啶 (2.8g, 16mmol)

和在制备 2 中制备的 7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶(2.7g, 17.6mmol)作为起始原料,制得 1.85g 标题化合物(收率 39.4%)。

步骤 2: 5,6-二甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐

在将 4-氟-2-甲基苯胺(0.5ml, 4.6mmol)加至 5,6-二甲基-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-2-氯-嘧啶(0.68g, 2.3mmol)与二甲基甲酰胺(5ml)的混合溶液中后,按与实施例 1 之步骤 2 相同的方法得到 0.12g 标题化合物。

收率: 12.4%

M.P.: >240 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.60 (d, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.72 (bd, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 5.58 (q, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 9.55 (s, 1H), 14.36 (s, 1H)

实施例 56: 合成 5-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-6-乙基嘧啶盐酸盐

步骤 1: 5-甲基-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-6-乙基-2-氯-嘧啶

按与实施例 1 之步骤 1 相同的方法,不同之处在于:使用三乙胺(2.2ml), N,N-二甲基甲酰胺(20ml),在制备 4 中制得的 2,4-二氯-5-甲基-6-乙基嘧啶(2.7g, 14.1mmol)和在制备 1 中制备的 7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶(2.4g, 15.7mmol)作为起始原料,制得 2.23g 标题化合物(收率 51.3%)。

步骤 2: 5-甲基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-6-乙基嘧啶盐酸盐

在将 4-氟-2-甲基苯胺(0.51ml, 4.59mmol)加至 5-甲基-4-(7-甲基-4,5,6,7-

四氢噻吩并{2,3-c}吡啶-6-基)-6-乙基-2-氯-嘧(0.74g, 2.4mmol)与二甲基甲酰胺(5ml)的混合溶液中后,按与实施例1之步骤2相同的方法得到0.15g标题化合物。

收率: 14.4%

M. P.: 178-180 °C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$  + TFA):  $\delta$  1.07 (t, 3H), 1.75 (d, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.61 (q, 2H), 3.34 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.83-7.20 (m, 3H), 7.50 (d, 1H)

### 实施例 57: 合成 6-甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

#### 步骤 1: 6-甲基-2-氯-4-羟基嘧啶

将 1N 氢氧化钠溶液(420ml)加入至 6-甲基-2,4-二氯嘧啶(25g, 0.153mol)在四氢呋喃(170ml)的混合溶液中,然后在室温下搅拌 48 小时。反应混合物用乙醚洗涤,以除去杂质,用盐酸酸化,然后用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到 13.5g 标题化合物(收率 66.7%)。

#### 步骤 2: 6-甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基嘧啶

在 120 °C 下将在上述步骤 1 中制得的 6-甲基-2-氯-4-羟基嘧啶(6g, 37.5mmol), 1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(11.6g, 78.8mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(30ml)的混合溶液搅拌 2 小时,然后冷却成固态。所得固体溶解在二氯甲烷和甲醇的混合溶液中,并将没有溶解的物质滤除。用水洗涤滤液残留物多次,用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩,制得 7.1g 标题化合物(收率 74.1%)。

#### 步骤 3: 6-甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶

在 90 °C 下搅拌在上述步骤 2 中制得的 6-甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基嘧啶(7.0g, 27.4mmol), 磷酸氯(30ml)和 N,N-二甲基苯胺(2.3ml)的混合溶液 2 小时,然后冷却。反应混合物加至冰水中,然后用碳酸氢钠碱化,再用乙

醚萃取。乙醚层用无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩，得到 4.5g 标题化合物（收率 60%）。

**步骤 4：6-甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐**

将 2-甲基-4-氟苯胺（1.1ml, 10.2mmol）加至 6-甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶（1.5g, 5.5mmol）与二甲基甲酰胺（10ml）的混合溶液中。反应混合物搅拌 3 小时，冷却至室温。反应混合物用二氯甲烷稀释，然后用水洗涤。分开二氯甲烷层，用氢氧化钠水溶液碱化，用水洗涤，干燥，然后真空浓缩。所得的残留物用硅胶柱色谱析出，得到油状的游离碱形式的标题化合物。将游离碱形式的标题化合物溶解在乙醚中，然后加入盐酸水溶液。将得到的标题化合物过滤并减压干燥，得到 0.9g 标题化合物。

收率：41%

M. P.: 157-160 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.42 (bs, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.90 (bs, 2H), 3.55 (bs, 1H), 4.40 (bs, 1H), 5.60 (bs, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.00-7.30 (m, 6H), 7.40 (bs, 2H), 10.60 (bs, 1H), 12.35 (bs, 1H)

**实施例 58：合成 6-甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐**

在将 4-氟苯胺（0.8ml, 8.4mmol）加至 6-甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶（1.5g, 5.5mmol）与二甲基甲酰胺（10ml）的混合溶液中后，按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 1.1g 标题化合物。

收率：52%

M. P.: 165-167 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.58 (d, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.00 (bs, 2H), 3.60 (bs, 1H), 4.50 (bs, 1H), 5.75 (bs, 1H), 6.38 (bs, 1H), 7.00-7.50 (m, 6H), 7.75 (bs, 2H), 11.20 (bs, 1H), 12.38 (bs, 1H)

实施例 59：合成 6-甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐

步骤 1：6-甲基-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-4-羟基-嘧啶

按与实施例 57 之步骤 2 相同的方法，不同之处在于：使用在实施例 57 之步骤 1 中制得的 6-甲基-2-氯-4-羟基嘧啶 (6g, 37.5mmol) 和在制备 1 中制得的 7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶 (12.07g, 78.75mmol) 作为起始原料，制得 6.9g 标题化合物 (收率 70%)。

步骤 2：6-甲基-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-4-氯嘧啶

按与实施例 57 之步骤 3 相同的方法，不同之处在于：使用在上述步骤 1 中制得的 6-甲基-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-4-羟基-嘧啶 (6.5g, 24.9mmol) 作为起始原料，制得 4.5g 标题化合物 (收率 70%)。

步骤 3：6-甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 (0.38ml, 3.42mmol) 加至 6-甲基-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-4-氯嘧啶 (0.5g, 1.8mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后，按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.35g 标题化合物。

收率：48%

M. P.: 135-137 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (bs, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.70 (bs, 2H), 3.36 (bs, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 6.38 (bs, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.04-7.30 (m, 2H), 7.34-7.50 (m, 2H), 10.58 (bs, 1H), 12.42 (bs, 1H)

实施例 60：合成 6-甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 ( 0.26ml, 2.74mmol ) 加至 6-甲基-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-4-氯嘧啶 ( 0.5g, 1.8mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 10ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.30g 标题化合物。

收率: 42.6%

M. P.: 245-247 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.58 (d, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.30 (t, 3H), 7.42 (d, 2H), 7.70 (m, 2H)

### 实施例 61: 合成 6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

#### 步骤 1: 6-乙基-2-氯-4-羟基嘧啶

按与实施例 57 之步骤 1 相同的方法, 不同之处在于: 使用在制备 2 中制得的 6-乙基-2,4-二氯嘧啶 (27.08g, 0.153mmol) 作为起始原料, 制得 14.6g 标题化合物 (收率 66.7%)。

#### 步骤 2: 6-乙基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基嘧啶

按与实施例 57 之步骤 2 相同的方法, 不同之处在于: 使用在上述步骤 1 中制得的 6-乙基-2-氯-4-羟基嘧啶 (7.0g, 37.5mmol) 和 1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (11.04g, 75mmol) 作为起始原料, 制得 8.1g 标题化合物 (收率 80%)。

#### 步骤 3: 6-乙基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶

按与实施例 57 之步骤 3 相同的方法, 不同之处在于: 使用在上述步骤 2 中制得的 6-乙基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基嘧啶 (8.0g, 29.7mmol) 作为起始原料, 制得 4.9g 标题化合物 (收率 57.3%)。

#### 步骤 4: 6-乙基-2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 ( 1.1ml, 10.2mmol ) 加至 6-乙基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶 ( 2.0g, 7.0mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 10ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 1.1g 标题化合物。

收率: 38%

M. P.: 123-125 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.16-1.57 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.77-2.94 (m, 4H), 3.50 (bs, 1H), 4.40 (bs, 1H), 5.63 (bs, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.08- 7.52 (m, 7H), 10.61 (s, 1H), 12.27 (s, 1H)

#### 实施例 62: 合成 6-乙基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

步骤 1: 6-乙基-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基嘧啶

按与实施例 57 之步骤 2 相同的方法, 不同之处在于: 使用在实施例 59 之步骤 1 中制得的 6-乙基-2-氯-4-羟基-嘧啶 (7.0g, 37.5mmol) 和 1,2,3,4-四氢异喹啉 ( 9.4ml, 75mmol ) 作为起始原料, 制得 8.1g 标题化合物 ( 收率 84.6 % )。

步骤 2: 6-乙基-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶

按与实施例 57 之步骤 3 相同的方法, 不同之处在于: 使用在上述步骤 1 中制得的 6-乙基-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基-嘧啶 (8.0g, 31.1mmol) 作为起始原料, 制得 4.7g 标题化合物 ( 收率 55 % )。

步骤 3: 6-乙基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 ( 0.35ml, 3.15mmol ) 加至 6-乙基-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶 ( 0.40g, 1.46mmol ) 与二甲基甲酰胺 ( 10ml ) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.51g 标题化合物。

收率: 88%

M. P.: 122-124 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.30 (q, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.74-2.95 (m, 4H), 3.88 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.05-7.55 (m, 7H), 10.62 (s, 1H), 12.30 (bs, 1H)

实施例 63: 合成 6-乙基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 (0.30ml, 3.17mmol) 加至 6-乙基-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶 (0.40g, 1.46mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.44g 标题化合物。

收率: 78%

M. P.: 124-126 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (q, 3H), 2.70-2.95 (m, 4H), 4.05 (bs, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.35-6.80 (t, 2H), 7.04-7.14 (m, 4H), 7.66-7.75 (dd, 2H), 11.05 (s, 1H), 12.06 (bs, 1H)

实施例 64: 合成 6-乙基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 N-甲基氟苯胺 (0.10ml, 9.22mmol) 加至 6-乙基-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶 (1.20g, 4.38mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.22g 标题化合物。

收率: 13%

M. P.: 130-132 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.15 (t, 3H), 2.97-3.15 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 4.38 (bs, 2H), 5.10 (bs, 2H), 5.50 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 6H), 7.50-7.60 (m, 3H), 13.40 (bs, 1H)

实施例 65: 合成 5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

步骤 1: 5,6-二甲基-2,4-二氯嘧啶

将 5,6-二甲基-2,4-二氯嘧啶 (72g, 0.51mmol), 磷酰氯 (250ml) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (41ml) 的混合溶液加热回流 3 小时, 然后冷却至室温。反应混合物加至冰



水中，将所得固体过滤，并用二氯甲烷重结晶，得到 58.5g 的标题化合物（收率 64.7 %）。

步骤 2：5,6-二甲基-2-氯-4-羟基嘧啶

按与实施例 57 之步骤 1 相同的方法，不同之处在于：使用在上述步骤 1 中制得的 5,6-二甲基-2,4-二氯嘧啶 (50.0g, 0.28mmol) 作为起始原料，制得 24.4g 标题化合物（收率 55 %）。

步骤 3：5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基嘧啶

按与实施例 57 之步骤 2 相同的方法，不同之处在于：使用在上述步骤 2 中制得的 5,6-二甲基-2-氯-4-羟基嘧啶 (6.0g, 37.8mmol) 作为起始原料，制得 7.6g 标题化合物（收率：75 %）。

步骤 4：5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶

按与实施例 57 之步骤 3 相同的方法，不同之处在于：使用在上述步骤 3 中制得的 5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基嘧啶 (7.0g, 26mmol) 作为起始原料，制得 3.9g 标题化合物（收率：52 %）。

步骤 5：5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 (0.7ml, 6.3mmol) 加至 5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶 (0.8g, 3.0mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后，按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.9g 标题化合物。

收率：72.6%

M. P.: 208-211 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.28 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.80 (bd, 2H), 3.42 (bd, 1H), 4.34 (bd, 1H), 5.44 (bd, 1H), 7.02 (bd, 1H), 7.24 (m, 6H), 9.65 (s, 1H), 12.30 (s, 1H)

实施例 66：合成 (R)-5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

步骤 1：(R)-5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基嘧啶

按与实施例 57 之步骤 2 相同的方法,不同之处在于:使用在实施例 60 中制得的 5,6-二甲基-2-氯-4-羟基嘧啶 (6.0g, 37.8mmol) 和 (R)-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (11.7g, 79.5mmol) 作为起始原料, 制得 7.0g 标题化合物 (收率 68.8%)。

步骤 2：(R)-5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶

按与实施例 57 之步骤 3 相同的方法,不同之处在于:使用在上述步骤 1 中制得的 (R)-5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基嘧啶 (7.0g, 26mmol) 作为起始原料, 制得 3.2g 标题化合物 (收率: 42.8%)。

步骤 3：(R)-5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 (0.82ml, 7.35mmol) 加至在上述步骤 2 中制得的 (R)-5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶 (1.0g, 3.5mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后,按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 1.2g 标题化合物。

收率: 83%

M. P.: 207-209 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.28 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.80 (bd, 2H), 3.42 (bd, 1H), 4.34 (bd, 1H), 5.44 (bd, 1H), 7.02 (bd, 1H), 7.24 (m, 6H), 9.65 (s, 1H), 12.30 (s, 1H)

实施例 67：合成 (S)-5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

步骤 1: (S)-5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基嘧啶

按与实施例 57 之步骤 2 相同的方法,不同之处在于:使用在实施例 60 中制得的 5,6-二甲基-2-氯-4-羟基嘧啶 (6.0g, 37.8mmol) 和 (S)-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (11.7g, 79.5mmol) 作为起始原料,制得 6.6g 标题化合物 (收率 64.8%)。

步骤 2: (S)-5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶

按与实施例 57 之步骤 3 相同的方法,不同之处在于:使用在上述步骤 1 中制得的 (S)-5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基嘧啶 (7.0g, 26mmol) 作为起始原料,制得 3.5g 标题化合物 (收率 46.8%)。

步骤 3: (S)-5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 (0.82ml, 7.35mmol) 加至在上述步骤 2 中制得的 (S)-5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶 (1.0g, 3.5mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后,按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 1.0g 标题化合物。

收率: 69.2%

M. P.: 208-210 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.28 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.80 (bd, 2H), 3.42 (bd, 1H), 4.34 (bd, 1H), 5.44 (bd, 1H), 7.02 (bd, 1H), 7.24 (m, 6H), 9.65 (s, 1H), 12.30 (s, 1H)

实施例 68: 合成 5,6-二甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 (0.6ml, 6.3mmol) 加至 5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶 (0.85g, 3.0mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后,按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.62g 标题化合物。

收率: 52%

M. P.: 246-250 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.40 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.88 (bd, 2H), 3.42 (bd, 1H), 4.42 (bd, 1H), 5.62 (bd, 1H), 7.18 (m, 4H), 7.30 (t, 2H), 7.63 (q, 2H), 9.70 (s, 1H), 12.30 (s, 1H)

实施例 69: 合成 (R)-5,6-二甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 (0.6ml, 6.3mmol) 加至在实施例 61 之步骤 2 中制得的 (R)-5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶 (0.85g, 3.0mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.50g 标题化合物。

收率: 41.8%

M. P.: 245-248 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.40 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.88 (bd, 2H), 3.42 (bd, 1H), 4.42 (bd, 1H), 5.62 (bd, 1H), 7.18 (m, 4H), 7.30 (t, 2H), 7.63 (q, 2H), 9.70 (s, 1H), 12.30 (s, 1H)

实施例 70: 合成 (S)-5,6-二甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 (0.6ml, 6.3mmol) 加至在实施例 62 之步骤 2 中制得的 (S)-5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶 (0.85g, 3.0mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.55g 标题化合物。

收率: 46%

M. P.: 245-247 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.40 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.88 (bd, 2H), 3.42 (bd, 1H), 4.42 (bd, 1H), 5.62 (bd, 1H), 7.18 (m, 4H), 7.30 (t, 2H), 7.63 (q, 2H), 9.70 (s, 1H),

实施例 71：合成 5,6-二甲基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 N-甲基苯胺 (0.6ml, 5mmol) 加至 5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶 (0.7g, 2.4mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.45g 标题化合物。

收率: 47%

M. P.: 91-95 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.32 (d, 3H), 1.64 (d, 3H), 1.90 (bd, 1H), 2.72 (s, 3H), 3.02 (bd, 1H), 3.25 (bd, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.70 (bd, 1H), 5.05 (bs, 1H), 5.78 (bs, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.42 (m, 3H), 13.44 (s, 1H)

实施例 72：合成 (R)-5,6-二甲基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 N-甲基苯胺 (0.6ml, 5mmol) 加至在实施例 61 之步骤 2 中制得的 (R)-5,6-二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (0.7g, 2.4mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.50g 标题化合物。

收率: 52.7%

M. P.: 90-93 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.32 (d, 3H), 1.64 (d, 3H), 1.90 (bd, 1H), 2.72 (s, 3H), 3.02 (bd, 1H), 3.25 (bd, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.70 (bd, 1H), 5.05 (bs, 1H), 5.78 (bs, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.42 (m, 3H), 13.44 (s, 1H)

实施例 73：合成 (S)-5,6-二甲基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 N-甲基苯胺 (0.6ml, 5mmol) 加至在实施例 62 之步骤 2 中制得的 (S)-5,6-

二甲基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氯嘧啶 (0.7g, 2.4mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.42g 标题化合物。

收率: 44.4%

M. P.: 91-94 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.32 (d, 3H), 1.64 (d, 3H), 1.90 (bd, 1H), 2.72 (s, 3H), 3.02 (bd, 1H), 3.25 (bd, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.70 (bd, 1H), 5.05 (bs, 1H), 5.78 (bs, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.42 (m, 3H), 13.44 (s, 1H)

#### 实施例 74: 合成 5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

步骤 1: 5,6-二甲基-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基嘧啶

按与实施例 57 之步骤 2 相同的方法, 不同之处在于: 使用在实施例 65 之步骤 2 中制得的 5,6-二甲基-2-氯-4-羟基嘧啶 (6.0g, 37.8mmol) 和 1,2,3,4-四氢异喹啉 (10ml, 79.9mmol) 作为起始原料, 制得 7.8g 标题化合物 (收率 81%)。

步骤 2: 5,6-二甲基-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯-嘧啶

按与实施例 57 之步骤 3 相同的方法, 不同之处在于: 使用在上述步骤 1 中制得的 5,6-二甲基-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基嘧啶 (7.0g, 26mmol) 作为起始原料, 制得 4.1g 标题化合物 (收率 57.6%)。

步骤 3: 5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 (0.3ml, 2.7mmol) 加至 5,6-二甲基-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯-嘧啶 (0.3g, 1.0mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.12g 标题化合物。

收率: 30%

M. P.: 117-120 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.13 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.00 (bd, 1H), 7.09-7.34 (m, 6H), 9.16 (s, 1H), 12.35 (s, 1H)

实施例 75: 合成 5,6-二甲基-4-(4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 (0.24ml, 2.5mmol) 加至 5,6-二甲基-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯-嘧啶 (0.33g, 1.2mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.31g 标题化合物。

收率: 67%

M. P.: 128-130 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.13 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.18-7.34 (m, 6H), 7.63 (m, 2H), 9.71 (s, 1H), 12.20 (bd, 1H)

实施例 76: 合成 5,6-二甲基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基) 嘧啶盐酸盐

在将 N-甲基苯胺 (0.5ml, 4.2mmol) 加至 5,6-二甲基-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯-嘧啶 (0.6g, 2.0mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.28g 标题化合物。

收率: 57%

M. P.: 209-211 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.24 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 3.52 (s, 3H), 4.07 (t, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.24-7.45 (m, 9H), 12.65 (bd, 1H)

实施例 77: 合成 5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基) 嘧啶盐酸盐

步骤 1: 5,6-二甲基-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-2-羟基嘧啶

按与实施例 57 之步骤 2 相同的方法, 不同之处在于: 使用在实施例 65 之步骤 2 中制得的 5,6-二甲基-2-氯-4-羟基嘧啶 (6.0g, 37.8mmol) 和在制备 1 中制得的 7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶 (12.2g, 79.6mmol) 作为起始原料, 制得 6.5g 标题化合物 (收率 62.4%)。

步骤 2: 5,6-二甲基-4-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-2-氯嘧啶

按与实施例 57 之步骤 3 相同的方法, 不同之处在于: 使用在上述步骤 1 中制得的 5,6-二甲基-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-4-羟基嘧啶 (6.0g, 21.8mmol) 作为起始原料, 制得 3.5g 标题化合物 (收率 54.6%)。

步骤 3: 5,6-二甲基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 (0.3ml, 3mmol) 加至 5,6-二甲基-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-4-氯嘧啶 (0.4g, 1.4mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.14g 标题化合物。

收率: 24%

M. P.: 134-137 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.35 (d, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.65 (bd, 2H), 3.56 (bd, 1H), 4.54 (m, 1H), 5.56 (bd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.15-7.38 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 9.72 (s, 1H), 12.44 (bd, 1H)

实施例 78: 合成 5,6-二甲基-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-4-(4-氟苯胺基)嘧啶盐酸盐

在将 4-氟苯胺 (0.3ml, 3mmol) 加至 5,6-二甲基-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-4-氯嘧啶 (0.4g, 1.4mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.15g 标题化合物。

收率: 26.5%

M. P.: 141-145 °C



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.42 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.70 (bd, 2H), 3.38 (m, 1H), 4.65 (bd, 1H), 5.75 (bd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 9.80 (s, 1H), 12.62 (bd, 1H)

实施例 79 : 合成 5,6-二甲基-4-(N-甲基苯胺基)-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)嘧啶盐酸盐

在将 N-甲基苯胺 (0.5ml, 4mmol) 加至 5,6-二甲基-2-(7-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并(2,3-c)吡啶-6-基)-4-氯嘧啶 (0.64g, 2mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.16g 标题化合物。

收率: 20%

M. P.: 117-120 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.32 (d, 3H), 1.65 (d, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.78 (bd, 1H), 3.20 (bd, 1H), 3.51 (bd, 1H), 3.56 (s, 3H), 5.36 (bd, 1H), 6.03 (bd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.88 (m, 3H), 7.37-7.48 (m, 3H), 14.52 (s, 1H)

实施例 80 : 合成 5-甲基-6-乙基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

步骤 1: 5-甲基-6-乙基-2-氯-4-羟基嘧啶

按与实施例 57 之步骤 1 相同的方法, 不同之处在于: 使用在制备 4 中制得的 2,4-二氯-5-甲基-6-乙基嘧啶 (2.7g, 14.1mmol) 作为起始原料, 制得 1.8g 标题化合物 (收率 72%)。

步骤 2: 5-甲基-6-乙基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基嘧啶

按与实施例 57 之步骤 2 相同的方法, 不同之处在于: 使用在上述步骤 1 中制得的 5-甲基-6-乙基-2-氯-4-羟基嘧啶 (1.8g, 10.1mmol) 作为起始原料, 制得 2.4g 标题化合物 (收率 84%)。

步骤 3：5-甲基-6-乙基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶

按与实施例 57 之步骤 3 相同的方法，不同之处在于：使用在上述步骤 2 中制得的 5-甲基-6-乙基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基嘧啶 (2.4g, 8.5mmol) 作为起始原料，制得 1.6g 标题化合物 (收率 62.4%)。

步骤 4：5-甲基-6-乙基-4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺 (0.42ml, 3.8mmol) 加至 5-甲基-6-乙基-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯嘧啶 (0.6g, 2.0mmol) 与二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合溶液中后，按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.35g 标题化合物。

收率：41%

M. P.: 270-272 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.22 (d, 3H), 1.35 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 5.38 (bs, 1H), 7.00-7.40 (m, 7H)

实施例 81：合成 4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并 (d) 嘧啶盐酸盐

步骤 1：2-氯-4-羟基环戊二烯并 (d) 嘧啶

按与实施例 57 之步骤 1 相同的方法，不同之处在于：使用在实施例 29 之步骤 3 中制得的 2,4-二氯环戊二烯并 (d) 嘧啶 (2.7g, 14.3mmol) 作为起始原料，制得 1.7g 标题化合物 (收率 69.7%)。

步骤 2：2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-羟基环戊二烯并 (d) 嘧啶

按与实施例 57 之步骤 2 相同的方法，不同之处在于：使用在上述步骤 1 中制得的 2-氯-4-羟基环戊二烯并 (d) 嘧啶 (1.7g, 10.0mmol) 作为起始原料，制得 2.2g 标题化合物 (收率 78.2%)。

步骤 3: 2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯环戊二烯并(d)嘧啶

按与实施例 57 之步骤 3 相同的方法, 不同之处在于: 使用在上述步骤 2 中制得的 2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-羟基环戊二烯并(d)嘧啶(2.2g, 7.8mmol)作为起始原料, 制得 1.5g 标题化合物(收率 64%)。

步骤 4: 4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)环戊二烯并(d)嘧啶盐酸盐

在将 2-甲基-4-氟苯胺(0.46ml, 4.2mmol)加至 2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯环戊二烯并(d)嘧啶(0.6g, 2.0mmol)与二甲基甲酰胺(10ml)的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.10g 标题化合物。

收率: 12%

M.P.: 165-168 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40 (m, 2H), 1.62 (d, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.62-2.98 (bd, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.70 (bd, 1H), 4.73 (bs, 1H), 5.32 (bs, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.20 (m, 5H), 14.02 (bd, 1H)

实施例 82: 合成 2-(2-甲基-4-氟苯胺基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐酸盐

步骤 1: 2-氯-4-羟基-5,6,7,8-四氢喹啉

按与实施例 57 之步骤 1 相同的方法, 不同之处在于: 使用在实施例 32 之步骤 2 中制得的 2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹啉(6.4g, 31.6mmol)作为起始原料, 制得 4.2g 标题化合物(收率 72%)。

步骤 2: 2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基-5,6,7,8-四氢喹啉

按与实施例 57 之步骤 2 相同的方法, 不同之处在于: 使用在上述步骤 1 中制得的 2-氯-4-羟基-5,6,7,8-四氢喹啉(2.0g, 10.8mmol)和 1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(3.3g, 22.4mmol)作为起始原料, 制得 1.1g 标题化合物(收率 34.5%)。

步骤 3：2-(1-甲基 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯-5, 6, 7, 8-四氢喹啉

按与实施例 57 之步骤 3 相同的方法，不同之处在于：使用在上述步骤 2 中制得的 2-(1-甲基 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉 (1.1g, 3.7mmol) 作为起始原料，制得 0.7g 标题化合物 (收率 60.3%)。

步骤 4：4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉盐酸盐

在将 4-氟-2-甲基苯胺 (0.3ml, 2.7mmol) 加至 2-(1-甲基 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯-5, 6, 7, 8-四氢喹啉 (0.35g, 1.1mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后，按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.15g 标题化合物。

收率：31%

M. P.: 181-184 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.32 (d, 3H), 1.80 (bd, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.85 (bd, 4H), 3.40 (bd, 1H), 3.65 (bd, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.40 (bd, 1H), 7.05-7.38 (m, 7H), 9.62 (s, 1H), 12.20 (s, 1H)

实施例 83：合成 4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉盐酸盐。

步骤 1：2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉

按与实施例 57 之步骤 2 相同的方法，不同之处在于：使用在实施例 82 之步骤 1 中制得的 2-氯-4-羟基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉 (2.0g, 10.8mmol) 和 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (2.8g, 22.4mmol) 作为起始原料，制得 0.8g 标题化合物 (收率 26.3%)。

步骤 2：2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯-5, 6, 7, 8-四氢喹啉

按与实施例 57 之步骤 3 相同的方法，不同之处在于：使用在上述步骤 1 中制得的 2-(1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-基)-4-羟基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉 (0.8g, 2.8mmol) 作为起

始原料, 制得 0.6g 标题化合物 (收率 71.5%)。

步骤 3: 4-(2-甲基-4-氟苯胺基)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉盐酸盐

在将 4-氟-2-甲基苯胺 (0.3ml, 2.7mmol) 加至 2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-4-氯-5,6,7,8-四氢喹啉 (0.3g, 1.0mmol) 与二甲基甲酰胺 (5ml) 的混合溶液中后, 按与实施例 57 之步骤 4 相同的方法得到 0.20g 标题化合物。

收率: 47.1%

M. P.: 150-152 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.76 (bd, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.81 (bd, 4H), 3.46 (bd, 2H), 3.77 (bd, 2H), 4.74 (s, 1H), 7.02-7.33 (m, 7H), 9.59 (s, 1H), 12.40 (bd, 1H)

试验 1: 对质子泵 (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATP 酶) 活性的抑制作用

用与 W094/14795 之实验 1-1 相同的方法准备质子泵酶源。再者, 用与 W094/14795 之实验 1-2 相同的方法测定质子泵活性的抑制功效。

也就是说, 以 Mg<sup>2+</sup>刺激的质子泵活性用作阴性对照组, 而以 Mg<sup>2+</sup>和 K<sup>+</sup>刺激的活性作为阳性对照组。对照化合物是 omeprazole。

试管分成 4 组: 组 1 是阴性对照组 (n=3), 组 2 是阳性对照组 (n=3), 组 3 (n=5 X 2) 给以本发明的化合物, 而组 4 (n=5 X 2) 给以对照化合物。

通过分别使用在实施例中制备的化合物和 omeprazole, 来测定组和组 4 对质子泵活性的抑制作用。上述的化合物以 5 种不同的浓度溶解在二甲基亚砷中。

在组 1, 2, 3 和 4 中加入溶解在 40m MTris-HCl 缓冲液 (pH6.0) 中的氯化镁 (40mM) 10 μl 和 100 μl 的酶源。然后, 除组 1 外, 向其他各组中加入溶解于 40m MTris-HCl 缓冲液 (pH6.0) 中氯化钾 (50mM) 50 μl 和氯化铵 (6mM) μl。

在组 1 和 2 中各加入 10 μl 的二甲基亚砷; 在组 3 中加入 10 μl 不同的溶液, 它们是在实施例中制备的化合物以 5 种不同的浓度溶解于二甲基亚砷中 (n=5 X 2)。在组 4 中加入 10 μl 通过将 omeprazole 以种不同的浓度 (37.7, 21.4, 12.3, 7.0 和 4.0μM) 溶解于二甲基亚砷中而形成的溶液 (n=5 X 2)。加入 40mM Tris-HCl 缓冲液

(pH=6.0), 使总体积达到 400  $\mu$ l。

然后, 将各组的试管置于 37  $^{\circ}$ C 下 30 分钟, 用以预培养。加入 100  $\mu$ l ATP 溶液 (6.6mM), 直至反应体积变为 500  $\mu$ l。反应在 37  $^{\circ}$ C 下进行 30 分钟之后, 加入 25% 三氯乙酸以终止酶反应。用自动分析仪 (Express 550, Corning) 测定释放的无机磷酸盐。

组 1 和组 2 之间的差异仅表现在以 K<sup>+</sup> 激活的质子泵活性。用 Litchfield-wilcoxon 等式 (见, J. pharmacol. Exp. Ther., 96, 99(1949)) 计算出组 3 和组 4 的抑制百分数。在表 1 中, 可抑制 50% 质子泵活性的试验化合物的浓度以 IC<sub>50</sub> 表示。

表1

试验化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)		效价比
	试验化合物	Omeprazole	
实施例 1	5.4	5.8	1.08
实施例 2	0.9	7.3	7.82
实施例 3	3.5	7.3	2.11
实施例 5	1.3	6.4	4.91
实施例 6	4.3	6.4	4.91
实施例 8	~12.5	7.7	~0.60
实施例 9	~10.0	11.2	~1.12
实施例 10	10.6	7.3	0.69
实施例 12	0.6	5.8	9.83
实施例 13	0.5	5.8	10.70
实施例 14	0.7	5.8	8.70
实施例 15	1.6	5.8	3.69
实施例 16	1.5	5.8	3.80
实施例 17	1.8	5.8	3.20
实施例 18	4.2	11.4	2.69
实施例 19	3.9	11.4	2.92
实施例 20	4.4	11.4	2.59
实施例 21	1.5	10.9	7.33
实施例 22	1.4	10.9	7.26
实施例 23	2.0	10.9	5.45
实施例 24	0.6	10.9	19.33
实施例 25	1.4	11.1	8.10
实施例 26	0.8	12.6	15.62
实施例 27	2.1	12.9	6.26
实施例 28	>15.0	14.2	<0.95

表1(续)

试验化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)		效价比
	试验化合物	Omeprazole	
实施例 29	0.4	6.4	17.49
实施例 30	~8.4	14.2	~1.69
实施例 31	~15.0	7.1	~0.51
实施例 32	1.2	10.1	8.40
实施例 34	1.0	10.1	4.02
实施例 35	2.5	10.1	4.02
实施例 37	0.7	7.1	9.85
实施例 38	2.2	7.1	3.24
实施例 39	>15.0	14.2	<0.95
实施例 40	0.7	6.4	9.17
实施例 41	0.6	10.1	18.10
实施例 42	1.5	7.3	4.95
实施例 43	0.5	7.1	14.44
实施例 44	~11.3	12.2	~1.08
实施例 45	3.1	12.90	4.12
实施例 46	~19.2	12.20	~0.60
实施例 47	~5.0	7.70	~1.54
实施例 48	~5.5	10.80	~1.97
实施例 49	~10.8	12.20	~1.13
实施例 50	~16.9	12.20	~0.70
实施例 51	1.1	8.00	7.05
实施例 52	0.5	11.40	21.11
实施例 53	2.1	11.40	5.38
实施例 54	20.6	10.10	0.49
实施例 55	2.1	10.10	4.80

表1(续)

试验化合物	IC50 ( $\mu\text{M}$ )		效价比
	试验化合物	Omeprazole	
实施例 57	3.3	11.5	3.50
实施例 58	>25.0	11.3	<0.45
实施例 59	~12.5	7.7	~0.60
实施例 60	~15.0	7.7	~0.51
实施例 61	~12.5	7.7	~0.60
实施例 62	>20.0	14.2	<0.71
实施例 63	~12.0	14.2	~1.18
实施例 64	~10.0	14.2	~1.42
实施例 65	1.0	5.8	6.04
实施例 66	0.9	5.8	6.40
实施例 67	1.3	5.8	4.50
实施例 68	3.1	5.8	1.86
实施例 69	2.9	5.8	2.00
实施例 70	3.5	5.8	1.70
实施例 74	0.5	10.1	22.00
实施例 75	1.2	7.1	5.89
实施例 77	3.6	11.4	3.16
实施例 78	8.5	11.4	1.35
实施例 81	0.4	6.4	15.82
实施例 82	1.1	10.1	9.40
实施例 83	1.4	7.3	5.34



## 试验 2：胃分泌的抑制作用

根据杂志 ( Shay, H., et al., Gastroenterology, 5, 43-61(1945) ) 中披露的方法测定对胃分泌的抑制作用。

将体重为  $200 \pm 10$ g 的雄性 Sprague-Dawley 鼠分成 3 组 (  $n=5$  ), 而且在实验之前禁食 24 小时, 但可进水。用乙醚麻醉, 腹部切口, 然后结扎幽门。作为对照组, 组 1 按  $0.5\text{mg}/200\text{g}$  量十二指肠内给以 30 % 聚乙二醇 400 水溶液。组 2 和组 3 分别十二指肠内给以实施例化合物和 omeprazole, 它们以  $20\text{mg}/\text{kg}$  的浓度悬浮于 30 % 聚乙二醇 400 水溶液中。在封闭腹腔之后, 将鼠放置 5 小时, 然后拉颈处死。取出胃, 以得到胃液。

以  $1000\text{g}$  离心胃液, 以除去沉淀物。测定胃液的量和酸性。由等式 ( I ), ( II ) 和 ( III ) 计算试验化合物的相对体积、相对酸浓度和相对酸输出量, 结果见表 2。

$$\text{相对体积} = \frac{(\text{组 1 的胃液的平均量} - \text{组 2 的胃液的平均量})}{(\text{组 1 的胃液的平均量} - \text{组 3 的胃液的平均量})}$$

$$\text{相对酸浓度} = \frac{(\text{组 1 的平均酸度} - \text{组 2 的平均酸度})}{(\text{组 1 的平均酸度} - \text{组 3 的平均酸度})}$$

$$\text{相对酸输出量} = \frac{(\text{组 1 的酸输出量的总值} - \text{组 2 的酸输出量的总值})}{(\text{组 1 的酸输出量的总值} - \text{组 2 的酸输出量的总值})}$$

表2

化合物	相对体积 (%)	相对浓度 (%)	相对酸输出量
实施例 1	0.12	0.00	0.11
实施例 2	0.92	0.8	0.89
实施例 3	0.76	0.81	0.87
实施例 4	0.99	0.56	0.87
实施例 5	0.59	0.27	0.61
实施例 6	0.64	0.28	0.64
实施例 7	0.51	0.09	0.48
实施例 8	0.43	0.12	0.42
实施例 9	0.4	-0.03	0.3
实施例 10	0.58	0.47	0.55
实施例 11	0.99	0.41	0.82
实施例 12	1.64	0.29	0.75
实施例 13	1.72	0.46	0.81
实施例 14	0.53	0.3	0.72
实施例 15	0.8	1.06	0.99
实施例 16	0.96	1.24	1.13
实施例 17	0.82	0.97	0.89
实施例 18	1.72	1.82	1.39
实施例 19	1.8	1.86	1.43
实施例 20	1.66	1.75	1.28
实施例 21	1.06	0.88	0.97
实施例 22	0.99	0.80	0.90
实施例 23	0.92	0.78	0.88
实施例 24	1.00	1.03	1.01
实施例 25	1.06	0.80	0.92
实施例 26	0.6	0.53	0.73
实施例 27	0.7	0.61	0.81
实施例 28	0.71	0.44	0.78
实施例 29	0.56	0.31	0.6
实施例 30	0.33	0.2	0.39

表2(续)

化合物	相对体积 (%)	相对浓度 (%)	相对酸输出量
实施例 31	0.83	0.21	0.74
实施例 32	1.03	0.97	0.91
实施例 33	0.93	1.13	0.94
实施例 34	0.99	1	0.99
实施例 35	1.05	0.84	0.94
实施例 36	0.65	0.05	0.41
实施例 37	0.82	0.42	0.82
实施例 38	0.74	0.37	0.74
实施例 39	0.58	0.18	0.56
实施例 40	0.71	0.36	0.74
实施例 41	0.94	1.87	1.12
实施例 42	1.15	1.4	1.15
实施例 43	0.7	0.59	0.82
实施例 44	0.27	0.33	0.41
实施例 45	0.84	0.75	0.89
实施例 46	0.73	0.44	0.74
实施例 47	0.38	0.14	0.38
实施例 48	0.17	0.04	0.16
实施例 49	0.2	0.02	0.16
实施例 50	0.72	0.29	0.66
实施例 51	0.59	0.12	0.59
实施例 52	1.34	0.94	1.12
实施例 53	0.47	1.14	0.55
实施例 54	0.86	0.23	0.75
实施例 55	0.56	0.11	0.51
实施例 56	0.01	0.08	0.08
实施例 57	1.20	0.27	0.61
实施例 58	0.58	0.16	0.35
实施例 59	0.51	0.25	0.56
实施例 60	0.65	0.28	0.65
实施例 61	0.32	0.22	0.40
实施例 62	0.61	0.31	0.67
实施例 63	0.69	0.33	0.72
实施例 64	0.34	0.26	0.40
实施例 65	1.43	0.35	0.71
实施例 66	1.49	0.47	0.85
实施例 67	1.36	0.31	0.62
实施例 68	1.52	0.23	0.67
实施例 69	1.61	0.39	0.76
实施例 70	1.30	0.22	0.61

表2(续)

化合物	相对体积 (%)	相对浓度 (%)	相对酸输出量
实施例 71	0.25	-0.07	0.16
实施例 72	0.34	0.16	0.25
实施例 73	0.18	-0.05	0.13
实施例 74	1.22	1.49	1.16
实施例 75	1.30	1.62	1.20
实施例 76	0.28	0.17	0.33
实施例 77	1.48	1.63	1.30
实施例 78	1.06	1.75	1.09
实施例 79	0.54	1.28	0.49
实施例 80	0.32	0.29	0.44
实施例 81	0.56	0.47	0.68
实施例 82	0.69	0.59	0.79
实施例 83	1.19	1.29	1.13

### 试验 3：可逆性试验

用与 W094/14795 之实验 4-1 相同的方法准备胃囊。本发明的化合物对质子泵活性的抑制机制，用所谓的稀释和冲洗 ( Dilution and Washout ) 的方法 ( 见， D. J. Keeling 等人， *Biochemical Pharmacology*, 42(1), 123-130(11991) ) 来测试。

即，将试管分成二组，组 1 和组 2。各组分 4 个小组。在各组的小组 1 和 2 中加入 5mM Pipes/Tris 缓冲液 (PH7.4) 90  $\mu$  l 和 DMSO 10  $\mu$  l。在各组的小组 3 和 4 中加入 5mM Pipes/Tris 缓冲液 (PH7.4) 90  $\mu$  l 和在实施例 43 制备的化合物 (50 $\mu$ M) 10  $\mu$  l。在二个组中，都加入浓度为 100  $\mu$  g 蛋白质/ml 的冻干囊 100  $\mu$  l，然后在 37  $^{\circ}$ C 下预培养 15 分钟。

在组 1 的小组 1 和 3 中加入 2mM MgCl<sub>2</sub>，在组 1 的小组 2 和 4 中加入 2mM MgCl<sub>2</sub> 和 10mM KCl。在组 1 的所有小组中都加入 3mM ATP，直至终体积为 500  $\mu$  l。在培养 30

分钟之后，测定试验化合物对  $H^+/K^+$ -ATP 酶活性的抑制作用。

在进行如上的预培养之后，组 2 的各小组用 50 倍体积的 5mM Pipes/Tris 缓冲液 (PH7.4) 稀释，然后用 Beckman ultracentrifuge (Model L8-80) 离心 60 分钟。弃去上清液，然后用 5mM Pipes/Tris 缓冲液 (PH7.4) 10ml 冲洗。所得小粒用 5mM Pipes/Tris 缓冲液 (PH7.4) 悬浮，直至体积与预培养时的体积相同。

之后，根据对组 1 的处理，组 2 的各小组用 2mM  $MgCl_2$ , 10mM KCl 和 3mM ATP 处理。使组 2 的各小组的终体积为 500  $\mu$  l。在 37  $^{\circ}C$  培养 30 分钟之后，测定对  $H^+/K^+$ -ATP 酶活性的抑制作用。

根据以上方法做进一步测定，不同之处在于使用在实施例 75 中制备的化合物作为试验化合物。在稀释和冲洗之前和之后对  $H^+/K^+$ -ATP 酶活性的抑制作用示于表 3 之中。

表 3

化合物	稀 释 和 冲 洗	
	前	后
实施例 43	62	6
实施例 75	66.6	15

如表 3 所示，实施例 43 和实施例 75 的化合物在稀释和冲洗步骤之前，对酶活性的抑制为 62 % 和 66.6 %，但在稀释和冲洗步骤之后对酶活性的抑制确只有 6 % 和 15 %。这表明本发明的化合物对酶活性的抑制是可逆的。

虽然用具体的实施例对本发明进行了描述，但应意识到，本领域的普通技术人员还是可以作出各种的改进和变化，而它们仍落入后附之权利要求书所限定的本发明范围之内。